

D. SEBASTIÁN CUENCA MIRANDA, Secretario del Consejo de Administración de ZELTIA, S.A., con domicilio social en Vigo, calle Príncipe, número 24, 6º, y NIF A-36000602 (la “**Sociedad**”), en relación con el expediente de verificación por la Comisión Nacional del Mercado de Valores (la “**CNMV**”) del Folleto Continuado de la Sociedad,

CERTIFICA:

Que el contenido del CD enviado a la CNMV, para poner a disposición del mercado y público en general, es copia fiel y coincide exactamente con el Folleto Continuado de la Sociedad registrado en ese mismo organismo con fecha 21 de Junio de 2005.

Y para que así conste ante la CNMV, expido la presente certificación en Madrid, a 21 de junio de dos mil cinco.

EL SECRETARIO

Zeltia, S.A.



FOLLETO INFORMATIVO CONTINUADO

(MODELO RFV)

El presente folleto informativo ha sido Inscrito en los registros oficiales de la Comisión Nacional del Mercado de Valores



ADVERTENCIA DE LA CNMV

De conformidad con el artículo 20.6 del Real Decreto 291/1992, de 27 de marzo sobre emisiones y ofertas públicas de venta de valores, modificado por el Real Decreto 2590/1998, de 7 de diciembre, la CNMV advierte que:

1º La Sociedad enmarca su actividad principal en un sector innovador de crecimiento que comporta factores de riesgo muy importantes que, en supuestos extremos, podrían llegar a comprometer su propia viabilidad.

2º La CNMV considera que los mencionados factores de riesgo requieren que cualquier potenciales inversor valore adecuadamente la naturaleza y actividad de Zeltia.



	ÍNDICE	PÁG.
CAP. 0	CIRCUNSTANCIAS RELEVANTES A CONSIDERAR SOBRE LA SOCIEDAD	2
0.1	CONSIDERACIONES EN TORNO A LAS ACTIVIDADES, SITUACIÓN FINANCIERA Y CIRCUNSTANCIAS MÁS RELEVANTES DE LA SOCIEDAD	2
0.1.1	BREVE RESEÑA DE LA ACTIVIDAD DE LA SOCIEDAD O DE SU GRUPO	2
0.1.2	MENCIÓN DE LOS FACTORES Y DE LOS RIESGOS MÁS SIGNIFICATIVOS Y DE AQUELLAS CIRCUNSTANCIAS CONDICIONANTES QUE ESTÉN AFECTANDO O PUDIERAN AFECTAR A LA GENERACIÓN FUTURA DE BENEFICIOS	2
0.1.2.1	FACTORES DE RIESGO RELATIVOS A LAS ACTIVIDADES DE ZELTIA	3
0.1.2.2	FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL SECTOR BIOTECNOLÓGICO.....	4
0.1.2.3	FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL SECTOR <i>QUÍMICO</i>	11
CAP. I.	PERSONAS QUE ASUMEN LA RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO DEL FOLLETO Y ORGANISMOS SUPERVISORES DEL FOLLETO.....	14
I.1	PERSONAS QUE ASUMEN LA RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL FOLLETO	14
I.1.1	IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS Y DE SUS REPRESENTANTES, QUE ASUMEN LA RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO DEL FOLLETO	14
I.1.2	MENCIÓN SOBRE LA VERACIDAD DE LOS DATOS CONTENIDOS EN EL FOLLETO.....	14
I.2	ORGANISMOS SUPERVISORES	14
I.2.1	MENCIÓN SOBRE LA VERIFICACIÓN E INSCRIPCIÓN DE LA EMISIÓN EN LOS REGISTROS OFICIALES DE LA COMISIÓN NACIONAL DEL MERCADO DE VALORES	14
I.2	MENCIÓN SOBRE LA VERIFICACIÓN O AUDITORÍA DE LOS ESTADOS ECONOMICO-FINANCIEROS Y DE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN EL FOLLETO.....	15
CAP. III	LA SOCIEDAD Y SU CAPITAL.....	17
III.1	IDENTIFICACIÓN Y OBJETO SOCIAL	17
III.1.1	DENOMINACIÓN SOCIAL. CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN FISCAL. DOMICILIO SOCIAL	17
III.1.2	OBJETO SOCIAL	17
III.2	INFORMACIONES LEGALES	17
III.2.1	FECHA Y FORMA DE CONSTITUCIÓN DE LA SOCIEDAD. DATOS DE SU INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO MERCANTIL. DURACIÓN DE LA SOCIEDAD.....	17
III.2.2	FORMA JURÍDICA Y LEGISLACIÓN ESPECIAL APLICABLE	18
III.3	INFORMACIONES SOBRE EL CAPITAL.....	19
III.3.1	IMPORTE NOMINAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y DESEMBOLSADO	19
III.3.2	IMPORTES A LIBERAR.....	19
III.3.3	CLASES Y SERIES DE ACCIONES	20
III.3.4	CUADRO ESQUEMÁTICO DE LA EVOLUCIÓN DEL CAPITAL SOCIAL EN LOS ÚLTIMOS TRES EJERCICIOS.....	20
III.3.5	EXISTENCIAS DE EMPRÉSTITOS DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES, CANJEABLES O CON “WARRANTS”.....	20
III.3.6	TÍTULOS QUE REPRESENTEN LAS VENTAJAS ATRIBUIDAS A FUNDADORES Y PROMOTORES Y BONOS DE DISFRUTE	20
III.3.7	CAPITAL AUTORIZADO	20
III.3.8	CONDICIONES A LAS QUE LOS ESTATUTOS SOMETEN LAS MODIFICACIONES DEL CAPITAL	20
III.4	ADQUISICIÓN DERIVATIVA DE ACCIONES PROPIAS.....	21
III.5	BENEFICIOS Y DIVIDENDOS POR ACCIÓN	23
III.6	GRUPO DE SOCIEDADES.....	24



III.7	RELACIÓN DE SOCIEDADES PARTICIPADAS	24
III.7.1	SOCIEDADES CONSOLIDADAS POR INTEGRACIÓN GLOBAL	25
III.7.2	PARTICIPACIONES DE LAS SOCIEDADES DEL GRUPO ZELTIA QUE NO CONSOLIDAN EN LAS CUENTAS ANUALES	27
III.7.3	SOCIEDADES CONSOLIDADAS POR PUESTA EN EQUIVALENCIA	27
III.8	OPERACIONES SOCIETARIAS SIGNIFICATIVAS LLEVADAS A CABO DURANTE LOS EJERCICIOS 2004 Y 2005 HASTA LA FECHA DE REGISTRO DEL FOLLETO	27
III.8.1	SOCIEDADES PARTICIPADAS	27
III.8.1.1	<i>PHARMA MAR</i>	27
III.8.1.2	<i>GENÓMICA</i>	28
III.8.1.3	<i>NEUROPHARMA</i>	28
III.8.1.4	<i>COOPER ZELTIA VETERINARIA, S.A.</i>	28
CAP. IV	ACTIVIDADES PRINCIPALES DE LA SOCIEDAD	30
IV.1	ANTECEDENTES	30
IV.2.	ACTIVIDADES PRINCIPALES DE ZELTIA	31
IV.2.1.	DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES ACTIVIDADES DE ZELTIA	31
IV.2.2.	DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS PRINCIPALES SOCIEDADES PARTICIPADAS	34
IV.2.2.1	PHARMA MAR	35
1.	ANTECEDENTES	35
2.	PRINCIPALES MAGNITUDES	36
3.	EL SECTOR DE LA BIOTECNOLOGÍA	39
4.	EL PROCESO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO HASTA SU LLEGADA AL MERCADO	39
5.	CARTERA DE PRODUCTOS	43
6.	LAS ACTIVIDADES DE PHARMA MAR	44
7.	LOS PRODUCTOS	50
8.	EL MERCADO DE PRODUCTOS CONTRA EL CÁNCER	58
9.	INVERSIONES A FUTURO	63
IV.2.2.2	NEUROPHARMA	63
1.	ANTECEDENTES	63
2.	PRINCIPALES MAGNITUDES	64
3.	PRODUCTOS Y MERCADO	65
4.	INSTALACIONES	69
IV.2.2.3	ZELNOVA	69
1.	ANTECEDENTES	69
2.	PRINCIPALES MAGNITUDES	69
3.	PRODUCTOS Y DISTRIBUCIÓN	71
4.	MERCADO Y COMPETENCIA	72
5.	INSTALACIONES Y PRODUCCIÓN	73
IV.2.2.4	XYLAZEL	74
1.	ANTECEDENTES	74



2.	PRINCIPALES MAGNITUDES	74
3.	PRODUCTOS Y DISTRIBUCIÓN	75
4.	MERCADO Y COMPETENCIA.....	77
5.	INSTALACIONES Y PROCESO PRODUCTIVO	79
IV.2.2.5	GENÓMICA	80
1.	ANTECEDENTES	80
2.	ACTIVIDADES Y PRODUCTOS	80
3.	PRINCIPALES MAGNITUDES	83
4.	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	85
5.	COMPETENCIA Y MERCADO.....	87
6.	REGULACIÓN.....	88
7	INSTALACIONES	88
IV.3	CIRCUNSTANCIAS CONDICIONANTES	89
IV.3.1	GRADO DE ESTACIONALIDAD Y CICLICIDAD DEL NEGOCIO.....	89
IV.3.2	PATENTES Y MARCAS.....	89
IV.3.3	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	100
IV.3.4	LITIGIOS Y ARBITRAJES.....	100
IV.3.5	SEGUROS.....	100
IV.3.6	INTERRUPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA SOCIEDAD	101
IV.3.7	CALIDAD E IMPACTO MEDIOAMBIENTAL.....	101
IV.4.	INFORMACIONES LABORALES.....	104
IV.4.1.	EVOLUCIÓN DEL PERSONAL MEDIO EMPLEADO	104
IV.4.2	NEGOCIACIÓN COLECTIVA	105
IV.4.3	DESCRIPCIÓN DE LA POLÍTICA SEGUIDA POR LA SOCIEDAD EN MATERIA DE VENTAJAS DEL PERSONAL Y, EN PARTICULAR, EN MATERIA DE PENSIONES DE TODA CLASE	105
IV.5	POLÍTICA DE INVERSIONES	106
IV.5.1	PRINCIPALES INVERSIONES REALIZADAS DURANTE LOS ÚLTIMOS TRES AÑOS POR LAS COMPAÑÍAS (MATERIALES, INMATERIALES Y FINANCIERAS).....	106
IV.5.2	PLAN DE INVERSIONES PARA LOS PRÓXIMOS AÑOS.....	107
IV.6	OPERACIONES VINCULADAS.....	108
CAP. V	EL PATRIMONIO, LA SITUACIÓN FINANCIERA Y LOS RESULTADOS DE LA SOCIEDAD..	111
V.1	INFORMACIÓN CONTABLE INDIVIDUAL.....	111
V.1.1	CUADRO COMPARATIVO DEL BALANCE Y CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS DE LOS TRES ÚLTIMOS EJERCICIOS CERRADOS	111
V.2	INFORMACIÓN CONTABLE CONSOLIDADA	115
V.2.1	CUADRO COMPARATIVO DEL BALANCE Y CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS DE LOS TRES ÚLTIMOS EJERCICIOS CERRADOS	115
V.2.2	RATIOS DE ENDEUDAMIENTO CONSOLIDADO	120
V.2.3	ANÁLISIS DE LOS FLUJOS DE TESORERÍA	122
V.2.4	EVOLUCIÓN DEL FONDO DE MANIOBRA	123
V.3	PRINCIPIOS CONTABLES Y NORMAS DE VALORACIÓN APLICADOS	124



CAP. VI.	LA ADMINISTRACIÓN, LA DIRECCIÓN Y EL CONTROL DE LA SOCIEDAD.....	128
VI.1	IDENTIFICACIÓN Y FUNCIÓN EN LA SOCIEDAD DE LAS PERSONAS QUE SE MENCIONAN	128
VI.1.1	MIEMBROS DEL ÓRGANO DE ADMINISTRACIÓN	128
VI.1.2	DIRECTORES Y DEMÁS PERSONAS QUE ASUMEN LA GESTIÓN DE LA SOCIEDAD A UN NIVEL MÁS ELEVADO.....	131
VI.1.3	FUNDADORES DE LA SOCIEDAD SI FUE FUNDADA HACE MENOS DE CINCO AÑOS	132
VI.1.4	COMISIONES DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN.....	132
VI.1.5	BUEN GOBIERNO CORPORATIVO	133
VI.2	CONJUNTO DE INTERESES EN LA SOCIEDAD DE LAS PERSONAS CITADAS EN EL APARTADO VI.1	134
VI.2.1	ACCIONES CON DERECHO A VOTO Y OTROS VALORES QUE DEN DERECHO A SU ADQUISICIÓN, DE LOS QUE DICHAS PERSONAS SEAN TITULARES O REPRESENTANTES, DIRECTA O INDIRECTAMENTE.....	134
VI.2.2	PARTICIPACIÓN DE DICHAS PERSONAS O DE LAS QUE REPRESENTEN, EN LAS TRANSACCIONES INHABITUALES Y RELEVANTES DE LA SOCIEDAD, EN EL TRANSCURSO DEL ÚLTIMO EJERCICIO Y DEL CORRIENTE	135
VI.2.3	IMPORTE DE LOS SUELDOS, DIETAS Y REMUNERACIONES DE CUALQUIER CLASE DEVENGADAS POR LAS CITADAS PERSONAS EN EL ÚLTIMO EJERCICIO CERRADO CUALQUIERA QUE SEA SU CAUSA	136
VI.2.4	IMPORTE DE LAS OBLIGACIONES CONTRAÍDAS EN MATERIA DE PENSIONES Y DE SEGUROS DE VIDA RESPECTO DE LOS FUNDADORES, MIEMBROS ANTIGUOS Y ACTUALES DEL ÓRGANO DE ADMINISTRACIÓN Y DIRECTIVOS ACTUALES Y SUS ANTECESORES	138
VI.2.5	IMPORTE GLOBAL DE TODOS LOS ANTICIPOS, CRÉDITOS CONCEDIDOS Y GARANTÍAS CONSTITUIDAS POR LA SOCIEDAD A FAVOR DE LAS MENCIONADAS PERSONAS, Y TODAVÍA EN VIGOR.....	138
VI.2.6	MENCIÓN DE LAS PRINCIPALES ACTIVIDADES QUE LAS PERSONAS CITADAS EJERZAN FUERA DE LA SOCIEDAD, CUANDO ESTAS ACTIVIDADES SEAN SIGNIFICATIVAS EN RELACIÓN CON DICHA SOCIEDAD	138
VI.3	PRECEPTOS ESTATUTARIOS QUE SUPONGAN O PUEDAN LLEGAR A SUPONER UNA RESTRICCIÓN O UNA LIMITACIÓN A LA ADQUISICIÓN DE PARTICIPACIONES IMPORTANTES EN LA SOCIEDAD POR PARTE DE TERCEROS, AJENOS A LA MISMA.....	141
VI.4	RELACIÓN DE LAS PARTICIPACIONES SIGNIFICATIVAS EN SU CAPITAL, A QUE SE REFIERE EL REAL DECRETO 377/1991 DE 15 DE MARZO, CON INDICACIÓN DE SUS TITULARES	143
VI.4.1	PARTICIPACIONES SIGNIFICATIVAS EN ZELTIA	143
VI.4.2	PARTICIPACIONES SIGNIFICATIVAS EN PHARMA MAR	144
VI.5	NÚMERO APROXIMADO DE ACCIONISTAS DE LA SOCIEDAD	144
VI.6	IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS O ENTIDADES QUE SEAN PRESTAMISTAS DE LA SOCIEDAD, BAJO CUALQUIER FORMA JURÍDICA Y PARTICIPEN EN LAS DEUDAS A LARGO PLAZO, SEGÚN LA NORMATIVA CONTABLE, DE LA MISMA EN MÁS DE UN 20 POR 100.....	144
VI.7	EXISTENCIA DE CLIENTES O SUMINISTRADORES CUYAS OPERACIONES DE NEGOCIO CON LA EMPRESA SEAN SIGNIFICATIVAS	146
VI.8	ESQUEMAS DE PARTICIPACIÓN DEL PERSONAL EN EL CAPITAL DE LA SOCIEDAD.....	146
VI.9	RELACIÓN DE SOCIEDAD CON LOS AUDITORES DE CUENTAS	147
CAP. VII.	EVOLUCIÓN RECIENTE Y PERSPECTIVAS DE LA SOCIEDAD	150
VII.1	EVOLUCIÓN DE LOS NEGOCIOS CON POSTERIORIDAD AL CIERRE DEL ÚLTIMO EJERCICIO.....	150
VII.2	PERSPECTIVAS DE LA SOCIEDAD.....	159
VII.2.1	PERSPECTIVAS FUTURAS	159
VII.2.2	POLÍTICA DE DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS	168
VII.2.3	FINACIACIÓN.....	169
VII.2.4	AMORTIZACIÓN	169
VII.2.5	PLAN DE INVERSIONES PARA LOS PRÓXIMOS AÑOS.....	170

ANEXOS

**ANEXO I CUENTAS ANUALES INDIVIDUALES Y CONSOLIDADAS DE ZELTIA, S.A.,
CORRESPONDIENTES AL EJERCICIO 2004.**

Zeltia, S.A.



CAPITULO 0

CIRCUNSTANCIAS RELEVANTES A CONSIDERAR SOBRE LA SOCIEDAD



CAPÍTULO 0 CIRCUNSTANCIAS RELEVANTES A CONSIDERAR SOBRE LA SOCIEDAD

0.1 CONSIDERACIONES EN TORNO A LAS ACTIVIDADES, SITUACIÓN FINANCIERA Y CIRCUNSTANCIAS MÁS RELEVANTES DE LA SOCIEDAD

0.1.1 Breve reseña de la actividad de la Sociedad o de su grupo

Zeltia, S.A. (“Zeltia” o la “Sociedad”) es una sociedad *holding* (tenedora de acciones) cuyos ingresos proceden fundamentalmente de: 1) reparto de dividendos de sus filiales, 2) operaciones financieras (incluyendo operaciones de autocartera) y 3) venta de activos y participaciones consideradas no estratégicas en otras sociedades.

En la actualidad Zeltia concentra su actividad en sus principales filiales, que se pueden agrupar en dos sectores:

- el químico, que incluye a Zelnova, S.A. (“Zelnova”) y Xylazel, S.A. (“Xylazel”), que supone el 90,73% de los ingresos y el 11,85% del activo neto del Grupo Zeltia, y cuyo patrimonio neto asciende a 28.459 miles de euros, por un lado,
- y el biotecnológico, que comprende a Pharma Mar, S.A., sociedad unipersonal (“Pharma Mar”), NeuroPharma, S.A. (“NeuroPharma”) y Genómica, S.A., sociedad unipersonal (“Genómica”), y que representa el 8,20% de los ingresos y el 63,23% del activo neto del Grupo, y cuyo patrimonio neto asciende a 115.039 miles de euros, por otro.

Una descripción detallada de Zeltia y sus principales filiales se recoge en el capítulo IV.

Efecto de la aplicación de las NIIF en las cuentas del Grupo Consolidado

Zeltia ha publicado el impacto que ha supuesto sobre los resultados y los fondos propios del Grupo Consolidado la transición a las Normas Internacionales de Información Financiera (“NIIF”), que resultan de aplicación obligatoria a partir del 1 de enero de 2005 para todos los grupos de sociedades que coticen en mercados regulados. Con motivo de la aplicación de las NIIF en el ejercicio 2005, se producirá un impacto sustancial en los estados financieros del Grupo Consolidado.

En cuanto al ejercicio 2004, el ajuste que la aplicación de las NIIF ha tenido a 31 de diciembre sobre el resultado neto del Grupo Consolidado, ha sido negativo en 19.285 miles de euros, lo que hace que se pase de un resultado neto de (479) miles de euros, según aplicación del Plan General Contable Español, a (19.765) miles de euros. Por lo que respecta a fondos propios, el impacto de la mencionada aplicación es negativo en 215.918 miles de euros, lo que supone una reducción de los mismos desde 326.051 miles de euros (según aplicación del plan General Contable Español) a 110.133 miles de euros.

Esta información financiera no está auditada, por lo que no es definitiva y puede estar sujeta a futuras modificaciones. Es una información preliminar, ya que, de acuerdo con la NIIF 1, la determinación final de los posibles impactos derivados de la aplicación de la normativa internacional queda sujeta a las NIIF e interpretaciones de las mismas que se encuentren en vigor a la fecha de cierre de las primeras cuentas del Grupo Consolidado que se preparen conforme a la citada normativa, es decir, 31 de diciembre de 2005.

0.1.2 Mención de los factores y de los riesgos más significativos y de aquellas circunstancias condicionantes que estén afectando o pudieran afectar a la generación futura de beneficios.

Al considerar la posibilidad de invertir en acciones ordinarias de Zeltia, el inversor deberá valorar los factores de riesgo que a continuación se exponen.



0.1.2.1 Factores de Riesgo relativos a las Actividades de Zeltia

Las filiales biotecnológicas de Zeltia son sociedades en desarrollo aún no rentables

Las filiales de Zeltia englobadas en el sector biotecnológico son sociedades en fase de desarrollo que todavía no generan ingresos suficientes para autofinanciarse. En concreto, Pharma Mar (salvo en 2001) y NeuroPharma han generado pérdidas desde su constitución. En los últimos años, Zeltia ha obtenido financiación mediante la venta de inmuebles sin que dichos ingresos seann recurrentes en los próximos ejercicios.

La posibilidad de que Pharma Mar y NeuroPharma generen beneficios depende de la capacidad de cada una de estas sociedades para completar con éxito el desarrollo clínico de sus compuestos principales, obtener las autorizaciones administrativas necesarias, producir, comercializar, distribuir y licenciar o lograr acuerdos comerciales en relación con sus potenciales productos. Por tanto, no puede asegurarse que Pharma Mar y NeuroPharma lleguen a ser rentables.

Dependencia de Zeltia de los resultados de las pruebas clínicas llevadas a cabo por Pharma Mar

Las perspectivas de futuro de la Sociedad dependen en gran medida de la capacidad de Pharma Mar de concluir con éxito las pruebas clínicas de sus compuestos anticancerígenos en estado más avanzado, en particular Yondelis™ y Aplidin®, y de comercializar estos productos. Si Pharma Mar no fuese capaz de alcanzar estos objetivos, las perspectivas de futuro de Zeltia podrían verse afectada de modo sustancialmente adverso.

Dependencia de Zeltia de los flujos de caja de las filiales

La Sociedad es una compañía *holding* y, por tanto, no tiene actividades comerciales significativas, ni fuentes de ingresos o activos significativos distintos de las acciones de sus filiales. Puesto que la Sociedad desarrolla su actividad a través de sus sociedades filiales, los flujos de caja de la Sociedad y su capacidad para satisfacer sus obligaciones financieras dependen de los flujos de caja de estas filiales y de los dividendos, comisiones, préstamos y otros pagos que puedan satisfacer a la Sociedad. Si en algún momento la situación financiera de las filiales impidiera la transferencia de fondos a la Sociedad, la situación financiera de Zeltia podría verse afectada de modo sustancialmente adverso.

Dependencia de las necesidades futuras de capital de Zeltia de las necesidades futuras de capital de Pharma Mar y NeuroPharma

Las posibles necesidades futuras de capital de Zeltia dependen considerablemente de Pharma Mar y, en menor medida, de las actividades de investigación y desarrollo de NeuroPharma. La Sociedad prevé que sus recursos actuales y los de sus filiales, junto con los rendimientos derivados de sus inversiones, los ingresos esperados de Yondelis hasta finalizar 2006, los procedente de ayudas oficiales al I+D, y los flujos de caja procedentes de las actividades de Xylazel y Zelnova, serán suficientes para sufragar sus operaciones hoy en día previstas (principalmente las relativas a Pharma Mar y en menor medida a NeuroPharma, puesto que ésta no descarta realizar una nueva ampliación de capital entre sus accionistas durante el ejercicio 2006) hasta finales de 2006, año en el que se espera obtener la autorización de comercialización para Yondelis en la indicación de sarcoma de tejidos blandos, si bien no existe la seguridad de que la referida autorización se consiga.

No obstante, si se precisase financiación adicional, no hay seguridad de que dicha financiación pueda obtenerse en términos favorables, o de que la misma, en caso de obtenerse, sea suficiente para permitir a la Sociedad y a sus filiales llevar a cabo sus operaciones en la forma prevista actualmente.



Volatilidad del precio de la acción

Históricamente, el valor de mercado de las acciones de sociedades de biotecnología y similares ha sido altamente volátil. Distintos factores, tales como el anuncio de los progresos o resultados de los estudios preclínicos o de las pruebas clínicas, el anuncio de innovaciones tecnológicas o de nuevos productos de Pharma Mar, el anuncio de la celebración por Pharma Mar o por sus competidores de acuerdos de colaboración, la aprobación de nuevos marcos legislativos y reglamentarios, los logros en materia de patentes u otros derechos de propiedad industrial e intelectual y las condiciones de mercado para las acciones de biotecnología en general, pueden impactar significativamente en el mercado de las acciones de la Sociedad.

Además, el mercado de las acciones de compañías de biotecnología ha experimentado periódicamente fluctuaciones de precio y volumen que no guardan relación con los resultados de Zeltia en particular. No existe seguridad de que tales fluctuaciones, incluso si no están relacionadas con la actividad de la Sociedad o de sus filiales, no afecten negativamente al precio de las acciones de la Sociedad.

“Medidas anti-OPA”

Determinadas disposiciones estatutarias (principalmente contenidas en el artículo 26 de los estatutos sociales y descritas en el apartado VI.3 del presente Folleto) que imponen limitaciones en el número de votos que pueden emitir los accionistas pueden desincentivar el lanzamiento de ofertas públicas de adquisición y pueden asimismo limitar la capacidad de los accionistas de aprobar las transacciones que estimen más convenientes para sus intereses.

Dividendos

Zeltia no ha abonado dividendos en los últimos años, aunque sí ha retribuido a sus accionistas mediante devolución de prima de emisión. No puede garantizarse que Zeltia vaya a retribuir a sus accionistas en el futuro. Los beneficios podrían retenerse para invertirse en las actividades del Grupo.

0.1.2.2 Factores de Riesgo relacionados con el Sector Biotecnológico

Retraso o fracaso en los resultados de las pruebas clínicas

Antes de obtener la autorización administrativa necesaria para la comercialización de cualquiera de sus productos, Pharma Mar y NeuroPharma deben demostrar, mediante estudios preclínicos y pruebas clínicas, que el potencial medicamento es seguro y clínicamente eficaz en seres humanos para la indicación que se pretenda. No hay seguridad de que las pruebas clínicas de Pharma Mar o NeuroPharma demostrarán la seguridad y eficacia clínica necesaria para obtener las autorizaciones administrativas pertinentes o resultarán en productos comercializables. Aun si se demuestra la seguridad y eficacia de un producto para una indicación, no puede asegurarse la obtención de la autorización administrativa para esa y para otras indicaciones. La imposibilidad de demostrar adecuadamente la seguridad y eficacia de un producto en desarrollo podría retrasar o impedir la autorización administrativa, y por tanto podría afectar de modo material adverso el beneficio o las perspectivas de Pharma Mar o de NeuroPharma.

En todos los desarrollos clínicos de fármacos y, en particular, de antitumorales, así como en su empleo una vez recibida autorización para la comercialización se producen efectos adversos, pudiendo llegar a producirse muertes relacionadas con uso del medicamento, apareciendo reflejada esta circunstancia en los prospectos informativos de dichos fármacos. En las Fases I y II del Yondelis™, Aplidin® y Kahalalido F se han producido efectos adversos de distinta consideración, relacionados con el uso de dichos medicamentos. Si bien el porcentaje de reacciones adversas letales relacionadas habidas hasta la fecha es sustancialmente inferior al de otros fármacos citotóxicos que se comercializan en la actualidad, no hay seguridad de que no haya efectos adversos de tal gravedad relacionados con el medicamento.



La capacidad de Pharma Mar de completar las pruebas técnicas depende de muchos factores, incluyendo el reclutamiento de pacientes. Cualquier retraso en el reclutamiento de pacientes con el perfil necesario podría retrasar la obtención de las autorizaciones administrativas y regulatorias pertinentes. Además, las autoridades administrativas, pueden, en determinadas circunstancias, ordenar el cese de las pruebas clínicas. Si esto ocurriese, las futuras actividades y perspectivas de Pharma Mar o de NeuroPharma se verían afectadas de modo material adverso, y, consecuentemente, las de Zeltia.

Retraso en la obtención de autorizaciones de comercialización para los compuestos de Pharma Mar y NeuroPharma

Retrasos causados por la no obtención de autorizaciones

La producción y comercialización de los productos de Pharma Mar y sus actividades de investigación y desarrollo están reguladas por numerosas autoridades gubernamentales en España, los Estados Unidos, la Unión Europea y por distintos organismos administrativos-reguladores en otros países donde Pharma Mar está ensayando y se propone ensayar o comercializar los productos que desarrolle.

Cada autoridad u órgano gubernamental ante los cuales Pharma Mar solicite las autorizaciones para sus productos, puede imponer para la concesión de tales permisos unos requisitos específicos y retrasar y/o rechazar dicha concesión. Si bien el espacio de tiempo necesario para la obtención de las referidas autorizaciones varía de un país a otro, en términos generales, dicho *lapsus* temporal tiene una duración que va desde pocos meses hasta varios años, a contar desde la fecha de presentación de la solicitud de aprobación ante el correspondiente organismo.

La obtención de la información de los ensayos preclínicos y clínicos de cada medicamento que debe ser sometida a las autoridades reguladoras al objeto de demostrar la seguridad y eficacia del medicamento puede llevar numerosos años y exigir gastos significativos. Dicha información es sensible a cambios de política o interpretación normativa que podrían retrasar, limitar o impedir la obtención de las autorizaciones administrativas. No hay seguridad de que las autorizaciones se obtengan para todos los productos desarrollados o comercializados por Pharma Mar. Aún si se obtiene autorización para un medicamento, dicha autorización puede contener limitaciones respecto de los usos para los cuales puede comercializarse.

Retraso en la obtención de aprobación para una primera indicación

El 20 de noviembre de 2003, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ratificó su decisión de 24 de julio de 2003 de no recomendar la concesión de autorización de comercialización para Yondelis™ (trabectedin es la Denominación Común Internacional otorgada por la Organización Mundial de la Salud, OMS, para ET-743, el principio activo de Yondelis™) como tratamiento de tercera línea para el sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado tras el fracaso de la quimioterapia convencional. Dicha recomendación negativa no impide a Pharma Mar el presentar una nueva solicitud de registro. En la actualidad están en marcha ensayos en el STB en Estados Unidos y en Europa. Pharma Mar espera obtener la autorización de comercialización para Yondelis™ en Estados Unidos o en la Unión Europea antes del término del año 2006. El retraso o la falta de obtención de dicha autorización, así como la exigencia de nuevos ensayos o de información adicional, podrían retrasar la comercialización del Yondelis™. En todos estos casos, el retraso o la falta de obtención de autorización podrían afectar negativamente a las perspectivas de futuro de Pharma Mar.

Retraso en la obtención de autorización para otras indicaciones

Pharma Mar deberá llevar a cabo nuevos ensayos clínicos antes de solicitar la autorización del uso de Yondelis™ para el tratamiento de otras indicaciones de cáncer o para el uso del Yondelis™ en combinación con otras terapias o medicamentos contra el cáncer actualmente comercializados. La imposibilidad de completar tales ensayos o de obtener resultados o información satisfactoria para su aprobación por las



autoridades pertinentes podría retrasar la aprobación del Yondelis™ para otras indicaciones o regímenes de tratamiento y afectar negativamente a la compañía.

Incumplimiento de requisitos regulatorios permanentes

Una vez autorizado, todo medicamento comercializado, así como el fabricante del mismo están sujetos a controles permanentes. El descubrimiento de problemas previamente desconocidos en relación con un producto o con su fabricación y/o fabricante podría determinar la imposición de restricciones en relación con dicho producto o fabricante e, incluso, la retirada del producto del mercado.

Dependencia de Pharma Mar y NeuroPharma de contratos con terceros para el desarrollo y ensayo de sus compuestos principales.

Pharma Mar y NeuroPharma han celebrado distintos acuerdos para el desarrollo y ensayo de sus compuestos actuales y de potenciales compuestos futuros. El vencimiento o el incumplimiento de tales acuerdos afectaría significativamente al tiempo necesario para desarrollar sus productos y, por tanto, a las perspectivas futuras de Pharma Mar o de NeuroPharma.

En algunos de estos acuerdos, el colaborador (Universidades de Harvard, Columbia e Illinois) y no Pharma Mar o NeuroPharma ostentan la propiedad industrial, incluyendo ET-743 (el componente activo de Yondelis™) y ES-285, fundamental para el desarrollo de dos de los principales productos de Pharma Mar.

Pharma Mar y NeuroPharma pueden tener la necesidad de celebrar nuevos contratos en el futuro con otros colaboradores para la fabricación y desarrollo de los productos que puedan desarrollar. No hay seguridad de que Pharma Mar y NeuroPharma puedan celebrar tales contratos en condiciones comercialmente aceptables. La imposibilidad o el retraso en la celebración de estos contratos podrían retrasar la introducción de sus productos en ciertos mercados o afectar negativamente al desarrollo, producción o venta de los productos de Pharma Mar o de NeuroPharma, respectivamente.

Riesgos relativos a Propiedad Industrial

No obtención de patentes

El éxito futuro de Pharma Mar, NeuroPharma y Genómica dependerá en parte de su capacidad para patentar sus productos potenciales y para preservar sus secretos comerciales y los de sus colaboradores.

No hay seguridad de que puedan desarrollar productos que sean patentables, de que las patentes se concedan o de que los derechos conferidos por las patentes que, en su caso, se concedan, sean suficientemente amplios para proteger los derechos de propiedad industrial e intelectual de las sociedades. Tampoco hay seguridad de que ninguna de las patentes concedidas confiera ventajas competitivas a los productos potenciales de Pharma Mar, NeuroPharma y Genómica ni de que tales patentes no sean impugnadas o sorteadas por sus competidores. Si Pharma Mar, NeuroPharma y Genómica se ven obligadas a defender o exigir sus derechos de propiedad frente a un tercero, es posible que se generen costes sustanciales, que podrían afectar de modo material adverso los resultados operativos de Pharma Mar, NeuroPharma y Genómica y, consecuentemente, los de Zeltia.

Licencias relativas a la comercialización

La Universidad de Harvard y la Universidad de Columbia son titulares de patentes que protegen sendos procesos de síntesis alternativos para la obtención de ET-743 además de ciertos derivados de ET-743. La Universidad de Illinois es titular de patentes que reivindican el ET-743, composiciones farmacéuticas que lo comprenden y ciertos análogos del mismo. Aunque en la actualidad Pharma Mar es, por contrato, el licenciataria exclusivo de tales patentes, las Universidades de Harvard, Columbia e Illinois podrían



transformar tales licencias en licencias no exclusivas si Pharma Mar incumpliera las obligaciones establecidas en dichos contratos de licencias. Además, tanto la Universidad de Harvard como las Universidades Columbia e Illinois tienen derecho al pago de un canon por comercialización. La incapacidad de cumplir sus obligaciones bajo los acuerdos de licencia podría afectar negativamente a la capacidad de Pharma Mar para comercializar Yondelis™ y además podría permitir a sus competidores introducir en el mercado los mismos compuestos o similares más rápidamente de lo que previamente habría sido posible.

Ciertos derivados de la Aplidin® así como ciertas indicaciones terapéuticas de ES-285 y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho principio activo, están protegidos por patentes cuyo titular es la Universidad de Illinois. Pharma Mar tiene un acuerdo de opción de licencia exclusiva de ámbito mundial sobre tales patentes. No hay seguridad de que los cánones relativos a la comercialización de cualesquiera productos derivados de ET-743, de Aplidin® o de ES-285 bajo las licencias actuales u otras futuras sean comercialmente aceptables. Las licencias con la Universidad de Illinois requieren que los productos protegidos por ellas sean fabricados en los EE.UU. bajo la “U.S. National Institute of Health”.

Pharma Mar tiene la posibilidad de adquirir licencias exclusivas de terceros colaboradores o trabajadores de Pharma Mar. No hay seguridad de que, en caso de materializarse dicha posibilidad, los términos de la licencia correspondiente sean comercialmente favorables. Además no hay seguridad de que Pharma Mar sea siempre capaz de obtener licencias exclusivas cuando así lo pretenda o en términos comercialmente aceptables.

Eventual violación de derechos de propiedad industrial de terceros

Si Pharma Mar, NeuroPharma o Genómica, utilizaran cualquier elemento protegido bajo derechos de propiedad industrial de terceros, los titulares de dichos derechos podrían iniciar procedimientos legales contra ellas. Las incertidumbres inherentes a los litigios sobre propiedad industrial hacen difícil predecir el resultado de tales procedimientos, si bien sus costes podrían afectar de modo material adverso a su posición financiera. Caso de que se iniciaran procedimientos legales contra dichas compañías, las mismas podrían ser declaradas responsables de daños y perjuicios y verse obligadas a obtener licencias de terceros para desarrollar, producir o comercializar sus productos. No hay seguridad de que se puedan obtener tales licencias, ni de que los términos y condiciones de las mismas sean comercialmente aceptables.

Dependencia de terceros en parte de los procesos productivos de Pharma Mar y Neuropharma y exposición a los riesgos de aquéllos.

Pharma Mar tiene sus propias instalaciones productivas, pero ha contratado con terceros la producción de precursores o productos intermedios necesarios para la fabricación del principio activo de alguno de sus compuestos. Por otro lado, NeuroPharma ha contratado con terceros la fabricación de sus ingredientes activos y productos farmacológicos experimentales. Los productos desarrollados por Pharma Mar y NeuroPharma no han sido previamente fabricados a escala industrial o para fines comerciales, y no hay seguridad de que dichos productos puedan ser fabricados a un precio adecuado o en las cantidades necesarias para pruebas clínicas a gran escala o para su comercialización.

El cambio en las relaciones con sus suministradores o la interrupción del suministro podría afectar negativamente a la capacidad para completar las pruebas en curso y para comercializar los productos que fueren autorizados. Si se decidiera cambiar el proceso productivo de alguno de los compuestos, Pharma Mar y NeuroPharma podrían ser obligadas a demostrar la analogía clínica de los compuestos obtenidos por ambos métodos, lo que puede requerir la realización de cualquier tipo de prueba clínica, incrementar los costes y retrasar la autorización administrativa de un producto. Si no fuera posible asegurarse en condiciones aceptables un suministro suficiente de compuestos o productos intermedios para sus compuestos, o hubiera retrasos o surgieran dificultades en sus relaciones con los suministradores, las



perspectivas financieras y comerciales de Pharma Mar o NeuroPharma podrían verse afectadas negativamente.

Posibles retrasos en la producción, comercialización y por lo tanto la obtención de ingresos si las instalaciones de fabricación de Pharma Mar no cumplieran los requisitos exigidos por el FDA.

Pharma Mar fabrica productos finales en sus propias instalaciones especialmente construidas. Dichas instalaciones todavía no han sido inspeccionadas para la obtención de la conformidad de FDA. Si las instalaciones no cumplieran los requisitos impuestos tanto por la FDA como por la normativa nacional, se podría retrasar la fabricación y prueba de los compuestos de Pharma Mar y afectar de modo material adverso la marcha del negocio de Pharma Mar y su estrategia comercial, perspectivas financieras y su capacidad de poner cualquiera productos en el mercado.

Interrupción del suministro o dificultades en la distribución de productos

Los centros de investigación y desarrollo y las sedes manufactureras están situados en los Estados Unidos y España. La concentración geográfica en estos países implica que cualquier eventualidad adversa que afectara de modo general y sustancial a estos países, o a sus economías, podría ocasionar retrasos en la realización de ensayos preclínicos y clínicos a los fármacos, en el transporte internacional o en el proceso de producción, o reducir la capacidad de Zeltia de distribuir productos directamente a sus clientes.

Riesgos inherentes al uso de productos químicos y materiales peligrosos

Las actividades de investigación y desarrollo de Pharma Mar y NeuroPharma implican el uso controlado de productos, reactivos y materiales tóxicos o peligrosos, incluidos los propios productos en desarrollo. Si bien ambas compañías creen que cuentan con procedimientos adecuados para minimizar cualquier efecto lesivo o contaminante, y que cumplen con los estándares prescritos por la normativa aplicable, el riesgo de contaminación o daño personal accidental producido por dichos materiales no puede ser completamente descartado. Si ocurriera un accidente, Pharma Mar o NeuroPharma podrían ser consideradas responsables de los daños causados y dicha responsabilidad podría exceder de sus respectivos recursos. Pharma Mar o NeuroPharma, en su caso, podrían incurrir en costes considerables para adaptar su capacidad de fabricación a la legislación medioambiental aplicable en el futuro.

Costes derivados de procedimientos judiciales o de impugnación en relación con los derechos de marca.

Pharma Mar es titular de diversas marcas tanto a nivel nacional como internacional y tiene presentadas en la actualidad varias solicitudes de marcas; contra la solicitud de marca comunitaria Pharma Mar se halla presentada una oposición, no existiendo todavía ninguna resolución sobre la misma por parte de la OAMI (Oficina de Armonización del Mercado Interior). Asimismo, contra la solicitud de marca comunitaria Yondelis en su día se presentó una oposición, si bien recientemente la OAMI la ha desestimado íntegramente a favor de Pharma Mar. No obstante, contra dicha decisión cabe plantear recurso ante la propia OAMI, sin que hasta el momento la compañía tenga noticias de que el mismo se haya presentado. No se puede asegurar que Pharma Mar pueda defender con éxito sus marcas comerciales en España ni en cualquier otro lugar del mundo. Los eventuales procedimientos de impugnación contra cualquiera de sus marcas podrían, en su caso, incrementar sustancialmente los gastos de Pharma Mar, lo que afectaría a sus perspectivas financieras.

Inventiones laborales

De acuerdo con las leyes de Estados Unidos, los empleados serán titulares de sus invenciones a menos que se incluya un pacto en contra en sus respectivos contratos. Dicho pacto se ha incluido siempre en los contratos del personal de Pharma Mar en los Estados Unidos que potencialmente pueden desarrollar invenciones. La incapacidad para asegurarse la titularidad de los derechos de propiedad industrial respecto



de las invenciones de sus empleados, o de hacerlo en términos comerciales favorables, podría afectar negativamente a la capacidad de Pharma Mar para continuar el desarrollo de compuestos principales, actuales o futuros, o puede obligar a Pharma Mar a invertir sumas considerables en la adquisición de tales derechos.

Conforme a la Ley de Patentes española, el empresario es el titular de las invenciones desarrolladas por sus empleados en el curso de su trabajo ordinario. En algunas circunstancias, el empresario podría tener que pagar compensaciones a sus empleados por éstas, aunque todavía no se han recibido reclamaciones por este concepto, no puede asegurarse que en el futuro no se reciban, circunstancia que podría afectar de modo material adverso las perspectivas de futuro de Pharma Mar, NeuroPharma o Genómica.

Riesgo de que los secretos comerciales así como el Know-how de Pharma Mar y Neuropharma puedan ser violados

Pharma Mar y NeuroPharma no pueden asegurar que el deber de confidencialidad que deben observar sus empleados, consultores, asesores y otros no sea infringido, ni que sus competidores no puedan tener conocimiento por otros medios o desarrollar independientemente los secretos comerciales y el know-how de Pharma Mar. La incapacidad de preservar la confidencialidad de su know-how y sus secretos comerciales podría afectar de modo material adverso a las perspectivas de futuro de Pharma Mar y NeuroPharma, según el caso, y consecuentemente a Zeltia.

Derecho de la competencia Español y Europeo

Las actividades de Pharma Mar y NeuroPharma están sujetas a las normas españolas y comunitarias sobre competencia, incluyendo el Artículo 1 de la ley de Defensa de la Competencia y Artículo 81 del Tratado de Roma, que prohíben los acuerdos y prácticas concertadas que tengan por objeto o como efecto la restricción o la distorsión de la competencia.

Los acuerdos que restrinjan la competencia en el sentido del Artículo 1 y del Artículo 81 son nulos y las partes implicadas pueden ser multadas por la Comisión Europea y responder frente a terceros por los daños y perjuicios causados. Los acuerdos que cumplen determinados requisitos están exentos de la aplicación del Artículo 1 y del Artículo 81 en virtud de las exenciones en bloque aprobadas por el legislador español y por la Comisión Europea. Los acuerdos que no están amparados por una exención en bloque pueden notificarse a las autoridades españolas y a la Comisión Europea y obtener en determinadas circunstancias una exención. No hay seguridad de que ningún acuerdo existente actualmente o en el futuro entre Pharma Mar, NeuroPharma, y consecuentemente Zeltia, y cualquier tercero cumpla con el artículo 81. El incumplimiento podría afectar de modo material adverso a las perspectivas financieras de Pharma Mar y NeuroPharma.

Responsabilidad Civil por Producto; Reclamaciones e Insuficiencia de los Seguros Cubiertos

Las actividades de Pharma Mar y NeuroPharma están expuestas a los riesgos de responsabilidad civil inherentes a la investigación, el desarrollo preclínico y clínico, producción, comercialización y uso de productos terapéuticos humanos, incluso en el caso de que la comercialización de los productos fuera realizada por terceros licenciatarios.

Con carácter general, Pharma Mar y NeuroPharma (si bien esta última no ha comenzado aún ninguna fase clínica con ninguno de sus compuestos) deben mantener un determinado nivel de cobertura aseguradora como requisito para la realización de pruebas clínicas. Pharma Mar ha contratado, de acuerdo con la legislación vigente, seguros de responsabilidad civil en relación con todas las pruebas clínicas que realiza. No puede asegurarse que la cobertura aseguradora, actual o futura, sea la adecuada ni que la actividad o la situación financiera de Pharma Mar o NeuroPharma no puedan verse afectadas por una demanda de responsabilidad civil por producto u otro tipo de reclamación, y consecuentemente Zeltia.



Competencia en el mercado farmacéutico

La industria farmacéutica y la biotecnológica están evolucionando rápidamente y probablemente continuarán cambiando al mismo ritmo. La competencia entre las empresas farmacéuticas y biotecnológicas es intensa y puede aumentar. Muchas compañías ya han obtenido autorización o están desarrollando productos farmacéuticos que pueden competir con los de Pharma Mar y NeuroPharma. Algunas empresas pueden tener más recursos que ellas en las áreas de, por ejemplo, investigación y desarrollo, producción, comercialización, financiación y gestión y pueden por tanto representar una competencia significativa a largo plazo.

Los competidores capaces de completar las pruebas clínicas, obtener las autorizaciones necesarias y comenzar la venta comercial de sus productos antes que Pharma Mar y NeuroPharma pueden gozar de una importante ventaja competitiva.

Los competidores potenciales divulgan información limitada sobre sus programas de investigación y desarrollo, lo que hace difícil valorar el entorno competitivo para los potenciales productos de Pharma Mar y NeuroPharma.

Precios farmacéuticos

La capacidad de Pharma Mar y NeuroPharma para comercializar sus potenciales productos también depende en parte de la medida en que las autoridades sanitarias, aseguradores privados y otras organizaciones reembolsen el precio de tales productos y de los tratamientos relacionados. La obtención del reembolso es larga y costosa y requiere abundante apoyo científico y clínico.

Por otro lado, las instituciones responsables del reembolso están incrementando su presión sobre las compañías para que reduzcan el precio de sus tratamientos con la finalidad de reducir los gastos de atención sanitaria. No hay seguridad de que se obtenga el reembolso necesario ni que el importe de dicho reembolso se mantenga a niveles comercialmente aceptables. El importe de reembolso que se establezca puede afectar a la rentabilidad de los productos de Pharma Mar y NeuroPharma en el mercado.

Captación y retención de personal cualificado

Pharma Mar y NeuroPharma dependen en gran medida de los principales miembros de su equipo científico y de gestión, cuya marcha de la empresa podría afectar negativamente a la consecución de los objetivos de desarrollo planificados. Además, el reclutamiento de personal cualificado para la realización del trabajo futuro de investigación y desarrollo será decisivo para el éxito de Pharma Mar y NeuroPharma.

La incapacidad de contratar esos servicios o de reclutar al personal especializado podría afectar de modo material adverso las actividades y situación financiera de Pharma Mar y NeuroPharma, y consecuentemente las de Zeltia.

Baja aceptación de los productos en el mercado

No puede asegurarse que, en caso de autorizarse la comercialización de los productos de Pharma Mar o NeuroPharma actualmente en desarrollo, estos vayan a alcanzar una aceptación en el mercado suficiente para generar beneficios o niveles de ingresos satisfactorios. No puede asegurarse que los médicos, oncólogos, pacientes, ni la comunidad médica en general aceptarán y utilizarán los productos que puedan desarrollar Pharma Mar o NeuroPharma.

Además, Pharma Mar y NeuroPharma carecen de experiencia comercial previa en el mercado de fármacos y por esta razón podría retrasarse la aceptación y utilización de cualquier producto que puedan desarrollar.



Fallos en la introducción en el mercado del producto o en la aceptación de los mismos podría afectar de modo material adverso en las perspectivas de Pharma Mar o NeuroPharma y en consecuencia de Zeltia.

Colaboración en la comercialización

Pharma Mar y NeuroPharma podrían comercializar algunos de sus productos a través de acuerdos de colaboración. En 2001 Pharma Mar firmó con Ortho Biotech Products LP, filial de la multinacional Johnson & Johnson, un acuerdo de licencia de Yondelis™, para todo el mundo excepto Europa, territorio en el que la comercialización se llevará a cabo por Pharma Mar. Un esquema de negociación de licencias en similares condiciones es en principio esperable para los siguientes compuestos en desarrollo de Pharma Mar y NeuroPharma. Sin embargo, no hay seguridad de que Pharma Mar y NeuroPharma encuentren colaboradores para el resto de sus compuestos o productos, ni de que los acuerdos celebrados, en su caso, con los mismos sean comercialmente favorables. La incapacidad de obtener colaboraciones para la comercialización o de negociar términos y condiciones favorables afectaría negativamente a la capacidad de Pharma Mar y NeuroPharma de comercializar sus productos fuera de Europa.

Una información más detallada del referido contrato con Ortho Biotech Products LP se encuentra recogida en el apartado 2 del capítulo IV del presente folleto.

Posibles controversias con los colaboradores de Pharma Mar o NeuroPharma

Pueden surgir controversias en las colaboraciones sobre diversas cuestiones, como los pagos debidos, los derechos de propiedad industrial, la no comunicación de progresos, retrasos, etc. Estas eventuales controversias con los colaboradores podrían dañar la reputación de Pharma Mar o NeuroPharma y afectar de modo adverso a su situación financiera.

Dificultades de gestión inherentes al incremento de tamaño de Pharma Mar y Neuropharma

Pharma Mar y Neuropharma necesitarán aumentar su tamaño para avanzar en sus programas de desarrollo de compuestos, alcanzar los hitos previstos en sus acuerdos de colaboración con terceros, obtener colaboraciones adicionales y llevar a cabo otras actividades de desarrollo. Para gestionar el crecimiento necesitarán mejorar continuamente sus controles operacionales, financieros y de gestión, sistemas y procedimiento de control interno y atraer y retener el número suficiente de empleados cualificados. Además podrían tener que desarrollar capacidades adicionales de venta, marketing y distribución. La incapacidad para gestionar de modo eficiente el crecimiento podría afectar negativamente a la situación financiera de Pharma Mar o Neuropharma.

Fluctuación de los resultados de Pharma Mar

Los resultados trimestrales de Pharma Mar han fluctuado en el pasado y es probable que lo hagan en el futuro. Ello se debe a factores como el estado de desarrollo de los compuestos, los ingresos derivados del logro de hitos establecidos en acuerdos, la variabilidad de los gastos preclínicos y clínicos, etc.

0.1.2.3 Factores de Riesgo relacionados con el Sector Químico

Vencimiento de los contratos de distribución y/o licencia de Xylazel con varias filiales del Grupo ICI en septiembre 2005-enero de 2006

Con respecto a la compañía Xylazel, una parte de los productos comercializados por esta compañía son vendidos bajo acuerdos de licencia o distribución firmados con compañías filiales de Imperial Chemical Industries (ICI) –Desowag, Hammerite y Alabastine-, acuerdos que las partes de los mismos han decidido no renovar a su vencimiento (27 de septiembre de 2005 para protectores de la madera, por un lado, y 19 de enero de 2006 para protectores del metal y masillas, por otro), continuando hasta dicha fecha Xylazel con la



distribución exclusiva en España de las anteriores líneas de productos en España. No puede predecirse con certeza absoluta el impacto que la no renovación de estos contratos tendrá en Xylazel, si bien el hecho de que los productos propios de la compañía para la protección de la madera han representado ya en el primer trimestre de 2005 el 70% de las ventas totales de la compañía, unido a la intensa campaña publicitaria de los mismos realizada en televisión y a que la compañía prepara ya el lanzamiento de sus propios protectores del metal y masillas a efectuar en la fecha de vencimiento del contrato con Hammerite (enero de 2006), permite pensar que dicha no renovación no tendrá por sí misma un impacto significativo en Xylazel.

Riesgos medioambientales potenciales

La Sociedad y sus filiales deben cumplir con las diversas regulaciones medioambientales del ámbito territorial respectivo en el que operan, incluidas las normas relativas a emisiones de gases, vertidos a las aguas, tratamiento y gestión de los residuos sólidos y peligrosos y la descontaminación de la polución asociada con el uso y tratamiento de sustancias peligrosas. Zelnova, Xylazel, Genómica, NeuroPharma y Pharma Mar han incurrido, y continuarán incurriendo, en gastos corrientes, de capital y otros costes al objeto de cumplir con la normativa española en la materia.

Sin perjuicio de lo anteriormente referido, cabe señalar que mediante *Orden de 20 de septiembre de 2001*, el Conselleiro de Medio Ambiente de la Xunta de Galicia procedió a declarar contaminado parte de los terrenos ocupados por Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A., filiales de Zeltia sitas en Porriño (Pontevedra).

Contra dicha Orden de declaración de suelo contaminado se ha interpuesto en fecha 24 de enero de 2002 por Cooper Zeltia Veterinaria S.A. y Zelnova ante el TSJ de Galicia recurso contencioso-administrativo que aún no se ha resuelto.

Con independencia del resultado de dicho pleito, debe aclararse que en todo caso la mera declaración de suelo contaminado no impone por sí misma obligación alguna para Zelnova o Cooper Zeltia Veterinaria S.A., ya que sería necesario que la Xunta iniciase un nuevo procedimiento para identificar al causante de la contaminación con el fin de acometer las tareas de descontaminación necesarias, y, en caso de no hallarse, podría imponer tal obligación a la propia Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. ya que de acuerdo con el artículo 27.2 de la Ley 10/1998 de 21 de abril, de Residuos, caso de no identificarse al causante de la contaminación, las tareas de limpieza deberán acometerse por el propietario o poseedor del terreno subsidiariamente. Cabe señalar que en estos momentos se desconoce exactamente, para ese eventual caso, cuáles serían los trabajos de limpieza a realizar, no habiendo la Xunta precisado tal extremo ni tan siquiera delimitado exactamente la superficie a retirar en cuanto a su profundidad.

Finalmente, debe indicarse que en todo caso si el resultado del procedimiento contencioso-administrativo fuese favorable a Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A., se decretaría la nulidad de todo lo actuado por la Xunta hasta este momento. Una descripción más detallada de la situación medioambiental y sus antecedentes se encuentra recogida en el apartado IV.3.6 del presente folleto.

Eventual violación de derechos de propiedad industrial de terceros

La eventual violación de derechos de propiedad industrial de terceros resulta también aplicable a Zelnova y Xylazel en los términos explicados en la página 7 para el sector biotecnológico.



Zeltia, S.A.



CAPITULO I

**PERSONAS QUE ASUMEN LA RESPONSABILIDAD
DEL CONTENIDO DEL FOLLETO Y ORGANISMOS SUPERVISORES
DEL FOLLETO**



CAPITULO I

PERSONAS QUE ASUMEN LA RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO DEL FOLLETO Y ORGANISMOS SUPERVISORES DEL FOLLETO

I.1 Personas que asumen la responsabilidad por el contenido del Folleto

I.1.1 Identificación de las personas naturales o jurídicas y de sus representantes, que asumen la responsabilidad del contenido del Folleto.

D. José María Fernández Sousa-Faro, en calidad de Presidente del Consejo de Administración de Zeltia, y en su nombre y representación, con Documento Nacional de Identidad número 364.051-F, asume la responsabilidad del contenido del presente folleto informativo completo, modelo RFV, (el “Folleto”).

I.1.2 Mención sobre la veracidad de los datos contenidos en el Folleto.

D. José María Fernández Sousa-Faro confirma la veracidad del contenido del presente Folleto y que no se omite ningún dato relevante ni induce a error.

I.2 Organismos supervisores

I.2.1 Mención sobre la verificación e inscripción de la emisión en los Registros Oficiales de la Comisión Nacional del Mercado de Valores.

El presente Folleto ha sido inscrito en los registros oficiales de la Comisión Nacional del Mercado de Valores (la “CNMV”).

El Folleto ha sido redactado de conformidad con lo establecido en el *Real Decreto 291/1992, de 27 de marzo, sobre emisiones y ofertas públicas de venta*, en la *Orden Ministerial de 12 de julio de 1993, sobre folletos informativos y otros desarrollos del RD 291/1992, de 27 de marzo, sobre emisiones y ofertas públicas de venta de valores*, y en la *Circular 2/1999, de 22 de abril*, de la CNMV, por la que se aprueban determinados modelos de folletos de utilización en emisiones y ofertas públicas de valores.

El registro del Folleto por la CNMV no implica recomendación de la suscripción o compra de los valores a que se refiere el mismo ni pronunciamiento en sentido alguno sobre la solvencia de la entidad emisora o la rentabilidad de los valores emitidos u ofertados.



I.2.2 Mención sobre la verificación o auditoría de los estados económico-financieros y de la información contenida en el Folleto.

AÑO	NOMBRE	DOMICILIO	N.I.F	R.O.A.C.
2004	Pricewaterhouse Coopers, S.A.	Pº Castellana, 43. 28046 Madrid	B-79031290	S-0242
2003	Pricewaterhouse Coopers, S.A.	Pº Castellana, 43. 28046 Madrid	B-79031290	S-0242
2002	Pricewaterhouse Coopers, S.A.	Pº Castellana, 43. 28046 Madrid	B-79031290	S-0242

Los informes de auditoría relativos a las cuentas anuales individuales de Zeltia y a las cuentas anuales consolidadas de Zeltia y sus sociedades dependientes (el “**Grupo Consolidado**”) correspondientes a los ejercicios 2002, 2003 y 2004, son informes favorables y no presentan salvedades.

Las cuentas anuales correspondientes a los ejercicios 2002, 2003 y 2004, junto con sus respectivos informes de gestión e informes de auditoría, se encuentran registrados en la CNMV. Se adjunta como **Anexo I** al Folleto una copia de las cuentas individuales y consolidadas de la Sociedad junto con el respectivo informe de auditoría correspondiente al ejercicio 2004.



Zeltia, S.A.



CAPITULO III

LA SOCIEDAD Y SU CAPITAL



CAPITULO III LA SOCIEDAD Y SU CAPITAL

III.1 Identificación y objeto social

III.1.1 Denominación social. Código de Identificación Fiscal. Domicilio Social

La denominación completa de la Sociedad es “Zeltia, Sociedad Anónima”.

Zeltia tiene su domicilio social en 36202 Vigo (Pontevedra), calle Príncipe nº 24, 6º y sus oficinas principales se encuentran en Madrid, calle José Abascal, 2, 1ª Planta.

El código de identificación fiscal de la Sociedad es A-36000602.

III.1.2 Objeto social

Según se determina en el artículo 3º de los Estatutos Sociales, constituye el objeto social de Zeltia:

"a) La investigación y desarrollo, fabricación, importación, exportación, venta, comercialización y distribución de: productos químicos y sus derivados; preparados opoterápicos, sueros y toda clase de especialidades farmacéuticas y veterinarias; productos medicinales, medicamentosos, dietéticos, profilácticos e inmunizadores e insecticidas y plaguicidas de uso doméstico, agrícola o industrial.

b) La adquisición, tenencia, disfrute, administración, enajenación y gravamen de toda clase de acciones, participaciones, títulos o valores representativos del capital o deudas de otras sociedades, incluidos valores mobiliarios de renta fija o variable, respetando las limitaciones o prohibiciones que en cada momento se deriven de la normativa vigente.

c) La adquisición, tenencia, disfrute, administración, explotación y enajenación de toda clase de bienes inmuebles y derechos sobre los mismos.

Dichas actividades podrán ser desarrolladas por la Sociedad, en el ámbito nacional e internacional, y total o parcialmente de manera indirecta, mediante la participación en otras sociedades o entidades con objeto idéntico o análogo."

La Sociedad está dada de alta en el impuesto de actividades económicas bajo el epígrafe 842: “Servicios financieros y contables”.

III.2 Informaciones legales

III.2.1 Fecha y forma de constitución de la Sociedad. Datos de su inscripción en el Registro Mercantil. Duración de la Sociedad.

Zeltia se constituyó bajo la forma de sociedad anónima mediante escritura autorizada el 3 de agosto de 1939, fecha en la que dio comienzo a sus actividades. Su duración es indefinida, según se establece en el artículo 4º de los estatutos sociales.



Los estatutos sociales de Zeltia pueden consultarse en el domicilio social y en las oficinas principales de la Sociedad, así como en el Registro Mercantil de Pontevedra, en los registros de la CNMV y en la página *web* de la Sociedad, www.zeltia.com, de acuerdo con las normas aplicables al efecto.

III.2.2 Forma jurídica y legislación especial aplicable

Zeltia es una sociedad anónima, y como tal, está sujeta a la Ley de Sociedades Anónimas y normativa complementaria, sin que su actividad esté sometida a legislación especial alguna.

No obstante, a Pharma Mar, la sociedad filial más relevante de Zeltia, y a NeuroPharma en algunos aspectos, le son de aplicación la normativa comunitaria y española específica del sector en que desarrollan sus actividades, y entre las que cabe destacar las siguientes:

Legislación Comunitaria

Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

Reglamento (CEE) nº 1768/92 del Consejo, de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos.

Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Reglamento (CE) nº 540/95 de la Comisión, de 10 de marzo de 1995, por el que se establecen las modalidades para comunicar las presuntas reacciones adversas imprevistas que no sean graves, tanto si se producen en la Comunidad como en un tercer país, de los medicamentos de uso humano o veterinario autorizados de conformidad con las disposiciones del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo.

Reglamento (CE) nº 1085/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo.

Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.



Reglamento (CE) n° 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.

Legislación Española

Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de su fabricación industrial.

Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.

Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Real Decreto 2000/1995, de 7 de diciembre, por el que se modifica el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, que regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Asimismo, Pharma Mar y Neuropharma están sujetas a la normativa de la Comunidad de Madrid que regula las actividades de producción y gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos (Decreto 83/1999 de 8 de junio), así como a la Ley de la Comunidad de Madrid 10/1993, de 26 de octubre, sobre vertidos líquidos industriales al Sistema Integral de Saneamiento.

Por último, en materia de protección medioambiental, a Xylazel y Zelnova les son de aplicación, entre otras, las directivas de la Unión Europea (concretamente la 91/156/CEE) sobre gestión de residuos.

III.3 Informaciones sobre el capital

III.3.1 Importe nominal del capital suscrito y desembolsado

El importe nominal del capital suscrito y desembolsado en la fecha de registro del presente Folleto es de 10.036.333 euros, representado por 200.726.660 acciones, de 0,05 euros de valor nominal cada una.

Todas las acciones gozan de iguales derechos políticos y económicos y se encuentran admitidas a cotización en las Bolsas de Madrid, Barcelona, Bilbao y Valencia, negociándose a través del Sistema de Interconexión Bursátil Español (SIBE). Desde el día 10 de abril de 2000 las acciones de la Sociedad se negocian en el segmento especial de negociación en las Bolsas de Valores denominado "*Nuevo Mercado*" creado por la Orden Ministerial de 22 de diciembre de 1999. Entre julio de 2000 y enero de 2005 Zeltia formó parte del índice selectivo Ibex-35.

III.3.2 Importes a liberar

No hay importes pendientes de suscribir o desembolsar. El capital social está íntegramente desembolsado.



III.3.3 Clases y series de acciones

Las 200.726.660 acciones que componen el capital social son de clase y serie únicas, de 0,05 céntimos de euro de nominal cada una, íntegramente suscritas y desembolsadas, todas ellas con los mismos derechos políticos y económicos.

Todas las acciones están representadas mediante anotaciones en cuenta y la entidad encargada de su registro contable es Iberclear (con domicilio en calle Pedro Teixeira 8, 28020 Madrid) y sus Entidades Participantes.

III.3.4 Cuadro esquemático de la evolución del capital social en los últimos tres ejercicios

Durante los tres últimos ejercicios (2002, 2003 y 2004) solamente se ha producido una variación en el capital social que tuvo lugar en mayo de 2002, en los términos que indican a continuación:

La Junta General de Accionistas de Zeltia en su reunión celebrada el día 23 de mayo de 2002, acordó ampliar el capital social por un importe nominal de 50.638,5 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de 1.012.770 nuevas acciones ordinarias, todas ellas de la misma clase y serie que las ya existentes y representadas mediante anotaciones en cuenta. Las acciones se emitieron por su valor nominal (0,05 euros) más una prima de emisión de 1,28 euros, de lo que resultó un tipo de emisión de 1,33 euros por acción. Las acciones de Zeltia objeto de este aumento de capital fueron ofrecidas para su suscripción e íntegro desembolso mediante aportaciones no dinerarias consistentes en acciones ordinarias de la sociedad española Pharma Mar en la proporción de 1 acción de Pharma Mar por cada 121 acciones de nueva emisión de Zeltia, a los accionistas de Pharma Mar que habían manifestado a la Sociedad su intención de acudir a la referida ampliación de capital.

III.3.5 Existencias de empréstitos de obligaciones convertibles, canjeables o con “warrants”

No existen empréstitos de obligaciones convertibles, canjeables o con warrants.

III.3.6 Títulos que representen las ventajas atribuidas a fundadores y promotores y bonos de disfrute.

No existen ventajas atribuidas a fundadores o promotores de la Sociedad, ni tampoco bonos de disfrute.

III.3.7 Capital autorizado

En virtud del acuerdo octavo adoptado por la Junta General Ordinaria de Accionistas de Zeltia, en su reunión celebrada en segunda convocatoria el día 23 de junio de 2003, el Consejo de Administración tiene delegada la facultad de acordar el aumento, en una o varias veces, de la cifra de capital social, hasta el límite máximo de 5.018.166,50 euros (la mitad del capital de la Sociedad en el momento de la delegación), con exclusión del derecho de suscripción preferente dentro del plazo máximo de cinco años a contar desde la fecha de dicha Junta, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 153.1.b) de la Ley de Sociedades Anónimas. El Consejo no ha hecho uso de esta facultad hasta la fecha de registro del presente Folleto.

III.3.8 Condiciones a las que los Estatutos someten las modificaciones del capital

Las condiciones que han de cumplir las modificaciones de capital se rigen por lo dispuesto en la



vigente Ley de Sociedades Anónimas, sin que los estatutos sociales establezcan condición especial alguna.

III.4 Adquisición derivativa de acciones propias

En virtud de las autorizaciones otorgadas por la Junta General de Accionistas que se detallan más adelante, Zeltia ha adquirido durante los últimos ejercicios acciones propias, que se valoran aplicando la normativa del ICAC que se explica detalladamente en el apartado V.3.

El movimiento de acciones propias poseídas por Zeltia directa o indirectamente durante el ejercicio **2004** mes a mes fue el siguiente:

	Nº ACCIONES	MILES EUROS	RESULTADOS
Saldo a 31.12.03	2.445.561	3.864	-
Adquisiciones abril 2004	7.000	41	-
Ventas abril 2004	(87.000)	(465)	23
Adquisiciones mayo 2004	1.591.689	9.084	-
Ventas mayo 2004	(1.521.689)	(8.250)	372
Adquisiciones junio 2004	380.514	2.191	-
Ventas junio 2004	(497.723)	(2.766)	93
Adquisiciones julio 2004	42.709	233	-
Ventas julio 2004	(159.961)	(891)	(27)
Adquisiciones septiembre 2004	659.648	3.661	-
Ventas septiembre 2004	(707.745)	(3.939)	(36)
Adquisiciones octubre 2004	810.585	4.599	-
Ventas octubre 2004	(963.412)	(5.385)	48
Adquisiciones noviembre 2004	1.549.150	8.729	-
Ventas noviembre 2004	(1.916.421)	(10.748)	(18)
Adquisiciones diciembre 2004	695.238	3.719	-
Ventas diciembre 2004	(400.360)	(2.246)	(90)
Ajuste valor mercado	-	(866)	-
Ajuste valor teórico	-	2.558	-
Saldo 30.12.2004	1.927.783	3.123	363

En noviembre de 2004 Zeltia vendió a la Caja de Ahorros de Guipúzcoa y San Sebastián (KUTXA) 500.000 acciones de su autocartera, representativas del 0,25% del capital de la Sociedad, al precio de 5,57 euros por acción. Asimismo, 159.961 acciones propias fueron destinadas al Plan de Incentivos a Empleados.

A 31 de diciembre de 2004, el precio medio de adquisición de las acciones en cartera de la Sociedad era de 9,9 euros por acción, lo que ha traído consigo la necesidad de dotar provisiones en estos últimos ejercicios, que alcanzan actualmente los once millones de euros.

Si bien en el activo del Balance las acciones propias aparecen valoradas a Valor Teórico Contable, como consecuencia de la aplicación de la norma del ICAC que se detalla en el epígrafe V.2, y que a 31 de diciembre de 2004 era de 1,62 euros por acción, para el cálculo del resultado en enajenación de



acciones se ha de tener en cuenta el valor de adquisición corregido por la correspondiente provisión de ajuste a valor de mercado, que a 31 de diciembre de 2004 era de 5,15 euros por acción.

Hasta la fecha de registro del presente Folleto, únicamente se han producido los movimientos de autocartera derivados de la ejecución del Plan de Entrega de Acciones y Opciones sobre Acciones a empleados y directivos descrito en el apartado VI.8 de este Folleto. Mediante este Plan se han entregado gratuitamente 175.074 acciones y 18.615 opciones de compra de acciones a 216 empleados del Grupo Zeltia.

La Junta General celebrada cada año con carácter ordinario viene autorizando a la Sociedad para la adquisición de acciones propias y para destinar las mismas, en la parte que corresponda, a la aplicación de los diversos Planes de Incentivos a trabajadores y directivos del Grupo Zeltia puestos en marcha por la Sociedad desde el año 2000. El último acuerdo de autorización a la Sociedad para la adquisición de acciones propias fue adoptado por la Junta General Ordinaria celebrada el 29 de junio 2004 bajo el Punto Quinto del Orden del Día, cuyo texto se reproduce a continuación:

“Autorización al Consejo de Administración para la adquisición de acciones emitidas por la Sociedad, mediante compraventa, permuta o adjudicación en pago y bien por la propia Sociedad, bien a través de cualquier sociedad en la que ésta participe en más de un CINCUENTA POR CIENTO de su capital social, dentro de los siguientes límites:

PLAZO DE AUTORIZACIÓN: Las adquisiciones podrán realizarse en cualquier momento durante el plazo de dieciocho meses previsto en el artículo 75 de la Ley de Sociedades Anónimas.

PRECIOS MÁXIMO Y MÍNIMO DE ADQUISICIÓN: Por cualquiera de los títulos antes aludidos, la Sociedad y/o sus filiales no podrán adquirir acciones de la Sociedad, ni por un precio superior en más de un CINCO POR CIENTO al de cotización en el Mercado Continuo de las Bolsas españolas de dichas acciones, ni por un precio inferior en más de un CINCO POR CIENTO al mismo.

IMPORTE MÁXIMO Y OTRAS LIMITACIONES: El Consejo de Administración podrá adquirir acciones hasta un máximo del número equivalente al CINCO POR CIENTO del capital de la Sociedad en cada momento.

En ningún caso podrán adquirirse acciones cuando el valor nominal de las mismas, sumado al que ya posean la Sociedad y sus filiales, exceda del CINCO POR CIENTO del capital de la Sociedad en cada momento.

En ningún caso podrán adquirirse acciones propias cuando su adquisición no permita a la Sociedad dotar la reserva prescrita por la norma 3ª del artículo 79 de la L.S.A., sin disminuir el capital social o las reservas indisponibles de la Compañía.

Queda sin efecto en la parte no ejecutada el acuerdo cuarto de la Junta General de Accionistas de 23 de junio de 2003, relativo igualmente a la autorización para la adquisición de acciones propias.

Asimismo, se autoriza al Consejo de Administración para que pueda destinar las acciones adquiridas en virtud de la autorización concedida por el presente acuerdo, a la ejecución del



nuevo Plan de Incentivos del Grupo Zeltia en las condiciones establecidas en el acuerdo tercero adoptado por la presente Junta. Tal y como se indica en el referido acuerdo el número máximo de acciones de Zeltia, S.A. que podrán destinarse al plan no excederá de 300.000 acciones, por encima del cual el Consejo deberá obtener de la Junta General una nueva autorización para destinarlas a la aplicación del Plan de Incentivos referido.

Asimismo se autoriza al Consejo de Administración para que, en aplicación del Plan de Incentivos aprobado por la presente Junta General en su acuerdo Segundo, pueda aceptar en prenda las acciones de la Entidad por sí misma o por sociedades del Grupo, de conformidad y con sujeción a los límites y requisitos establecidos en el artículo 75 de la Ley de Sociedades Anónimas. En ningún caso podrán aceptarse en prenda las acciones propias cuando dicha aceptación no permita a la Sociedad dotar la reserva prescrita por la norma 3ª del artículo 79 de la L.S.A., sin disminuir el capital social o las reservas indisponibles de la Compañía. El número máximo de acciones que la Sociedad podrá aceptar en prenda en ejecución del referido Plan de Incentivos no excederá de 300.000 acciones, por encima del cual el Consejo deberá obtener de la Junta General una nueva autorización”.

III.5 Beneficios y dividendos por acción

<u>Euros</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
Beneficio ejercicio (en miles).....	1.369	13.133	5.376
Capital fin ejercicio (en miles).....	10.036	10.036	10.036
Número de acciones fin ejercicio.....	200.726.660	200.726.660	200.726.660
Nº de acciones ajustado ⁽¹⁾	200.726.660	200.726.660	198.917.770
Beneficio por acción	0,007	0,065	0,027
Beneficio por acción ajustado.....	0,007	0,065	0,027
Beneficio (pérdida) consolidado (en miles)	(479)	2.854	4.681
Beneficio consolidado por acción.....	(0,002)	0,014	0,023
Beneficio consolidado por acción ajustado.....	(0,002)	0,014	0,024
PER ⁽²⁾	755,11	86,15	200,74
PER ajustado.....	755,11	86,15	200,74
PER consolidado.....	⁽³⁾	400	235,65
PER consolidado ajustado.....	⁽³⁾	400	225,83
Dividendo	--	--	--
Dividendo bruto / acción.....	--	--	--
Devolución de aportaciones.....	--	--	--
Devolución prima	0,01	0,01	0,01

(1) Media ponderada del número de acciones a lo largo de cada ejercicio.

(2) Los PER de 2002, 2003 y 2004 se han calculado tomando como precio la cotización al cierre de cada ejercicio:

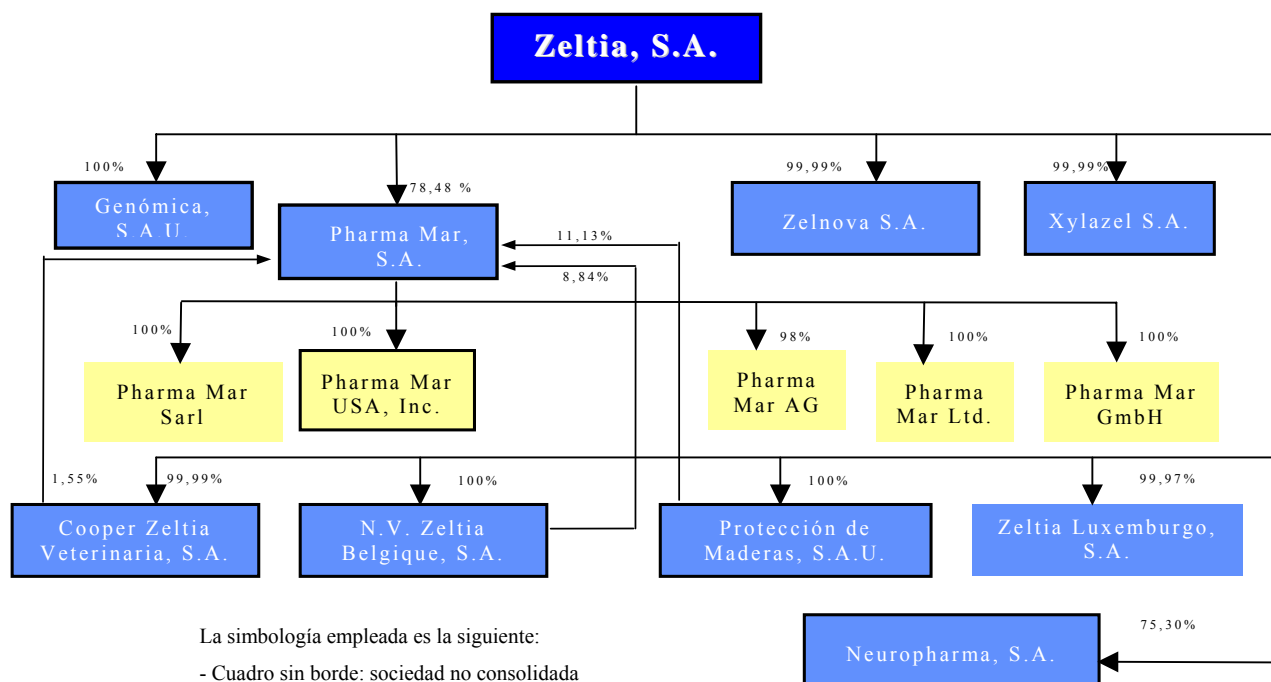
- en 2002, 5,42 €
- en 2003, 5,60 €
- y en 2004, 5,15 €

(3) Al arrojar pérdidas el resultado consolidado del ejercicio, el PER consolidado sería a su vez negativo.



III.6 Grupo de sociedades

En el siguiente organigrama se detallan las sociedades participadas por Zeltia (el “Grupo Zeltia”) y las participaciones accionariales existentes entre dichas sociedades a 31 de diciembre de 2004:



La simbología empleada es la siguiente:

- Cuadro sin borde: sociedad no consolidada
- Cuadro con borde negro: sociedad consolidada
- Cuadro azul: sociedad participada por Zeltia S.A.
- Cuadro amarillo: sociedad participada por Pharma Mar, S.A.

III.7 Relación de sociedades participadas

A continuación se muestra un detalle de participaciones de las sociedades del Grupo Zeltia que se consolidan en las cuentas anuales por integración global y de las participaciones que no se consolidan en las cuentas anuales.



III.7.1 Sociedades consolidadas por Integración Global

El detalle a 31 de diciembre de 2004 de las participaciones en las sociedades del Grupo Zeltia que consolidan por integración global, así como los fondos propios de las mismas es el siguiente:

Sociedades	Fondos propios sociedades consolidadas por integración global (miles de euros)				Porcentaje Participación			
	Capital Social suscrito	Prima emisión y Reservas	Resultado de 2004	Dividendo a cuenta	Total Fondos Propios	Directa (%)	Indirecta (%)	Total (%)
Pharma Mar	69.805	28.913	(5.899)	-	92.819	78,48	21,52	100,00
Genómica	1.027	860	(703)	-	1.184	100,00	-	100,00
N.V. Zeltia Belgique	3.595	61	(730)	-	2.926	100,00	-	100,00
Zelnova (1)	3.034	15.734	6.121	(3.300)	21.589	100,00	-	100,00
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A. (2)	1.232	(36)	17	-	1.213	100,00	-	100,00
Protección de Maderas, S.A.U.	721	2.571	(564)	-	2.728	100,00	-	100,00
Xylazel (3)	811	1.282	4.777	-	6.870	100,00	-	100,00
Neuropharma	7.828	13.849	(641)	-	21.036	75,30	-	75,30
Pharma Mar USA, Inc.	3.000	(1.124)	(341)	-	1.535	-	100,00	100,00

(1, 2 y 3) Si bien, debido al redondeo, el porcentaje que aparece de Zeltia es del 100%, dos acciones de cada una de estas sociedades son propiedad de terceros.

Miles de euros	Valoración de las participaciones de las sociedades consolidadas por integración global			
	Valor bruto Contable	Provisión Depreciación	Valor neto Contable	Valor teórico contable ⁽¹⁾
Pharma Mar.....	113.333	(39.972)	73.361	72.844
Genómica.....	1.630	(447)	1.183	1.184
N.V. Zeltia Belgique.....	3.027	(101)	2.926	2.926
Zelnova.....	4.385	-	4.385	21.589
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.....	1.348	(135)	1.213	1.213
Protección de Maderas, S.A.....	55	-	55	2.728
Xylazel.....	4.725	-	4.725	6.870
NeuroPharma.....	6.828	-	6.828	15.777
Pharma Mar USA, Inc. ⁽²⁾	3.000	(2.121)	879	1.535

(1): El valor teórico se calcula multiplicando los fondos propios de la sociedad participada por el porcentaje de participación directa de Zeltia en dicha sociedad participada.

(2): Esta tabla se refiere a las valoraciones de las sociedades que se integran en el Grupo Consolidado por consolidación global. Incluye, por tanto, la valoración de Pharma Mar USA, sociedad dependiente de Pharma Mar, mientras que no incluye a Zeltia Luxemburgo, ya que no consolida por ser poco significativa. Por el contrario, la partida "Participación en empresas del Grupo" del balance de situación de Zeltia del apartado V.1.1 no incluye a Pharma Mar USA (ya que Zeltia no participa en esta sociedad sino de forma indirecta, a través de Pharma Mar) y sí incluye a Zeltia Luxemburgo. Por todo ello, la suma de los importes de esta tabla no coincide con los expresados en el balance de situación de Zeltia.



Los domicilios y actividades desarrolladas por las sociedades del Grupo Zeltia consolidadas por integración global, son los siguientes:

SOCIEDAD	DOMICILIO	ACTIVIDAD
Pharma Mar	Colmenar Viejo (Madrid)	Investigación, desarrollo, producción y comercialización de toda clase de productos bioactivos, y en particular de los de origen marino para su aplicación en el campo de la medicina humana, en especial en el área del cáncer.
Zelnova	Porriño (Pontevedra)	Fabricación y comercialización de productos químicos, especialmente insecticidas y ambientadores para su uso o consumo preferentemente doméstico.
Xylazel	Porriño (Pontevedra)	Fabricación y venta de productos protectores y decorativos de la madera y del metal (barnices y pinturas).
Genómica	Coslada (Madrid)	Investigación, desarrollo, producción y comercialización de técnicas, sistemas y equipos de diagnóstico e identificación, así como de terapéutica humana y animal basada en la identificación de ácidos nucleicos. Realización de análisis humanos y animales; diseño y montaje de laboratorios de huella genética.
N.V. Zeltia Belgique	Bruselas (Bélgica)	Adquisición y gestión de participaciones en otras empresas y asesoramiento en su administración y gestión.
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.	Porriño (Pontevedra)	Prestación de servicios a otras empresas y tenencia de bienes.
Protección de Maderas, S.A.U.	Coslada (Madrid)	Prestación de servicios para tratamiento y protección de maderas, reparación y conservación de obras.
NeuroPharma	Madrid	Investigación, producción y comercialización de toda clase de productos bioactivos de origen natural y obtenidos mediante síntesis para su aplicación en los campos de la medicina humana o animal, en especial en el área de enfermedades neurodegenerativas.
Pharma Mar USA, Inc.	Cambridge, Massachussets, EE.UU.	Investigación de productos farmacéuticos.



III.7.2 Participaciones de las sociedades del Grupo Zeltia que no consolidan en las cuentas anuales.

Los domicilios y actividades desarrolladas por las sociedades del Grupo Zeltia que no consolidan son los siguientes:

Sociedad	Sociedad a través de la cual participa Zeltia	Domicilio	Actividad
Pharma Mar AG*	Pharma Mar	Basilea (Suiza)	Investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos
Zeltia Luxemburgo, S.A.*	Participación directa de Zeltia	Luxemburgo	Adquisición y tenencia de valores.
Pharma Mar Sarl*	Pharma Mar	Neully Sur Seine (Francia)	Investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos
Pharma Mar GMBH*	Pharma Mar	Munich (Alemania)	Investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos
Pharma Mar Ltd.*	Pharma Mar	Londres (Reino Unido)	Investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos

*: Zeltia Luxemburgo, S.A., Pharma Mar Ltd., Pharma Mar Sarl, Pharma Mar Gmbh y Pharma Mar AG no se consolidan atendiendo al apartado a) del número 2 del artículo 11 del R.D. 1815/1991, de 20 de diciembre, en el que se permite no consolidar aquellas sociedades dependientes que presenten un interés poco significativo respecto a la imagen fiel que deben expresar las cuentas consolidadas.

III.7.3 Sociedades consolidadas por puesta en equivalencia

Ninguna sociedad consolida por puesta en equivalencia.

III.8 Operaciones societarias significativas llevadas a cabo durante los ejercicios 2004 y 2005 hasta la fecha de registro del Folleto.

Las únicas operaciones societarias significativas son las que se describen en los epígrafes siguientes:

III.8.1 Sociedades Participadas

III.8.1.1 Pharma Mar

Con el fin de facilitar la comercialización de los compuestos de Pharma Mar en caso de obtener la preceptiva autorización administrativa por parte de la EMEA, se constituyeron filiales de Pharma Mar en varios países europeos:

- En el Reino Unido se constituyó Pharma Mar Ltd. el 23 de abril de 2003.
- En Francia, Pharma Mar Sarl, el 23 de junio de 2003.
- En Alemania, Pharma Mar GmbH, el 7 de julio de 2003.



Debido a que, como se explica en el apartado IV.2.2, Pharma Mar, 7, finalmente no pudo obtenerse la autorización para la comercialización de YondelisTM en la fecha inicialmente prevista, estas sociedades no desarrollan de momento actividad alguna a la espera de que dicha autorización sea otorgada finalmente.

En enero de 2004 Pharma Mar e Instituto Biomar, S.A. firmaron un acuerdo de colaboración en virtud del cual Instituto Biomar, S.A. se comprometió a suministrar a Pharma Mar muestras marinas, prestando además diversos trabajos químicos en relación a las mismas. La contraprestación a pagar por Pharma Mar a cambio de los servicios prestados bajo dicho acuerdo consistía en 410.000 euros y la entrega en dos plazos de las acciones representativas del 15% del capital de Instituto Biomar, S.A. poseídas por Pharma Mar. El primero de estos dos plazos (7,5% del capital) fue pagado en noviembre de 2004. El segundo plazo debe hacerse efectivo antes de octubre de 2005, si bien Pharma Mar tiene la opción de pagar 45.000 euros en vez de entregar el 7,5% restante del capital de Instituto Biomar, S.A. En el mes de abril de 2005, el Instituto Biomar, S.A. ha llevado a cabo una ampliación de su capital, habiendo acudido Pharma Mar a la misma con objeto de mantener su participación en la misma (7,5%), mediante el desembolso en dicha ampliación de 11.358 euros.

Por último, debe señalarse que de conformidad con el mencionado acuerdo de colaboración, Pharma Mar se compromete a pagar en concepto de derechos de *royalty* un 1% sobre el total de las ventas netas de cualquier invención derivada de las muestras suministradas por Instituto Biomar, S.A. Asimismo, Instituto Biomar, S.A. ha concedido un derecho de opción de compra sobre el 15% de su capital a Pharma Mar, a un precio de ejercicio igual al mayor de los dos importes siguientes: (i) 60 euros por acción o (ii) el precio de suscripción por acción del más reciente aumento de capital de Instituto Biomar, S.A. Este derecho de opción puede ejercitarse hasta el 1 de octubre de 2006

III.8.1.2 Genómica

El 22 de octubre de 2004 se decidió aumentar el capital social de Genómica por un importe nominal de 286.496,70 euros. El aumento de capital se realizó mediante la compensación del crédito que Zeltia, socio único de Genómica, ostentaba frente a ésta por el citado importe nominal.

III.8.1.3 NeuroPharma

En julio de 2004 se aumentó el capital social NeuroPharma en 2.060.172 euros mediante la emisión de 2.060.172 nuevas acciones (valor nominal: € 1/acción). El precio de emisión fue de 7,80 euros por acción (16.069.341,60 euros en total), íntegramente desembolsado por 50 suscriptores, incluido Zeltia que suscribió 1 millón de euros. A raíz de este aumento de capital, Zeltia dejó de ser accionista único de NeuroPharma, pasando a ser titular de una participación representativa del 75,44% del capital de esta última y los socios (suscriptores) externos del 24,70% del capital. En la fecha del registro del Folleto, Zeltia es titular de un 75,28%.

III.8.1.4 Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.

El día 23 de marzo de 2004, Cooper Zeltia Veterinaria vendió su participación en la sociedad CZ Veterinaria, S.L., representativa del 10% de su capital social, por un precio total de 381.280,45 euros, cantidad igual al valor teórico contable de dicha participación.



Zeltia, S.A.



CAPITULO IV

ACTIVIDADES PRINCIPALES DE LA SOCIEDAD



CAPITULO IV

ACTIVIDADES PRINCIPALES DE LA SOCIEDAD

IV.1. Antecedentes

Zeltia se constituyó como sociedad anónima en agosto de 1939 en Vigo, con un capital social de 2.005.000 pesetas.

Su actividad principal estaba centrada en el sector farmacéutico. El objetivo inicial de Zeltia, era explotar la flora medicinal de la región y de ciertas glándulas de animales, con el fin de obtener medicamentos para comercializarlos. Así Zeltia en sus primeros años produjo una serie de importantes especialidades farmacéuticas como la ergotamina, la ergometrina (para tratamientos ginecológicos), la digoxina, digitoxina, la efedrina, extractos hepáticos, insulinas.

Por otra parte, y explotando subproductos de matadero, produjo una de las primeras insulinas retardadas a partir de páncreas bovino y porcino, y extractos hepáticos a partir de hígado, etc. para el tratamiento de la diabetes.

En los laboratorios de Porriño, consecuencia de un importante esfuerzo investigador, se llegaron a sintetizar sulfamidas para tratamiento de infecciones.

Zeltia se configura en esos años como un laboratorio farmacéutico completo.

En 1942 Zeltia entró en el sector químico, y lanzó al mercado productos insecticidas para uso humano en forma de lociones o emulsiones para uso doméstico, siendo la marca ZZ la primera en cuota de mercado.

A finales de los años 40 Zeltia fundó, junto con otros seis laboratorios punteros en aquellos momentos, la sociedad Antibióticos, S.A., de la que fue propietaria de un 23% hasta 1985 y a la que Zeltia aportó gran parte de la filosofía de gestión. Antibióticos, S.A. sobresalió en el campo de la fermentación, exportadora por excelencia y suministradora en el mercado farmacéutico nacional e internacional.

En la década de los años 50, el campo de actividades y la gama de productos de Zeltia se fue ampliando considerablemente, y la Sociedad se estructuró en cuatro Divisiones: División Médica, División Agroquímicos, División de Productos Domésticos e Industriales y División Veterinaria.

Ya en los años 60, aquellas actividades que en los orígenes formaban las distintas Divisiones de Zeltia, tras asociaciones con diversas empresas extranjeras, se integraron en nuevas empresas mediante *joint ventures*, manteniendo Zeltia la dirección y gestión de las mismas: Zeltia Agraria, S.A. (posteriormente ICI-Zeltia), dedicada a la fabricación y comercialización de productos agroquímicos, ICI-Farma, S.A., dedicada al desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos de uso humano, y Cooper Zeltia, S.A., dedicada a la fabricación y venta de productos insecticidas de uso doméstico y de productos veterinarios.

En 1975 surgió la compañía Xylazel para la fabricación y comercialización de productos protectores y decorativos de la madera.



La permanencia de Zeltia en el sector farmacéutico se aseguraba con la constitución en 1986 del laboratorio Pharma Mar dedicado a la obtención de agentes antitumorales procedentes de organismos extraídos del mar y del laboratorio Pharma Gen, S.A. (en la actualidad Genómica) en 1990, especializado en la realización de análisis de ADN en el sector diagnóstico.

A principios de los años 90, como consecuencia de la entrada de España en el Mercado Común Europeo, las Joint Ventures que se habían puesto en marcha en la década de los 60 se disolvieron dando así lugar a las compañías que configuran hoy el Grupo Zeltia y que se detallan en el punto III.6 del presente Folleto.

En concreto, Cooper Zeltia, S.A., en 1991, se escindió en tres sociedades diferentes: CZV, S.L., que mantuvo la actividad veterinaria de la antigua compañía, y que posteriormente a su creación fue vendida a los directivos de la misma; la actual Zelnova, que mantuvo la parte de productos insecticidas de uso doméstico; y Cooper Zeltia Veterinaria, S.A., que continúa dentro del Grupo Zeltia. Las participaciones que Zeltia poseía en ICI-Farma e ICI-Zeltia, se vendieron a los antiguos socios, con lo que la Sociedad concentró sus recursos y esfuerzos en la promoción de las sociedades del Grupo Zeltia de las que ahora era accionista mayoritario y en las que siempre ha mantenido el control de su gestión.

En mayo de 2000, Zeltia fundó NeuroPharma con la intención de aprovechar la colección de muestras marinas de Pharma Mar en la investigación contra la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

Zeltia cotiza en la Bolsa de Madrid desde el día 7 de agosto de 1963 en el mercado de corros, y desde el 19 de Octubre de 1998 cotiza en las cuatro Bolsas españolas, negociándose sus acciones en el mercado continuo. Desde el día 10 de abril de 2000, las acciones de Zeltia se negocian en el segmento especial de negociación de las Bolsas españolas denominado "Nuevo Mercado". Desde junio de 2000 hasta Enero de 2005, Zeltia formó parte del índice selectivo IBEX 35.

Las principales compañías que forman el Grupo Zeltia en la actualidad fueron constituidas en las siguientes fechas:

COMPAÑÍA	FECHA DE CONSTITUCIÓN
Xylazel.....	Septiembre-1975
Pharma Mar	Abril-1986
Zelnova	Septiembre-1991
Genómica (Antes Pharma Gen, S.A.)	Mayo-1990
NeuroPharma	Mayo-2000

IV.2 Actividades principales de Zeltia

IV.2.1 Descripción de las principales actividades de Zeltia

Zeltia es una sociedad holding (tenedora de acciones) cuyos ingresos proceden fundamentalmente de: 1) reparto de dividendos de sus filiales, 2) operaciones financieras y 3) venta de activos y participaciones consideradas no estratégicas en otras sociedades.

Zeltia, por otro lado, ha mantenido hasta muy recientemente una cartera de inmuebles (División Inmobiliaria) que explotaba en régimen de alquiler. Dichos inmuebles, excepto el situado en la



Avenida de la Industria, 52, Tres Cantos, Madrid, y alquilado a NeuroPharma, se fueron vendiendo desde 2002 al ser considerados activos no estratégicos. Los rendimientos que la Sociedad obtenía de esta División constituían, junto con la facturación de servicios prestados a compañías del Grupo, sus Ingresos de explotación.

Principales magnitudes financieras de Zeltia

Las principales magnitudes financieras de Zeltia y su evolución durante los últimos ejercicios, son las siguientes:

<i>(miles de euros)</i>	<u>2004</u>	<u>Var. (%)</u>	<u>2003</u>	<u>Var. (%)</u>	<u>2002</u>
Ingresos de Explotación	680	-71,16	2.358	-32,82	3.510
Gastos de Explotación.....	9.381	-17,41	11.358	6,08	10.707
Resultados de explotación.....	(8.701)	-3,32	(9.000)	25,05	(7.197)
Resultados financieros	11.037	-2,90	11.367	25,31	9.071
Resultados Ordinarios	2.336	-1,31	2.367	26,31	1.874
Resultados Extraordinarios	(4.376)	-134,98	12.511	310,87	3.045
Resultados antes de impuestos	(2.040)	-113,71	14.878	202,46	4.919
Resultados después de impuestos.....	1.369	-89,58	13.133	144,29	5.376
Total Activo	337.338	-1,79	343.480	14,49	300.015
Fondos Propios.....	301.230	0,65	299.288	4,04	287.653
Capital Social.....	10.036	0,00	10.036	0,00	10.036

Los **ingresos de explotación** de la Sociedad incluyen, por tanto, dos tipos de actividades: a) el alquiler de inmuebles; y b) la prestación de servicios a compañías del Grupo Zeltia. La razón de la disminución de esta partida ha sido la venta de ciertos inmuebles y la consiguiente no obtención de ingresos por alquiler de los mismos.

Los **resultados ordinarios** de los tres años que se muestran en el cuadro superior recogen la suma de los resultados de explotación y los resultados financieros. Resultan positivos como consecuencia por un lado, de los dividendos que Zeltia, sociedad matriz, percibe de sus filiales y por otro lado, de los ingresos por intereses de inversiones financieras.



Los **ingresos y gastos extraordinarios** tienen habitualmente importancia en las cuentas de resultados de Zeltia como sociedad matriz. En el siguiente esquema se detallan estos gastos e ingresos extraordinarios por años y conceptos:

<i>(miles de euros)</i>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
Gastos Extraordinarios			
Provisión Depreciación Participadas.....	4.458	16.666	(3.511)
Provisión Acciones Propias.....	867	(440)	4.784
Otros*.....	590	74	(941)
Total	5.915	16.300	332
Ingresos Extraordinarios.....			
Venta Inmovilizado.....	466	28.742	669
Beneficio Venta Acciones Propias.....	624	0	1.986
Otros*.....	449	69	58
Total	1.539	28.811	2.713
Resultado Extraordinario.....	(4.376)	12.511	3.045

*Incluye varias partidas no significativas individualmente.

A continuación se recogen las **principales magnitudes del Grupo Consolidado** y su evolución en los últimos tres ejercicios:

<i>(miles de euros)</i>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
Ventas	78.894	73.881	62.955
Ingresos de explotación.....	119.295	130.475	114.155
Resultados de explotación.....	(3.833)	(23.064)	(3.035)
Resultados ordinarios	(5.759)	(25.905)	(3.891)
Resultados antes de impuestos	(1362)	4.233	5.129
Resultado consolidado del ejercicio	(637)	2854	4.681
Resultado atribuido a la sociedad dominante	(479)	2.854	4681
Total activo	446.301	431.342	395.130
Fondos propios	326.052	316.305	315.109
Capital social	10.036	10.036	10.036
Recursos dedicados a I + D.....	36.706	51.217	44.566



Los **Ingresos de Explotación** que cada compañía del Grupo Zeltia aporta al Grupo Consolidado, y los ajustes por transacciones intra-grupo, son los siguientes:

Ventas, prestaciones de servicios y otros ingresos de explotación <i>(miles de euros)</i>	2004	2003	2002
Zeltia	680	2.358	3.510
Zelnova	46.070	46.310	33.495
Xylazel	26.756	24.542	22.913
Pharma Mar	38.111	50.036	48.693
Genómica	2.372	3.471	3.315
Neuropharma	5.136	3.526	2.004
Otras	935	1.122	983
Ajustes	(765)	(890)	(758)
Total	119.295	130.475	114.155

A continuación se presenta un cuadro con los Gastos de Explotación que cada compañía aporta al Consolidado:

Gastos de explotación <i>(miles de euros)</i>	2004	2003	2002
Zeltia	9.381	11.358	10.707
Zelnova	38.525	37.663	27.003
Xylazel	19.314	17.203	16.115
Pharma Mar	45.619	78.654	56.912
Genómica	3.335	4.165	3.277
Neuropharma	6.113	3.935	2.271
Otras	1.676	1.518	1.738
Ajustes	(835)	(958)	(832)
Total	123.128	153.538	117.191

IV.2.2 Descripción de la actividad de las principales sociedades participadas

La totalidad de las sociedades que configuran el Grupo Zeltia, quedan relacionadas en los apartados III.6 y III.7 del presente Folleto.

En la actualidad Zeltia concentra su actividad en sus principales filiales: Zelnova, Xylazel, Pharma Mar, Genómica y NeuroPharma.



El resultado en miles de euros, que cada una de estas sociedades y la propia sociedad matriz han aportado al resultado consolidado en los tres últimos ejercicios es el siguiente:

Sociedad*	2004	2003	2002
<i>(miles de euros)</i>			
Xylazel.....	4.776	4.349	4.172
Pharma Mar.....	(5.468)	(20.614)	(4.091)
Zelnova.....	6.121	5.195	4.203
Genómica.....	(704)	(528)	864
Zeltia.....	(4.057)	15.534	763
NeuroPharma.....	(483)	(361)	(222)
Otras.....	(664)	(721)	(1.008)
TOTAL.....	(479)	2.854	4.681

*: Los resultados de las sociedades de esta tabla incluyen los ajustes de consolidación (eliminación de dividendos de filiales, provisiones en empresas del grupo, etc.)

A continuación se analizan las actividades de cada una de las principales filiales de Zeltia. A estos efectos, y para una mayor claridad, las actividades de la División Inmobiliaria se analizan en el presente Folleto como si se tratara de una empresa filial.

IV.2.2.1 PHARMA MAR

1. Antecedentes

Pharma Mar nace en 1986 con el objetivo de descubrir nuevos productos de origen marino susceptibles de ser patentados y desarrollados como fármacos, y convertirse en una compañía farmacéutica integrada, realizando todas las actividades desde la investigación hasta la comercialización de medicamentos. En el devenir de la compañía hasta nuestros días pueden distinguirse tres grandes etapas: una primera que arranca en 1987 en la que se inician los primeros contactos con colaboradores y se inauguran los laboratorios de Tres Cantos; una segunda, que abarca el periodo 1990-95 en la que se logra formar una amplia colección de muestras marinas y se intensifica el desarrollo preclínico de los compuestos de la compañía; y una tercera que se inicia en 1996 con el comienzo de los ensayos clínicos de Yondelis, y que llega hasta hoy en día, en el que la compañía acaba de comenzar los ensayos en pacientes con el quinto de sus compuestos (Zalypsis) que ha logrado entrar en Fase Clínica.

Pharma Mar se centra en la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes citotóxicos de origen marino con estructuras y mecanismos de acción innovadores para el tratamiento del cáncer. Frente al entorno terrestre, el mar presenta dos grandes ventajas como fuente potencial de medicamentos. En primer lugar, el mar apenas ha sido explorado en el campo de la investigación farmacéutica y en segundo lugar, la biodiversidad del mar es mucho mayor que la de la tierra. Según afirma el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) sólo un 0,01% de las muestras de origen terrestre que son sometidas a ensayos de laboratorio para comprobar su potencial antitumoral muestran alguna actividad, mientras que el porcentaje de muestras con actividad antitumoral pasa a ser de un 1% cuando dichas muestras son de origen marino.



2. Principales magnitudes

BALANCE DE SITUACIÓN	2004	2003	2002
	<i>(miles de euros)</i>		
Gastos de Establecimiento	123	263	455
Inmovilizado Inmaterial	192.756	165.180	128.042
Inmovilizado Material	30.742	34.509	29.167
Inmovilizado Financiero	5.786	8.329	8.827
Acciones propias	-	-	-
Total Inmovilizado	229.407	208.281	166.491
Gastos a distribuir en varios ejercicios	12	22	151
Activo Circulante	18.765	28.266	27027
TOTAL ACTIVO	248.184	236.569	193.669
Fondos propios	92.819	98.718	120.003
Ingresos a distribuir varios ejercicios	1.047	266	430
Provisiones para riesgos y gastos	-	-	-
Deudas a largo plazo	22.312	25.111	21.202
Deudas a corto plazo	132.006	112.474	52.034
TOTAL PASIVO	248.184	236.569	193.669
INMOVILIZADO INMATERIAL	2004	2003	2002
I +D	191.932	164.249	126.793
Aplicaciones informáticas	506	574	590
Derechos leasing	318	357	659
TOTAL	192.756	165.180	128.042
PROYECTOS I + D	2004	2003	2002
Antitumorales	189.459	161.482	124.078
Antimalárico	2.473	2.767	2.715
Inmunosupresores	-	-	-
Antivirales	-	-	-
TOTAL	191.932	164.249	126.793

Por lo que respecta al Activo de Pharma Mar, la partida más importante es la de “Inmovilizado Inmaterial”, dentro de la cual se recogen las cantidades invertidas por la compañía en Investigación y Desarrollo, de acuerdo con la legislación contable española.

En el mes de agosto de 2001, Pharma Mar suscribió un acuerdo de licencia de Yondelis™ con la compañía Ortho Biotech Products LP (“OBP”), filial de la compañía multinacional Johnson & Johnson (“J&J”). La firma de este contrato de licencia, desarrollo, marketing y comercialización de ET-743 supuso la cesión a favor de OBP de los futuros derechos de comercialización en Estados Unidos, Japón y el resto del mundo excepto Europa, zona geográfica respecto a la cual Pharma Mar



mantiene plenos derechos sobre dicho producto. Por Europa debe entenderse, concretamente, según la definición que dicho contrato contiene del “Territorio de Pharma Mar”, “Andorra, Bulgaria, Chipre, Estonia, Hungría, Islandia, Letonia, Liechtenstein, Lituania, Mónaco, Malta, Noruega, Polonia, Chequia, Rumanía, San Marino, Eslovaquia, Eslovenia, Suiza, y cada una de las subdivisiones, políticas o de cualquier otro tipo, tratadas como parte de la Unión Europea, incluyendo Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Holanda, Portugal, España, Suecia y el Reino Unido”.

Por la concesión de esta licencia, con una duración prevista de 20 años a contar desde la primera comercialización del producto en el mercado asignado a OBP, dicha entidad abonará a Pharma Mar las siguientes contrapartidas:

- Un pago inicial (“up-front”), irrevocable y relacionado con la compensación de costes pasados hasta la fecha de formalización del contrato de licencia, de US\$ 20 millones materializado en 2001 (21.709 miles de euros).
- Pagos adicionales, en función de la consecución de determinados objetivos en el desarrollo del producto, de difícil cuantificación por el momento en tanto no se complete el desarrollo clínico del mismo conforme a su perfil terapéutico. Por este motivo OBP pagó a Pharma Mar US\$ 6 millones (6,4 millones de euros) entre el 2001 y 2002.
- Adicionalmente, OBP satisfará un 65% de los gastos de I+D que se originen en el desarrollo del producto, que se realiza por ambas compañías conjuntamente. El 35% restante de los referidos gastos correrá a cargo de Pharma Mar. El pago de estos gastos se articula a través de un presupuesto conjunto de investigación; las partes se declaran mutuamente los costes incurridos y liquidan las diferencias resultantes para mantener la proporción acordada.
- Pharma Mar recibirá igualmente de OBP royalties sobre ventas netas en su territorio en un rango del 11,25 al 19% en función del volumen de ventas alcanzado. Estos royalties son independientes de los ingresos obtenidos por las ventas de materia prima a OBP, cuya fabricación se reserva en exclusiva Pharma Mar, tal y como así se recoge en el contrato firmado durante el mes de agosto de 2001 con la referida empresa OBP.

En el ejercicio 2002 Pharma Mar procedió a amortizar el saldo correspondiente a los proyectos en las áreas de inmunosupresores, por importe de 826 miles de euros, y antivirales, por importe de 577 miles de euros, por haber interrumpido en el ejercicio 2002 estos proyectos.

En el ejercicio 2003, y como consecuencia de la decisión del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) que recomendó no conceder la autorización de comercialización inicial para YondelisTM para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado en la Unión Europea, Pharma Mar procedió a amortizar la cantidad de 9.798.000 euros, correspondientes a los gastos que habían sido capitalizados relacionados con esa indicación en la Unión Europea.

De los 191.932 miles de euros de gastos de I+D capitalizados hasta diciembre de 2004, 106.449 corresponden a YondelisTM por todas las indicaciones, incluyendo las dos amortizaciones realizadas por el contrato con J&J y por los gastos en STB en la UE.

El “Inmovilizado Financiero” está constituido principalmente por créditos fiscales a largo plazo. Por lo que respecta al Pasivo, la disminución en los fondos propios del año 2004 recoge los resultados



negativos del año 2004 que fueron de 5.899 miles de euros.

Igualmente, cabe señalar que el incremento de las deudas a corto plazo durante los ejercicios 2002, 2003 y 2004 tiene su origen en el incremento de las deudas con empresas del Grupo Zeltia y más en concreto con Zeltia, alcanzando en el año 2004 la deuda con ésta a 90.966 miles de euros que corresponde a un préstamo a un tipo de interés anual del 2,8%.

Cuenta de Pérdidas y Ganancias	2004	Var.	2003	Var.	2002
	(miles euros)	(%)	(miles euros)	(%)	(miles euros)
Ingresos	38.111	-23,83	50.035	2,76	48.693
Importe neto cifra de negocios	5.111	497,08	856	41,02	607
Trabajos efectuados para Inm. Inmat.	31.225	-33,92	47.254	12,19	42.119
Otros ingresos de explotación	1.775	-7,79	1.925	-67,74	5.967
Gastos de explotación.....	45.619	-42,00	78.653	38,47	56.801
Aprovisionamientos	3.739	-63,73	10.309	-0,57	10.368
Gastos de personal.....	11.506	-27,33	15.834	32,13	11.984
Dotaciones a amortizac. inmovilizado	6.441	-49,79	12.829	419,60	2.469
Variación provisiones de tráfico.....	86	-53,26	184	8,88	169
Otros gastos de explotación.....	23.847	-39,62	39.497	24,16	31.811
Resultado de explotación	(7.508)	-73,76	(28.618)	252,96	(8.108)
Resultado financiero	(3.714)	-8,68	(4.067)	322,33	(963)
Resultado operaciones ordinarias	(11.222)	-65,67	(32.685)	260,32	(9.071)
Resultado extraordinario.....	2.156	3.377,42	62	-36,08	97
Resultado antes de impuestos.....	(9.066)	-72,21	(32.623)	263,53	(8.974)
impuesto sobre sociedades	(3.167)	-72,07	(11.338)	124,43	(5.052)
Resultado del ejercicio	(5.899)	-72,29	(21.285)	442,71	(3.922)

En el año 2004 y bajo el epígrafe “Importe neto de la cifra de negocios” figuran, entre otros, los ingresos provenientes de la venta del principio activo de YondelisTM (trabectedin) a OBP de acuerdo con el contrato de licencia y co-desarrollo suscrito con esa misma compañía.

Por lo que respecta a la Cuenta de Pérdidas y Ganancias, hay que señalar que la partida “Trabajos realizados por la empresa para el Inmovilizado Inmaterial” está constituida por las cantidades dedicadas anualmente a la actividad de investigación y desarrollo en relación a los cuales, como ya se mencionó al comentar el Inmovilizado Inmaterial, se procede a su activación al cumplir con los requisitos establecidos por la normativa contable vigente.

En el año 2002 y bajo el epígrafe “Otros ingresos de explotación”, figura un cobro de 5 millones de dólares USA recibido de OBP por cumplimiento de uno de los hitos contemplado en el acuerdo de licencia y co-desarrollo suscrito con esa misma compañía para el producto YondelisTM (trabectedin).

El descenso en 2004 en el epígrafe “Otros gastos de explotación” refleja el descenso general en el conjunto de los gastos, aprovisionamientos, personal y otros, como consecuencia del esfuerzo realizado a lo largo del ejercicio en contención de gastos y de la reducción en alguna de las actividades como por ejemplo, actividades de premarketing (para Yondelis), que se habían iniciado en el año 2003 y habían hecho subir los gastos de explotación con respecto a 2002. Otro de los motivos del ahorro fue



el paso a producción de Yondelis sintético, con el correspondiente abandono de las actividades de maricultura que supusieron otro importante ahorro. El descenso en la amortización con respecto a 2003 se deriva de la amortización parcial de I+D como consecuencia de la opinión negativa sobre la autorización para comercializar Yondelis en sarcoma de tejidos blandos, que trajo consigo la amortización del ensayo clínico en cuestión, así como el resto de los relacionados con Yondelis en sarcomas de tejidos blandos.

Como consecuencia de todo lo expuesto, incremento de cifra de negocio y reducción importante de gastos de explotación, el resultado de explotación pasa de una pérdida de 28.618 miles de euros a una pérdida de 7.508 miles de euros.

El resultado extraordinario en 2004 es consecuencia de la venta de las antiguas instalaciones en Tres Cantos.

3. El sector de la biotecnología

Podemos definir la Biotecnología en un sentido amplio como la aplicación de organismos, sustancias o moléculas procedentes de sistemas biológicos para la obtención de bienes y servicios.

Hoy las empresas de biotecnología en el mundo, cotizadas y no cotizadas, son más de 4.000 y más de 325 millones de personas se curan utilizando los más de 150 fármacos y vacunas obtenidos gracias a la biotecnología. Actualmente se encuentran en ensayos clínicos alrededor de 350 fármacos y vacunas procedentes de biotecnología, que tienen por objetivo más de 200 enfermedades distintas, como la diabetes, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, el SIDA o diversos tipos de cánceres.

De las 4.000 compañías de biotecnología que existen, alrededor de 600 cotizan en bolsa, 356 en los Estados Unidos, 96 en Europa y 81 en Canadá. Las inversiones en I+D llevadas a cabo por estas compañías a lo largo del ejercicio pasado, alcanzan los 16.400 millones de euros, de los que el 70% aproximadamente corresponden a Estados Unidos. Esta inversión significa un aumento del 19% sobre lo invertido en el año 2000.

Las grandes empresas farmacéuticas, que han visto cómo las patentes de sus productos expiraban y el bajo rendimiento de sus propias inversiones en I+D, han incrementado en los últimos años sus acuerdos con empresas de biotecnología buscando los productos que éstas tienen en desarrollo.

Algunas de las compañías que comenzaron sus actividades como pequeñas compañías de biotecnología son en la actualidad empresas integradas con volúmenes de ventas superiores a los US\$ 10.000 millones, como por ejemplo las empresas norteamericanas Amgen y Genentech.

(Fuente: Burrill & Company, 2004; Global Biotechnology Report 2004, Ernst&Young; Financial Times, April 2005).

4. El proceso de un producto farmacéutico hasta su llegada al mercado

El proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco es largo en el tiempo, complejo y altamente arriesgado. Desde el inicio del proceso hasta su fin, las estadísticas de la industria farmacéutica demuestran que de las 10.000 moléculas objeto de análisis en la fase de investigación, tan sólo una de ellas será aprobada y llegará al mercado en forma de nuevo fármaco. Debido a la complejidad cada vez mayor de los compuestos así como a las regulaciones en materia de seguridad, cada vez más estrictas, los costes de desarrollo de un nuevo fármaco se han incrementado en los últimos años



drásticamente. Hoy en día se estima que los costes de desarrollo de un nuevo medicamento hasta su comercialización alcanzan los 800 millones de dólares, frente a los 300 millones de dólares que costaba el mismo proceso hace tan sólo diez años. Igualmente, el tiempo que tarda un compuesto desde su descubrimiento hasta llegar al mercado se ha incrementado considerablemente durante los últimos 20 años pasando de los 11 años de duración media que presentaba en 1980 a los casi quince años de media en la actualidad. (Fuente: *The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs*", escrito por Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen y Henry G. Grabowski; *Journal of Health Economics*, 22 (2003), 151-185).

La búsqueda y desarrollo de un fármaco comprende distintas fases que pueden ser denominadas: descubrimiento, desarrollo preclínico, desarrollo químico-farmacéutico, desarrollo clínico, registro del producto, aprobación de la comercialización y post-marketing.

A continuación analizamos cada una de las fases relacionadas con el proceso de investigación y desarrollo ligados a productos de origen natural.

Descubrimiento

Esta fase se inicia con la identificación y selección del organismo en su medio. Una vez recogido el organismo, mediante diversos procesos físicos y químicos se aíslan y purifican los extractos conteniendo los potenciales compuestos farmacológicamente activos. Posteriormente se pasan por el panel de muestreo (panel con diversas muestras de células tumorales) para comprobar si presentan indicios de actividad inhibitoria de la proliferación celular y, consecuentemente, potencial actividad antitumoral. Una vez detectada actividad se realizan pruebas *in vitro* (en tubo de ensayo) dirigidas a determinar con mayor profundidad las líneas de células tumorales que resultan más sensibles al extracto testado.

En paralelo, durante esta primera fase, se llevará a cabo el aislamiento y la identificación de las estructuras químicas de los compuestos responsables de dicha actividad antitumoral.

La duración de esta primera fase inicial es de unos 2 a 5 años pese a que las nuevas tecnologías están ayudando a reducir de manera significativa la duración de este primer periodo. La protección que otorga la patente sobre un nuevo compuesto tiene una duración, con carácter general, de 20 años (antes de junio de 1995 dicho período se reducía a 17 años), y empezará a contar desde el momento en que se lleve a cabo la solicitud de la patente, lo que Pharma Mar realiza en el momento en que se considera que el compuesto en cuestión puede ser candidato a ensayos clínicos.

Preclínica

Seguidamente, comienza la fase de estudios preclínicos.

Durante esta fase, que tiene una duración media de unos dos años, se procederá a la evaluación del compuesto en modelos animales experimentales (roedores y otras especies animales) a los que previamente se les ha implantado células tumorales, así como a la determinación de las características farmacológicas claves del compuesto.

A través de la realización de los ensayos en animales, exigidos por las Agencias Regulatorias, se estudian dos aspectos: el perfil de toxicidad o efectos secundarios, y los efectos antitumorales que el compuesto provoca, todo ello con el fin de obtener la máxima dosis tolerable (MDT) para cada uno de dichos modelos y la dosis a partir de la cual se producen efectos antitumorales.



Paralelamente durante esta fase, se llevan a cabo los estudios de formulación del ingrediente activo en la forma farmacéutica adecuada (viales inyectables, comprimidos de administración oral, etc.), y se ponen en marcha los estudios de estabilidad del principio activo y del producto formulado.

Clínica

Concluidos los estudios preclínicos, el promotor de un ensayo tan sólo podrá iniciar los ensayos clínicos con pacientes previa comprobación por las autoridades correspondientes de que los resultados obtenidos en animales en la fase preclínica no revelan un riesgo inaceptable para el hombre y que dichos resultados son de suficiente calidad que justifiquen el inicio de los ensayos en hombres. El 85% de las solicitudes presentadas son finalmente aprobadas.

Concedida la mencionada autorización se da comienzo a los estudios en pacientes. Sin perjuicio del otorgamiento de dichas autorizaciones, las empresas farmacéuticas promotoras del ensayo deberán en todo momento seguir la normativa existente en cada país en materia de seguridad, informando del desarrollo del estudio y de cualquier efecto severo adverso que pudiera producirse en cualquiera de sus fases a las autoridades sanitarias del país en donde se lleva a cabo el ensayo.

En el caso del cáncer, dichos estudios se llevan a cabo con enfermos que padecen esta enfermedad quienes, tras haber sido informados detalladamente de todos los pormenores y riesgos de los referidos ensayos, prestan libremente su consentimiento al objeto de su inclusión en los mismos.

Los estudios de Pharma Mar se llevan a cabo en hospitales especializados en el tratamiento del cáncer principalmente de Europa y Norteamérica.

Se analizan a continuación cada una de las fases que componen los estudios clínicos.

Fase I

El objetivo de esta fase consiste en determinar la máxima dosis tolerable del compuesto, y la modalidad de administración idónea así como en identificar los efectos adversos que el producto provoca con el fin de, en la medida de lo posible, evitarlos, controlarlos y/o tratarlos.

Fase II

Una vez determinada la dosis recomendada y la pauta óptima de administración, y siempre que no se hayan observado efectos secundarios irreversibles, se inician las pruebas para determinar la actividad, la eficacia del compuesto.

Fase III

Esta fase únicamente se realiza cuando tanto la eficacia del medicamento como la dosis recomendada han sido ya determinados. El objetivo de los ensayos realizados en esta fase consiste en comparar los efectos del nuevo compuesto con otros tratamientos disponibles para la misma patología, de forma que se examina si el nuevo compuesto es más eficaz y/o menos tóxico o si mediante una terapia combinada con fármacos ya existentes en el mercado se obtiene alguna ventaja clínica para los pacientes.

Se denominan ensayos pivotaes a aquéllos que contienen información fundamentalmente dirigida a evaluar el producto para su registro. Con frecuencia se trata de ensayos de Fase III pero en



circunstancias en que no exista un fármaco aprobado para determinadas indicaciones (caso frecuente en oncología) se utilizan ensayos de Fase II para este fin. En general, se estima que alrededor del 30-35% del gasto total que una empresa destina a Investigación y Desarrollo se destina a la financiación de estos ensayos en Fase III. (Fuente: *The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs*", escrito por Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen y Henry G. Grabowski; Journal of Health Economics, 22 (2003), 151-185).

Según se ha indicado, en aquellos tumores para los que no existe tratamiento activo disponible en el área del cáncer, se puede solicitar la aprobación por parte de las agencias reguladoras sin que sea necesario haber realizado previamente la Fase III. Así, de acuerdo con la legislación comunitaria, el solicitante de una autorización de comercialización podrá obtener la misma aunque no pueda suministrar datos completos de eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, siempre que ello se deba a alguna de las razones siguientes: a) los casos para los que está indicado el fármaco se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas; b) el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa; c) principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información. En estos casos la autorización podrá concederse, siempre que se asuman por el solicitante determinadas obligaciones, generalmente de realización de estudios complementarios

Una vez los ensayos incluidos en la Fase III (o Fase II en algunos casos, según se ha mencionado) han llegado a su fin, el productor del medicamento o compuesto compila y analiza los datos obtenidos.

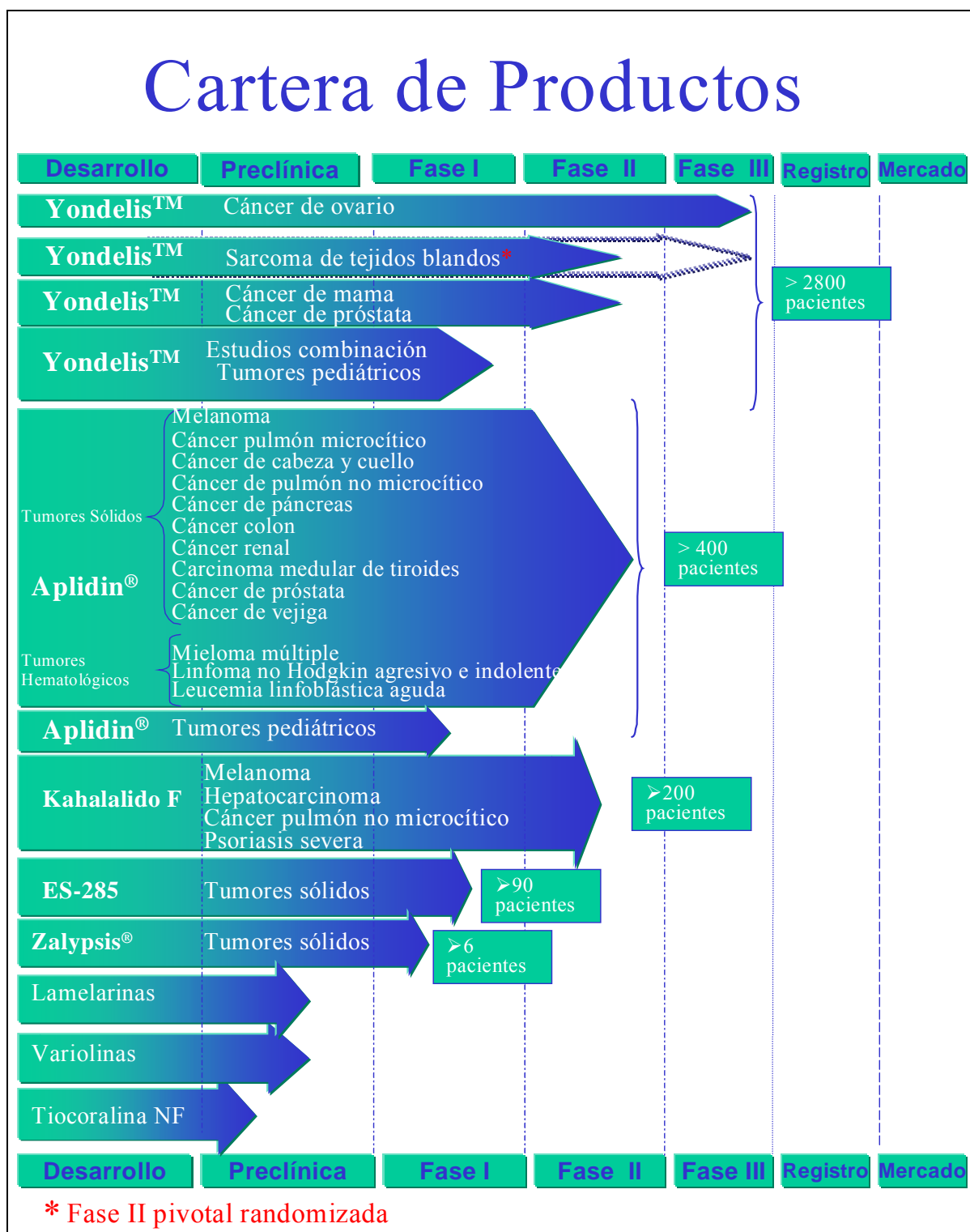
Solicitud de la Autorización de Comercialización (Registro Farmacéutico)

Concluidos con éxito los ensayos clínicos pivotaes, la compañía farmacéutica promotora del ensayo solicitará a las autoridades reguladoras una nueva autorización para proceder a la producción, distribución y venta del nuevo medicamento, mediante la presentación de un dossier que recoge los resultados de toda la investigación realizada con el producto, de acuerdo con las normativas dictadas por las agencias regulatorias. En la actualidad, en Europa, todo nuevo producto oncológico debe presentarse al proceso de registro en la EMEA por el procedimiento centralizado, si bien, para ampliación de indicaciones en productos ya aprobados, aún sigue siendo factible la vía del procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado. El proceso equivalente de autorización en los Estados Unidos requiere la presentación de un dossier denominado NDA (*New Drug Application*) ante la FDA.

Después de la autorización de comercialización del producto, es posible continuar con el proceso de investigación clínica a través de la llamada Fase IV.



5. Cartera de productos





6. Las actividades de Pharma Mar

Pharma Mar ha desarrollado toda una serie de herramientas y tecnologías dirigidas al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos procedentes del mar, concentrando esfuerzos en el área del cáncer si bien dentro de su portafolio existen compuestos con potencial de actividad en otras áreas terapéuticas distintas.

Las actividades de Pharma Mar engloban básicamente actividades de investigación y desarrollo relacionadas directamente con el desarrollo de los distintos compuestos, producción, marketing, propiedad industrial, y otras actividades propias de una compañía con vocación de convertirse en una farmacéutica integrada.

6.1 Actividades directamente relacionadas con el desarrollo de los compuestos

Recolección de muestras

Los primeros pasos en el descubrimiento de un compuesto consisten en organizar expediciones para la recolección de distintos organismos marinos. Así, se han establecido colaboraciones con diferentes compañías que facilitan el acceso de biólogos de Pharma Mar a sus embarcaciones, así como la infraestructura y logística necesaria para realizar el envío a los laboratorios de Pharma Mar de las muestras en óptimas condiciones. De igual forma, Pharma Mar cuenta con la colaboración de diversas instituciones académicas y compañías especializadas en el estudio del biosistema marino, que, además de, en algunos casos, organizar expediciones en las áreas en las que están localizadas, también proporcionan sus propias colecciones de muestras que son posteriormente analizadas en los *screenings* antitumorales con los que cuenta Pharma Mar. A través de la firma de estos convenios, la compañía ha construido una de las más importantes librerías de muestras marinas existentes en la actualidad, con unas 40.000 muestras (algunas de ellas en co-propiedad con la sociedad Instituto Biomar, S.A. citada en el apartado III.8 anterior). La política de Pharma Mar para la obtención de muestras marinas se enmarca dentro de la normativa internacional de Tratado de Biodiversidad y el Tratado de Yakarta y para ello se dispone de los permisos pertinentes otorgados por las autoridades competentes.

Una vez recolectadas las muestras, se procede a su identificación taxonómica, a su clasificación e inclusión en la colección de Pharma Mar. En este sentido el departamento de investigación cuenta con una red de colaboradores especialistas en taxonomía de cada familia de organismos recolectados.

Muestreo y elucidación de la estructura química

Una vez purificadas e identificadas taxonómicamente las muestras marinas, se lleva a cabo en Pharma Mar el análisis de las mismas en un panel de líneas celulares diseñado por Pharma Mar provenientes de diferentes tipos de tumores. De esta manera, se puede evaluar la bioactividad de los compuestos. A continuación se llevan a cabo los estudios para elucidar la estructura o composición química del producto testado, algunos de los cuales se desarrollan internamente y otros en colaboración con distintas universidades. Una vez purificados los compuestos, se llevan a cabo los ensayos bioquímicos, la evaluación frente a un panel celular más amplio y los estudios desarrollados mediante la aplicación de tecnologías de ADN recombinante, Citometría de Flujo, estudios inmunológicos y la realización de estudios *in vivo* (actividad frente a xenotransplantes) que permiten la evaluación de las características que garantizan un mayor éxito durante la etapa de Desarrollo Clínico. Por medio de estos análisis de los extractos de muestras marinas se han descubierto en los laboratorios de Pharma Mar una serie de familias de compuestos químicos estructuralmente distintos y totalmente novedosos, entre las que actualmente se han priorizado unas 15 familias.



Asimismo, con el fin de aprovechar las sinergias existentes entre las actividades de Pharma Mar y NeuroPharma, ambas compañías suscribieron el 1 de abril de 2004 un contrato por el que Pharma Mar se compromete a suministrar muestras marinas a NeuroPharma durante un plazo que inicialmente era de cinco años y que recientemente se ha ampliado a diez años. De este modo, la colección de muestras marinas de Pharma Mar se somete a pruebas para analizar también su posible bioactividad frente a enfermedades neurodegenerativas.

Actividades preclínicas

Las actividades preclínicas se llevan a cabo por la filial norteamericana Pharma Mar USA Inc, que a efectos organizativos funciona como un departamento de Pharma Mar, incluido en el área de I+D. También se subcontratan algunos trabajos específicos. Estas actividades consisten fundamentalmente en diversas evaluaciones, a través de las que se busca confirmar la actividad, identificar las posibles dosis máximas toleradas y los mejores sistemas de administración del fármaco, con el fin de determinar si un producto es susceptible de desarrollo clínico o suministro a pacientes; en esta fase también se determinan la farmacología, farmacocinética y toxicología del producto.

Actividades clínicas

El Departamento de Clínica de Pharma Mar es el encargado de diseñar, implementar y monitorizar los ensayos clínicos llevados a cabo para los distintos compuestos, centralizándose su dirección y organización en Colmenar Viejo, Madrid. Los ensayos clínicos se realizan bajo la supervisión de Pharma Mar en distintos hospitales de diferentes países de UE, EEUU, Canadá, Países del Este y Australia, siendo evaluados los resultados obtenidos por Pharma Mar, que cuenta con la asesoría de su Comité Científico, integrado por diversos especialistas en oncología.

Producción

En paralelo con el desarrollo preclínico y clínico, Pharma Mar lleva a cabo las actividades necesarias para la producción de sus diferentes compuestos que engloban fermentación, síntesis y semisíntesis.

En la fase de escalado de los proyectos de síntesis y semisíntesis Pharma Mar cuenta con el apoyo de compañías de producción química para terceros, además de su propio equipo humano, y con la colaboración de distintas universidades. Para la obtención de una autorización de comercialización, será necesario que ciertas instalaciones de las utilizadas para producir el compuesto sean validadas por las autoridades regulatorias correspondientes.

Pharma Mar construyó y puso en marcha en el año 2003 unas nuevas instalaciones en Colmenar Viejo. De los 15.000m² construidos, 3.000 m² están dedicados a actividades de desarrollo de procesos industriales y producción de los compuestos.

Estas nuevas instalaciones han sido diseñadas para cumplir todas las normativas de la Industria Farmacéutica (GMPs, GLPs).

Estrategia general de Fabricación

La estrategia de la compañía es llevar a cabo únicamente los últimos pasos del proceso de producción y subcontratar con terceros las fases iniciales de producción.



Pharma Mar tiene como objetivo asegurar el suministro adecuado de sus productos tanto para su desarrollo como para su comercialización. Pharma Mar prepara pequeñas cantidades de muestras de fuentes naturales para las pruebas preliminares. Cuando las muestras presentan una actividad antitumoral prometedora en ensayos in vitro, y una vez se completa la elucidación de la estructura química responsable de dicha actividad, se desarrollan los programas de investigación para implantar procesos de fabricación que garanticen la seguridad y fiabilidad de los suministros clínicos. Asimismo el proceso de investigación y desarrollo se diseña para asegurar la viabilidad del escalado en el proceso de fabricación.

Una vez que ha sido desarrollada la ruta sintética más efectiva, Pharma Mar celebra contratos para el escalado de intermedios sintéticos o de fermentación. Pharma Mar mantiene en sus instalaciones la fabricación de los últimos pasos de la producción de los compuestos junto con el control de los DMFs (Drug Master Files). Esto permite a Pharma Mar el control de los requisitos regulatorios relacionados con la fabricación de compuestos, la obtención de los derechos de la propiedad intelectual de sus procesos y una mayor flexibilidad de obtención de los intermedios.

Además Pharma Mar investiga y negocia alternativas de suministro para sus intermedios con el fin de disminuir la dependencia de un fabricante y minimizar cualquier retraso que un cambio de fabricante pudiera requerir. En la actualidad la compañía considera que no tiene dependencia de estos terceros.

Fabricación de trabectedin (Yondelis™)

Trabectedin (Yondelis™) sintético se obtiene mediante un proceso que conlleva varios pasos intermedios. La estrategia de Pharma Mar para la producción de trabectedin (Yondelis™) consiste en la subcontratación de los primeros pasos y la realización de los últimos pasos de síntesis para producir trabectedin, (Yondelis™) en las instalaciones de Pharma Mar.

Fabricación de plitidepsin (Aplidin®), Kahalalide F, ES-285 y Zalypsis

Pharma Mar ha desarrollado procesos de fabricación sintéticos que están siendo utilizados para el suministro de Plitidepsin (Aplidin®), Kahalalide F, ES-285 y Zalypsis en las diferentes fases de desarrollo de estos productos.

El Departamento de Control de Calidad (*Quality Control*) y analítica da soporte a la producción y controla que se alcanzan los estándares de calidad y especificaciones fijados en los productos y procesos realizados por la sociedad.

Otras actividades con relación a los productos

Además de las actividades mencionadas, Pharma Mar cuenta con una Unidad de Calidad que es responsable de asegurar que todas las actividades asociadas al diseño, desarrollo y producción (compra, almacenamiento, fabricación, control de calidad, liberación y distribución) de los productos terminados son llevadas a cabo de forma sistemática, conforme a procedimientos aprobados, cumplimiento con todos los requisitos reglamentarios y de GMP aplicables.

La unidad también es responsable de confirmar mediante ensayo que los productos fabricados cumplen las especificaciones de calidad establecidas hasta la fecha de re-ensayo o caducidad de los mismos.



Investigación y Colaboraciones Académicas

Pharma Mar coopera regularmente con distintos centros académicos y clínicos en una gran variedad de proyectos de investigación en biología marina, microbiología, aislamiento, elucidación y síntesis química de nuevas estructuras, estudios de farmacología, toxicología, metabolismo y estudios sobre el mecanismo de acción de los compuestos en desarrollo.

Algunas de las instituciones con las que Pharma Mar colabora se incluyen a continuación:

Adquisición y desarrollo de nuevos compuestos cabezas de serie. Universidad de Illinois (Estados Unidos), Universidad de Tel Aviv (Israel), Universidad de Queensland (Australia), Instituto Biomar (España)

Identificación de nuevas fuentes para colección. Universidad de Niza-Sophia Antipolis, CNRS (Centro Nacional de Investigación Científica, Francia), Universidad de Mississippi (Estados Unidos).

Síntesis Química y Elucidación estructural. Universidad de Illinois (Estados Unidos), Universidad de Harvard (Estados Unidos), Universidad de Barcelona (España), y,

Estudios de Mecanismo de Acción. Instituto Mario Negri (Italia), Instituto del Cáncer de New Jersey (Estados Unidos), Hospital General de Massachussets (Estados Unidos), CIC (Centro de Investigación del Cáncer), CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Universidad de Salamanca (España).

6.2 Otras actividades

Actividades de Asuntos Regulatorios

Este Departamento se encarga de ayudar a interpretar el altamente complejo y evolutivo mundo de las regulaciones en el campo farmacéutico y de ayudar a la compañía a cumplir con los requisitos regulatorios, desde las fases de investigación y desarrollo, los ensayos clínicos y más allá de la autorización de comercialización para los cambios de ficha técnica, fabricación, seguridad y eficacia, coordinar y dirigir las relaciones de la compañía con las distintas Agencias regulatorias responsables de la aprobación y control de los productos farmacéuticos. Así en España, la autorización para la comercialización de productos farmacéuticos corresponde a la Agencia Española del Medicamento, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo. En el ámbito comunitario, y en relación al procedimiento de aprobación centralizada que permite la comercialización del producto en cuestión en los veinticinco países de la Unión Europea y dos de EFTA (European Free Trade Association), la tarea de evaluación científica se encomienda a la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA), con sede en Londres. La aprobación la otorga la Comisión Europea en Bruselas. En EEUU es la Food and Drug Administration (FDA) el organismo encargado de evaluar y conceder dicha autorización. Es común a todas estas Agencias Regulatorias, el que las mismas cuenten en su seno con un comité estrictamente científico cuya opinión es tenida en cuenta a la hora de adoptar la decisión final.

El Departamento de Asuntos Regulatorios se encuentra en permanente contacto con estos organismos, encargándose de la preparación y seguimiento de las solicitudes de aprobación (dossiers de registro) tanto para el inicio de ensayos clínicos como para la comercialización para los distintos productos de la compañía.



Desarrollo de Negocio

Pharma Mar ha reforzado su departamento de Desarrollo de Negocio con el objetivo de negociar acuerdos estratégicos que le permitan extraer el máximo valor a su cartera de productos. El principal componente de esta actividad es identificar potenciales socios para optimizar el potencial comercial de los productos de Pharma Mar. El modelo se basa en la licencia de derechos para territorios fuera de Europa, reservándose Pharma Mar los derechos de comercialización en el territorio europeo. En línea con este modelo de negocio, tal y como se ha explicado anteriormente (véase apartado IV.2.2, PharmaMar, 2), se firmó en Agosto de 2001 un acuerdo de licencia y co-desarrollo de YondelisTM con Ortho Biotech Products L.P. (OBP), filial de la multinacional farmacéutica Johnson & Johnson.

Para los restantes productos en desarrollo clínico, Pharma Mar prevé negociar licencias en la misma línea, sea con compañías farmacéuticas o con compañías biotecnológicas, seleccionando potenciales candidatos con vistas a una negociación y licencia en el momento adecuado. Puntos clave de negociación incluirán la contraprestación económica así como la capacidad y compromiso del socio en el desarrollo futuro de los productos.

Propiedad Industrial

La estrategia seguida por Pharma Mar en relación con su cartera de patentes y marcas es la de asegurar la solicitud temprana de patentes y maximizar el alcance de su protección. Dicha cartera incluye patentes con muy distintos ámbitos de protección, dado que se pretenden proteger distintos aspectos del desarrollo de un fármaco. De esta manera, en dicha cartera existen patentes que protegen los productos hallados durante el Drug Discovery, metabolitos y análogos sintéticos o naturales de los mismos. Asimismo, también existen patentes que protegen nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas pautas de administración y/o dosificación de nuestros productos en humanos, nuevas formulaciones farmacéuticas y distintas vías de obtención de nuestros productos, mediante procesos de síntesis química. Mediante esta estrategia se persigue crear una amplia protección por patente alrededor del fármaco que la compañía pretende comercializar, de tal forma que se intenta dificultar y retardar lo máximo posible la comercialización de fármacos genéricos que puedan entrar en competencia con los productos de Pharma Mar.

Durante el desarrollo de su trabajo, Pharma Mar se concentra en productos y procesos de síntesis para los que sea posible obtener una patente o puedan ser objeto de licencia. De esta manera, Pharma Mar pretende garantizarse un período de comercialización de los productos en exclusiva.

Bajo el Derecho de patentes español, las invenciones realizadas por el trabajador durante la vigencia de su contrato o relación de trabajo o de servicios con la empresa, que sean fruto de una actividad de investigación explícita o implícitamente constitutiva del objeto de su contrato, pertenecen a la empresa. De conformidad con lo anterior, Pharma Mar sería titular de las invenciones realizadas por sus trabajadores en la ejecución de su actividad ordinaria para Pharma Mar. En determinadas circunstancias, es decir, cuando la aportación personal a la invención y la importancia de la misma para la empresa exceden de manera explícita o implícita de lo regulado en sus contratos o relación laboral, los trabajadores de Pharma Mar pueden tener derecho a una compensación económica. La jurisprudencia relativa a invenciones laborales es muy vaga y las reclamaciones de compensación económica no son frecuentes. A la fecha del presente Folleto, Pharma Mar no ha recibido ninguna reclamación de compensación económica por parte de sus trabajadores en relación a las referidas invenciones laborales.



Cuando intervienen terceras partes en el desarrollo de sus productos, procesos de síntesis o recogida de muestras, Pharma Mar trata de obtener la titularidad de todos los derechos de propiedad industrial. Cuando la obtención de la titularidad no es posible, Pharma Mar trata de tener siempre el derecho a ser licenciataria exclusiva. A través de este derecho, el titular de la patente permite a Pharma Mar el uso de la misma, sin proceder a la transmisión de la propiedad. El uso o explotación de dicha patente es exclusivo de Pharma Mar al comprometerse el titular de la misma a no conceder otras licencias a terceros.

Pharma Mar tiene otorgados a su favor licencias sobre algunos de los derechos de propiedad industrial relativos a sus productos y tecnologías asociadas. La Universidad de Illinois es el titular de la patente que protege el producto ET-743 y ciertos derivados del mismo y las Universidades de Harvard y de Columbia son titulares respectivamente de dos y una familia de patentes que cubren diferentes procesos sintéticos alternativos del ET-743 y ciertos derivados de éste. Pharma Mar es el licenciataria exclusiva mundial de tales patentes y tiene el derecho a otorgar sub-licencias. Las Universidades de Harvard, Columbia e Illinois, de conformidad con los contratos suscritos con Pharma Mar, tienen derecho a recibir cánones en función de los niveles de cumplimiento de los productos cubiertos por las patentes objeto de la licencia.

Asimismo, ciertas indicaciones terapéuticas de ES-285 y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho principio activo, están protegidas por patentes cuyo titular es la Universidad de Illinois. Pharma Mar tiene un acuerdo de opción de licencia exclusiva de ámbito mundial sobre tales patentes, o lo que es lo mismo, la posibilidad de ser el titular exclusivo de los derechos de explotación y comercialización de las invenciones protegidas por dichas patentes.

A principios de 2005, la cartera de patentes de Pharma Mar contaba con más de mil expedientes, de los cuales alrededor de 650 corresponden a solicitudes de patente todavía en tramitación y 400 corresponden a patentes ya concedidas. En total, estos expedientes proporcionan protección a más de 100 invenciones de la compañía.

Marketing y Ventas

Con el fin de facilitar la comercialización de los compuestos en caso de obtener la preceptiva autorización administrativa, se constituyeron filiales de Pharma Mar en varios países europeos:

- En el Reino Unido se constituyó Pharma Mar Ltd. el 23 de abril de 2003.
- En Francia, Pharma Mar Sarl, el 23 de junio de 2003.
- En Alemania, Pharma Mar GmbH, el 7 de julio de 2003.

La implementación de la actividad comercial en Europa supone la creación de una red de ventas propia, formada por un número reducido de personas de alta cualificación en cada uno de los mercados principales europeos. Dado que los productos desarrollados por Pharma Mar son de uso hospitalario y la prescripción de los mismos la realiza un número limitado de oncólogos en centros especializados, la red comercial necesaria para cubrir el territorio europeo es reducida y la inversión necesaria es asumible para una compañía que comienza a desarrollarse comercialmente. Dicha organización irá en cualquier caso creciendo en función de la aprobación de nuevas indicaciones para su primer producto, Yondelis™, o la aprobación de los siguientes productos en su cartera.



Por su parte las actividades de Marketing continúan regularmente, diseñándose el posicionamiento futuro de los productos de Pharma Mar en el entorno competitivo de los tratamientos oncológicos y manteniendo y desarrollando la red de relaciones con los centros oncológicos más influyentes en este campo e instituciones científicas nacionales e internacionales.

7. Los productos

Pharma Mar es propietaria de una amplia cartera de productos de origen marino con actividad biológica que se encuentran continuamente en evaluación.

A continuación se realiza una descripción de los principales productos de Pharma Mar.

YondelisTM (trabectedin)

Es un nuevo agente antitumoral de origen marino aislado de *Ecteinascidia turbinata*, un tunicado colonial.

YondelisTM, que inició su desarrollo clínico en mayo de 1996, es el compuesto de Pharma Mar en desarrollo clínico más avanzado, y unos 2.800 pacientes en todo el mundo ya han recibido tratamiento con este fármaco innovador (de ellos, más de 900 han recibido el compuesto como uso compasivo, esto es, la administración del fármaco a pacientes no incluidos en un ensayo clínico cuando su médico, bajo su propia responsabilidad, considera que el compuesto puede ser beneficioso para el paciente). YondelisTM se está estudiando actualmente en ensayos clínicos de Fase III pivotal randomizado para el cáncer de ovario, en ensayo de Fase II pivotal randomizado para el sarcoma de tejidos blandos (STB), y en ensayos de Fase II en otros estudios en marcha. Asimismo el producto ha completado la Fase I en cánceres pediátricos. El plan de desarrollo clínico incluye también nueve ensayos de Fase I, algunos ya finalizados, para evaluar el potencial de YondelisTM para su uso en combinación con tratamientos contra el cáncer ya establecidos.

YondelisTM está siendo desarrollado de forma conjunta por Pharma Mar y Ortho Biotech Products, L.P., como se describe en el capítulo IV.2.2, Pharma Mar, 2.

YondelisTM en el cáncer de ovario

En octubre de 2003, la Comisión Europea concedió a YondelisTM la designación de medicamento huérfano para la indicación de cáncer de ovario en EE.UU., la FDA también concedió la designación de fármaco huérfano a YondelisTM para cáncer de ovario en Marzo 2005.

En abril 2005 se ha iniciado un ensayo Fase III pivotal de registro en cáncer de ovario. El estudio es multicéntrico y se realizará en más de 100 centros en UE, US, Asia y Latino-América. Dicho ensayo, que incluirá 650 pacientes compara la combinación de YondelisTM y Doxil® (Caelyx® en UE -doxorubicina liposomal pegilada) frente a Doxil® en monoterapia.

Además, en el reciente Congreso anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), celebrado en mayo de 2005, se presentaron los resultados de otros dos estudios que confirman la actividad de YondelisTM en cáncer de ovario. En concreto, un estudio de Fase II de YondelisTM como agente único en segunda y tercera línea en carcinoma de ovario en el que se trató con Yondelis un total de 119 pacientes, platino sensibles y platino-resistentes. Las conclusiones del estudio fueron que en pacientes sensibles a platino YondelisTM es activo y bien tolerado, con una tasa de respuesta del 28,8%. Además se presentaron datos de combinación de Fase I de YondelisTM con Doxil®. En total se



trataron 30 pacientes con neoplasias malignas avanzadas. De estos, seis experimentaron una respuesta parcial y 14 tuvieron enfermedad estable durante más de tres meses. El estudio demostró que la combinación de Yondelis™ con Doxil® es bien tolerada cuando se administra en dosis terapéuticas casi completas durante períodos prolongados.

Yondelis™ en el Cáncer de Mama

El cáncer de mama es uno de los tumores de mayor incidencia en el que Yondelis ha demostrado actividad tanto en ensayos de Fase I como en varios estudios de Fase II.

En estudios previos de Yondelis en Fase II (infusión continua 24h) se ha evidenciado actividad en mujeres con cáncer de mama metastático, incluso en algunos pacientes resistentes a paclitaxel y doxorubicin.

En 2005 durante el congreso de ASCO se han presentado resultados de un estudio randomizado multicéntrico en Fase II de Yondelis™ en cáncer de mama en tercera línea comparando dos esquemas de administración. Se ha reportado actividad en pacientes muy pretratados, tanto en forma de respuestas parciales objetivas como frecuentes estabilizaciones de la enfermedad. Yondelis fue bien tolerado, demostrando un perfil de seguridad similar al de otras indicaciones.

Además, existen múltiples ensayos de Fase I en combinación que pueden ser relevantes para el potencial desarrollo de Yondelis™ en cáncer de mama, incluidas doxorubicina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina y capecitabina.

Yondelis™ en el Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

El STB es un tipo de cáncer poco común con un pronóstico desfavorable y opciones terapéuticas limitadas. En Europa occidental, cada año se diagnostica STB a 9.000 personas, y más de 4.000 fallecen cada año en la UE.

En el Congreso ASCO 2004, se presentaron los resultados preliminares de un estudio pivotal randomizado en Fase II sobre Yondelis™ administrado en dos regímenes posológicos diferentes en pacientes con Leiomiomas y liposarcomas resistentes a la quimioterapia convencional. A esa fecha, en dicho un ensayo multicéntrico se habían reclutado 130 pacientes de los cuales 80 eran evaluables. En el grupo B de pacientes tratado con la infusión de 24 horas cada tres semanas, la tasa de respuesta objetiva es del 12%, en comparación con una tasa de respuesta del 2% obtenida el grupo A de pacientes. Todos los sujetos del estudio son pacientes con sarcomas muy pretratados. El reclutamiento de este estudio ha sido finalizado en mayo de 2005, con la inclusión de un total de 260 pacientes. Los resultados de este estudio serán la base para la presentación de un futuro dossier de registro de Yondelis™ en esta indicación.

La Comisión Europea concedió a Yondelis™ en 2001 la designación de fármaco huérfano para el tratamiento del STB. En noviembre de 2003, el CPMP (Comité de Especialidades farmacéuticas) de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA) decidió finalmente no recomendar la concesión de autorización de comercialización para Yondelis™ (trabectedin) como tratamiento de tercera línea para el sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado tras el fracaso de la quimioterapia convencional.



La opinión de dicho Comité, votada por 14 de sus miembros, consideraba lo siguiente:

- “A pesar de que se reconoce la dificultad de realizar ensayos clínicos en sarcoma de tejido blando y que la información presentada incluye una amplia serie de datos en el contexto de esta enfermedad rara, y a pesar de que el solicitante se ha comprometido a realizar estudios clínicos randomizados adicionales en segunda línea de tratamiento en sarcoma de tejido blando como compromiso post-autorización.
- Se mantienen preocupaciones críticas sobre la metodología usada y el potencial sesgo resultante así como una considerable falta de certeza sobre el nivel de tasa de respuesta y sobre las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de trabectedin en la indicación propuesta, por lo que la eficacia de trabectedin en la indicación propuesta no pudo ser establecida.”

Por lo que recomendó denegar la concesión de la Autorización de Comercialización para Yondelis™, en la mencionada indicación.

Adicionalmente, 12 de los miembros votantes del CPMP, expresaron un voto discrepante que recogía los siguientes puntos:

- “El Sarcoma de Tejido Blando (STB) es una enfermedad rara y que pone en peligro la vida. Existen sólo dos agentes con eficacia establecida para el tratamiento de STB metastásico: doxorubicina e ifosfamida. A pesar de los tratamientos disponibles, sigue existiendo una gran necesidad médica para los pacientes con STB metastásico.
- A pesar de la existencia de algunos problemas metodológicos en el dossier, un análisis cuidadoso de los datos, tomando en consideración de todas las formas posibles todas las fuentes potenciales de sesgo, nos lleva a creer que el efecto observado es real y consistente.
- Se considera relevante la tasa de respuesta objetiva del tumor obtenida con trabectedin en pacientes que ya no responden a los demás tratamientos disponibles. Es importante notar que se ha comprobado que el tumor se ha estabilizado a los seis meses del inicio de tratamiento con trabectedin en una proporción significativa de los pacientes cuya enfermedad se ha documentado como progresiva tras haber utilizado todos los tratamientos disponibles. A ello hay que añadir que se observó una inesperadamente alta proporción de pacientes con supervivencia de larga duración.
- El efecto observado tanto sobre la supervivencia libre progresión como sobre la supervivencia, junto con la significativa actividad anti-tumoral mostrada en términos de tasa de respuesta, sugiere que se podría asociar la trabectedin con un efecto clínicamente relevante en una proporción significativa de pacientes. Con base en estos resultados y en la falta de otros tratamientos de eficacia probada, se considera que la eficacia de trabectedin ha sido demostrada en la indicación propuesta.
- El perfil de toxicidad de trabectedin es significativo pero manejable y por lo tanto no se considera como un aspecto que impida una evaluación positiva beneficio/riesgo, especialmente si consideramos la población objetivo propuesta y el hecho de que el uso del producto esté restringido a especialistas.
- En conclusión, aunque se carece de pruebas de control randomizadas, la actividad anti-tumoral medible observada con trabectedin en la respuesta del tumor, la supervivencia libre de



progresión, y la duración global de la supervivencia se consideran sobresalientes cuando se tiene en cuenta la fase de la enfermedad y la falta de otros tratamientos de eficacia establecida.”

Por ello, los miembros del CPMP discrepantes consideraron “que el balance beneficio/riesgo para Yondelis es positivo para la indicación “Tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando avanzado, cuando las antraciclinas e ifosfamida, han fracasado o cuando la ifosfamida ha fracasado y no es apropiado el tratamiento con antraciclinas” y por lo tanto se podría otorgar una aprobación bajo circunstancias excepcionales.”

El impacto negativo de la denegación de la autorización de Comercialización para YondelisTM en esta indicación se tradujo en la amortización de 9.798 miles de euros, cantidad correspondiente a los gastos de desarrollo capitalizados y pendientes de amortización directamente incurridos en la indicación de STB, así como la parte proporcional de los gastos de desarrollo de YondelisTM comunes para todas las indicaciones.

Asimismo, Pharma Mar procedió a aplicar un plan de reducción de gastos para los años 2004, 2005 y 2006 con el fin de asegurar la llegada al mercado de YondelisTM. Esta reducción de gastos supuso un ahorro de 21 millones de euros en 2004 respecto a 2003, pasando de 65,6 millones de euros (aprovisionamientos, más gastos de personal, más otros gastos de explotación) a 39,1 en 2004.

En la actualidad están en marcha ensayos de Fase II pivotal randomizados o comparativos en STB en Estados Unidos y en Europa.

YondelisTM en el cáncer de próstata

En Enero 2004 se inició un ensayo de Fase II en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario. Los resultados preliminares de dicho estudio se han presentado en ASCO 2005 demostrando actividad en pacientes que han fallado a quimioterapia convencional incluyendo taxanos. En dicho estudio se habían incluido 27 pacientes, 14 de los cuales eran resistentes a la quimioterapia con docetaxel.

Adicionalmente, se observó otra respuesta del PSA en un paciente que no había sido tratado previamente con quimioterapia, siendo la tasa de respuesta global del PSA de este estudio del 12%.

Perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos, YondelisTM ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. En pacientes con STB tratados con YondelisTM no se han observado mucositis, alopecia, neurotoxicidad, cardiotoxicidad ni efectos secundarios acumulativos. El acontecimiento adverso más frecuente es la neutropenia reversible. También se comunicaron elevaciones de las transaminasas, pero fueron reversibles y no acumulativas.

Mecanismo de acción

YondelisTM constituye una entidad química totalmente nueva que proporciona un mejor control en los tumores de difícil tratamiento debido a su exclusivo mecanismo de acción multicomponente.

YondelisTM es el único agente quimioterápico que se une al surco menor del ADN y flexiona el ADN hacia el surco mayor, y ejerce su efecto terapéutico interfiriendo en diversas vías:



- Utiliza el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos de genoma global acoplado a la transcripción para inducir la muerte celular.
- Provoca la lentificación y detención de la división de las células tumorales y la subsiguiente apoptosis (muerte celular programada) independiente de p53.
- Inhibe la activación transcripcional de genes inducibles.

Debido a que YondelisTM selecciona a las células tumorales de una forma totalmente nueva, es menos probable que estas células desarrollen resistencias cruzadas al tratamiento farmacológico, lo que lo convierte en un fármaco prometedor tanto en monoterapia como en combinación.

Aplidin[®]

Es un ciclodepsipéptido derivado del tunicado marino, *Aplidium albicans*, y actualmente producido mediante síntesis química.

Aplidin[®] inició el desarrollo clínico en enero de 1999, y se encuentra actualmente en ensayos clínicos de Fase II para un amplio panel de tumores, entre los que cabe destacar, entre otros, melanoma, cáncer renal, el cáncer de páncreas, los tumores de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y el cáncer de pulmón microcítico (CPM). En 2004 la FDA (US Food and Drug Administration) otorgó la categoría IND (Investigational New Drug application - Nuevo fármaco en investigación) a Aplidin[®] y autorizó el comienzo de estudios clínicos de Fase II en Estados Unidos. Los ensayos clínicos de Fase I con Aplidin[®] se llevaron a cabo en Europa y Canadá. En 2005 han comenzado ensayos de Fase II para tumores vesicales y prostáticos y están planificados estudios en combinación con quimioterápicos tradicionales.

En la actualidad están en marcha ensayos de Fase I/II en leucemias agudas y tumores sólidos pediátricos. Hasta el momento, se ha tratado con Aplidin[®] a más de 400 pacientes. Aplidin ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y una actividad antitumoral de amplio espectro.

Aplidin[®] en tumores sólidos

A partir de estos estudios de Fase I, se ha determinado una pauta de dosificación, consistente en 3 horas de infusión intravenosa con 5 mg/m² cada 2 semanas, que se está utilizando en la mayoría de los estudios de Fase II actualmente en marcha. Los resultados de los ensayos clínicos de Fase I presentados en el congreso anual de 2002 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mostraron que Aplidin[®] posee una actividad antitumoral prometedora contra los siguientes tumores previamente tratados: cánceres renales, colorrectales, cánceres neuroendocrinos, linfomas y carcinoma medular de tiroides. En estudios de Fase I adicionales, Aplidin[®] ha demostrado tener actividad también contra el carcinoma bronquial y contra el cáncer de pulmón no microcítico. Se ha demostrado que Aplidin[®] consigue una reducción del tamaño del tumor y mejora sintomática.

En el congreso ESMO (European Society of Medical Oncology), de noviembre de 2004, se presentaron datos de un estudio de Fase II de Aplidin[®] como segunda línea de tratamiento en pacientes con melanoma avanzado o metastásico. Este estudio demostró que Aplidin[®] tiene actividad como agente único en este tipo de pacientes, ya que se reportaron dos respuestas parciales y dos estabilizaciones prolongadas. Asimismo, se reportó una buena tolerabilidad al fármaco.



Aplidin®: Tumores hematológicos

También se ha demostrado que *Aplidin*® consiguió actuar selectivamente sobre células leucémicas humanas y destruirlas tanto en muestras de sangre de niños como de adultos, en concentraciones que pueden alcanzarse en los pacientes y que se encuentran muy por debajo del nivel de dosis tóxico. En estos estudios, presentó una selectividad por las células de leucemia y de linfoma 3–10 veces mayor que por las células normales. Se observó que la respuesta de las células sanguíneas cancerosas a *Aplidin*® era independiente de su sensibilidad a otros fármacos contra el cáncer de uso habitual en la leucemia y en el linfoma, lo cual sugiere que este fármaco podría ser eficaz en casos que no han respondido a otros fármacos. En la actualidad se encuentran en marcha diversos ensayos clínicos de Fase II en este tipo de neoplasias malignas hematológicas, y en concreto en las indicaciones de mieloma múltiple (MM), linfoma no hodgkiniano (LNH) (tanto agresivo como indolente) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos.

Aplidin® ha demostrado potenciar el efecto de tres fármacos convencionales para el tratamiento de la leucemia y el linfoma (doxorubicina, metotrexato y arabinósido de citosina) en líneas celulares tumorales humanas, al aumentar la sensibilidad de las células al tratamiento con dosis menores de los fármacos. Estos resultados indican que *Aplidin*® es un candidato prometedor para la poliquimioterapia.

En 2003 y 2004 la Comisión Europea y FDA (Food and Drug Administration) respectivamente, concedieron a *Aplidin*® la designación de fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda, en función de los datos preclínicos y dada la urgente necesidad de disponer de tratamientos nuevos y eficaces.

En 2004 la Comisión Europea y FDA (Food and Drug Administration) , concedieron a *Aplidin*® la designación de medicamento huérfano para Mieloma Múltiple.

Mecanismo de acción

En relación con su mecanismo de acción, cabe señalar que *Aplidin*® induce una activación rápida y persistente de la apoptosis combinada con el bloqueo de la división celular en la fase G1/G2 del ciclo celular en las células tumorales. También inhibe la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor), una proteína crucial en la vascularización tumoral y en el crecimiento de ciertos tumores, así como la expresión del gen que codifica al receptor tipo 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1). Debido a este exclusivo mecanismo de acción y a la buena tolerabilidad comunicada hasta la fecha, *Aplidin*® presenta un evidente potencial como agente terapéutico.

Kahalalide F (KF)

Kahalalide F es un nuevo compuesto con actividad citotóxica, procedente del molusco marino *Elysia rufescens*, que inició su desarrollo clínico en diciembre de 2000.

En la actualidad, la compañía está desarrollando un nuevo proceso de síntesis, una nueva formulación y un programa de análogos de *Kahalalide F*.

Kahalalide F actúa a nivel celular alterando la función de la membrana lisosómica, un mecanismo que lo diferencia de todos los demás agentes antitumorales conocidos. Otros mecanismos de acción son la inhibición de la expresión de TGF-alfa, el bloqueo de las vías de señalización intracelular del receptor



del EGF y de ErbB2 y la inducción de apoptosis no mediada por p53. Los estudios demuestran que Kahalalide F induce necrosis de las células *in vivo* (oncosis) y presenta selectividad *in vitro* por los tumores en vez de por las células normales. Su actividad es independiente de la expresión de multirresistencia farmacológica (MDR).

En los estudios clínicos de Fase I se ha determinado la dosis y pauta de administración óptimas a pacientes. Las toxicidades limitantes de dosis fueron agudas y reversibles, con aumentos asintomáticos en las transaminasas hepáticas. En estos estudios, KF mostró un perfil de seguridad muy favorable, sin indicios de mielotoxicidad. Tampoco hubo constancia de emesis, alopecia, mucositis ni de toxicidad renal o hematológica. Durante el desarrollo de estos ensayos clínicos se observaron indicios de eficacia en un amplio espectro de tumores.

En 2003 comenzaron los ensayos clínicos de Fase II, en los que se evalúa la eficacia y perfil de seguridad de Kahalalide F en pacientes con varios tipos de tumores. Actualmente están abiertos los siguientes ensayos clínicos de Fase II: carcinoma hepatocelular, melanoma maligno avanzado y cáncer de pulmón no microcítico.

Además de los estudios en Oncología, está en marcha un estudio piloto de Fase II, en el que se evalúa la eficacia y la seguridad de KF en pacientes con psoriasis severa.

A lo largo de todo el programa clínico (3 ensayos de Fase I y 4 de Fase II) más de 200 pacientes han sido tratados con Kahalalide F y el reclutamiento en los 30 centros abiertos en la UE progresa al ritmo previsto.

En el congreso ASCO, celebrado en mayo 2005, se presentaron datos de un estudio de Fase I, cuyo objetivo principal era identificar la dosis recomendada y determinar el perfil de seguridad del fármaco. En conjunto, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, siendo los aumentos sintomáticos y reversibles de las transaminasas las toxicidades limitantes de dosis (TLD) en este estudio. Asimismo, se comunicó una respuesta completa (RC) en un paciente con melanoma y estabilizaciones de la enfermedad, en pacientes con cáncer de pulmón, de colon y adenocarcinoma.

ES-285

Esta molécula está presente en *Mactromeris polynyma*, un molusco comestible encontrado en aguas del Atlántico. ES-285 entró en desarrollo clínico en mayo de 2003 y, actualmente, está siendo evaluado en 4 ensayos clínicos de Fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados. En estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, ES-285 ha mostrado tener una actividad selectiva en diversos tipos de tumores humanos, como el de próstata, hígado y riñón, así como en el melanoma. Este agente también ha mostrado un potencial importante contra las metástasis y la vascularización de los tumores, por lo que combina enfoques muy diversos para el tratamiento del cáncer.

ES-285 tiene un mecanismo de acción nuevo que lo diferencia de otros agentes antitumorales, ya que altera el citoesqueleto de las células cancerosas. Los estudios moleculares sugieren que es posible que ES-285 logre este efecto mediante una actuación preferente sobre la proteína Rho (una proteína de unión a GTP que es un factor esencial para la formación de las fibras del citoesqueleto, para la migración celular y para la proliferación de células tumorales), por medio de una señalización que utiliza el receptor del gen de diferenciación endotelial (endothelial cell differentiation gene, EDG), es decir, LPA y S-1-P.



En la actualidad se continúa al ritmo previsto el reclutamiento de los pacientes a tratar en los diferentes ensayos clínicos, habiéndose incluido unos 90 pacientes en el programa de Fase I. Este programa se está desarrollando en ocho centros europeos, evaluando cuatro esquemas de infusión en pacientes con tumores sólidos.

Zalypsis®

En enero de 2005 Pharma Mar anunció que su quinto nuevo compuesto de origen marino, Zalypsis, comenzaba los ensayos clínicos de Fase I, ya en pacientes, para el tratamiento de tumores sólidos.

Zalypsis® es una entidad química novedosa que está relacionada con los compuestos naturales marinos Jorumycina y Renieramycina que se derivan de moluscos y esponjas, respectivamente. Zalypsis® produce efectos citotóxicos que dependen de su unión al DNA pero no están asociados con daños genéticos del mismo.

En investigaciones preclínicas, Zalypsis® ha evidenciado una actividad antitumoral potente tanto *in vitro* frente a cultivos celulares correspondientes a tumores sólidos y hematológicos, como en modelos *in vivo* con tumores humanos de mama, gástricos, prostáticos y renales. Finalmente Zalypsis® también ha demostrado un perfil toxicológico o de tolerabilidad aceptable en preclínica.

Este ensayo clínico de Fase I es un estudio que tiene lugar en distintos hospitales en Europa, diseñado para determinar la seguridad, la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis recomendada (DR) de Zalypsis®, que se administrará en infusión intravenosa (i.v.) de 1 hora cada 3 semanas a pacientes con tumores sólidos y linfomas avanzados.

En fase preclínica, Pharma Mar tiene actualmente tres proyectos en distintos estados evaluación: Variolinas, Lamelarinas y Tiocoralinas.

Variolinas

El cabeza de serie de esta nueva familia de compuestos (Variolina B) fue aislado de una esponja del océano Antártico. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de quinasas (CDK2) clave en el mecanismo de la división celular. Además son potentes inductores de apoptosis (independiente de p53 y MDR). Estos compuestos han mostrado actividad antitumoral tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, frente a diferentes líneas celulares como por ejemplo pulmón, ovario y colon. Actualmente se están llevando a cabo los estudios de toxicidad en experimentación animal.

Lamelarinas

Estos compuestos, originalmente aislados de esponjas y ascidias, se obtienen actualmente mediante síntesis química. Son moléculas capaces de bloquear el ciclo celular en G2/M; asimismo bloquean la actividad MDR e interaccionan con la topoisomerasa I. Su actividad antitumoral *in vitro* incluye líneas celulares resistentes a otros agentes inhibidores de la topoisomerasa I, diana importante en el tratamiento de distintos tipos de tumores. Actualmente se están desarrollando los estudios de toxicidad en animales de experimentación.

Tiocoralina

Este compuesto se obtuvo inicialmente de un microorganismo aislado en un coral del Océano Indico. Actualmente se obtiene mediante fermentación. Ha demostrado actividad *in vitro*, y se ha formulado



en sistemas liposomales que se encuentran, actualmente, en la fase preliminar de evaluación en modelos animales.

Otros compuestos

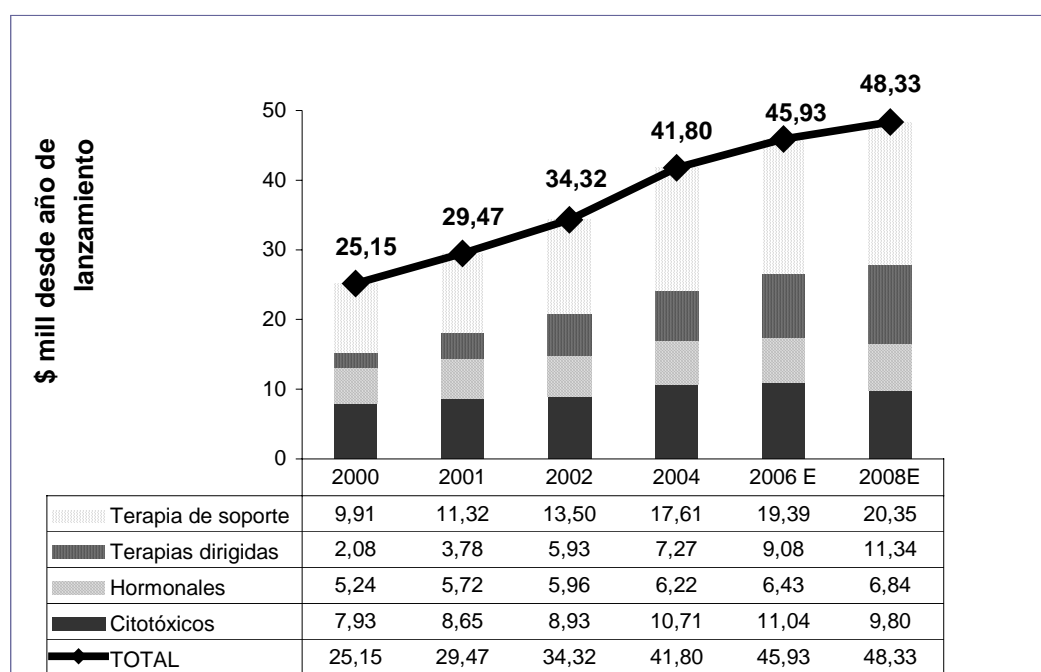
Pharma Mar cuenta más de 500 compuestos que han mostrado evidencias de acción antitumoral, siendo 100 de los mismos candidatos potenciales para su desarrollo clínico. Los cuatro candidatos relacionados más arriba (Lamelarinas, Variolinas y Tiocoralina) son los que se encuentran en una fase de investigación más avanzada.

Esta cartera de compuestos esta sujeta a evaluación y renovación constante gracias a la amplia biblioteca de compuestos de que dispone la compañía.

8. El mercado de productos contra el cáncer

Las terapias disponibles para el tratamiento del cáncer se pueden agrupar en cuatro clases principales: fármacos citotóxicos (entre los que se incluyen los compuestos que desarrolla Pharma Mar), terapias hormonales, terapia de soporte y terapias dirigidas. El mercado de oncología, aunque relativamente pequeño comparado con otros sectores de la industria farmacéutica pues representa el 7% del total del mercado farmacéutico, es un sector de gran interés dada la alta prevalencia de la enfermedad y la falta de tratamientos curativos. La evolución del mercado por sectores queda reflejada en la Figura 1.

Fig 1 Evolución del mercado de oncología por sectores



Fuente: Reuters 2003. Cancer Market Outlook to 2008

El mercado oncológico ha experimentado una expansión continua en los últimos años, siendo el crecimiento medio para el período 1995-1999 del 15,6. La tasa de crecimiento del sector que se prevé para los próximos años es algo más modesta (alrededor del 5,5% hasta el 2009) que la que ha



experimentado el área de oncología en el pasado. Esto se debe en parte al nivel de madurez alcanzado por la familia de productos citotóxicos y hormonales y la llegada de productos genéricos.

Los factores que contribuyen al crecimiento del sector se detallan a continuación:

- **Aumento de la incidencia de la enfermedad:** Según el World Cáncer Report las cifras de cáncer mundial podrían incrementarse en un 50% hasta alcanzar los 15 millones de nuevos casos en el año 2020. El pronunciado incremento del número de nuevos casos de cáncer previsto en el mundo puede ser atribuido, principalmente, al progresivo envejecimiento de la población y a la adopción de hábito de vida malsanos.

- **Diagnóstico más temprana:** los avances médicos permiten una mejor y más pronta detección e identificación de los tumores, lo que da la posibilidad de tratar a los pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad.

- **Tratamientos más prolongados:** a medida que la toxicidad de los fármacos disminuye y la seguridad aumenta, se hace posible que los medicamentos sean administrados durante periodos más prolongados de tiempo.

- **Introducción de fármacos de precios elevados**

- **Aumento de las opciones terapéuticas,** de la mano sobre todo de las terapias dirigidas.

- **Relevancia de los tratamientos quimioterápicos como complemento o alternativa a radioterapia y cirugía.**

Las ventas de las principales quimioterapias antineoplásicas alcanzaron los 10.000 millones de euros el año 2004, observándose una evolución positiva con respecto al 2003, como muestra la siguiente tabla.

mm Euro	2002	2003	2004
Taxol	641	699	742
Paraplatin	544	677	477
Gemzar	717	838	909
Taxotere	1.261	1.359	1.436
Camptosar	374	195	415
Caelyx	53	83	112
Eloxatin	389	824	1.220
Xeloda	286	332	344
Rituxan	1.501	1.787	2.175
Herceptin	656	767	924
Gleevec	507	925	1.223
Velcade		49	106
Avastin			444
Erbix			468
TOTAL	6.930	8.486	9.976

Fuente: Datos publicados por cada una de las compañías propietarias de los fármacos.



Se estima que aproximadamente la mitad de estas ventas son facturadas en un solo país, los Estados Unidos. Sin embargo, Estados Unidos representa únicamente 12% de los más de 10 millones de casos de cáncer diagnosticados en el mundo cada año.

La enfermedad del cáncer

En el mundo industrializado, el cáncer es una de las principales causas de muerte. Aproximadamente una de cada cinco personas morirán en los próximos años de algún tipo de cáncer mientras que una de cada tres padecerá algún tipo de cáncer a lo largo de sus vidas. El número de muertes atribuibles a cáncer que ocurrieron en el año 2002 se estima en 6.723.000, aproximadamente el 12% de las muertes totales.

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y la primera en mujeres en el grupo de edades comprendidas entre los 3 y los 74 años. Además, se ha convertido en la primera causa de mortalidad según la ACS (American Cancer Society) entre personas menores de 85 años, por encima de los accidentes cardiovasculares. El número de muertes atribuidas al cáncer en el año 2002 en este país fue de 557.000, aproximadamente un 22% de todas las muertes. Si esta tendencia continúa, el cáncer será la primera causa de mortalidad en los EEUU en el 2010, cuando una de cada cinco personas morirá de cáncer.

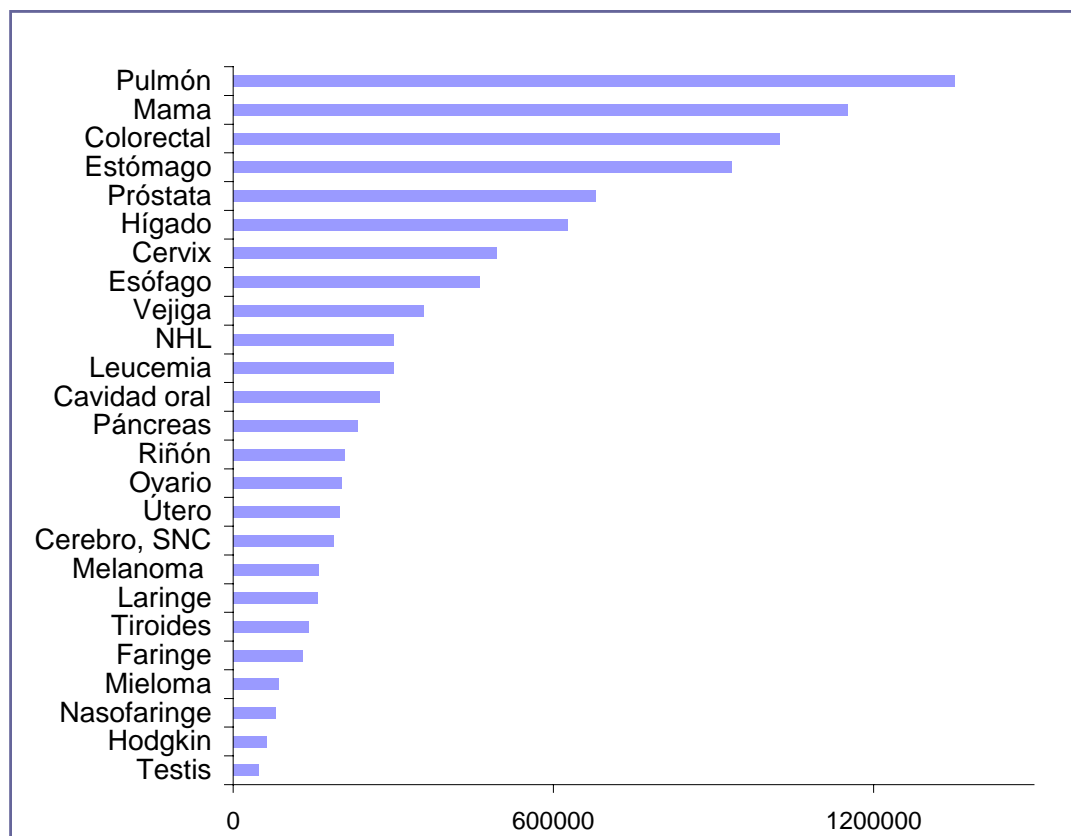
De los más de 200 tipos de cáncer identificados, cuatro -cáncer de mama, pulmón, colorrectal y próstata- representan casi la mitad de los cánceres registrados en el mundo en el año 2002. En la población infantil, la mayor incidencia corresponde a los casos de leucemia que representan un tercio de los casos totales.



La figura 2 muestra las diferencias en incidencias entre tipos de cánceres.

El cáncer de pulmón es el que causa mayor número de muertes al año entre los hombres (31%) seguido del cáncer de próstata (10%) y el colorrectal (10%) . Entre mujeres, los cánceres de pulmón (27%), mama (15%), y colorrectal (10%) son las principales causas de mortalidad.

Figura 2 Incidencias mundiales de principales cánceres



Según la American Association for cancer Research (AACR), en los Estados Unidos la mitad de los hombres y un tercio de las mujeres desarrollarán algún tipo de cáncer en el transcurso de sus vidas (113 millones de personas). Otras fuentes, tales como la American Cancer Society (ACS) lo cifran en un 33% de los ciudadanos norteamericanos, o lo que es lo mismo 89 millones de personas. En cualquier caso, ambas estadísticas nos dan una idea aproximada de la gravedad de la situación.

La enfermedad aparece por lo general en edades más avanzadas: se estima que aproximadamente el 45% de los casos se diagnostica en edades superiores a los 65 años, mientras que solo un 1,5 % de los casos se diagnosticaron en niños de edades inferiores a los 14 años. La incidencia infantil es muy inferior en países desarrollados, así solo el 0,5% de los casos de cáncer diagnosticados en el Reino Unido en el año 2001 correspondieron a niños (UK National Statistics). El coste del cáncer tanto para la sociedad como para el paciente es alarmante. El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos estimaba el coste total de la enfermedad en el año 2002 en 171.600 millones de dólares y establecía la siguiente distribución de costes: costes directos de tratamiento médico: 60.900 millones, costes de morbilidad indirecta (pérdida de productividad debida a la enfermedad): 15.500 millones, costes indirectos por mortalidad (pérdida de productividad debida a muerte repentina): 95.200 millones.



Tratamiento del cáncer

En la actualidad existen diferentes métodos para el tratamiento de los enfermos de cáncer siendo posible, en numerosos casos, el uso de dos o más de ellos al mismo tiempo. El tratamiento más adecuado para cada caso dependerá de diversos factores. Los distintos tipos de terapias a utilizar son:

Cirugía: puede ser de carácter preventivo, diagnóstico, curativo, paliativo complementario.

Radioterapia: uso de partículas energéticas destinadas a destruir o dañar las células cancerígenas.

Tratamiento farmacológico o quimioterapia: el uso de fármacos persigue tres objetivos primordiales: en primer lugar, curar el cáncer, en segundo lugar, si la cura no fuera posible, paralizar o disminuir el crecimiento y expansión de las células cancerígenas, y en tercer lugar, en el caso de que ni la cura ni el control resultaran factibles, el uso de fármacos irá destinado a aliviar los síntomas causados por el cáncer y mejorar, en la medida de lo posible, la calidad de vida del paciente.

Terapia hormonal: utilizada en aquellos tipos de cáncer cuya progresión está unida a la producción de hormonas.

Inmunoterapia: dirigida a apoyar el propio sistema inmunológico del paciente.

Terapias de soporte

La administración de quimioterapia a menudo va acompañada de efectos secundarios, a veces severos., Con el fin de aliviar estos síntomas, se han desarrollado una serie de fármacos como los factores de crecimiento, antieméticos, antihistamínicos o antálgicos, que se engloban bajo el término de terapia oncológica de soporte.

Descritos los tratamientos existentes, a cada paciente le será prescrito un determinado tipo de terapia en función del tipo de cáncer concreto que padezca y su estado de salud. Cada régimen prescrito es denominado “línea de tratamiento”. Dependiendo de la trayectoria que siga el cáncer, se pueden prescribir a un mismo paciente diferentes líneas de tratamiento, dado que las células cancerígenas pueden llegar a desarrollar una resistencia frente a un tratamiento y que un paciente puede no responder al uso de una determinada terapia. Normalmente, el uso de dos o más líneas de tratamiento es necesario en pacientes con cánceres en estado muy avanzado o que hayan experimentado metástasis.

Los principios de la quimioterapia

El papel de la quimioterapia como tratamiento primario y agente curativo de tumores sólidos ha ido aumentando en los últimos años. El objetivo perseguido con este tratamiento es suprimir las células cancerígenas sin modificar el resto de las células. Aunque el objetivo es claro, el problema radica en que tanto las células cancerígenas como las células normales son humanas y prácticamente iguales en todos los aspectos. No obstante lo anterior, existe una clara diferencia entre ambos tipos de células: las células cancerígenas tienden a dividirse más rápidamente que las células normales. Los agentes citotóxicos, entre los que se encuentran gran parte de los productos de Pharma Mar, van dirigidos a atacar a las células durante el proceso de división. Ahora bien, no todas las células normales se dividen lentamente.



De los tipos de terapias utilizadas, el 48% de los enfermos son tratados con quimioterapia, mientras que un 41% y un 11% lo son con radioterapia o terapia biológica respectivamente. Las terapias genéticas hoy por hoy, sólo han sido aplicadas a nivel experimental (ensayo clínico), no habiendo ningún producto comercializado hasta la fecha.

Distribución y venta

Prácticamente el 100% de la administración de fármacos antitumorales se efectúa en los hospitales, siendo la venta en farmacias muy marginal.

Los médicos oncólogos son los prescriptores, y, en buena medida, dispensadores de los fármacos anticancerígenos, por lo que los criterios de venta de estos fármacos son principalmente científicos y se fundamentan en la eficacia de los mismos. La labor de marketing se centra fundamentalmente en dar a conocer los fármacos a la comunidad médica e informarles de sus ventajas terapéuticas.

9. Inversiones a futuro

Tal y como se ha expuesto, Pharma Mar tiene previsto continuar con el desarrollo de Yondelis™, Aplidin® Kahalalido F, ES-285 y Zalypsis®, sus productos en ensayos clínicos, así como de aquellos en fase preclínica “*in vivo*” o “*in vitro*”, de los cuales los que están en un estadio más avanzado son Variolinas, Lamelarinas y Tiocoralinas. Se estima que en el periodo 2005, las inversiones en I+D de Pharma Mar alcancen aproximadamente unos 34,4 millones de euros.

Pharma Mar no necesita realizar a futuro importantes inversiones en inmovilizado material, instalaciones o equipos, ya que en 2003 finalizaron las obras de los nuevos laboratorios realizándose desde los ejercicios 2001 a 2003 el grueso de las inversiones necesarias, aproximadamente 40 millones de euros. Pharma Mar espera que el primer registro de uno de sus productos, Yondelis™, se produzca en 2006, de manera que sería esa la fecha a partir de la cual se comiencen a registrar ingresos por ventas comerciales. En cualquier caso la obtención de ingresos procedentes de los productos en desarrollo dependerá de que los estudios actuales y futuros finalicen satisfactoriamente.

Los detalles de las inversiones previstas para los próximos años se detallan en el capítulo VII.

IV.2.2.2 NEUROPHARMA

1. Antecedentes

NeuroPharma es una compañía bio-farmacéutica centrada en la investigación y desarrollo de fármacos novedosos para el tratamiento y prevención de enfermedades del Sistema Nervioso. Actualmente, su principal línea de actuación se centra en las enfermedades neurodegenerativas y, en especial, en la enfermedad de Alzheimer. El sistema nervioso, especialmente el campo de la neurodegeneración, ofrece un mercado en expansión, poco explotado y con terapias no muy eficaces, muy interesante tanto desde el punto de vista económico como ético.

NeuroPharma fue constituida el 17 de mayo de 2000 y nace con la idea de explotar en un área terapéutica distinta del cáncer la biblioteca de compuestos marinos de Pharma Mar. Con este fin, ambas compañías suscribieron el 1 de abril de 2004 un contrato por el que Pharma Mar se compromete a suministrar muestras marinas a NeuroPharma durante un plazo que inicialmente era de cinco años y que recientemente se ha ampliado a diez años.



El 17 de diciembre de 2001 y el 16 de diciembre de 2003 se aumenta el capital social, hasta llegar a la cifra de 5.768.015 €. Hasta ese momento ambas ampliaciones fueron íntegramente suscritas por Zeltia

El 30 de julio de 2004 NeuroPharma realiza una colocación privada de capital mediante la cual capta 16 millones de euros, pasando a controlar socios externos el 24,70% del capital de la compañía. Los fondos captados a socios externos fueron 15 millones de euros, siendo Zeltia la suscriptora del millón restante. Tras la realización de la mencionada ampliación de capital, éste quedó fijado en 7.828.187 euros y el número total de acciones de la compañía en 7.828.187.

NeuroPharma desea posicionarse como empresa de referencia dentro del sector de las enfermedades del Sistema Nervioso, y en especial dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Para ello, cuenta con la garantía de un equipo humano de primera línea y permanece continuamente actualizada en todo aquel progreso técnico o científico que en este campo se produce, con el fin de mantenerse en la vanguardia de la innovación tecnológica.

2. Principales magnitudes

A continuación se muestra a grandes rasgos la evolución del Balance de Situación y la Cuenta de Pérdidas y Ganancias durante los tres últimos ejercicios:

<u>Balance de Situación</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
		<i>(miles de euros)</i>	
Gastos de Establecimiento	780	62	10
Inmovilizado Inmaterial	10.831	6.129	2.907
Inmovilizado Material	1.605	1.115	1.087
Inmovilizado Financiero	44	50	22
Total Inmovilizado	13.260	7.356	4.026
Total Activo Circulante	12.832	1.373	2.201
TOTAL ACTIVO.....	26.092	8.729	6.227
Fondos propios	21.036	5.608	682
Ingresos a distribuir varios ejercicios	-	-	-
Deudas a largo plazo	3.835	2.625	1.411
Deudas a corto plazo	1.221	496	4.134
TOTAL PASIVO.....	26.092	8.729	6.227

La partida inmovilizado inmaterial contiene las cantidades capitalizadas de I+D acumuladas cada año. Inmovilizado material, que también se incrementa entre ejercicios, refleja el montaje de todas las instalaciones de los laboratorios y su equipamiento.

El significativo aumento de activo circulante, procede de la ampliación de capital llevada a cabo en 2004, cuyo saldo está dentro del activo circulante, en inversiones financieras a corto plazo.

El aumento de los fondos propios es consecuencia de dicha ampliación de capital, descrita en el capítulo III.8.



Las deudas a largo plazo en el pasivo del balance recogen principalmente los préstamos a largo plazo (normalmente a interés 0) de organismos oficiales, como el Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) o el Ministerio de Educación y Ciencia a través de programas PROFIT.

Cuenta de Pérdidas y Ganancias	2004	Var.	2003	Var.	2002
	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>
Trabajos para el inmovilizado	4.695	45,6	3.224	68,36	1.915
Otros ingresos de explotación	442	45,87	303	240,45	89
Aprovisionamientos	(850)	67,32	(508)	250,34	(145)
gastos de personal	(1.623)	70,84	(950)	58,86	(598)
Amortizaciones de inmovilizado.....	(377)	95,34	(193)	40,88	(137)
Otros gastos de explotación.....	(3.263)	42,86	(2.284)	64,20	(1.391)
Resultado de explotación	(976)	139,22	(408)	52,81	(267)
Resultados financieros	9	-106,08	(148)	100,00	(74)
Resultados actividades ordinarias.....	(968)	74,10	(556)	63,05	(341)
Resultados extraordinarios.....	(8)	--	0	--	0
Resultados antes de impuestos	(976)	75,54	(556)	63,05	(341)
Impuesto de sociedades	334	71,28	195	63,87	119
Resultado del ejercicio	(641)	77,56	(361)	62,61	(222)

El epígrafe trabajos realizados para el inmovilizado, contiene las inversiones realizadas en I+D capitalizadas. En 2004 se incrementa un 46% con respecto a 2003, y en 2003 lo hicieron un 68% con respecto a 2002.

Todos los gastos de explotación de la compañía: personal, aprovisionamientos y otros, están relacionados con las inversiones en I+D y aumentan en su misma proporción al ser ésta la actividad única de la compañía. No obstante, no todos los gastos incurridos se capitalizan (por ejemplo, las amortizaciones y parte de los gastos generales). Por ese motivo, los resultados negativos también son algo superiores año tras año.

3. Productos y mercado

NeuroPharma no dispone de productos en el mercado. A continuación se analizan los proyectos de investigación actualmente en marcha, así como el mercado al que se dirigirían los medicamentos, una vez obtenida su aprobación por las autoridades competentes.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo de etiología desconocida para la que no existe actualmente tratamiento eficaz alguno. Los marcadores histológicos característicos de esta patología son las placas seniles y ovillos neurofibrilares, constituidos en el cerebro por dos proteínas aberrantemente procesadas: el péptido β -amiloide agregado y la proteína tau hiperfosforilada, respectivamente.

En NeuroPharma son desarrollados diferentes programas de investigación, todos ellos dirigidos a la búsqueda de fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer, y, por tanto, con incidencia directa sobre el procesamiento anómalo tanto del β -amiloide como de la proteína tau, en los que ya



hemos incorporado en nuestros sistemas de búsqueda biológica dianas tan relevantes como BACE (beta secretasa), GSK-3 beta (glucógeno sintetasa 3 beta) y AChE (acetilcolinesterasa), que se explicarán posteriormente.

Hoy en día la enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente en los países desarrollados, afectando a más de 15 millones de personas en todo el mundo, de los que cerca de medio millón se sitúan en nuestro país. Este proceso se encuentra íntimamente ligado a la edad, aumentando exponencialmente con la misma. Así, tiene una incidencia aproximada del 5% en los mayores de 65 años, que pasa a más del 50% de la población mayor de 85 años.

En la actualidad no hay un tratamiento efectivo para la enfermedad de Alzheimer, por lo que si tenemos en cuenta que la esperanza de vida media para el año 2050 en los países desarrollados se estima en 120 años, es de una gran urgencia y necesidad encontrar terapias efectivas que detengan o ralenticen el proceso neurodegenerativo.

Inhibidores de la fosforilación de la proteína tau

En la enfermedad de Alzheimer, la proteína asociada a microtúbulos denominada tau se encuentra en un estado anómalo de hiperfosforilación, lo que motiva su falta de adhesión a la tubulina y por consiguiente la desestabilización del citoesqueleto neuronal. Esta proteína tau hiperfosforilada es el componente mayoritario de los ovillos neurofibrilares, característicos del proceso neurodegenerativo, y cuyo grado de frecuencia es directamente proporcional a la severidad de la demencia. El enzima GSK-3 es el agente causante de esta hiperfosforilación y se encuentra hiperexpresada en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, así como en los de otros procesos neurodegenerativos conocidos por tauopatías. La búsqueda de inhibidores selectivos de GSK-3 es una de las estrategias más activas dentro de la industria farmacéutica y constituye hoy por hoy uno de los ejes centrales de la investigación en NeuroPharma. Actualmente, se han evaluado más de 3.000 muestras procedentes de diferentes organismos marinos, encontrándose esta actividad biológica en más de un 2% de las mismas.

Durante el año 2003, se aislaron, identificaron estructuralmente y caracterizaron farmacológicamente los primeros inhibidores de GSK-3 ATP-no competitivos de origen marino descritos hasta el momento. Durante el 2004 y hasta la fecha se sigue el proceso de optimización de estas moléculas, a la par que se han ido descubriendo nuevas, sobre las cuales se ha construido un amplio programa de desarrollo de análogos.

Por otra parte, y dentro de este proyecto, en NeuroPharma se están desarrollando unas moléculas de origen sintético muy interesantes, denominadas TDZD.

Las TDZD son inhibidores selectivos de GSK-3 ATP-no competitivos con propiedades farmacocinéticas aceptables y un perfil de seguridad adecuado para iniciar el desarrollo farmacológico. Las acciones farmacológicas de varios de los candidatos han sido probadas *in vivo* utilizando un modelo único, propiedad de NeuroPharma, de sobre-expresión condicional de GSK-3 beta en hipocampo. El tratamiento diario por vía oral durante tres semanas con el candidato NP031112 ha mostrado una reducción mayor del 10% de la fosforilación de la proteína tau cerebral. NP031112 se ha mostrado también activo en un modelo de sobre-expresión de APP (mutación londinense). Por todo ello, NP031112 ha sido elegido como candidato a desarrollo preclínico para poder acceder a los estudios en fase clínica I en la segunda mitad del año 2005.



Durante el año 2004 y durante el primer trimestre del año 2005 la compañía ha venido realizando todas las pruebas pertinentes de toxicología animal necesarias para solicitar la entrada en clínica de este fármaco antes de finalizar el año en curso. Hasta el momento los datos de toxicidad del compuesto están siendo muy manejables y reducidos.

Junto con el NP031112, compuesto más avanzado del proyecto, NeuroPharma trabaja con varias moléculas pertenecientes a la misma familia con el fin de tener back-up's preparados por si durante el desarrollo preclínico o clínico apareciera algún problema que impidiese la continuación del mismo.

Amiloidosis (Inhibidores de BACE y duales de AChE)

Con el fin de prevenir o ralentizar al menos la formación de las placas seniles, en NeuroPharma se llevan a cabo dos programas de investigación: búsqueda de inhibidores de β -secretasa o BACE, que eviten la degradación anómala del APP, y búsqueda de inhibidores duales de acetilcolinesterasa (AChE), que modifiquen el proceso de agregación del β -amiloide actuando simultáneamente sobre el sistema colinérgico.

Prácticamente los únicos fármacos comercializados actualmente para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer, son los inhibidores del enzima colinérgico acetilcolinesterasa (AChE) encargada de la degradación del neurotransmisor acetilcolina. La acción ejercida por estos fármacos mejora la cognición de los pacientes, lo que supone un aumento de la calidad de vida de los mismos y sus familias transitoriamente, así como un retraso en la institucionalización del enfermo, pero no frena el proceso neurodegenerativo, que progresa irreversiblemente.

Investigaciones recientes han demostrado que este enzima (AChE) tiene numerosas funciones no-colinérgicas hasta ahora desconocidas vitales especialmente en el sistema nervioso central. Entre otras, se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que la AChE interfiere en los procesos de agregación del péptido Beta-amiloide.

La unión del péptido Beta-amiloide al sitio periférico de la AChE provoca el cambio conformacional de este último a hojas beta, generándose las fibrillas amiloides presentes en las placas seniles neurotóxicas.

En este punto surge el segundo de los proyectos de investigación implantados en NeuroPharma: inhibidores duales de AChE. Así, inhibiendo simultáneamente el sitio periférico y catalítico del enzima, se obtendrá no solo una mejora cognitiva en el paciente por aumento del neurotransmisor acetilcolina, sino que se frenará o ralentizará el proceso neurodegenerativo al evitar el cambio conformacional del péptido Beta-amiloide y por tanto su efecto neurotóxico.

Esta visión totalmente novedosa de un enzima conocido y validado como diana farmacológica genera un alto valor añadido al proyecto, cuyo último objetivo es descubrir y desarrollar fármacos que interfieran en la biopatología del péptido.

En la actualidad se dispone de una colección de inhibidores duales cercana al centenar de compuestos, con actividades inhibitorias del enzima que oscilan desde sub-nanomolar hasta micromolar y disminución de la agregación del Beta-amiloide probada. Además, se dispone de una colección de muestras marinas con actividad colinérgica probada en las que pronto se iniciará el aislamiento y caracterización del principio activo.



Ya se ha identificado un candidato a fármaco optimizado (NP0361), de origen sintético, cuya eficacia in-vivo ha sido suficientemente probada en modelos animales. En la actualidad se encuentra en desarrollo preclínico regulatorio, previendo su entrada en clínica a mediados del 2006.

El proyecto de búsqueda de inhibidores selectivos de BACE es un proyecto que nace a principios del 2004 como una nueva diana en la búsqueda de fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad. Estamos ante una patología que aún presenta muchos interrogantes. Día a día el mundo académico descubre nuevos mecanismos de la enfermedad y se desarrollan nuevas teorías sobre el desarrollo de la misma. NeuroPharma, como política estratégica, ha decidido desde su inicio estar en los avances pioneros que se vayan realizando en este campo. De esta forma, cada año se evaluarán las aproximaciones novedosas que en ese momento se conozcan, analizando las mismas en un foro de expertos internacionales, con el fin de incorporar a la empresa nuevos proyectos que complementen los ya existentes y que le permitan seguir estando en la vanguardia de la investigación de esta enfermedad.

En esta dinámica nace el proyecto de BACE. Se buscan **inhibidores** del enzima β -secretasa (**BACE**) con el fin de evitar el primer corte anómalo que desencadena la cascada patológica de degradación. BACE es una proteasa que parece expresarse únicamente en procesos neurodegenerativos por lo que, aunque hasta ahora no exista en el mercado ninguno de sus inhibidores, si es un campo de intenso interés dentro de la industria farmacéutica.

Se han puesto a punto los ensayos de screening necesarios para asegurar una búsqueda fiable y selectiva de sustancias con actividad inhibitoria de ese enzima. Por los mismos se han pasado más de 3.000 muestras marinas, habiéndose identificado un par de familias de compuestos con la actividad. Sin embargo, dichos compuestos de origen distan mucho de cumplir las propiedades adecuadas para convertirse en fármacos dirigidos a tratar enfermedades del sistema nervioso (paso de barrera hematoencefálica, biodisponibilidad, etc.) por lo que, una vez identificados los prototipos con la actividad, el equipo de química médica ha de trabajar sobre los mismos con el fin de optimizar las moléculas y convertirlas en verdaderos candidatos a fármacos.

Proyecto Neuroprotección

Aunque todavía no es conocida la etiología de la enfermedad de Alzheimer, existen numerosos factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos al individuo que pueden desencadenar y/o acelerar el proceso neurodegenerativo.

Por ello la búsqueda de una terapia neuroprotectora frente a estos diversos agentes es uno de los objetivos primordiales dentro de todas las compañías farmacéuticas.

En NeuroPharma se ha implementado un proyecto sobre neuroprotección que puede utilizarse con dos finalidades: búsqueda de nuevos agentes neuroprotectores y detección de una segunda actividad neuroprotectora en cualquiera de los productos procedentes de los otros proyectos de investigación. Este último punto supone aumentar el valor añadido del potencial fármaco, y mas aún cuando va dirigido a una enfermedad multifactorial como es la enfermedad de Alzheimer.

Por los ensayos implementados por NeuroPharma en este proyecto han pasado más de 3.000 muestras marinas, habiéndose obtenido cinco prototipos con actividad. Se han desarrollado varios programas de análogos, teniendo ya moléculas de características muy interesantes para su desarrollo como fármaco.



4. Instalaciones

Aunque NeuroPharma tiene su domicilio social en la calle José Abascal, nº 2, 1º, en Madrid, 28003, desarrolla sus actividades en Avenida de la Industria, 52, 28760, en Tres Cantos, (Madrid), en donde tiene alquilado un edificio propiedad de Zeltia de 2.000 metros cuadrados útiles.

De esta superficie, en torno al 80% esta dedicada a laboratorios y áreas de investigación, y el resto, 20%, se utiliza para la ubicación de oficinas y zonas comunes.

Las instalaciones más importantes con las que cuenta la compañía son:

En el área de biología, cuenta con laboratorios de biología molecular, cultivos celulares, bioquímica, laboratorio de medidas radioactivas y neurofisiología, así como de laboratorios comunes.

Por otra parte, también se han instalado en el área de química, dos laboratorios de análisis orgánico y otros dos de síntesis orgánica.

IV.2.2.3 ZELNOVA

1. Antecedentes

Zelnova se constituyó el 30 de septiembre de 1991 por escisión de Cooper Zeltia, S.A., heredó de ésta la actividad de fabricación y comercialización de productos químicos iniciada por Zeltia en 1939.

Está situada en el término municipal de Porriño (Pontevedra) y ocupa una superficie de 25.022 m², de los cuales 8.746 m² están edificados.

2. Principales magnitudes

Balances de Situación	2004	2003	2002
	<i>(miles de euros)</i>		
Inmovilizado Inmaterial	7.768	8.639	628
Inmovilizado Material	6.359	7.231	7.231
Inmovilizado Financiero	28	28	31
Total Inmovilizado	14.155	15.898	7.890
Gastos a distribuir en varios ejercicios.....	107	29	91
Total Activo Circulante	23.294	20.950	16.327
TOTAL ACTIVO.....	37.556	36.877	24.308
Fondos propios	21.589	18.768	16.573
Ingresos a distribuir varios ejercicios	152	185	89
Deudas a largo plazo	5.000	6.000	-
Deudas a corto plazo	10.815	11.924	7.646
TOTAL PASIVO.....	37.556	36.877	24.308



Cuenta de Pérdidas y Ganancias	2004	Var.	2003	Var.	2002
	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>
Importe neto cifra de negocios	45.093	3,15	43.715	31,60	33.218
Aumento existencias terminados y curso	800	-65,10	2.292	-	-
Otros ingresos de explotación	177	-41,58	303	9,78%	276
Reducción existencias terminados y curso	-	-	-	-	-327
Aprovisionamientos	-20.924	-3,36	-21.651	61,77%	-13.384
Gastos de personal.....	-3.744	15,31	-3.247	-1,07%	-3.282
Amortizaciones de inmovilizado.....	-1.993	15,87%	-1.720	110,53%	-817
Variación provisiones de tráfico.....	-9	-81,25	-48	-75,63%	-197
Otros gastos de explotación.....	-11.665	6,07%	-10.997	22,26%	-8.995
Resultado de explotación	7.745	-10,43	8.647	33,19%	6.492
Resultados financieros	-636	-1,40	-645	272,83%	-173
Resultado actividades ordinarias	7.109	-11,16	8.002	26,63%	6.319
Resultados extraordinarios	+1.541	-965,73	-178	-	-
Resultado antes de impuestos	8.650	10,56	7.824	23,82%	6.319
Impuesto de sociedades	-2.529	-3,80	-2.629	24,24%	-2.116
Resultado del ejercicio	6.121	17,82	5.195	23,60%	4.203

Zelnova adquirió en febrero de 2003 todas las marcas de limpieza que tenía la empresa Thomil en el mercado de gran consumo. Las principales marcas son Hechicera, Bonacera, Baldosinín y Briflor. Las variaciones más significativas de las partidas del balance y la cuenta de resultados de 2003 en relación con 2002 están marcadas por esta circunstancia.

Las ventas netas totales se han incrementado en estos dos últimos años 11,9 millones de euros (un 35,7%) hasta alcanzar los 45,1 millones de euros (33,2 en 2002) Este aumento se ha producido sobre todo en el mercado nacional por la incorporación de las marcas de limpieza y el aumento de ventas de marcas de distribución.

Como consecuencia de los incrementos de las ventas, el beneficio de explotación creció en el período 2002-2004 un 19% hasta alcanzar los 7,7 millones de euros.

El inmovilizado neto total ha aumentado en 6,3 millones de euros desde el 2002 debido a la compra de las marcas de Thomil y a inversiones en modernización de la maquinaria de fábrica, laboratorios y sistemas informáticos.

Las variaciones en las masas de activo y pasivo circulante se deben al propio aumento de actividad producido por las razones que se han comentado para el incremento de ventas.

En enero de 2004, la Sociedad vendió 15.140 m² de terreno de su propiedad por un importe total de 2,2 millones de euros. Como consecuencia de ello se ha producido una plusvalía de 1,8 millones de euros.

La partida deudas a largo plazo del 2004 (5,0 millones de euros) recoge el endeudamiento bancario producido para financiar la adquisición de las marcas de Thomil.



3. Productos y distribución

3.1 División Gran Consumo

Dentro de la División de Gran Consumo se engloban todos aquellos productos que van dirigidos al gran público, esto es, personas individuales que utilizan en sus hogares productos insecticidas y ambientadores y productos de limpieza.

Estos productos son:

- **Sistema Kill-Paff**

Sistema eléctrico para el hogar, antimosquitos y ambientador.

Consta de un aparato vaporizador eléctrico que es susceptible de ser utilizado con varios recambios (insecticidas, ambientadores). Según datos Nielsen de octubre de 2004, este producto es el más vendido en el mercado de insecticidas en España y, según estimaciones de la propia Sociedad, también es uno de los más vendidos en el mercado español de ambientadores eléctricos.

- **Casa Jardín Aerosol**

Es la primera marca en ventas del mercado de insecticidas multiuso según datos Nielsen de octubre de 2004.

- **ZZ Paff Aerosol**

Tercera marca del mercado de insecticidas voladores, según datos Nielsen.

- **Productos de limpieza**

En esta línea se encuadran las marcas de limpieza adquiridas a Thomil: Hechicera y Bonacera (24% del mercado de ceras), Baldosín (producto más vendido del mercado de blanqueajuntas) y Briflor (limpia suelos para el hogar).

3.2. División Higiene Ambiental

En esta División se engloban los productos denominados “industriales”, tales como el Coopermatic, que es un sistema electrónico para la desinsectación y ambientación de locales públicos de pequeña y media superficie. Dicho producto es, según estimaciones propias de Zelnova, el primero en ventas en este mercado.

3.3 Nuevos productos

Zelnova tiene como política el lanzamiento de al menos un producto nuevo todos los años. De esta manera, en los últimos años se han lanzado al mercado los siguientes productos:

- Matacucarachas Concentrado “Cuca Paff”, y Matacucarachas instantáneo “Casa Jardín” (2000)
- Línea Las Flores de Kill Paff (2000)



- Línea Regionales de Kill Paff (2001)
- Desarrollos de nuevos insecticidas y ambientadores para marcas de distribución (2002)
- Línea de productos de limpieza “Hechicera” “Bonacera” “Baldosinín” y Briflor (Compra marcas) (2003).

Las ventas de dichos productos se han ido incrementado progresivamente desde su lanzamiento. De este modo, la distribución de las ventas por producto de Zelnova se ha ido modificando a lo largo de los años.

En el siguiente gráfico se detallan las ventas de Zelnova en los últimos años clasificadas por divisiones:

	2004		2003		2002
	Ventas Brutas	Var.	Ventas Brutas	Var.	Ventas Brutas
	(miles euros)	(%)	(miles euros)	(%)	(miles euros)
Consumo	40.270	86,1	39.211	86,5	27.385
Higiene	2.767	6,0	2.888	6,4	2.688
Exportación	3.697	7,9	3.256	7,1	4.469
Total	46.734	100	45.355	100	34.542

4. Mercado y competencia

Según los datos Nielsen septiembre-octubre de 2004, Zelnova tiene una cuota de participación del 21,6% en el mercado de insecticidas español (46.0% si se incluyen las marcas blancas, de las que, según estimaciones de la compañía, Zelnova fabrica un 82% de las que se venden en España) y es primera en cuota mercado seguida por Cruz Verde, por delante de multinacionales como Bayer, Johnson y Benckiser.

Dentro de los diferentes productos englobados en el mercado de insecticidas, Zelnova es la primera en aparatos eléctricos líquidos, con el sistema Kill-Paff, (46,4% cuota de mercado) en aerosoles para el hogar y plantas, con las marcas Casa Jardín (29% cuota de mercado) y ZZ Paff (7,8% cuota de mercado), en polvos e insecticidas, con la marca ZZ (44,1% de cuota de mercado), y en insecticidas líquidos, con la marca Bio kill (68,7% de cuota de mercado).

En el mercado de ceras, Zelnova es la primera en cuota de mercado con las marcas Hechicera y Bonacera, así como en el mercado de blanqueajuntas con la marca Baldosinín.

La distribución de las ventas de Zelnova diferenciadas por canal de distribución se detalla en el siguiente cuadro.

Canales de distribución	Ventas 2004 (%)
Minoristas: marcas propias	38,6
Hipermercados/supermercados: marcas propias	19,7
Hipermercados/supermercados: marcas blancas y primeros precios	27,8
Exportación.....	7,9
Marcas industriales	6,0



5. Instalaciones y producción

Las instalaciones fabriles de Zelnova son de su propiedad. Se encuentran situadas en Porriño (Pontevedra). En ellas se producen todos los productos que comercializa con la excepción de los productos de limpieza, que son fabricados por Thomil, S.A.. en sus instalaciones de Madrid bajo especificaciones y controles de calidad determinados y supervisados por Zelnova.

Zelnova cuenta con tres instalaciones distintas, especializadas en distintos productos y labores.

Fabricación y envasado de sólidos

Edificio de dos plantas, con una superficie de 300 m² en cada una de ellas. La superior dispone de maquinaria y equipos destinados a la fabricación y envasado de polvos insecticidas mientras que la planta baja se destina a la fabricación y envasado de cebos rodenticidas.

Fabricación y envasado de líquidos

Edificio en una planta, con una superficie de 1.190 m². Está constituido por una serie de salas, en las que se ubican los equipos de fabricación, tanques desde 500 a 5.000 litros. También dispone de equipos para envasar y acondicionar productos en formatos desde 35 ml. hasta 50 litros. En esta misma planta están situadas tres líneas de llenado y acondicionado de envases aerosol.

En 2002 y 2003 se incorporaron una nueva línea de llenado de aerosoles y otra de líquidos, con una inversión de 1,0 millones de euros.

Con estas inversiones la sociedad dispone de la maquinaria específica que necesita para todos los procesos que realiza y para atender suficientemente todas sus necesidades de fabricación actuales y las previsibles de los próximos años.

Laboratorios de Control y Desarrollo

En el Laboratorio de control se dispone del personal y medios adecuados para la realización de los análisis químico-físicos necesarios para comprobar que los distintos componentes que intervienen en el proceso productivo se ajustan a las especificaciones requeridas, así como para controlar los productos fabricados, tanto en fase como terminados. El sistema de control de calidad implantado, ISO-9002, permite verificar todos los lotes en cualquier fase de su proceso de producción.

En el mismo edificio está situado el laboratorio de desarrollo, en donde se efectúan los ensayos dirigidos a desarrollar nuevos productos y mejorar los existentes y en donde se generan las especificaciones de componentes y se definen los procesos de producción que permitan obtener los productos que la empresa comercializa en las condiciones óptimas de calidad y costos.

Las instalaciones han sido totalmente renovadas durante los años 2002 y 2003 con una inversión de 0,3 millones de euros.



XYLAZEL

1. Antecedentes

Xylazel se constituyó el 30 de septiembre de 1975. Su objeto social es la fabricación, empleo y venta de productos para tratamiento y decoración de maderas, pinturas, pinturas especiales, productos y especialidades similares. En 1986, Xylazel se trasladó a sus actuales instalaciones.

2. Principales magnitudes

En los cuadros siguientes se muestra la evolución de los balances de situación y de la cuenta de pérdidas y ganancias de los últimos tres años.

Balance de Situación	2004	2003	2002
		<i>(miles de euros)</i>	
Inmovilizado Inmaterial	10	17	12
Inmovilizado Material	2.189	1.646	1.409
Inmovilizado Financiero	54	108	65
Total Inmovilizado	2.253	1.772	1.486
Total Activo Circulante	13.158	13.583	11.520
TOTAL ACTIVO.....	15.411	15.355	13.007
Fondos propios	6.870	6.097	5.920
Ingresos a distribuir varios ejercicios	2	3	5
Provisiones para riesgos y gastos	0	0	0
Deudas a largo plazo	36	107	179
Deudas a corto plazo	8.503	9.146	6.902
TOTAL PASIVO.....	15.411	15.355	13.007

La variación más importante en el Balance de situación de Xylazel en 2004 es el incremento del inmovilizado material, por renovación de parte de la maquinaria.

El activo circulante desciende ligeramente, por una disminución de las inversiones financieras a corto plazo, al tiempo que en el pasivo también descienden los acreedores a corto, tanto entidades financieras como acreedores comerciales.



Cuenta de Pérdidas y Ganancias	2004	Var.	2003	Var.	2002
	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>	<i>(%)</i>	<i>(miles euros)</i>
Ventas Brutas	27.776	9,38	25.394	7,06	23.719
Rápeles sobre ventas	-1.285	19,09	-1.079	8,44	-995
Importe neto cifra de negocios	26.491	8,95	24.314	7,00	22.724
Variación existencias	244	23,86	197	17,26	168
Otros ingresos de explotación	21	-30,00	30	42,86	21
Aprovisionamientos	-7841	4,34	-7.515	4,20	-7.212
Gastos de Personal	-4.965	18,84	-4.178	4,16	-4.011
Amortizaciones de inmovilizado	-193	31,29	-147	2,08	-144
Variación provisiones tráfico	1	-105,00	-20	-266,67	12
Otros gastos de explotación	-6316	18,26	-5.341	12,23	-4.759
Resultado de Explotación	7.442	1,40	7.339	7,96	6.798
Resultados Financieros	-86	-31,75	-126	20,00	-105
Resultados Actividades Ordinarias	7.356	2,00	7.212	7,75	6.693
Resultados Extraordinarios	13	1200,00	1	-95,65	23
Resultados antes De Impuestos	7.369	2,15	7.214	7,42	6.716
Impuesto de Sociedades	2.593	-9,49	2.865	12,62	2.544
Resultado del Ejercicio	4.776	9,84	4.348	4,22	4.172

Según cuentas anuales auditadas por Price Waterhouse Coopers.

Es destacable el incremento sostenido que se ha producido en los últimos ejercicios en las ventas netas (epígrafe importe neto cifra de negocios) de Xylazel, en concreto en 2004 se incrementaron casi un 9% con respecto a 2003, y en 2003 se habían incrementado un 7% sobre el ejercicio 2002.

Los costes de aprovisionamiento se han conseguido contener, y su crecimiento es debido al propio crecimiento de las ventas. Los costes de personal se han visto incrementados en este último ejercicio, además de por la aplicación del convenio vigente y la regularización por la desviación del IPC previsto, como consecuencia de ciertas indemnizaciones poco significativas abonadas en 2004, así como del incremento de los bonus por el satisfactorio cumplimiento de objetivos.

El incremento en otros gastos de explotación de un millón de euros, es consecuencia casi en su totalidad, de la campaña publicitaria abordada durante 2004.

Los resultados netos en 2004 se han incrementado un 10% sobre el ejercicio anterior, y en el ejercicio 2003 lo hicieron un 4% sobre el resultado neto de 2002.

En los diferentes segmentos de mercado en que participa Xylazel, sus productos se sitúan entre los de más alto precio, y en el segmento de alta calidad y prestaciones.

3. Productos y distribución

Xylazel siempre se ha distinguido por ser una empresa especializada en productos para la protección de la madera. Xylazel ha tenido y tiene como objetivo ser considerada entre los profesionales de la madera y la construcción como la empresa española con los mejores conocimientos sobre la prevención y el tratamiento de los problemas de la madera.

Al considerarse la protección de la madera como un subsector de pinturas, por utilizar los mismos



canales de distribución y su aplicación por los mismos profesionales (pintores, carpinteros, etc.), Xylazel diversificó su catálogo de productos hacia pinturas y barnices sin perder su imagen de especialista.

El segmento de mercado en el que se encuentran posicionados los productos Xylazel dentro del mercado general de protectores de madera y pinturas, es el de alta calidad y alto precio. Xylazel tiene como objetivo comercializar productos de especialización y de alto valor añadido con el fin de aportar una solución idónea a los problemas del consumidor.

El portafolio de productos se divide en 4 grandes grupos: protección de maderas, protección de metales, masillas y pinturas y barnices, en los que Xylazel se posiciona con diferentes marcas.

Las principales marcas, comercializadas por Xylazel, son las siguientes:

- Xylamon y Xyladecor (Propiedad de Desowag)
- Basilit e Impralit (Propiedad de Rutgers)
- Hammerite (Propiedad de Hammerite PL)
- Alabastine (Propiedad de Alabastine Holland)
- Consolan (Propiedad de Desowag)
- Dkorlux y Xylazel (Propiedad de Xylazel)

En la actualidad Xylazel mantiene contratos con las siguientes compañías, todas ellas filiales de ICI (Imperial Chemical Industries):

- Contrato de licencia, Know-How, información técnica y uso de las marcas para los productos protectores de la madera con Desowag. Este contrato tiene una vigencia hasta el 27 de septiembre de 2005 (véase epígrafe 0.2.2.2).
- Contrato de distribución para España, Argentina y Méjico de los productos Alabastine y Polyfilla (masillas para la construcción y bricolaje y pinturas especiales) con ALABASTINE HOLLAND en Ammerzoden (Holanda), quien fabrica estos productos. El contrato tiene una duración de 10 años a partir del 19 de enero de 1996.
- Contrato de distribución para España, Argentina y Méjico de los productos Hammerite (pinturas especiales para metales) producidas por HAMMERITE PL en Prudhoe (Reino Unido). Su vigencia también es de 10 años a partir del 19 de enero de 1996.

Xylazel y las mencionadas filiales de ICI han acordado no renovar los contratos de distribución y/o licencia arriba mencionados, tal y como se ha comunicado a la CNMV mediante Hecho Relevante núm. 57.758. Hasta el vencimiento de los mencionados contratos (27 de septiembre de 2005 y 19 de enero de 2006, para protectores de la madera por un lado y protectores del metal y masillas por otro, respectivamente), Xylazel seguirá distribuyendo las anteriores líneas de productos en España de modo exclusivo.

Una vez producido el vencimiento de los contratos de licencia, Xylazel tiene previsto durante el año 2006 realizar una inversión de 1 millón de euros para financiar el lanzamiento y distribución de sus



propios productos protectores del metal y masillas. La financiación se realizará con fondos propios de Xylazel. No está prevista ninguna inversión de capital adicional.

Anticipándose a la fecha de no renovación de los referidos contratos, en los tres últimos años Xylazel ha llevado a cabo un reforzamiento de la marca “Xylazel” mediante el lanzamiento de una amplia gama de productos propios comercializados bajo dicha marca, constituyendo ya una parte muy importante en la facturación de la compañía (en el primer trimestre del año 2005, las ventas de productos Xylazel han representado ya el 70,9% de las ventas totales de la compañía). En este contexto, la compañía ha llevado a cabo en 2004 y 2005 dos importantes campañas publicitarias de su propia marca y productos emitidas en televisión. Finalmente debe señalarse que Xylazel está preparando el lanzamiento de sus propios productos protectores de metal y masillas, que empezará a comercializar a partir de la fecha de vencimiento de los acuerdos de distribución de Hammerite y Alabastine; a tal fin Xylazel cuenta ya con varias marcas registradas (Xylazel Metal y Oxirite, propiedad de Zeltia) para abordar dicha comercialización y ultima la negociación de sendos contratos de suministro de protectores de metal con sendos fabricantes españoles.

La clientela de Xylazel, está centrada en la gran distribución de pintura con una especial atención a la moderna distribución, que ha evolucionado con mucha fuerza en los últimos 10 años, especialmente con la aparición de las grandes superficies de bricolaje, como Leroy Merlin, AKI y otros.

La industria de la madera y los profesionales de la carpintería y la pintura también forman un grupo importante en la clientela de Xylazel.

Todo esto hace que el número total de clientes de Xylazel sobrepase los 1.300. Aún cuando los mayoristas de pinturas y la gran distribución absorben una parte importante de las ventas, ningún cliente individual alcanza una participación del 5% de las ventas de Xylazel.

4. Mercado y competencia

El mercado de pinturas español se define por los siguientes parámetros, referido a datos de 2003, tomados del estudio de la empresa DBK de diciembre 2004/enero 2005.

- Mercado total de 1.002.969 Toneladas con valor de 1.879 millones de euros. La producción nacional es de 1.002.928 toneladas y 1.863 millones de euros.
- Importante presencia de capital extranjero en las empresas de mayor dimensión.
- El segmento de decoración profesional y bricolaje representa el 45,6 % de la producción total.



La producción en 2003, por segmentos de demanda, es la siguiente:

Segmentos de demanda	Producción 2003 (Millones de euros)
Automoción	360
Industria Madera	198
Otras Industrias	465
Construcción y decoración profesional	601
Bricolaje	255
TOTAL	1.879

Fuente: DBK. Diciembre 2004

Xylazel está presente en los segmentos de Construcción y Decoración Profesional, Bricolaje y en Protección de la Industria de la Madera.

En la siguiente tabla se presenta la facturación y cuota de mercado 2003 en España de las principales empresas presentes en el mercado de Construcción/Decoración Profesional y Bricolaje:

<u>Empresa</u>	<u>Millones de euros</u>	<u>Cuota de Mercado (%)</u>
Titan	103,01	12,9
Akzo Nobel Coatings ^(a)	58,04	6,8
Valentine	38,97 (a)	4,6
Juno	35,39	4,1
Montó	27,71	3,2
Alp	22,78 (a)	2,7
Xylazel	20,79	2,4
Eupinca	19,93	2,3
Duraval	15,75	1,8
Barpimo	12,91	1,5
Dyrup	10,92	1,3
Kolmer ^(a)	9,24	1,1
Jotun	11,01	1,3
Hempel	8,93	1,0
Blatem	6,86 (a)	0,8
Beissier	5,27	0,6
Industrias Proa	4,17	0,5
Alberto Mora	1,62 (a)	0,2
Solrac ^(a)	0,45	0,1
Otras	417,63	48,8
TOTAL	856	100

Fuente: DBK

(a): estimación DBK

Según estimaciones de la propia compañía, basadas en estimaciones de revistas especializadas los productos de Xylazel para el tratamiento de la madera (Xyladecor, Xylamon y Xylazel) son unos de los más vendidos en los mercados especializados de protección de madera, tanto a nivel de industria y profesionales como de bricolaje, y de protección de metales.



Los ratios de rentabilidad de los años 2002/2003, referidos a Xylazel y sus más directos competidores, son los siguientes:

Empresa	2002		2003	
	BAI (mill.) €	BAI/Ventas (%)	BAI (mill.)	BAI/Ventas (%)
Xylazel.....	6,72	29,5	7,2	29,7
Montó.....	3,40	12,8	4,3	13,0
Juno.....	3,81	9,7	3,5	8,2
Industrias Proa.....	1,12	9,5	1,3	10,4
Hempel.....	3,49	7,6	5,2	11,4
Alp.....	1,36	6,3	nd	nd
Kolmer.....	0,61	6,1	1,0	10,1
Valentine.....	2,37	5,1	1,6	3,3
Duraval.....	1,01	4,5	1,3	5,5
Akzo Nobel C.....	2,72	4,2	2,7	3,7
Titan.....	3,99	3,9	5,0	4,5
Alberto Mora.....	0,59	3,1	1,1	5,4
Eupinca.....	0,22	1,1	0,3	1,2
Barpimo.....	0,31	0,6	0,7	1,2
Dyrup.....	-0,24	-2,4	0,2	2,0
Jotun.....	-1,74	-6,6	-4,6	-18,9

Fuente: DBK

5. Instalaciones y proceso productivo

Xylazel cuenta con instalaciones propias en Porriño (Pontevedra) en un solar de 15.500 m² con los siguientes servicios:

- Edificio de 2 plantas de oficinas con una superficie en planta de 402 m².
- Edificio de fábrica y almacenes con una superficie total de 3.800 m².
- Edificio de 2 plantas de laboratorio y centro de formación con una superficie de 520 m².
- Tanques de almacenamiento de disolventes y resinas con una capacidad de 210.000 litros.

En 2003 y comienzos de 2004 se acometió una nueva ampliación de los almacenes en otros 600 m² y mejoras en la maquinaria y almacenamiento de productos terminados y materias primas, por un importe total de 650.000 euros.

En el año 2005 se ha invertido en la adquisición de un dispersador VF-30 para mejorar el sistema de dispersión de cargas/pigmentos para la fabricación de pastas. Este dispersador se adapta a las nuevas exigencias de la CE en cuanto a emisiones de COVs.

También se ha invertido en la adquisición de una nueva envasadora, (sustitución de otra), que posibilita el llenado automático de todos los formatos de nuestros envases a excepción de los de 25 litros.



Como mejoras medioambientales está la adaptación del suelo de la zona de almacenamiento de Materias Primas Inflamables, para que sea impermeable y con la posibilidad de recogida del producto en caso de derrame.

La producción en las instalaciones propias alcanza el 70% de la cifra total de negocio y se corresponde con los productos protectores de madera, barnices y pinturas al agua.

El proceso fabril se centra en la molienda y mezclado de pigmentos, resinas, disolventes y biocidas, suministrados por los más importantes proveedores de la industria química, como BAYER, LANXESS, CLARIANT, CRAY VALLEY o JANSSEN PHARMACEUTICA.

Los productos importados proceden de Inglaterra -Esmaltes Antioxidantes Hammerite- y de Holanda -Masillas-.

IV.2.2.5 GENÓMICA

1. Antecedentes

Genómica se fundó en 1.990 con el nombre de Pharma Gen S.A., como laboratorio de biología molecular especializado en realización de análisis de ADN aplicados a diferentes campos, y comenzó su actividad comercial en 1.991, siendo el primer laboratorio privado que realizó pruebas de paternidad e identificación forense en España.

En Identificación Forense realiza pruebas de Paternidad, realizando asimismo labores de Peritaje a requerimiento de las Autoridades Judiciales. Se han instalado Laboratorios de Huella Genética para la Policía Nacional y Guardia Civil en España, así como en Marruecos, El Salvador, Venezuela y Panamá.

En Diagnóstico Clínico se han desarrollado, fabricado y comercializado sistemas de diagnóstico para identificación de Virus y Bacterias para diagnóstico en Microbiología y Anatomía Patológica.

Cabe señalar que en el mes de julio de 2002, Pharma Gen, S.A.. se fusionó por absorción con su filial Genómica –sin actividad hasta entonces–, adoptando el nombre de esta última.

2. Actividades y productos

Las áreas de negocio de Genómica dentro del campo del análisis de ADN son:

- I. Diagnóstico Clínico CLINICAL ARRAYS.*
- II. Análisis de ADN para Medicina Legal y Forense.*
- III. Análisis de ADN aplicados a Veterinaria.*
- IV. Transferencia de tecnología.*
- V. Acuerdos de distribución y comercialización.*



I. Diagnóstico Clínico Clinical Arrays

Durante el año 2004 Genómica ha desarrollado y lanzado al mercado el primer producto de su nueva marca Clinical Arrays. Se basa en el uso de un array de baja densidad que permite la detección de la hibridación de diversos fragmentos de ácidos nucleicos dentro del mismo tubo. El primer sistema basado en el Array en Tubo, Sistema AT, ha sido el HPV Clinical Array para el Diagnóstico del Papiloma Virus Humano, que permite la identificación de 45 genotipos diferentes de Papiloma Virus.

La infección por Papiloma Virus en el endotelio de transición del cuello uterino se asocia con Cáncer y es el segundo tipo de cáncer en mujeres. La detección de aquellos genotipos que se asocian con más frecuencia a Cáncer permite una acción terapéutica más precisa y dirigida a su erradicación, y por tanto a la prevención del Cáncer.

Clinical Arrays ha sido desarrollado conjuntamente con Clondiag GMBH, empresa alemana que ha desarrollado diversas plataformas de Biotecnología aplicada al Diagnóstico Clínico, con la que Genómica tiene una estrecha colaboración en diferentes desarrollos.

Durante el transcurso de 2005 HPV Clinical Arrays será comercializado en diferentes países europeos donde se han comenzado los diferentes estudios comparativos con los sistemas competidores, en los que HPV Clinical Arrays tiene unas excelentes perspectivas.

HPV Clinical Arrays tiene la marca CE, que se ha presentado ante las Autoridades Sanitarias en España en Enero de 2005.

Genómica tiene asimismo desarrollados diferentes tipos de sistemas diagnósticos, aplicados a otros campos, como el medioambiental y agro-alimentario.

Los principales productos de diagnóstico *in vitro* de ámbito clínico que Genómica comercializa han superado con éxito los requisitos legales a los cuales que se debían de adaptar según el Real Decreto 1662/2000 del 29 de Septiembre, que entró en vigor el 7 de Diciembre del 2003.

La aplicación de sistemas automáticos de análisis y aplicaciones bioinformáticas al campo del diagnóstico clínico se erige como una fuerte tendencia dentro del campo del diagnóstico *in vitro*. Genómica se encuentra en estos momentos adoptando nuevas plataformas tecnológicas que le ayuden a mejorar la calidad de sus productos, adaptándolos a estas nuevas tendencias.

Los principales sistemas de diagnóstico fabricados y comercializados por Genómica se muestran en la tabla siguiente:

KIT DIAGNÓSTICO	APLICACIÓN
Herplex.....	Detección diferencial de Herpes 6 virus
HPV Fast.....	Detección y tipaje del Papilomavirus Humano
HCV Fast.....	Detección del virus de la Hepatitis C (Países fuera de la UE)
HBV Fast.....	Detección del virus de la Hepatitis B (Países fuera de la UE)
Legionella Fast.....	Detección de la Legionella spp. y Legionella pneumophila

Esta línea de negocio es la que mayor potencial y crecimiento presenta actualmente. El segmento de mercado al cual van dirigidos nuestros sistemas de diagnóstico clínico se centra principalmente en el sector Hospitalario, tanto a nivel público como privado. Hay que hacer mención especial a la colaboración con el Grupo Griffols, uno de los fraccionadores de plasma más importantes del mundo.



Esta colaboración se fundamenta en el suministro de Sistemas Diagnósticos para la detección del virus de HCV en “pooles” de plasma procesados por el Grupo Griffols.

Genómica comercializa estos sistemas de diagnóstico en España a través de su propia red de ventas y tiene acuerdos de distribución en otros países para su comercialización. Entre ellos cabe destacar Francia, Italia, Alemania y Portugal dentro de la Unión Europea, así como Méjico, Chile, Argentina y Uruguay en Sudamérica.

Como complemento a la venta de sistemas de diagnóstico, Genómica realiza análisis de diagnóstico como servicio a otros laboratorios, hospitales o particulares, tanto de los sistemas de diagnóstico clínico, como medioambiental y agroalimentario.

II. Análisis de ADN para medicina legal y forense

El análisis de ADN permite determinar la paternidad, las relaciones familiares, así como la identificación de individuos en criminalística y forense. Es la metodología más exacta y fiable desarrollada, permitiendo que con una cantidad mínima de muestra se pueda determinar el código genético de un individuo.

Genómica fue el primer laboratorio privado en realizar los análisis de ADN en España. Es miembro de la Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG), y participa en los ejercicios de control de calidad que dicha sociedad realiza anualmente.

Esta línea de negocio va dirigida a particulares y profesionales de la abogacía, así como para otros laboratorios privados que carecen de esta tecnología.

III. Análisis de ADN aplicados a veterinaria

El análisis de la Huella Genética es el sistema más eficaz para verificación de la filiación dentro del campo de la veterinaria. Esta verificación de la filiación permite el control de los Libros Genealógicos de diferentes razas y especies. Este control es llevado a cabo por las diferentes Asociaciones de Ganaderos y supervisado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Otras aplicaciones de esta técnica son los análisis de proximidad genética y la detección de genes de interés comercial o causantes de enfermedades congénitas.

IV. Transferencia de tecnología.- Proyectos “llave en mano” de implementación de laboratorio de huella genética.

Siguiendo la experiencia de la instalación y puesta en marcha de laboratorios de Huella Genética para los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado en España, Genómica emprendió una línea de negocio consistente en la transferencia de tecnología a otros países, principalmente iberoamericanos y del Magreb. Desde entonces, Genómica se ha ido consolidando como la única compañía española que realiza instalaciones de Laboratorios de Huella Genética, siendo asimismo la segunda en las zonas geográficas mencionadas en las que opera (incluyendo proyectos en el Reino de Marruecos, República de El Salvador y República Bolivariana de Venezuela).

Genómica ha sido adjudicataria durante el año 2004 de un proyecto de similares características en la República de Panamá, encontrándose en los últimos trámites oficiales para comenzar su ejecución.



V. Acuerdos de distribución y comercialización

Genómica, ofrece, como servicio complementario a la instalación de laboratorios de ADN la continuidad de suministro de reactivos necesarios para la realización de pruebas forenses y de medicina legal.

Adicionalmente, Genómica distribuye, en exclusiva, reactivos del Central Veterinary Laboratory para la Sanidad Animal.

3. Principales magnitudes

BALANCE DE SITUACIÓN	Miles de euros		
	2004	2003	2002
Gastos de establecimiento	10	9	7
Inmovilizado Inmaterial	2.366	1.655	992
Inmovilizado Material	1.503	1.185	1.026
Inmovilizado Financiero	28	121	150
Total Inmovilizado	3.907	2.970	2.175
Gastos a distribuir en varios ejercicios.....	--	--	--
Total Activo Circulante	2.408	1.846	2.452
TOTAL ACTIVO.....	6.315	4.816	4.627
Fondos propios	1.183	1.601	2.129
Ingresos a distribuir en varios ejercicios	--	--	34
Otras Deudas a largo plazo.....	2.200	1.671	1.066
Otras Deudas a corto plazo.....	2.932	1.544	1.398
TOTAL PASIVO.....	6.315	4.816	4.627

Es importante señalar que el aumento en el inmovilizado inmaterial se debe al esfuerzo realizado en Investigación que se traduce en las patentes presentadas en 2004 y que se espera continuar en años próximos, con aportación de nuevos productos en las áreas de I+D señaladas: RNA de Interferencia y Síndrome Metabólico: Obesidad, Diabetes, Aterosclerosis (Proyecto ODA).

También se ha incrementado el activo material con nuevos equipos de laboratorio para los nuevos proyectos y la nueva producción de Kits AT (Arrays en tubo).

En el pasivo del balance puede observarse el aumento de las deudas a largo plazo, que refleja el incremento de los préstamos de organismos oficiales (C.D.T.I.) a los proyectos de investigación y desarrollo. Son préstamos a 10 años con 2 de carencia y sin tipo de interés.

Las deudas a corto plazo son principalmente deudas con compañías del Grupo Zeltia.



Cuenta de Perdidas y Ganancias	2004	Var.	2003	Var.	2002
	<i>miles euros</i>	(%)	<i>miles euros</i>	(%)	<i>miles euros</i>
Total Ingresos	2.371	-31,67	3.470	4,71	3.314
Importe neto cifra de negocios	1.358	-44,21	2.434	-3,68	2.527
Variación de existencias.....	11	--	--	--	60
Trabajos realizados por la empresa para inmov.	787	6,50	739	38,91	532
Otros Ingresos de explotación.....	215	-27,61	297	52,31	195
Total gastos de explotación.....	3.334	-19,91	4.163	27,00	3.278
Reducción existencias productos terminados.....	--		29		--
Aprovisionamientos	838	-36,08	1.311	3,55	1.266
Gastos de Personal	1.480	-19,04	1.828	51,70	1.205
Amortizaciones de inmovilizado.....	253	-5,60	268	4,28	257
Variación provisiones de tráfico.....	--		(22)	-40,54	(37)
Otros gastos de explotación.....	763	4,66	729	24,19	587
Resultado de Explotación	(963)	38,96	(693)	-2.025,00	36
Resultado Financiero	(106)	0,00	(106)	253,33	(30)
Resultado Actividades Ordinarias	(1.069)	33,79	(799)	13.416,67	6
Resultado Extraordinario.....	(13)	8,33	(12)	-101,05	1.145
Resultado antes De Impuestos.....	(1.082)	33,42	(811)	-170,46	1.151
Impuesto de Sociedades	379	33,45	284	-198,61	(288)
Resultado del Ejercicio	(704)	33,59	(527)	-161,07	863

Un detalle de las ventas se puede ver más adelante. El descenso en 2004 se produce por el retraso en el montaje de un laboratorio de huella genética “llave en mano” en la República de Panamá.

Trabajos realizados por la empresa para su inmovilizado comprende los gastos de I+D capitalizados cada año.

Los gastos de explotación en general descienden por el mismo retraso en la ejecución del laboratorio de Panamá.

Con fecha 14 de junio de 2002, la Sociedad procedió a la venta de la totalidad de las acciones que poseía del Instituto de inmunología y Alergia, S.A., por un importe de 1.202.024,20 euros, operación que supuso un resultado extraordinario en el ejercicio 2002 de 1.139.048,35 euros.

En el ejercicio 2002 se ejecutaron dos laboratorios de Huella Genética (República Bolivariana de Venezuela y República de El Salvador) que supusieron el 36,9 % de la cifra de facturación y un incremento de las ventas en el mercado internacional 26,1 % con respecto al mismo periodo del 2001.

Durante 2002 y 2003 Genómica continuó y consolidó el profundo proceso de renovación que la compañía había iniciado en el 2001, con el objetivo de convertirse en una empresa puntera en el ámbito del diagnóstico molecular. En concreto en 2003, Genómica realizó importantes inversiones orientadas a la firma de un acuerdo de licencia y colaboración con la compañía alemana Clondia Chips Technologies para la implementación en España de la tecnología de microchips de baja



densidad en el área de diagnóstico molecular, lo que le supuso incurrir en una serie de gastos que le llevaron a bajar la rentabilidad de sus resultados.

Desglose de ventas por productos y servicios en los tres últimos ejercicios:

<u>Ventas por Productos y Servicios</u>	<u>2004</u>		<u>2003</u>		<u>2002</u>	
	<u>miles euros</u>	<u>% Total</u>	<u>miles euros</u>	<u>% Total</u>	<u>miles euros</u>	<u>% Total</u>
Kits de Diagnóstico.....	835	61,5	966	39,7	940	37,2
Análisis paternidad humano.....	108	8,0	128	5,3	127	5,0
Análisis en veterinaria.....	11	0,8	14	0,6	111	4,4
Diagnóstico Clínico.....	242	17,8	100	4,1	110	4,3
Distribución.....	162	11,9	223	9,1	258	10,2
Montaje Lab. Huella Genética.....	--	--	956	39,2	934	36,9
Otros Servicios.....	--	--	47	2,0	47	2,0
TOTAL.....	1.358	100,0	2.434	100,0	2.527	100,0

El desglose de los principales costes durante los últimos tres ejercicios ha sido el siguiente (porcentaje sobre ventas):

	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
	<u>(% sobre cifra neta de negocios)</u>		
Materias Primas y otros aprovisionam.....	61,7%	53,8%	50,0%
Gastos de Personal.....	109,0%	75,1%	47,6%
Otros Gastos de Explotación.....	56,2%	29,9%	23,2%
Gastos Financieros.....	8,0%	2,7%	2,2%

La distribución de las ventas entre el mercado nacional e internacional es el siguiente:

	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
	<u>(% sobre ventas)</u>		
Mercado Nacional	93,2%	56,3%	64,5%
Mercado Internacional	6,8%	43,7%	35,5%

La disminución de Ventas en el Mercado Internacional durante 2004 se debe al retraso del Proyecto Panamá, Instalación de un Laboratorio de Identificación Forense en la República de Panamá, motivado por razones administrativas locales.

4.- Investigación y desarrollo

Genómica ha realizado una inversión de 840.000 euros en actividades de I+D durante el año 2004. En este periodo, Genómica afianzó la estructura de I+D de la compañía, ampliando el número de actividades en dos líneas principales de trabajo:



a) Diagnóstico molecular

Clinical Arrays

Genómica ha centrado gran parte de sus esfuerzos en la adaptación de nuevas herramientas, restringidas hasta ahora al campo de la investigación, al diagnóstico de rutina en laboratorio. Es el caso del Array Tube (AT).

Array Tube se compone de una disposición ordenada de sondas de ADN sobre una pequeña superficie (*microarray*), incluida en un tubo de laboratorio de fácil manejo. Estas sondas hibridan con secuencias de ADN propias de la muestra que se analiza. La detección de dichas hibridaciones proporciona una gran cantidad de información sobre dicha muestra, muy por encima de otros sistemas de análisis clásicos. Los nuevos Sistemas Diagnósticos desarrollados por Genómica sobre el sistema Array Tube (AT), licenciado por Clondiag Chip Technologies GmbH permiten la realización de análisis rutinarios viables mediante tecnología de *microarrays*.

Array Tube supone el primer array viable de uso clínico y de bajo coste. Representará un cambio sustancial en la forma de abordar análisis genéticos en laboratorios de diagnóstico clínico y centros hospitalarios. Gracias a esta nueva plataforma, los laboratorios convencionales podrán determinar en un único y sencillo ensayo análisis complejos, como son:

- Diagnósticos múltiples de agentes infecciosos.
- Perfiles genéticos con relevancia terapéutica.
- Análisis farmacogenómicos.

Genómica funcional

Pese a que se estima que en el genoma humano hay entre 30.000 y 50.000 genes, podemos encontrar entre uno y dos millones de proteínas en el ser humano. Este hecho se debe a procesos biológicos más amplios que los estudiados por la genética clásica, y ha abierto un nuevo campo de investigación que se ha venido en llamar Genómica Funcional.

La alteración de estos procesos está relacionada con diversas enfermedades con gran repercusión social, como el cáncer o el Alzheimer. Genómica investiga una plataforma que permitirá la adecuada detección de polimorfismos relacionados con este tipo de mecanismos, abriendo una puerta hacia el futuro desarrollo de aplicaciones con fines diagnósticos. El sistema dispondría de mejoras relevantes frente a otros anteriores y tendría aplicaciones en el diseño de nuevos fármacos.

b) Proyecto Oda

Obesidad, Diabetes y Arteriosclerosis

Genómica investiga nuevos sistemas que permitan encontrar moléculas con actividad terapéutica frente a obesidad, diabetes y arteriosclerosis. El descubrimiento de nuevos tratamientos contra estas tres enfermedades tendrá una gran relevancia en los próximos años, debido al progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados. Genómica ha desarrollado ensayos que permitirán el *screening* de librerías compuestas marinos con posible actividad farmacológica.



c) RNA de Interferencia

Los descubrimientos en Genómica funcional han abierto un amplio abanico de oportunidades para la búsqueda de nuevos tratamientos. Este es el caso del RNA de interferencia. Algunos pequeños fragmentos de RNA (siRNA) poseen la capacidad de silenciar la expresión selectiva de algunos genes, lo que les otorga un gran potencial para su aplicación en futuros tratamientos terapéuticos.

Genómica investiga en la búsqueda de estos siRNA, para lo cual ha desarrollado herramientas que permiten la expresión de estos fragmentos, junto con herramientas informáticas predictivas de dicha actividad.

Durante el año 2004 se han desarrollado diversos proyectos, habiéndose patentado compuestos con actividad terapéutica en diferentes áreas.

Dentro de las mismas cabe resaltar el Proyecto Glaucoma, que ha investigado diferentes compuestos con actividad terapéutica demostrada en modelos animales frente al glaucoma, enfermedad asociada al envejecimiento en la que se produce hipertensión dentro del globo ocular que puede producir ceguera y que requiere tratamiento continuado. Genómica tiene en desarrollo farmacéutico más de cuatro compuestos para el tratamiento de la enfermedad, con la particularidad de que actúan a diversos niveles del mecanismo de producción de la misma. Se espera completar la fase preclínica del primero de ellos en 2005 y poder demostrar la actividad terapéutica en humanos durante 2006.

Además de éste, se han comenzado proyectos de aplicación terapéutica de iRNA en dermatología, enfermedades respiratorias y en procesos inflamatorias.

5. Competencia y mercado

Genómica compite en el mercado español de kits de diagnóstico clínico con Hoffman La-Roche Inc., DIGENE Corporation, y con otras multinacionales y empresas españolas. En las pruebas de ADN en humanos y uso veterinario Genómica compite con otros laboratorios españoles. Es importante señalar que durante 2005 finaliza la vigencia de la patente de la PCR (Polymerase Chain Reaction), propiedad de un tercero, por lo que las ventas de productos que utilicen esta técnica no infringirán esta patente. Específicamente, estos productos podrán venderse en toda la UE y EE.UU. sin infringir la misma.

Mercados por área de negocio

Sistemas de diagnóstico clínico

En el área del diagnóstico clínico, el mayor mercado de Genómica es el español, tanto en el sector de la sanidad pública como en la privada.

Durante el año 2004 se ha llevado a cabo el desarrollo de los Clinical Arrays, sistemas basados en el uso de Arrays en Tubo (AT) producidos mediante acuerdo por la compañía alemana Clondiag, comenzándose además los acuerdos de distribución en los principales mercados europeos (Alemania, Francia, Italia) que completan los previamente existentes en Portugal y Sudamérica.



Transferencia de tecnología

Dentro del área de la instalación “llave en mano” de laboratorios de ADN, el principal mercado es el Latinoamericano. Dentro de este mercado, Genómica ha implementado laboratorios en la República de El Salvador, prestando todavía asistencia técnica y mantenimiento. En la República Bolivariana de Venezuela, Genómica desarrolla un proyecto que se encuentra en la última fase de instalación y formación. En la República de Panamá, se ha firmado el contrato para la ejecución de un laboratorio. En cuanto a proyectos en fase de promoción, deben citarse la República Dominicana y Ecuador.

Actualmente, ha recibido además propuestas para instalación de laboratorios en la República de Ghana y Camerún.

Servicios de análisis

En el área de mercado de los análisis forense y veterinario, Genómica se centra fundamentalmente en el mercado español.

6. Regulación

En el año 2003 entró en vigor el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Dicho Real Decreto regula las actividades relacionadas con este tipo de productos, requiriéndose autorización oficial para su comercialización, y ha obligado a nuestro sector a realizar un especial esfuerzo de adaptación a las nuevas exigencias de mercado.

Genómica ha cumplido sus objetivos, consiguiendo el “mercado CE” para sus principales sistemas de diagnóstico. Por otro lado, Genómica ha potenciado y optimizado los procedimientos de validación de sus productos, ganando experiencia para el futuro.

7. Instalaciones

Genómica desarrolla sus actividades en el Polígono Industrial de Coslada en Madrid, en la calle Alcarria, 7, en una extensión de 1.027,02 m², de laboratorios más oficinas.

Cuenta con tres zonas claramente diferenciadas:

- Administración.
- Producción.
- Investigación y Desarrollo.

El área de Producción se compone de dos espacios, dedicados a fabricación de reactivos y almacenamiento y montaje de kits de diagnóstico, respectivamente.

Por su parte, el área de Investigación y Desarrollo cuenta con varios laboratorios especializados, además de un laboratorio de investigación general:

- Laboratorio de cultivos
- Laboratorio de microarrays tipo Affymetrix
- Laboratorio de manejo de fluidos y fabricación de microarrays
- Laboratorio de RNA



- Sala de extracciones de ácidos nucleicos

DIVISIÓN INMOBILIARIA

1. Antecedentes

Zeltia hasta el año 2003 tenía una división inmobiliaria que había ido surgiendo en años anteriores como consecuencia de desinversiones en otros negocios formando parte del pago. Zeltia explotaba estos edificios en régimen de alquiler. Esta división no se consideró nunca una parte estratégica del negocio del Grupo Zeltia. En estos últimos años se ha procedido a su venta.

En el año 2004, se procedió a la venta de un edificio sito en el Polígono Industrial de Coslada (Madrid) por importe de 6,5 millones de euros.

En el año 2003, se procedió a la venta de un inmueble en la calle Bravo Murillo de Madrid por un importe de 35,2 millones de euros

En el año 2002, se vendió un edificio de la calle Conde de la Cimera de Madrid por un importe de 3,4 millones de euros.

Estas ventas generaron unas plusvalías de 29.868 miles de euros.

Actualmente el único edificio en propiedad de Zeltia, arrendado a su filial NeuroPharma, está situado en Tres Cantos (Madrid) y ocupa una superficie de 1.814 m².

IV.3. Circunstancias condicionantes

IV.3.1 Grado de estacionalidad y ciclicidad del negocio

A excepción de Zelnova y Xylazel, no existe estacionalidad en las ventas.

En lo que respecta a Zelnova, el mercado de insecticidas es muy estacional. Las ventas de Zelnova experimentan un fuerte incremento en los meses de junio y julio, que representan aproximadamente el 28% total de todo el año.

Las ventas de los productos de Xylazel son mayores en las estaciones con climatología más benévola. El consumo de los productos está sometido a un grado medio / alto de estacionalidad, centrado en primavera y comienzos del verano. La climatología en la primavera tiene una gran influencia en el consumo. La estacionalidad de las ventas de Xylazel a sus clientes, debido a la estructura de la distribución, está influida, además de por el consumo, por las acciones promocionales llevadas a cabo. En los últimos años Xylazel ha conseguido que en general ningún mes, a excepción de agosto, baje del 6% del total anual de facturación.

IV.3.2 Patentes y marcas

Zeltia

Zeltia es propietaria de 46 marcas, entre las que destacan: LZ Laboratorios Zeltia, S.A., Zeltia, ZZ y Zeltia Servicios Des.



Pharma Mar

Patentes

La política de Pharma Mar con respecto a sus invenciones es protegerlas por medio de patentes. La estrategia general de Pharma Mar va dirigida a la solicitud de la patente internacional (PCT). Por norma general, existe una cobertura territorial básica consistente en la presentación de la patente en Europa (concretamente en más de 30 países europeos), USA, Japón, Canadá y Australia. Mediante esta cobertura territorial básica se obtiene protección por patente en los principales mercados farmacéuticos. Dependiendo del interés comercial que pueda existir por la invención que protege la patente, se suele ampliar esta cobertura territorial solicitando patente en otros países.

Pharma Mar cuenta con su propio departamento de propiedad intelectual, así como con contratos con agentes de la propiedad industrial y abogados especializados en esta materia en el Reino Unido, en Estados Unidos y España.

Pharma Mar, con el fin de proteger más de 100 invenciones, que incluyen nuevos productos y procesos, tiene actualmente un total de 400 patentes concedidas en diferentes países y más de 650 solicitudes de patentes en tramitación.

Pharma Mar es el titular o licenciatario en exclusiva de las patentes o solicitudes de patentes que protegen aquellos compuestos cuyo desarrollo está más avanzado (YondelisTM, Aplidin[®], Kahalalido F, derivados y formulación de ES-285, y Zalypsis[®]), incluyendo patentes de producto así como patentes que protegen el uso proceso de producción y posibles derivados. Así mismo, Pharma Mar también dispone de una opción de licenciar en exclusiva y a nivel mundial una familia de patentes que protegen dichos compuestos (patente de uso en indicaciones oncológicas y composición farmacéutica de ES-285, y derivados de Aplidin[®]). A continuación se describen algunas de dichas patentes:

YondelisTM

ET-743 o trabectedin, principio activo del producto YondelisTM que Pharma Mar está desarrollando, es un compuesto miembro de la familia de las Ecteinascidinas. Pharma Mar es el titular o el licenciatario en exclusiva de las siguientes familias de patentes:

- a) Varias ecteinascidinas incluyendo ET 743, y composiciones farmacéuticas que las contienen.
- b) Composiciones farmacéuticas que contienen ecteinascidinas y métodos para el tratamiento de infecciones del virus Herpes Simplex.
- c) Varios derivados de ecteinascidinas y composiciones que las comprenden.
- d) Métodos para el cultivo de *ecteinascidia turbinata*, organismo marino del cual se puede obtener, mediante extracción y purificación ET-743.
- e) El uso de ET-743 en el tratamiento de cáncer en distintas pautas de administración y/o dosificación.
- f) El uso terapéutico de ET-743 en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer.



- g) Un proceso sintético para la obtención de ET-743. Esta patente, cuyo titular es Pharma Mar, protege la ruta de síntesis que actualmente se utiliza para la producción del compuesto.
- h) También se han solicitado patentes adicionales cubriendo compuestos intermedios en el proceso de producción.
- i) Formulación farmacéutica de ET-743.
- j) Uso de ET-743 como agente antiinflamatorio.
- k) Pharma Mar es licenciataria en exclusiva de dos familias de patentes, cuyo titular es la Universidad de Harvard, que protegen una ruta sintética alternativa y una serie de derivados de ET-743, respectivamente. Asimismo, PharmaMar ha adquirido derechos, mediante una licencia en exclusiva con la Universidad de Columbia, sobre una familia de patentes de derivados de ET-743, así como un proceso alternativo para su obtención.

Cartera de patentes y exclusividad para la comercialización de Yondelis™

A la protección que otorgan las patentes a un medicamento, debe asimismo añadirse la exclusividad de datos de registro (aneja a la autorización de comercialización de un medicamento) y la exclusividad de mercado (aneja al otorgamiento del estatus de Medicamento Huérfano). La exclusividad de datos de registro impide que se conceda la autorización de comercialización para productos genéricos que hayan sido solicitados mediante una solicitud abreviada, es decir, usando los datos proporcionados por Pharma Mar en su solicitud original. Dicha exclusividad se concede por un periodo de 10 años en la UE y 5 años en EE.UU., que pueden ser extendidos 3 años más en EE.UU. y 1 año más en la U.E. en ciertas circunstancias. Asimismo, los medicamentos designados como huérfanos gozan de un periodo de exclusividad de mercado durante 10 años en la UE y 7 en EE.UU. para la indicación terapéutica con dicha designación. La exclusividad de mercado otorgada por dicha designación impide que se autorice la comercialización de cualquier medicamento similar para la misma indicación.

Pharma Mar espera que se conceda la autorización de comercialización para Yondelis™ en STB en 2006, tanto en la UE como en EE.UU. Dado que en la actualidad Yondelis™ dispone tanto para UE como EE.UU. de dos designaciones de medicamento huérfano (una para STB y otra para cáncer de ovario), el periodo de exclusividad de mercado para STB se prolongaría hasta el 2013 en EE.UU. y 2016 en la UE. Como consecuencia, las compañías de genéricos y demás competidores no podrían obtener ninguna autorización de comercialización para medicamentos similares en la misma indicación terapéutica hasta 2013 en EE.UU. y 2016 en la UE. Además, Pharma Mar espera prolongar la exclusividad de Yondelis™ más allá de dicho periodo mediante el ejercicio de los derechos de patente de que dispone y que aún estén en vigor.

A medida que se aprueben nuevas indicaciones terapéuticas, Pharma Mar espera obtener un periodo de exclusividad de datos de registro y/o comercial adicional para dichas indicaciones.

La amplia cartera de patentes de Pharma Mar relacionadas con Yondelis™ incluye patentes cuyas fechas de caducidad se encuentran entre 2007 y 2025. 15 de las 16 familias de patentes que conforman la cartera de patentes de Yondelis™ caducarán con posterioridad al 2016. Además debe considerarse que los propietarios de patentes relativas a nuevos productos farmacéuticos, al recibir la primera autorización de comercialización de dicho producto farmacéutico, tienen derecho, tanto en la UE como en EE.UU., a una extensión de hasta 5 años de la duración de una patente escogida por ellos.



Aplidin®

Pharma Mar es el titular de familias de patentes que comprenden:

- a) Aplidina.
- b) Derivados sintéticos de Aplidin®.
- c) Formulación farmacéutica de Aplidina.
- d) El uso de la Aplidina para el tratamiento de varios tipos específicos de cáncer.
- e) El proceso sintético para la obtención de Aplidina y otros derivados.
- f) El uso terapéutico de Aplidina en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer.
- g) El uso de Aplidina en el tratamiento de cáncer en distintas pautas de administración y/o dosificación.

Asimismo, Pharma Mar posee una opción de licencia exclusiva otorgada por la Universidad de Illinois relacionada con una serie de familias de patentes que protegen derivados naturales y semisintéticos de Aplidin®.

Paralelamente a la protección por patente, tras la autorización de comercialización de Aplidin®, Pharma Mar dispondría de una exclusividad de datos de registro y/o una exclusividad de mercado, que en Europa corresponderá a 10 años en Europa y en EE.UU. 7 ó 5 años, dependiendo de si se dispone de designación de fármaco huérfano o no para la indicación en cuestión. En la actualidad, Aplidin® dispone tanto para la UE como para EE.UU. de dos designaciones de medicamento huérfano, una para mieloma múltiple y otra para leucemia linfoblástica aguda.

Adicionalmente, Pharma Mar cuenta con una amplia cartera de patentes relacionadas con Aplidin®, cuyas fechas de caducidad se encuentran entre 2010 y 2025. 5 de las 8 familias de patentes que conforman la cartera de patentes de Aplidin® caducarán con posterioridad al 2020. Además, los propietarios de patentes relativas a nuevos productos farmacéuticos, al recibir la primera autorización de comercialización de dicho producto farmacéutico, tienen derecho, tanto en la UE como en EE.UU., a una extensión de hasta 5 años de la duración de una patente escogida por ellos.

Kahalalide F

Pharma Mar es el titular de las siguientes familias de patentes que se refieren a Kahalalide F:

- a) Kahalalide F y análogos sintéticos.
- b) Distintos procesos de síntesis de Kahalalide F y análogos.
- c) Formulación farmacéutica de Kahalalide F.
- d) El uso de Kahalalide F en el tratamiento de cáncer en distintas pautas de administración y/o dosificación.



- e) El uso de Kahalalide F en el tratamiento de la psoriasis.

Las fechas de caducidad de las patentes que se encuentran en la cartera de Kahalalide F, oscilan entre 2014 y 2024. Pharma Mar continúa mejorando dicha cartera mediante la incorporación de nuevas solicitudes de patente.

ES-285

Pharma Mar es titular de sendas familias de patentes que protegen una formulación de ES-285 en un caso, y derivados de ES-285 en otro. Asimismo tiene opción exclusiva de licencia mundial sobre una familia de patentes que comprenden por una parte el uso del ES-285 en el tratamiento del cáncer y por otras composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto. Las fechas de caducidad de dichas familias de patente oscilan entre 2019 y 2025.

Zalypsis®:

Pharma Mar es el titular de la familia de patentes que protege el producto y análogos del mismo, con fecha de caducidad en 2021.

Otros compuestos en desarrollo avanzado

Entre las tareas del departamento de propiedad intelectual está el mantenerse en constante contacto con el resto de los departamentos para tener conocimiento de la marcha de los proyectos de la compañía y para determinar si el interés por su desarrollo va en aumento, se mantiene o desaparece. De forma paralela, se solicitan nuevas patentes, se mantienen las existentes o se abandonan en el caso de que el proyecto que protegían sea también abandonado por falta de interés comercial. Pharma Mar ha solicitado patentes para la protección de compuestos que actualmente se encuentran en desarrollo preclínico, en particular, patentes que cubren:

- Tiocoralina: el producto *per se* y composición farmacéutica del mismo junto con un proceso para su elaboración por fermentación industrial;
- Lamellarinas: derivados, distintos procedimientos de obtención de estos compuestos y su uso como fármacos.
- Variolinas: distintos derivados de Variolina, obtención de dichos compuestos y su uso en el ámbito oncológico.



En el siguiente cuadro se relacionan las patentes originales a partir de las cuales se comenzó el desarrollo de cada compuesto de los que actualmente se encuentran en desarrollo clínico de Pharma Mar:

Compuestos	Nº de Patente/ Solicitud Patente	Fecha de solicitud	País
Ecteinascidinas			
“Ecteinascidinas 729, 743, 745, 759 ^a , 759B, 770 ^a ”(a)	5,089,273	5 Julio 1990	EE.UU.
	589.282	1 Junio 1987	Australia
	2.562.162	1 Junio 1987	Japón
	0 309 477	1 Junio 1987	Patente Europea
“Composición que comprende la Ecteinascidina y el método de tratar infecciones del virus Simplex ^a ”(a)	5,256,663	18 Feb 1992	EE.UU.
Aplidina			
Aplidina	WO 91/04985	1 Oct 90	Internacional
	513643/90	1 Oct 90	Japón
	644412/90	1 Oct 90	Australia
	5,834,586	25 Julio 94	EE.UU.
	6,153,731	30 Oct 98	EE.UU.
	US 6,710,029	19 Julio 2001	EE.UU.
	0493480	1 Oct 1990	Pat. Europea
	642169	1 Oct 1990	Australia
	2919965	1 Oct 1990	Japón
Kahalalide F			
“Compuesto citotóxico y antiviral” Kahalalide F ^(b)	0 610 078	2 Feb 94	Patente Europea
	6,274,551	3 Feb 94	EE.UU.
	6,011,010	25 Sept 97	EE.UU.
	2,114,859	3 Feb 94	Canadá
	677.258	2 Feb 94	Australia
	94/0748	3 Feb 94	Sudáfrica
	3452628	3 Feb 94	Japón
ES-285			
Espisulosina, compuesto con actividad antitumoral ^(c)	WO 99/52521	9 Abril 1999	Internacional
Zalypsis			
	WO 01/87894	22 Noviembre 2001	Internacional

MARCAS

El departamento de Propiedad Industrial de Pharma Mar realiza el registro de las solicitudes de dominios de Internet y de las marcas que van a ser usadas de las solicitudes de dominios de Internet y de las marcas que se quieren registrar para dar nombre a los productos actualmente en desarrollo, teniendo en cuenta los requisitos de las agencias regulatorias en USA y en UE.

(a) :Patente propiedad de la Universidad de Illinois licenciada en exclusiva a Pharma Mar

(b) :Derechos asignados a Pharma Mar por la Universidad de Hawaii.

(c) :Patente propiedad de la Universidad de Illinois, opción de licencia en exclusiva a Pharma Mar.



La tramitación de las marcas se realiza a través de agentes de la propiedad industrial y se solicitan en todos los países que se consideran de interés comercial.

Pharma Mar dispone de una cartera de marcas en distintas etapas de tramitación. Entre ellas se encuentran la marca PharmaMar, y marcas asociadas a producto como Yondelis, Aplidin o Zalypsis. Asimismo, Pharma Mar cuenta con otras marcas de reserva, que podrán utilizarse en el futuro, si procede, para dar nombre a alguno de nuestros productos en desarrollo.

El estado de tramitación de las marcas mencionadas es el siguiente:

Pharmamar: Esta marca corresponde al nombre de la compañía y no está relacionada con ningún producto. Además de ser nombre comercial registrado en España, existen varios tipos de marcas “pharmamar”: la marca denominativa, la marca mixta y la marca gráfica (logo). Éstas se encuentran en diferentes etapas de tramitación y se han solicitado en sus distintas formas en Estados Unidos y en la Unión Europea entre otros países.

En relación con la marca comunitaria PHARMAMAR, no se ha completado el proceso de registro debido a que un tercero presentó una oposición el 23 de diciembre de 2003. La OAMI (Oficina de Armonización del Mercado Interior) todavía está pendiente de resolución en el caso de dicha oposición.

Además, la compañía cuenta con otras marcas relacionadas con la marca PharmaMar, registradas en España y actualmente en vigor, como son la propia PHARMAMAR y otras marcas como SEA PHARM y PHARMASEA.

Yondelis™, es la marca con la que se pretende comercializar el producto farmacéutico que contiene como principio activo ET-743, *trabectedin*. Además de la marca denominativa, se han solicitado las marcas mixtas y su Logo. Estas marcas fueron solicitadas en Estados Unidos y Unión Europea, entre otros países. Dichas marcas se hallan en su mayor parte concedidas en todos aquellos países en que fueron solicitadas.

Dentro del marco del acuerdo de licencia de Yondelis™ a Johnson & Johnson, se contempla asimismo el uso de dicha marca por parte de J&J en el territorio licenciado para su comercialización por esta compañía.

En cuanto a la marca comunitaria Yondelis, aún no se ha completado el proceso de registro a causa de una oposición presentada por parte de un tercero con fecha 19 de diciembre de 2002. No obstante, cabe indicar que, con fecha 6 de mayo de 2005, la OAMI (Oficina de Armonización del Mercado Interior) ha desestimado íntegramente dicha oposición a favor de Pharma Mar. Sin embargo, existe un plazo de dos meses a contar desde la fecha de la decisión en el que se puede plantear recurso contra dicha decisión ante la propia OAMI, si bien hasta el momento la compañía no tiene noticias de que el mismo se haya presentado.

- **Aplidin®**, es la marca con la que se pretende comercializar el producto farmacéutico que contiene como principio activo Aplidina (*Plitidepsin* es la Denominación Común Internacional otorgada por la Organización Mundial de la Salud, OMS, para Aplidina, el principio activo de Aplidin®). Dicha marca está solicitada y concedida en Estados Unidos y Unión Europea, entre otros países.
- **Zalypsis®**, es la marca que se ha dado al último producto que Pharma Mar ha introducido en ensayos clínicos. Esta marca está solicitada y concedida en Estados Unidos y Unión Europea, entre otros países.



Paralelamente a la tramitación de estas marcas, el departamento de Propiedad Industrial de Pharma Mar realiza el estudio de viabilidad del desarrollo de otras marcas o de la compra de marcas ya registradas, así como de la vigilancia de las solicitudes de marca que puedan realizar terceros y que una vez registradas pudieran entrar en conflicto con las nuestras, con el fin de oponernos a su registro.

NEUROPHARMA

En la actualidad NeuroPharma es titular de 9 familias de solicitudes de patente y tiene licencia exclusiva sobre otras 3 familias de solicitudes de patente cuya titularidad es del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Estas **doce familias de solicitudes de patentes** están relacionadas con familias de compuestos con actividades biológicas diversas que tienen relación con enfermedades neurodegenerativas, así como a modelos animales transgénicos, que pueden resultar útiles en el desarrollo de nuevos fármacos, y a métodos de regeneración neuronal.

Un objetivo prioritario de NeuroPharma es desarrollar una política muy activa de Propiedad Intelectual, dirigida a proteger de forma eficiente los inventos realizados por la compañía.

En el siguiente cuadro se detallan las solicitudes de patente/patentes ya publicadas que NeuroPharma está tramitando y/o manteniendo:



Título de la familia de invenciones	Nº Solicitud	Fecha de Solicitud	País/Región
Inhibidores heterocíclicos de GSK-3	ES200001185	11/05/2000	España
	GB0030284.4	12/12/2000	Reino Unido
	WO 01/85685	11/05/2001	PCT
	AU 54981/01	11/05/2001	Australia
	BR 0110731-8	11/05/2001	Brasil
	CA 2.408.747	11/05/2001	Canadá
	CN 01812738.X	11/05/2001	China
	CZ 2002-3692	11/05/2001	República Checa
	EP 01928117.9	11/05/2001	Patente Europea
	HU 0302002	11/05/2001	Hungría
	IL 152,721	11/05/2001	Israel
	JP 2001-582286	11/05/2001	Japón
	KR 2002-7015132	11/05/2001	República de Corea
	2002/011079	11/05/2001	México
	PL 359671	11/05/2001	Polonia
	RU 2002133222	11/05/2001	Federación Rusa
US 10/290,569	11/05/2001	Estados Unidos	
US 10/917,175	11/05/2001	Estados Unidos (divisional)	
Modelo para enfermedad neurodegenerativa	GB 0012056.8	18/05/2000	Reino Unido
	WO 01/88109	18/05/2001	PCT
	AU 2001262482	18/05/2001	Australia
	CA 2409075	18/05/2001	Canadá
	CN 01813047.X	18/05/2001	China
	EP 01936609.5	18/05/2001	Patente Europea
	IL 152,844	18/05/2001	Israel
	JP 2001-585317	18/05/2001	Japón
	KR 2002-7015569	18/05/2001	República de Corea
	MX 2002/011391	18/05/2001	México
US10/276.460	18/05/2001	Estados Unidos	
Compuestos y su uso terapéutico relacionado con la actividad fosforilante de la enzima GSK-3	GB 0130736.2	21/12/2001	Reino Unido
	GB 0201615.2	24/01/2002	Reino Unido
	US 10/327,167		Estados Unidos
Inhibidores duales de acetilcolinesterasa para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer	GB 0223494.6	09/10/2002	Reino Unido
	WO 01/88109	07/10/2003	PCT
	2003269240	07/10/2003	Australia
	?	07/10/2003	Canadá
	?	07/10/2003	China
	EP 030751019	07/10/2003	Patente Europea
	2004-542615	07/10/2003	Japón
	Pa/a/2005/003734	07/10/2003	México
	?	07/10/2003	Polonia
	?	07/10/2003	Federación Rusa
?	07/10/2003	Estados Unidos	
Inhibidores duales de acetilcolinesterasa	GB 0316094.2	09/07/2003	Reino Unido
	US 10/888,974	09/07/2004	Estados Unidos
	PCT/GB2004/002978	09/07/2004	PCT
Inmortalización reversible de Glía envolvente olfatoria a partir de bulbo olfativo humano como una herramienta para fomentar la regeneración de la médula espinal	GB 0316882.0	18/07/2003	Reino Unido
	PCT/GB2004/003149	19/07/2004	PCT



Inhibidores de GSK-3 aislados a partir de organismos marinos	GB0327908.0	2/12/2003	Reino Unido
Inhibidores de GSK-3	EP04075997.9	05/04/2004	Patente Europea

Con respecto a las marcas, el nombre “*NeuroPharma*” ha sido solicitado como marca española y comunitaria:

*** Marca comunitaria 3.368.271**

Clases 1, 5 y 42 (clasificación de Niza)

Concedida el 2/02/2005; en vigor hasta 24/9/2013.

*** Marca comunitaria 2.736.833**

Clases 5 y 42 (clasificación de Niza)

Solicitada el 17/6/2002

Oposición presentada por Europharma, S.A.; pendiente de resolución.

*** Marcas españolas 2.389.496 y 2.389.497**

Clases 5 y 42, respectivamente (clasificación de Niza)

Registrada; en vigor 27/03/2011

ZELNOVA

Zelnova es titular de alrededor de 70 marcas nacionales, entre las que destacan: ZZ-Paff, Ratsul, Cuca-Paff, Kill-Paff, Zelmatic, Essential aromaterapia Kill-Paff, Casa jardín, Hechicera, Bonacera, Baldosinin y Briflor. También es titular de 23 marcas portuguesas, entre las que destacan: Casa jardín total, Cuca jet, ZZ Paff, Coopermatic y Essential aromaterapia de Kill-Paff.

Además Zelnova es propietaria de 9 modelos de utilidad, 6 modelos industriales y 5 dibujos industriales.

XYLAZEL

Tal y como se ha expuesto anteriormente, una parte de las marcas de los productos comercializados por Xylazel en la fecha de elaboración del presente Folleto son propiedad de las filiales de ICI (Desowag, Hammerite y Alabastine) con las que Xylazel ha firmado acuerdos comerciales, si bien Xylazel dispone de licencia exclusiva para el uso de las referidas marcas en los productos licenciados durante la vigencia de los referidos contratos (27 de septiembre de 2005 y 19 de enero de 2006, según los casos).

La parte más importante de los productos comercializados por Xylazel se venden bajo la marca Xylazel, registrada en la Oficina Española de Patentes y Marcas por Zeltia, quien ha otorgado una licencia gratuita y exclusiva a Xylazel para su uso. Asimismo Zeltia ha registrado en los últimos años diversas marcas, entre ellas, Oxirite y Xylazel Metal, que serán utilizadas próximamente por Xylazel para la comercialización de sus propios productos protectores del metal, también bajo la forma de licencia exclusiva y gratuita.



GENÓMICA

La cartera de patentes y marcas de Genómica es la siguiente:

Inmovilización de ligandos	0105745.4	08/03/2001	Reino Unido
	WO02/072887	08/03/2002	Internacional
	2,440,205	08/03/2002	Canadá
	02702555.0	08/03/2002	Europa
	157805	08/03/2002	Israel
	10/471,351	08/03/2002	USA
Método para analizar variaciones de secuencia de ácidos nucleicos poliméricos (SAVE I)	WO2004/007768	17/07/2003	Internacional
	03764027.3	17/07/2003	Europa
Método para analizar variaciones de secuencia de ácidos nucleicos poliméricos (SAVE II)	WO2004/053160	08/12/2003	Internacional
Sondas de ácidos nucleicos para la detección de exones pequeños, y métodos para el diseño de las mismas	WO2004/070060	10/02/2004	Internacional
Sistema inducible de ácidos nucleicos	PCT/GB2004/050031	29/11/2004	Internacional
Método para la detección de variaciones de secuencia de ácidos nucleicos	PCT/GB2004/050032	29/11/2004	Internacional
Métodos y compuestos para el tratamiento de glaucoma	0418762.1	23/08/2004	Reino Unido
Métodos y compuestos para el tratamiento de glaucoma (II)	0503412.9	18/02/2005	Reino Unido
Métodos y compuestos para el tratamiento de degeneración neuronal	0419295.1	31/08/2004	Reino Unido
Métodos y compuestos para el tratamiento de degeneración neuronal (II)	0504057.1	28/02/2005	Reino Unido
Disminución de la expresión de IL-12 mediante empleo de la tecnología de RNAi	0505081.0	14/03/2005	Reino Unido
Métodos y compuestos para tratamiento del asma (I)	0506299.7	30/03/2005	Reino Unido
Métodos y compuestos para tratamiento del asma (II)	0506612.1	01/04/2005	Reino Unido

Cartera de Marcas

Marcas concedidas a nivel nacional e internacional:

- TB-FAST
- SAVE (STRING ANALYSIS OF VARIANT EXONS)

Marcas concedidas a nivel nacional y en trámite a nivel internacional:

- SAVE
- SIRFINDER
- HiDeAL
- CLINICAL ARRAYS



IV.3.3 Investigación y desarrollo

Además de las actividades de investigación y desarrollo de Pharma Mar, NeuroPharma y Genómica que han sido expuestas en el epígrafe IV.2. anterior, se realizan otra serie de actividades en esta materia.

Zelnova ha venido desarrollando en los últimos años una política activa de investigación y desarrollo tendente a mejorar los productos existentes y al lanzamiento de nuevos productos. El laboratorio de desarrollo de Zelnova mantiene colaboraciones estables con sus proveedores, principalmente con grandes empresas del sector químico, para llevar a cabo estos trabajos.

Los productos comercializados por Xylazel en una parte considerable son fabricados bajo licencia o importados. Sin embargo, Xylazel cuenta con laboratorios y técnicos para la investigación que, además de colaborar con las empresas licenciatarias, tienen la capacidad para desarrollar productos propios. Durante estos dos últimos años Xylazel ha hecho un gran esfuerzo para fortalecer su propia marca Xylazel, de tal forma que hoy ya dispone de su principal gama de productos, aquella que se corresponde con la protección de la madera, bajo esta marca.

Para la consecución de este proceso de cambio, Xylazel ha invertido y está invirtiendo en el desarrollo de nuevas formulaciones que se adecuen a las exigencias de un mercado y una legislación cada vez más sensibles con el medio ambiente. Asimismo, ha aprovechado la oportunidad para desarrollar productos con sistemas novedosos, sobre todo al agua, y con principios activos que suponen un avance técnico importante y que permiten a Xylazel afianzarse en el mercado como una empresa innovadora.

IV.3.4 Litigios y arbitrajes

Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado IV.3.6, ni la Sociedad ni sus filiales están incurso en litigios o arbitrajes cuyo resultado pudiera afectar negativamente de forma relevante su situación financiera o al desarrollo de su actividad.

En el caso particular de Pharma Mar, la sociedad ha contratado seguros para cubrir las posibles reclamaciones que pudieran surgir a lo largo de los estudios clínicos en marcha.

IV.3.5 Seguros

Para la cobertura de los riesgos operativos más habituales del Grupo Zeltia, se ha llevado a cabo la contratación de diversos seguros:

- Seguro de responsabilidad civil de administradores y altos cargos
- Seguros de vida y accidentes
- Seguros de responsabilidad civil patronal y de productos
- Seguros de transporte
- Seguros todo riesgo para las instalaciones
- Seguro de pérdida de beneficios (Xylazel y PharmaMar)
- Seguro para ensayos clínicos
- Seguro de viaje



IV.3.6 Interrupción de las actividades de la Sociedad

La actividad de la Sociedad y la de sus sociedades participadas no ha sufrido interrupción desde el momento de su constitución.

IV.3.7 Calidad e impacto medioambiental

Las compañías del sector *Química de Gran Consumo*, (Xylazel y Zelnova), cumplen con las directivas de la Unión Europea (91/156/CEE) sobre gestión de residuos, habiendo además elaborado y presentado ante la Consellería de Medioambiente de la Xunta de Galicia su Plan de Minimización de Residuos. Zelnova se ha adherido al Sistema de gestión de residuos ECOEMBES (Punto Verde). La aportación anual (ejercicio 2003 abonado en 2004) fue de 133 miles de euros. Tiene en sus instalaciones un Punto Limpio para la separación de los residuos sólidos de toda la sociedad. Este punto consta de varias zonas de depósito y clasificación de los diferentes materiales residuales básicamente papel-cartón, metálicos, y plásticos.

En cuanto al control de calidad de procesos y productos, ambas compañías han obtenido la certificación ISO 9001:2000, que acredita la calidad de los sistemas de producción y sus procesos de distribución y comercialización.

Por lo que respecta a los laboratorios de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, cumplen con la normativa de la Comunidad de Madrid que regula las actividades de producción y gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos (Decreto 83/1999 de 8 de junio), para lo que existe una logística interna de residuos que permite un seguimiento y control durante todo el ciclo del producto. El tratamiento externo se lleva a cabo mediante Gestor autorizado de residuos por la Comunidad Autónoma de Madrid. Además existen equipos de control de emisiones atmosféricas, realizándose mediciones anuales en la boca de salida de los mismos. Por lo que se refiere a la Ley 10/1993 sobre Vertidos Industriales líquidos al sistema integral de sanidad, se realizan mediciones trimestrales de la calidad ambiental del vertido y existe una red separativa de vertidos industriales con sistema de control de vertidos accidentales en dichas líneas y en los puntos de almacenamiento de productos químicos. Tanto el seguimiento como las mediciones de emisiones atmosféricas y de la calidad hídrica del vertido de aguas residuales están por debajo de los límites legales exigidos a una industria farmacéutica.

En concreto, Pharma Mar asume y participa en todas las acciones emprendidas por la administración para el mantenimiento y la mejora del Medio Ambiente, colaborando en todos los inventarios de residuos, Estadísticas de vertido, etc.

La Comunidad Autónoma de Madrid ha certificado que las instalaciones construidas en Pharma Mar para la protección del Medio Ambiente (lavadores de gases, almacenamiento de residuos peligrosos, red separativa de vertidos) cumplen con los requisitos legales al disminuir la emisión de contaminación en cantidad permitiendo alcanzar los criterios de calidad establecidos.

Genómica, por su parte, ha renovado su sistema de calidad, cumpliendo las normas UNE-EN ISO 9001:2000 y UNE-EN 13488 y obteniendo el certificado CE para productos de diagnóstico *in vitro*.

La Sociedad y sus filiales cumplen, por tanto, con las diversas regulaciones medioambientales de los distintos lugares en que operan, incluidas las normas relativas a emisiones de gases, vertidos a las aguas, tratamiento y gestión de los residuos sólidos y peligrosos y la descontaminación de la polución asociada con el uso y tratamiento de sustancias peligrosas. Zelnova y Xylazel han incurrido, y



continuarán incurriendo, en gastos corrientes, de capital y otros costes al objeto de cumplir con la normativa española en la materia.

Sin perjuicio de lo anteriormente expuesto, cabe señalar que mediante Orden de 20 de septiembre de 2001, el Conselleiro de Medio Ambiente de la Xunta de Galicia procedió a declarar contaminados parte de los terrenos ocupados por Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A., filiales de Zeltia sitas en Porriño (Pontevedra).

La Sociedad considera conveniente el conocimiento de los antecedentes de dicha resolución.

En octubre de 1999, la Consellería de Medio Ambiente de la Xunta de Galicia trasladó a Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria un estudio realizado por EPTISA en relación con los suelos del polígono de Torneiros, en el que se afirmaba que se habían detectado diversas áreas, entre las que se encuentran sus parcelas, que presentaban concentraciones de HCH superiores a los niveles máximos permitidos. Ambas compañías manifestaron que de existir contaminación la misma no habría sido causada por su actividad fabril, tratándose en todo caso de una contaminación multifocal que afectaría a todo el municipio de O Porriño. Seguidamente, y por Orden de 3 de julio de 2000 se inició por la Xunta de Galicia procedimiento para declarar contaminados determinados terrenos del Polígono de Torneiros (Fase II), entre los que se encontraban parte de los actualmente ocupados por las mencionadas filiales de Zeltia junto con los de diversas empresas que comparten con aquella recinto industrial.

Presentadas alegaciones por las partes, el Conselleiro de Medio Ambiente acordó la realización de una nuevas pruebas consistentes en la realización de una nueva toma de muestras en los terrenos, entre otros, de Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A., toma que se llevó finalmente a cabo por la empresa contratada por la Xunta–Eptisa en octubre de 2000 se llevaron a cabo por Eptisa nuevas tomas de muestras en los terrenos de las mencionadas empresas, entregándose sendas contramuestras a Zelnova. y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. quienes las remitieron para su análisis a Norcontrol. La analítica obtenida por Norcontrol certificó que ninguna de las muestras analizadas presentaba contaminación de HCH en un nivel superior a 2mg/kg, que es el considerado límite por la propia Xunta.

Posteriormente y mediante Orden de 29 de mayo de 2001, el Conselleiro de Medio Ambiente acordó la caducidad del expediente iniciado por Orden de 3 de julio de 2000 para declarar como suelo contaminado parte de los terrenos ocupados por Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A.

Un mes más tarde, el Conselleiro de Medio Ambiente acordó mediante Orden de 26 de junio de 2001 la incoación de un nuevo procedimiento para declarar como suelo contaminado entre otros parte de los terrenos de Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. que habían sido objeto del procedimiento anterior formalmente declarado caducado. Dicha Orden se fundamentaba según el propio texto de la misma, en la toma de muestras realizada por Eptisa para la Xunta en octubre de 2000, cuyos resultados se comunicaron por vez primera a las empresas y cuyos resultados son opuestos a los obtenidos por Norcontrol –empresa contratada por las filiales de Zeltia– para las mismas tomas.

Por Orden de 20 de septiembre de 2001, el Conselleiro de Medio Ambiente procedió a declarar contaminados parte de los terrenos ocupados por Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. Contra dicha Orden se interpuso por las empresas recurso de reposición ante el propio Conselleiro, poniendo éstas de manifiesto los resultados de dos nuevas tomas de muestras encargadas por Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. a Egmasa, empresa pública de la Consejería de Medio Ambiente de la Junta de Andalucía, y Gaiker y cuyos resultados confirmaban los obtenidos por Norcontrol, siendo en



consecuencia nuevamente opuestos a los obtenidos por Eptisa. Con fecha 26 de noviembre de 2001, el Conselleiro de Medio Ambiente desestimó el recurso de reposición.

Contra dicha Orden de declaración de suelo contaminado se ha interpuesto en fecha 24 de enero de 2002 por Cooper Zeltia Veterinaria S.A. y Zelnova ante el TSJ de Galicia recurso contencioso-administrativo. Dicho recurso se encuentra en la actualidad pendiente de señalamiento para votación y fallo, pudiendo estimarse que el mismo se resolverá a lo largo del presente año. Como principales motivos del recurso, las filiales (recurrentes) de Zeltia, SA. no sólo han puesto de manifiesto la existencia de irregularidades graves en el procedimiento de toma de muestras llevado a cabo por Eptisa y de graves defectos de forma en el procedimiento administrativo que habrían llevado a la indefensión de las recurrentes sino la propia inexistencia de la contaminación en los terrenos de las mismas. Asimismo muy recientemente y al margen del referido proceso judicial, Cooper Zeltia Veterinaria S.A. y Zelnova han llevado a cabo dos nuevos estudios de caracterización de sus suelos, sin que ninguno de los dos análisis practicados sobre las muestras extraídas hallan detectado niveles de concentración siquiera cercanos a 1 mg/kg de HCH.

Con independencia del resultado de dicho pleito, debe aclararse que en todo caso la mera declaración de suelo contaminado no impone por sí misma obligación alguna para Zelnova o Cooper Zeltia Veterinaria S.A., ya que sería necesario que la Xunta iniciase un nuevo procedimiento para identificar al causante de la contaminación con el fin de acometer las tareas de descontaminación necesarias, y, en caso de no hallarse, podría imponer tal obligación a la propia Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A. ya que de acuerdo con el artículo 27.2 de la Ley 10/1998 de 21 de abril, de Residuos, caso de no identificarse al causante de la contaminación, las tareas de limpieza deberán acometerse por el propietario o poseedor del terreno subsidiariamente. Cabe señalar que en estos momentos se desconoce exactamente, para ese eventual caso, cuál serían los trabajos de limpieza a realizar, no habiendo la Xunta precisado tal extremo ni tan siquiera delimitado exactamente la superficie a retirar en cuanto a su profundidad.

Finalmente, debe indicarse que en todo caso si el resultado del procedimiento contencioso-administrativo fuese favorable a Zelnova y Cooper Zeltia Veterinaria S.A., se decretaría la nulidad de todo lo actuado por la Xunta hasta este momento.

Cabe señalar por otra parte que contra el Decreto 263/1999, de 30 de septiembre de la Xunta de Galicia que establece con carácter general en 2 mg/kg la concentración límite en suelos afectados por HCH, sin hacer distinción entre la naturaleza y uso de los suelos, Cooper Zeltia Veterinaria, S.A. interpuso recurso contencioso-administrativo ante el TSJ de Galicia, recurso que fue desestimado por sentencia de fecha 13 de marzo de 2002. Contra dicha desestimación, la recurrente ha interpuesto recurso de casación ante la Sala Tercera del Tribunal Supremo, recurso que se encuentra en la actualidad pendiente de votación y fallo. Como principal motivo del mismo, Cooper Zeltia Veterinaria, S.A. ha puesto de manifiesto la falta de competencia de la Xunta de Galicia para fijar los niveles de concentración máximos permitidos para HCH al haber reservado la Ley 10/1998 de 12 de abril, de Residuos, dicha competencia básica al Estado.

Cooper Zeltia Veterinaria y Zelnova son propietarias y desarrollan su actividad dentro del polígono industrial de Torneiros. Zeltia ha sido propietaria y a través de sus filiales ha llevado y lleva a cabo actividades industriales en ciertos terrenos de dicho polígono. Ninguna de dichas empresas sintetiza ni ha sintetizado desde su constitución HCH ni ninguno de sus isómeros, causante según la propia Xunta de la supuesta contaminación.



IV.4 Informaciones laborales

IV.4.1 Evolución del personal medio empleado

La evolución del personal medio empleado de Zeltia, de las principales sociedades del Grupo Zeltia y el total consolidado en los tres últimos ejercicios es la siguiente:

Zeltia	2004	2003	2002
Directivos	6	6	5
Profesionales técnicos	6	6	6
Personal de administración	10	10	13
Otros	3	5	5
TOTAL	25	27	29

NEUROPHARMA	2004	2003	2002
Directivos	3	1	1
Profesionales técnicos	35	22	15
Personal administrativo	4	3	2
TOTAL	42	26	18

XYLAZEL	2004	2003	2002
Directivos	4	4	4
Personal de fábrica	39	35	35
Personal de administración	10	10	10
Personal comercial	42	42	41
TOTAL	95	91	90

PHARMA MAR	2004	2003	2002
Directivos	10	12	13
Profesionales técnicos	95	165	190
Personal administrativo	80	88	34
Auxiliares	11	12	13
TOTAL	199	277	250

ZELNOVA	2004	2003	2002
Directivos	5	5	6
Profesionales técnicos	7	5	5
Personal administrativo	20	12	10
Personal comercial	17	15	15
Otros	55	57	54
TOTAL	104	94	90

GENOMICA	2004	2003	2002
Directivos	1	1	1
Profesionales Técnicos	29	23	23
Personal de administración	4	4	4
Personal comercial	4	2	2
Otros	-	-	-
TOTAL	38	30	30



GRUPO CONSOLIDADO	2004	2003	2002
Directivos	32	30	31
Profesionales técnicos	304	260	270
Personal administrativo	65	146	92
Personal comercial	70	64	52
Otro personal asalariado	61	90	99
TOTAL	532	590	544

Coste medio por empleado:

(En miles de euros)	2004	2003	2002
Zeltia	112,32	107,15	75,83
Consolidado	53,79	53,29	47,23

IV.4.2 Negociación colectiva

No existe convenio colectivo individual de la Sociedad, estando la misma encuadrada dentro del vigente Convenio Colectivo General para la Industria Química, como resultado de la antigua actividad industrial de Zeltia. La totalidad de las empresas del Grupo Zeltia, a excepción de las extranjeras, se encuadran en el mismo convenio, que actualmente está siendo negociado.

IV.4.3 Descripción de la política seguida por la Sociedad en materia de ventajas del personal y, en particular, en materia de pensiones de toda clase.

- a) La Sociedad tiene contratada con una sociedad médica privada, una póliza colectiva de salud para todo el personal.
- b) Existe otra póliza colectiva de muerte por accidente con una cobertura de cinco veces el salario neto anual de cada empleado.
- c) Seguro de Vida: se ha contratado una póliza Colectivo-Vida para las contingencias de muerte e invalidez. El capital asegurado es de 50.000,00 euros por empleado.
- d) Otros Seguros: no existen otras pólizas de seguro.
- e) Pensiones: no existen planes de pensiones a favor de los empleados de Zeltia.



IV.5. Política de inversiones

IV.5.1 Principales inversiones realizadas durante los últimos tres años por las compañías (Materiales, Inmateriales y Financieras).

En el siguiente cuadro se detallan las principales inversiones realizadas por Zeltia, en miles de euros:

	2004	2003	2002
Inversiones en Inmovilizado Material	48	71	242
Inversiones en Empresas del Grupo			
Pharma Mar	-	-	1.362
NeuroPharma	1.073	5.287	-
Genómica	286	-	-
Otras compañías del Grupo	-	-	82
TOTAL	1.407	5.358	1.686

Cantidades en miles de euros

Las inversiones en compañías del Grupo Zeltia se realizaron bien acudiendo a ampliaciones de capital, o bien mediante compra de acciones a terceros:

COMPAÑÍA	2004	2003	2002
Pharma Mar			Canje de acciones
NeuroPharma	Ampliación de capital	Ampliación de capital por compensación de créditos	
Genómica	Ampliación de capital por compensación de créditos		Ampliación de capital
Otras			Ampliación de capital

En los siguientes cuadros se muestran las inversiones realizadas por las principales sociedades del Grupo Zeltia.

PHARMA MAR	2004	2003	2002
Inmovilizado Material	731	8.097	17.311
Inmovilizado Inmaterial	31.225	47.254	42.119
TOTAL	31.956	55.351	59.430

Cantidades en miles de euros

Las inversiones en Inmovilizado Material incluyen, entre otros conceptos, para los años 2003 y 2002, la inversión realizada para la construcción del nuevo edificio e instalaciones de la compañía en Colmenar Viejo. La inversión para la construcción de estas nuevas instalaciones se inició en el año 2001.

En el apartado de Inmovilizado Inmaterial se incluyen las inversiones realizadas en la actividad de investigación y desarrollo y capitalizadas por la compañía.

El presupuesto de inversiones de Pharma Mar para 2005 asciende a 1.400 miles de euros para Inmovilizado Material y 34.443 miles de euros para Inmovilizado Inmaterial (véase apartado VII.2.5).



ZELNOVA	2004	2003	2002
Inmovilizado Material	308	801	1.997
Inmovilizado Inmaterial	206	8.867	181
TOTAL	514	9.668	2.178

Cantidades en miles de euros

La inversión del año 2003 en inmovilizado inmaterial corresponde a la adquisición de las marcas de la empresa Thomil de productos de limpieza para el hogar. El importe total de la adquisición alcanzó los 8,4 millones de euros (véase apartado VII.2.5).

El presupuesto de inversiones de Zelnova para el ejercicio 2005 es de 454 mil euros

XYLAZEL	2004	2003	2002
Inmovilizado Inmaterial	1	12	11
Inmovilizado Material	727	378	88
TOTAL	728	390	99

Cantidades en miles de euros

El presupuesto de inversión de Xylazel para 2005, asciende a 370 mil euros (véase apartado VII.2.5).

NEUROPHARMA	2004	2003	2002
Inmovilizado Inmaterial (I + D)	4.710	3.227	1.929
Otro Inmovilizado Inmaterial	16	3	14
Inmovilizado Material	491	215	757
TOTAL	5.201	3.442	2.686

Cantidades en miles de euros

El presupuesto de inversiones de NeuroPharma en 2005 se aproxima a los 10 millones de euros en I+D y en Inmovilizado Material espera invertir aproximadamente 0,6 millones de euros (véase apartado VII.2.5).

GENOMICA	2004	2003	2002
Inmovilizado Inmaterial	788	789	604
Inmovilizado Material	491	298	640
TOTAL	1.279	1.087	1.244

Cantidades en miles de euros

El presupuesto de inversiones en activos materiales de Genómica para el ejercicio 2005 es de 320 mil euros, en I+D asciende a 820 mil euros (véase apartado VII.2.5).

IV.5.2 Plan de inversiones para los próximos años

Esta información puede consultarse en el apartado VII.2.5.



IV.6. Operaciones vinculadas

En las siguientes tablas se recogen los ingresos que Zeltia ha obtenido en 2004 de las sociedades del Grupo Zeltia (no hay gastos por este concepto), así como los saldos a 31 de diciembre de 2004 de las cuentas de Zeltia con sus filiales:

Ingresos en 2004

Sociedades del Grupo Zeltia	Miles de euros		
	Intereses corto plazo	Dividendos y participación en Consejo	Prestación de servicios
Pharma Mar	2.225	0	0
Genómica	43	0	28
N.V. Zeltia Belgique	140	0	0
Zelnova	0	3.335	0
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.	4	0	0
Protección de Maderas, S.A.	0	0	83
Xylazel	0	4.017	3
NeuroPharma	42	0	335
Total	2.484	7.352	449

Saldos con empresas del Grupo Zeltia

	2004	2003
	(miles de euros)	
PRESTAMOS CONCEDIDOS POR Zeltia (ACTIVO)		
Zeltia Belgique	5.325	5.325
Pharma Mar	90.966	72.210
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.	918	918
Protección de Maderas, S.A.	6.605	6.605
Genómica	1.930	-
DIVIDENDOS PENDIENTES DE COBRO (ACTIVO)		
Zelnova	3.300	3.000
OTROS SALDOS A FAVOR DE Zeltia (ACTIVO)		
Pharma Mar	5	1
Protección de Maderas, S.A.	217	113
Zelnova	-	14
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A.	76	406
Genómica	457	691
Zeltia Belgique, S.A.	711	527
NeuroPharma	36	28
Protección de Maderas, S.A. Impuesto Sociedades	49	49
Zelnova Impuesto Sociedades	2.877	2.628
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A. Impuesto Sociedades	687	650
Genómica Impuesto Sociedades	-	134
Xylazel Impuesto Sociedades	2.597	2.879



SALDOS EN CONTRA DE Zeltia (PASIVO)

Pharma Mar.....	5	1
Protección de Maderas, S.A.....	4	2
Zelnova.....	-	-
NeuroPharma.....	17	24
Protección de Maderas, S.A. Impuesto Sociedades.....	146	47
Cooper Zeltia Veterinaria, S.A Impuesto Sociedades.....	141	141
Genómica Impuesto Sociedades.....	368	353
NeuroPharma Impuesto Sociedades.....	329	873
Pharma Mar Impuesto Sociedades.....	3.140	12.522

Todos los saldos recogidos en los cuadros precedentes se eliminan durante el proceso de consolidación contable.

En el apartado VI.2.2 se detallan las operaciones realizadas entre la Sociedad y sus administradores y directivos.



Zeltia, S.A.



CAPITULO V

**EL PATRIMONIO, LA SITUACIÓN FINANCIERA Y LOS RESULTADOS DE LA
SOCIEDAD**



CAPITULO V

EL PATRIMONIO, LA SITUACIÓN FINANCIERA Y LOS RESULTADOS DE LA SOCIEDAD

V.1. Información contable individual

V.1.1. Cuadro comparativo del balance y cuenta de pérdidas y ganancias de los tres últimos ejercicios cerrados.

Balance de situación de Zeltia a 31 de diciembre de 2004, 2003 y 2002

<u>ACTIVO</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
	(miles de euros)		
INMOVILIZADO	98.236	109.534	130.227
Gastos de Establecimiento	1.169	3.332	5.826
Inmovilizaciones inmateriales	149	95	20
Inmovilizaciones materiales.....	1.627	7.610	13.591
Inmovilizaciones financieras.....	95.291	98.497	110.790
Participación en empresas del grupo.....	135.362	134.016	128.729
Provisiones	(41.403)	(36.967)	(20.642)
Cartera de valores a largo plazo	625	746	2.103
Otros créditos	634	515	421
Fianzas y depósitos constituidos a L.P.....	73	187	179
ACTIVO CIRCULANTE	239.102	233.946	169.788
Deudores	32.420	30.842	25.800
Inversiones financieras temporales	203.220	199.181	139.657
Acciones propias a corto plazo.....	3.123	3.864	3.683
Tesorería	295	59	648
Ajustes por periodificación	44	-	-
TOTAL ACTIVO.....	337.338	343.480	300.015



PASIVO	2004	2003	2002
	(miles de euros)		
FONDOS PROPIOS	301.230	299.288	287.653
Capital Suscrito	10.036	10.036	10.036
Prima de Emisión	225.087	224.378	225.817
Reservas	64.738	51.741	46.424
Pérdidas y Ganancias	1.369	13.133	5.376
PROVISIONES PARA RIESGOS Y GASTOS.....	101	46	93
ACREEDORES A LARGO PLAZO	17.304	15.330	133
Deudas con entidades de crédito	17.272	15.187	-
Otros acreedores.....	32	143	133
ACREEDORES A CORTO PLAZO	18.703	28.816	12.136
Deudas con entidades de crédito	6.465	5.943	3
Deudas con empresas del grupo y asociadas.....	4.150	13.966	3.294
Acreedores comerciales.....	299	238	1.030
Otras deudas no comerciales.....	7.789	8.669	7.458
Ajustes por periodificación	-	-	351
TOTAL PASIVO.....	337.338	343.480	300.015

Análisis del Activo

Dentro del **Activo Inmovilizado** hay dos partidas principales: **Inmovilizado material**, que representa, entre otras partidas, el valor neto contable de los inmuebles propiedad de Zeltia (la Sociedad durante estos últimos años ha procedido a la venta de sus inmuebles, al no considerarlos activos estratégicos, de forma que en 2004 únicamente posee un inmueble en el Polígono Industrial de Tres Cantos donde una de sus filiales, NeuroPharma desarrolla sus actividades) y el Inmovilizado financiero.

Dentro de las **inmovilizaciones financieras**, donde se registran las participaciones en las sociedades filiales, el incremento en la participación en empresas del Grupo Zeltia se debe principalmente al aumento de capital de NeuroPharma en 2003 y 2004, y al de Genómica en 2004.

Por lo que respecta al descenso de la cartera de valores a largo plazo, Zeltia liquidó durante 2003 ciertos fondos de inversión, imposiciones a plazo fijo y otros valores en que había invertido. En 2004 se procedió a la venta de parte de las acciones pertenecientes a varias sociedades biotecnológicas.

Además puede observarse un incremento considerable de las provisiones. La provisión por depreciación de inversiones en sociedades del Grupo Zeltia y asociadas representa la mayor parte de estas provisiones (40.655 miles de euros al 31 de diciembre de 2004). Zeltia ha dotado en 2004 la provisión en un importe de 4.487 miles de euros, con la finalidad de adecuar el valor neto contable de su participación en compañías del Grupo Zeltia al valor teórico contable de las mismas. En 2003, esta provisión se dotó con 16.705 miles de euros.

En el **Activo Circulante** destaca el incremento de los deudores y las inversiones financieras temporales.

La partida de **deudores** se incrementa como consecuencia de la generación de un Impuesto sobre beneficios anticipado.



El acusado aumento de las **inversiones financieras temporales** en 2003 se debe principalmente a depósitos e inversiones en deuda pública y pagarés después de la venta de acciones en autocartera, así como a las ventas de las propiedades inmobiliarias de Zeltia.

Por lo que se refiere a **acciones propias**, en el apartado III.4 se detalla su saldo y movimientos. En julio de 2004, Zeltia destinó 159.961 acciones propias al Plan de Incentivos para empleados. En noviembre de 2004, la Sociedad vendió a la Caja de Ahorros de Guipúzcoa y San Sebastián (KUTXA) 500.000 acciones de su autocartera, al precio de 5,57 euros por acción. A 31 de diciembre de 2004, las acciones propias en poder de la Sociedad (1.927.783 acciones) están valoradas a valor teórico contable de 1,62 euros por acción (1,58 en 2003).

Análisis del Pasivo

En lo referente al pasivo de Zeltia . analizaremos en primer lugar las partidas más relevantes de los **Fondos Propios**.

El **capital social** ha permanecido constante desde 2002.

Respecto a la **prima de emisión**, en el mes de julio de 2004 se procedió a retribuir a los accionistas mediante la devolución de un céntimo de euro de prima de emisión a cada una de las 198.408.308 acciones en circulación a la fecha (excluidas las acciones propias en poder de la Sociedad). En 2003 se realizó la misma operación de reparto de un céntimo de euro por acción a cada una de las 198.281.099 acciones en circulación.

El incremento de las **reservas** durante el período observado es debido prácticamente en su totalidad a la distribución de resultados.

Las **pérdidas y ganancias** se analizan pormenorizadamente más adelante.

En cuanto al **endeudamiento a largo plazo**, en 2004 han aumentado las deudas con entidades de crédito. Se ha dispuesto de 11.671 miles de euros en pólizas de crédito a largo plazo, siendo el límite disponible de 25.602 miles de euros. En 2003 se dispuso de un saldo de 9.187 miles de euros, siendo el límite de 27.506 miles de euros. Además, en 2003 se concertaron préstamos a largo plazo por 6.000 miles de euros. En 2002 no había endeudamiento a largo plazo.

En los **acreedores a corto plazo**, destacan las deudas con empresas del Grupo Zeltia consistentes en los saldos anuales procedentes de la consolidación fiscal. Se registra la deuda al cierre de cada ejercicio y se cancela con la liquidación del impuesto de Sociedades.



**CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS A 31 DE DICIEMBRE
DE 2004, 2003 Y 2002 DE Zeltia**

<u>Cuenta de Pérdidas y Ganancias</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
		(miles de euros)	
Importe Neto de la Cifra de Negocios.....	669	2.356	3.510
Coste de Ventas.....	-281	-1.284	-1.304
Margen Bruto	388	1.073	2.206
Amortización.....	-2.333	-3.040	-3.291
Otros gastos de explotación.....	-6.767	-7.034	-6.113
Otros ingresos de explotación	11	2	
Resultado Neto de Explotación.....	-8.702	-9.000	-7.197
Resultados financieros Netos	11.038	11.367	9.071
Resultado Ordinario	2.336	2.367	1.873
Resultados extraordinarios netos.....	-4.376	12.511	3.046
Beneficio antes de impuestos	-2.040	14.878	4.919
Impuesto sobre Sociedades del período	3.409	-1.745	-791
Beneficio del período antes de minoritarios	1.369	13.133	4.128
Beneficio del período.....	1.369	13.133	4.128

Análisis de la Cuenta de Resultados

El importe de la **cifra neta de negocios** representa los ingresos que la sociedad obtiene con el arrendamiento de sus inmuebles y con la prestación de servicios a otras compañías del Grupo Zeltia.

Como se ha explicado anteriormente, los inmuebles que la División Inmobiliaria de Zeltia explotaba en régimen de arrendamiento se han ido vendiendo, por no constituir activos estratégicos de la Sociedad (con la única excepción del edificio de la Avenida de la Industria, 2, en Tres Cantos, arrendado a NeuroPharma). Ello explica el descenso de la cifra neta de negocio en 2003 y 2004.

En 2004 se han reducido los **gastos de explotación** de la Sociedad. Esta reducción se debe principalmente, por un lado, a la disminución de las amortizaciones, y por otro, al descenso de la partida otros gastos de explotación, que incluye los gastos de suministro, conservación, reparación, trabajos realizados por otras empresas, como asesorías externas, auditorías, gastos jurídicos y notariales en los que incurre Zeltia como matriz del Grupo Zeltia, etc.

Los **resultados financieros netos contienen principalmente** los dividendos percibidos de sociedades del Grupo Zeltia, en concreto de Zelnova y Xylazel más los intereses recibidos de las inversiones financieras temporales en depósitos de renta fija y pagarés a corto plazo y los intereses recibidos de compañías del Grupo, neteados con los gastos procedentes de los intereses financieros por la disposición de las pólizas de crédito.

Los resultados extraordinarios netos, en 2004 recogen principalmente el beneficio obtenido con la venta del edificio de la calle Alcarria, número 7, de Coslada (Madrid), que fue vendido el 23 de febrero de 2004, obteniéndose un beneficio de aproximadamente 413.000 €. Se han dotado estas provisiones en 2004 por 4.486 miles de euros. En 2003, los resultados extraordinarios se deben principalmente a la venta del edificio de la calle Bravo Murillo, 38, de Madrid (28,742 miles de euros) y a las provisiones por las pérdidas de las filiales que en 2003 ascienden a 16.666 miles de euros. En



2002 dichos resultados extraordinarios corresponden en su mayor parte al beneficio obtenido en la venta del edificio situado en Conde de la Cimera, 6 de Madrid además de a la venta de acciones en autocartera a la Kutxa (Caja de Ahorros de Guipúzcoa y San Sebastián) y a Rosp Corunna Participaciones Empresariales, S.L., operación que arrojó un beneficio de 1.890 miles de euros.

Los **beneficios por operaciones con acciones propias** en 2004 proceden de diversas ventas realizadas a lo largo del ejercicio y en 2002.

V.2. Información contable consolidada

V.2.1. Cuadro comparativo del balance y cuenta de pérdidas y ganancias de los tres últimos ejercicios cerrados.

Balance de Situación del Grupo Zeltia a 31 de diciembre de 2004, 2003 y 2002

<u>ACTIVO</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
Inmovilizado		<i>(miles de euros)</i>	
Gastos de establecimiento	2.082	3.666	6.298
Inmovilizaciones inmateriales	213.964	181.860	132.687
Inmovilizaciones materiales	46.296	55.905	56.467
Inmovilizaciones financieras	5.738	8.315	8.572
Total inmovilizado	268.080	249.746	204.024
Fondo de comercio de consolidación	4.183	5.225	6.779
Gastos a distribuir en varios ejercicios	121	51	242
Activo circulante			
Existencias	10.611	9.280	6.854
Deudores	36.625	35.540	33.223
Inversiones financieras temporales	109.906	120.348	130.859
Acciones sociedad dominante a corto plazo	3.123	3.864	3.684
Tesorería	12.741	7.033	8.851
Ajustes por periodificación	911	255	614
Total activo circulante	173.917	176.320	184.085
TOTAL ACTIVO	446.301	431.342	395.130



<u>PASIVO</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
Fondos propios	<i>(miles de euros)</i>		
Capital suscrito.....	10.036	10.036	10.036
Prima de emisión.....	225.087	224.378	225.817
Reservas de la sociedad dominante.....	88.708	66.008	58.136
Reservas en sociedades consolidadas.....	2.700	13.029	16.439
Beneficio atribuible a la sociedad dominante.....	(479)	2.854	4.681
Total fondos propios.....	326.052	316.305	315.109
Socios externos.....	5.196	-	-
Diferencia negativa de consolidación.....	439	439	439
Ingresos a distribuir en varios ejercicios.....	1.201	456	558
Provisiones para riesgos y gastos.....	101	46	93
Acreeedores a largo plazo			
Deudas con entidades de crédito.....	36.198	36.069	17.075
Otros acreedores.....	13.965	14.251	6.392
Total acreedores a largo plazo.....	50.163	50.320	23.467
Acreeedores a corto plazo.....			
Deudas con entidades de crédito.....	39.388	34.718	21.027
Acreedores comerciales.....	16.830	22.365	29.542
Otras deudas no comerciales.....	6.904	6.680	4.496
Provisiones para operaciones de tráfico.....	27	-	49
Ajustes por periodificación.....	-	13	350
Total acreedores a corto plazo.....	63.149	63.776	55.464
TOTAL PASIVO.....	446.301	431.342	395.130

Análisis del Activo Consolidado

En el análisis del Balance del Grupo Consolidado, destaca el incremento anual de la cifra de **inmovilizaciones inmateriales**, que se debe principalmente a las inversiones realizadas en I+D por el Grupo Consolidado, (fundamentalmente, Pharma Mar). Las cantidades destinadas por el Grupo Consolidado a I+D son las siguientes: 36,7 millones de euros en 2004, 51,2 millones de euros en 2003, 44,6 millones de euros en 2002.

Además en 2003 hay que tener en cuenta la incorporación al inmovilizado inmaterial de las marcas de diversos productos para la higiene y limpieza del hogar, adquiridas por Zelnova a Thomil, que ascendieron a 8,4 millones de euros.

Por lo que se refiere al **inmovilizado material**, las bajas del ejercicio 2004 corresponden a las siguientes ventas: venta por parte de Zeltia del edificio de su propiedad sito en la calle Alcarria, 7 de Madrid, por un total de 6,5 millones de euros. Las plusvalías netas procedentes de esta venta ascendieron a 413 miles de euros. Venta por parte de Pharma Mar de una parcela de terreno situada en Tres Cantos, por importe de 1 millón de euros, además de la venta de sus antiguas instalaciones también en el municipio de Tres Cantos por importe de 3,3 millones de euros, el beneficio por ambas ventas ascendió a 2,3 millones de euros. Por último Zelnova vendió en 2004 15.140 m² de un terreno



de su propiedad, por un importe total de 2,2 millones de euros, obteniendo un beneficio contable de 1,8 millones de euros.

El descenso en las **inmovilizaciones financieras** que se produce en 2004 es debido en su mayor parte a traspasos de la cartera de valores a largo plazo de Pharma Mar a corto plazo.

En cuanto al **activo circulante**, el incremento en **existencias** se debe esencialmente al aumento de productos terminados en Zelnova esencialmente.

El descenso de las **inversiones financieras temporales** responde a la variación de la cartera de valores a corto plazo, que representa los depósitos constituidos por la Sociedad dominante y por Pharma Mar, principalmente en eurodepósitos e inversiones en deuda pública a tipos de interés de mercado.

A 31 de diciembre de 2004 la posición neta de tesorería del Grupo Consolidado (caja más equivalentes de caja menos deuda bancaria a corto plazo), alcanza los 86,3 millones de euros. El Grupo Consolidado tiene deudas con entidades de crédito a corto plazo por 39 millones de euros, a 31 de diciembre de 2004, procedentes en su mayoría de la disposición de líneas de crédito, siendo las compañías beneficiarias de las mismas principalmente Pharma Mar y Zeltia. El límite disponible de pólizas de crédito a corto plazo era a 31 de diciembre de 2004, de 45 millones de euros. El tipo de interés medio anual fue del 2,89%. Es interés del Grupo Consolidado mantener estas pólizas de crédito que le dan gran flexibilidad, son financiación a buen precio y que, si bien son a corto plazo, son recurrentes.

Análisis del Pasivo consolidado

La **prima de emisión** refleja los ajustes realizados de acuerdo con la normativa del ICAC, que obliga a registrar las acciones propias a su valor teórico. Además, en el mes de julio de 2004, como se ha explicado antes, se procedió a retribuir a los accionistas mediante la devolución de un céntimo de euro de prima de emisión a cada una de las 198.408.308 acciones en circulación a la fecha (excluidas las acciones propias en poder de la Sociedad). En 2003 tuvo lugar la misma operación de reparto de un céntimo de euro por acción a cada una de las 198.281.099 acciones en circulación.

El incremento que ha tenido lugar en las **reservas de la sociedad dominante** en 2004 se deben en buena medida a la aplicación de los resultados del ejercicio pasado.

Por otro lado, la disminución de las **reservas en sociedades consolidadas** en 2004 es provocada principalmente por el resultado de 2004, especialmente el resultado consolidado negativo de Pharma Mar de 20,6 millones de euros

El **beneficio atribuible a la sociedad dominante** es analizado pormenorizadamente más adelante.

En cuanto al **endeudamiento a largo y corto plazo**, no sufre variaciones especialmente significativas durante 2004. Únicamente sería reseñable el aumento de la deuda bancaria a corto plazo por una mayor disposición de las pólizas de crédito y el traspaso de la parte de préstamos a largo plazo que vencen durante 2005, además del descenso de los acreedores comerciales.



Cuenta de pérdidas y ganancias del Grupo Zeltia a 31 de diciembre de 2004, 2003 y 2002

<u>Cuenta de Pérdidas y Ganancias</u>	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
		<i>(miles de euros)</i>	
Importe Neto de la Cifra de Negocios.....	78.894	73.881	62.955
Coste de Ventas.....	-34.749	-32.897	-25.938
Margen Bruto	44.145	40.984	37.017
Gastos de Investigación y Desarrollo.....	-36.750	-51.318	-44.789
Capitalización de Gastos de Investigación y Desarrollo	36.706	51.217	44.567
Resultado Bruto de Explotación.....	44.101	40.883	36.795
Gastos generales y de administración	-16.893	-14.631	-11.885
Gastos de Marketing	-14.869	-23.300	-18.325
Amortización.....	-12.163	-18.991	-8.121
Otros gastos de explotación.....	-7.692	-9.912	-8.072
Otros ingresos de explotación	3.683	2.888	6.573
Resultado Neto de Explotación.....	-3.833	-23.063	-3.036
Resultados financieros Netos	-884	-1.288	699
Amortización del Fondo de Comercio de Consolidación.....	-1.042	-1.554	-1.554
Participación en B° de Soc. puestas en equivalencia.....	0	0	0
Resultado Ordinario	-5.759	-25.905	-3.891
Resultados extraordinarios netos.....	4.397	30.138	9.019
Beneficio antes de impuestos	-1.362	4.233	5.129
Impuesto sobre Sociedades del período	-725	1.379	448
Beneficio del período antes de minoritarios	-637	2.854	4.681
Resultado atribuido a minoritarios	158	0	0
Beneficio del período.....	-479	2.854	4.681

Análisis de la Cuenta de Resultados

La **cifra neta de negocio** responde principalmente a las ventas de Zelnova y Xylazel, ventas de las que cabe destacar su aumento continuado durante los ejercicios examinados.

Un detalle de los **ingresos de explotación** por compañías se presenta en el apartado IV.2.1, en el que se especifica la cifra de ingresos de explotación que cada sociedad aporta al consolidado.

Es de destacar la reducción registrada en 2004 en los gastos de explotación (marketing y ventas más otros gastos de explotación) respecto a 2003, que denota el cumplimiento de la política de contención del gasto incluida en el Plan estratégico del Grupo Consolidado de enero de 2004, descrito en el capítulo. En 2004 se ha producido una contención generalizada en los gastos de explotación del Grupo Consolidado, reduciéndose en su conjunto en un 20% con respecto al mismo periodo del ejercicio anterior.

Los incrementos de gastos que se observan en 2003 con respecto a 2002, se debieron fundamentalmente a Pharma Mar, que en ese año incrementó sustancialmente sus gastos en I+D, así como todos los relativos a la preparación del dossier de registro presentado ante las autoridades regulatorias europeas (EMEA) y los gastos en que se incurrió en la preparación del lanzamiento y comercialización de Yondelis, que finalmente no fue autorizado.



Los gastos de **de I+D capitalizados** son principalmente los incurridos por Pharma Mar y NeuroPharma, imputables al desarrollo de fármacos de origen marino. En 2004, 2003 y 2002 las cantidades anuales destinadas por el Grupo Consolidado a I+D son las siguientes: 36,7 millones de euros, 51,2 millones de euros y 44,6 millones de euros respectivamente.

Respecto a la **amortización de inmovilizado**, en 2004 baja un 36% con respecto a 2003, año en que se decidió amortizar 9.798 miles de euros, correspondientes a los gastos de desarrollo capitalizados y relacionados directamente con los costes del estudio de ET-743-YondelisTM, para la indicación de sarcoma de tejido blando que presentó Pharma Mar ante el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA), que finalmente recomendó no conceder la autorización inicial para la comercialización del ET-743 para la indicación mencionada. No obstante, las actividades de desarrollo de esta indicación continúan, ya que se estima que la autorización podrá obtenerse presentando evidencias adicionales.

Por lo que respecta a **Otros ingresos de explotación**, en los ejercicios 2004 y 2003 se refieren a subvenciones a la explotación recibidas en el ejercicio y a servicios prestados por las compañías del Grupo Consolidado. En el ejercicio 2002 incluyen además las cantidades recibidas por Pharma Mar en concepto de cumplimiento de hitos en el marco de su acuerdo con Ortho Biotech Products, L.P. (filial de Johnson & Johnson) para el desarrollo conjunto de Yondelis, que ascendieron a 5 millones de dólares USA. Pueden consultarse más detalles sobre el contenido de este acuerdo en el capítulo IV.

La partida amortización del fondo de comercio de consolidación se ha mantenido aproximadamente en los mismos niveles. Los fondos de comercio generados en el proceso de consolidación se amortizan siguiendo el método lineal en un período comprendido entre cinco y diez años, dependiendo del periodo en el cual se espera recuperar la inversión realizada.

Los **resultados extraordinarios netos** recogidos en 2004 corresponden a las siguientes ventas:

- Venta por parte de Zeltia del edificio de su propiedad sito en la calle Alcarria, 7 de Madrid, por un total de 6,5 millones de euros. Las plusvalías netas procedentes de esta venta ascendieron a 413 miles de euros.
- Venta por parte de Pharma Mar de una parcela de terreno situada en Tres Cantos, por importe de 1 millón de euros, además de la venta de sus antiguas instalaciones también en el municipio de Tres Cantos por importe de 3,3 millones de euros, el beneficio por ambas ventas ascendió a 2,3 millones de euros.
- Por último, Zelnova vendió en 2004 15.140 m² de un terreno de su propiedad, por un importe total de 2,2 millones de euros, obteniendo un beneficio contable de 1,8 millones de euros.

En 2003, responden a la venta del edificio de Bravo Murillo, 38.



V.2.2 Ratios de Endeudamiento consolidado

	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
	<i>(miles de euros)</i>		
Endeudamiento financiero a largo plazo	36.198	36.069	17.075
Endeudamiento financiero a corto plazo	39.388	34.718	21.027
Tesorería e inversiones financieras temporales*	-125.770	-131.245	-143.394
Endeudamiento financiero neto sin Grupo	-50.184	-60.458	-105.292
Deudas con empresas puestas en equivalencia	0	0	0
Créditos a empresas puestas en equivalencia	0	0	0
Endeudamiento financiero incluyendo Grupo	-50.184	-60.458	-105.292
Fondos propios	326.051	316.305	315.109
% endeudamiento neto sin Grupo / fondos propios	-15%	-19%	-33%
% endeudamiento neto incluyendo Grupo / fondos propios	-15%	-19%	-33%
Desembolso pendiente sobre acciones	0	0	0
Otras deudas no financieras a largo plazo	13.965	14.251	6.392
Total acreedores no financieros a largo plazo	13.965	14.251	6.392
Acreedores totales no financieros (corto + largo plazo)**	37.699	43.309	40.828
% acreedores a largo plazo / acreedores totales (no financ.)	37,04%	32,91%	15,66%
Acreedores no financieros a corto plazo	23.734	29.045	34.038
Acreedores totales no financieros (corto + largo plazo)**	37.699	43.309	40.828
% acreedores a corto plazo / acreedores totales (no financ.)	62,96%	67,06%	83,4%
Endeudamiento financiero	75.586	70.787	38.102
Deudas totales no financieras	37.699	43.296	40.430
Porcentaje endeudamiento financ. / deudas no financieras	200%	163%	93%

* Inversiones financieras temporales incluye acciones de la sociedad dominante a corto plazo valoradas a teórico contable

** Incluye periodificaciones

El endeudamiento financiero a largo plazo (36.198 miles de euros) comprende préstamos bancarios a largo plazo (23.029 miles de euros) así como líneas de crédito de renovación tácita cuando su vencimiento último es superior a doce meses (11.707 miles de euros), esta líneas se vienen prorrogando de manera recurrente. Por otro lado el epígrafe Otras deudas no financieras a largo plazo, se corresponde con Anticipos reembolsables sin tipo de interés otorgados por el Ministerio de Educación y Ciencia o por el Ministerio de Industria como ayuda al I+D. Estos préstamos son reembolsables en 10 años con dos de carencia.



El calendario de estos vencimientos de deuda a largo plazo a 31 de diciembre de 2004 es el siguiente:

2006.....	3.878
2007.....	4.096
2008.....	4.061
2009 y siguientes.....	12.456
Pólizas crédito de renovaciones tácitas recurrentes.....	11.707
Total	36.198



V.2.3 Análisis de los Flujos de Tesorería

	<u>2004</u>	<u>2003</u>	<u>2002</u>
	<i>(miles de euros)</i>		
Resultado neto de explotación	-3.833	-23.063	-3.036
Amortizaciones + Provisiones	12.163	18.992	8.121
Capitalización de gastos de I + D	-36.706	-51.217	-44.566
(Incremento) disminución en existencias	-1.330	-2.426	-291
(Incremento) disminución en deudores	-1.173	-4.030	-987
Incremento (disminución) en acreedores	-5.537	-7.175	12.097
Otros	-1.001	-2.888	99
Flujo de caja neto de actividades de explotación	-37.417	-71.807	-28.563
Flujos financieros			
Intereses devengados	2.702	2.614	3.438
Intereses periodificados	219	1.002	-685
Intereses pagados	-3.784	-4.842	-2.137
	-862	-1.226	616
Impuesto de Sociedades	-49	--	-5.099
Inversión: Adquisiciones y disposiciones			
Adquisición de inmovilizado financiero	-433	-9.302	-664
Adquisición de inmovilizado material	-2.848	-8.843	-21.055
Venta de activos inmovilizados	12.953	37.965	4.509
	9.671	19.820	-17.210
Adquisiciones y disposiciones			
Aportaciones de Socios minoritarios	14.228	--	--
Ventas de activos financieros	3.284	1.972	3.147
	17.511	1.972	3.147
Devolución prima emisión a accionistas	-1.984	-2.007	-1.977
Cash Flow neto antes de financiación	-13.129	-53.248	-49.086
Financiación			
Ajuste valoración mercado	--	--	4.739
Ajuste a valor teórico acciones propias	-822	186	46.226
Aumento/disminución deudas a largo plazo	327	27.221	15.241
Cancelación de créditos	--	--	-2.225
Traspaso a (largo)/corto plazo de inversiones a corto/largo plazo	3.399	--	21.824
Cash Flow total	-10.224	-25.840	36.718
<i>Tesorería: saldo inicial</i>	<i>96.526</i>	<i>122.367</i>	<i>85.648</i>
<i>Tesorería: saldo final</i>	<i>86.302</i>	<i>96.526</i>	<i>122.367</i>



V.2.4. Evolución del fondo de maniobra

FONDO DE MANIOBRA	2004	2003	2002
	<i>(miles de euros)</i>		
Existencias	10.611	9.280	6.854
Deudores	36.625	35.540	33.223
Ajustes periodificación activo	912	255	614
Acreedores comerciales.....	-16.830	-22.365	-29.542
Provisiones operaciones tráfico.....	-27		-49
Ajustes periodificación pasivo	0	-13	-350
Deudores empresas puestas en equivalencia	0	0	0
Otras deudas no comerciales	-6.904	-6.680	-4.496
FONDO DE MANIOBRA DE EXPLOTACIÓN	24.387	16.017	6.254
Fondo de maniobra de explotación neto de existencias.....	13.776	6.737	-600
Créditos a empresas puestas en equivalencia	0	0	0
Deudas con sociedades puestas en equivalencia	0	0	0
Fondo de maniobra con el grupo	0	0	0
Fondo de Maniobra incluyendo Relaciones con asociadas	13.776	6.737	-600
Inversiones financieras temporales	109.906	120.348	130.859
Tesorería	12.741	7.033	8.851
Deudas con entidades de crédito a corto plazo.....	-39.388	-34.718	-21.027
FONDO DE MANIOBRA FINANCIERO	83.259	92.663	118.683
FONDO DE MANIOBRA	107.646	108.680	124.937



V.3. Principios contables y normas de valoración aplicados

Tal y como consta en el punto 3 de la Memoria de las Cuentas Anuales Consolidadas de 2004 que se adjuntan como anexo I de este Folleto, las Cuentas Anuales de Zeltia y del Grupo Consolidado han sido preparadas de acuerdo con los principios contables y normas de valoración y clasificación contenidos en el Plan General de Contabilidad y en las normas para la formulación de las cuentas anuales consolidadas.

Dentro del inmovilizado inmaterial la partida de mayor importancia es la de “Gastos de Investigación y Desarrollo en curso” que se corresponde casi en su totalidad con la cifra que por este concepto tiene activada la compañía Pharma Mar, y que en diciembre de 2004 ascendía a 230.502 miles de euros.

Debido a la importancia que en el balance consolidado supone el inmovilizado inmaterial, a continuación se reproduce la nota incluida en la Memoria con respecto a dicha partida del activo:

“El inmovilizado inmaterial se valora a su coste de adquisición o coste directo de producción aplicado, según proceda, y se presenta neto de su correspondiente amortización acumulada, conforme a los siguientes criterios:

Los gastos de proyectos de desarrollo se activan desde el ejercicio en que se cumplen, y mientras se cumplan, las condiciones siguientes:

- Existencia de un proyecto específico e individualizado para cada actividad de desarrollo.*
- Establecimiento de criterios de asignación, imputación y distribución temporal de los costes de cada proyecto.*
- Motivos fundados del éxito técnico y económico-comercial de cada proyecto.*
- Financiación asegurada para completar la realización de cada proyecto.*

Los proyectos de desarrollo se valoran al precio de adquisición, si se encargan a otras empresas, o al coste de producción, si se realiza con los propios medios. El coste de producción está formado por los costes de personal, materiales y servicios afectos directamente a los proyectos y la parte de costes indirectos razonablemente imputables a los mismos.

En el caso que varíen las circunstancias de cada proyecto de desarrollo que permitió capitalizarlo, se imputará a resultados del ejercicio corriente la parte no amortizada.

Los gastos activables de proyectos de desarrollo se registran en la cuenta Gastos de Investigación y Desarrollo, hasta la terminación del proyecto. Los proyectos terminados que den lugar a alguna manifestación de propiedad industrial, se registrarán como tales, en caso contrario, se registrarán en la cuenta de Gastos de Desarrollo.

Los gastos de desarrollo activados se amortizarán de acuerdo con un plan sistemático específico para cada proyecto. Este comenzará a partir del ejercicio en que se termine cada proyecto y se extenderá durante el periodo en el cual genere ingresos, sin superar el plazo de cinco años.

Los bienes recogidos bajo el epígrafe Concesiones administrativas, patentes y marcas figuran contabilizados por el coste de adquisición de los derechos de las patentes. Se amortizan linealmente en un periodo de cinco a diez años.



Las aplicaciones informáticas se amortizan linealmente en el período en que está prevista su utilización (mayoritariamente cinco años). Los costes de mantenimiento de las aplicaciones informáticas se llevan a gastos en el momento en que se incurre en ellos.

Los derechos de uso y opción de compra derivados de la utilización de inmovilizados materiales contratados en régimen de arrendamiento financiero, se registran por el valor de contado del bien en el momento de la adquisición. La amortización de estos derechos se realiza linealmente durante la vida útil del bien arrendado. En el pasivo se refleja la deuda total por las cuotas de arrendamiento más el importe de la opción de compra. La diferencia inicial entre la deuda total y el valor de contado del bien, equivalente al gasto financiero de la operación, se contabiliza como gasto a distribuir en varios ejercicios y se imputa a resultados durante la duración del contrato con un criterio financiero. En el momento en que se ejercita la opción de compra, el coste y la amortización acumulada de estos bienes se traspasa a los conceptos correspondientes del inmovilizado material.”

Otra de las normas de valoración a la que hay que prestar atención especial por la repercusión que ha tenido en el resultado y movimiento de reservas de estos últimos ejercicios, es la relativa a las Acciones de la Sociedad dominante:

“Las acciones propias no adquiridas para su amortización, se valoran al menor de los tres siguientes valores: adquisición, teórico o mercado. El valor de adquisición (caso de ser superior) debe adecuarse mediante provisión, al que resulte ser el menor de los tres siguientes: cotización del último día del ejercicio, cotización media del último trimestre o valor teórico de las acciones.

En el caso de acciones adquiridas en el ejercicio, la corrección valorativa, caso de resultar necesaria, se realiza en dos tramos:

a) *Cuando el valor de mercado (cotización del último día del ejercicio o cotización media del último trimestre, el menor de los dos) resulta inferior al precio de adquisición, se imputa a la cuenta de pérdidas y ganancias la diferencia entre éste, y el valor de mercado, sin que proceda corrección alguna cuando el valor de mercado supere el precio de adquisición.*

b) *La diferencia entre el valor de las acciones propias una vez deducida la provisión obtenida de acuerdo con lo indicado en el apartado a) anterior y su valor teórico contable, si este es inferior, se imputa directamente a reservas.*

En los ejercicios siguientes, si las acciones son objeto de enajenación, se originará un abono a reservas por el importe de la provisión previamente dotada con cargo a éstas. La diferencia entre el precio de venta y el valor neto contable de las acciones enajenadas, una vez considerado el citado abono a reservas, se imputa a la cuenta de pérdidas y ganancias.

Si en ejercicios siguientes figuran aún en poder del Grupo, y con el objeto de adecuar el valor de las mismas al menor de los tres valores descritos, procede crear o, en su caso aumentar, la correspondiente provisión, o bien, revertir, total o parcialmente, provisiones dotadas en ejercicios anteriores, la correspondiente corrección valorativa se realiza de manera que la cuenta de pérdidas y ganancias de cada ejercicio recoja el correspondiente efecto mercado, reflejándose mediante el movimiento de reservas el efecto correspondiente a las variaciones habidas en las diferencias entre valores de mercado y valores teóricos contables.



La aplicación de este criterio contable supuso en 2001 un ajuste contra reservas de 56,84 millones de euros, del cual, en 2002 se revirtieron 46,33 millones de euros, tras la venta de parte de las acciones en autocartera. En 2003, como consecuencia de otra venta y del ajuste al nuevo valor teórico de la acción, se revirtieron 0,5 millones de euros y en 2004 0,8 millones de euros.”

Para los próximos ejercicios se aplicarán los principios contables NIIF, que tendrán un impacto sustancial en la contabilización de los gastos de I+D (véase epígrafe V.II.1).



Zeltia, S.A.



CAPITULO VI

**LA ADMINISTRACIÓN, LA DIRECCIÓN Y EL CONTROL DE LA
SOCIEDAD**



CAPITULO VI

LA ADMINISTRACIÓN, LA DIRECCIÓN Y EL CONTROL DE LA SOCIEDAD

VI.1. Identificación y función en la sociedad de las personas que se mencionan.

VI.1.1. Miembros del Órgano de Administración.

El Consejo de Administración de Zeltia es el órgano de dirección, administración y representación de la Sociedad, y a él le corresponden todas las atribuciones y facultades a excepción de las que conforme a la ley y a los Estatutos quedan reservadas a la Junta General de Accionistas. Según lo dispuesto en artículo 33 de los Estatutos, el Consejo se compondrá de un número de miembros no inferior a tres ni superior a quince, estando en la actualidad integrado por 11 Consejeros.

Los artículos 32 a 42 de los Estatutos de la Sociedad se refieren al Consejo de Administración, sin que en ellos se establezca condición o requisito alguno para el nombramiento de Consejeros distintos de los establecidos legalmente.

El artículo 16 del Reglamento del Consejo de Administración establece que éste se reunirá trimestralmente y siempre que lo exija el interés social, a iniciativa del Presidente o quien haga sus veces o a petición de tres Consejeros. En los últimos años el Consejo se ha reunido entre seis y nueve veces al año aproximadamente. En 2004, se reunió 7 veces.

En la actualidad el Consejo de Administración está compuesto por los siguientes miembros:



Cargo	Nombre	Aceptación cargo	Clasificación
Presidente	D. José María Fernández Sousa-Faro	15/09/71 ⁽¹⁾	Ejecutivo
Vicepresidente.....	D. Pedro Fernández Puentes	15/09/71 ⁽²⁾	Ejecutivo
Vocal	D. José Antonio Urquizu Iturrarte	11/12/91	Otros Consejeros Externos
Vocal	JEFPO, S.L. (representada por D. José Félix Pérez-Orive Carceller)	01/06/90	Otros Consejeros Externos ⁽⁴⁾
Vocal.....	D. Carlos Cuervo-Arango Martínez	04/05/99	Independiente
Vocal.....	D. Alberto Alonso Ureba	18/06/01	Independiente
Vocal.....	Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Guipúzcoa y San Sebastián (representada por D. Carlos Tamayo Salaberría)	23/05/02 ⁽³⁾	Dominical
Vocal.....	D. Santiago Fernández Puentes	01/06/90	Dominical
Vocal.....	ROSP CORUNNA PARTICIPACIONES EMPRESARIALES S.L. (representada por Dña. Rosalía Mera Goyenetxea)	23/05/02	Dominical
Vocal.....	D. Alfredo Lafita Pardo	03/04/98	Independiente
Vocal.....	INVERFEM, S.A. (representada por D. José Luis Fernández Puentes)	15/07/96	Dominical
Secretario no Consejero	D. Sebastián Cuenca Miranda	25/01/05	

- (1) D. José María Fernández Sousa-Faro es miembro del Consejo de Administración desde el 15/09/71, y ostenta el cargo de Presidente del mismo desde el 09/01/85.
- (2) D. Pedro Fernández Puentes es miembro del Consejo de Administración desde el 15/09/71, y ostenta el cargo de Vicepresidente del mismo desde el 11/12/91.
- (3) La mercantil Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Guipúzcoa y San Sebastián (Kutxa) fue nombrada por cooptación por el Consejo de Administración con fecha 16 de abril del 2002 con objeto de suplir una de las vacantes creadas tras la dimisión presentada por los Consejeros D. Fernando Gumuzio Iñiguez de Onzoño y D. Juan Carlos Ameneiro Rivas. El nombramiento de la Kutxa fue ratificado por la Junta del 23 de mayo de 2002.
- (4) JEFPO, S.L. era considerado hasta 2004 Consejero Ejecutivo, mientras que actualmente es incluido en la categoría "Otros Consejeros Externos". Este cambio se debe a que en ejercicios anteriores existía entre la Sociedad y el referido Consejero un contrato de prestación de servicios al cual se ha puesto término y por tanto ya no desempeña responsabilidades en la gestión ordinaria de la Sociedad ni tiene conferidos poderes de representación en su favor por la misma.

En el apartado VI.2.1 se detalla el número de acciones de la Sociedad de las que los miembros del Consejo son titulares directa o indirectamente, así como el porcentaje de participación en el capital social que corresponde a cada uno de ellos.

Asimismo, en el apartado VI.2.6 se ofrece un breve *curriculum vitae* de cada uno de los miembros del Consejo.



Composición de los Consejos de Administración de las sociedades Pharma Mar, Zelnova, Xylazel, Genómica y NeuroPharma.

Consejo de Administración de Pharma Mar

<i>Presidente</i>	D. José M ^a Fernández Sousa-Faro
<i>Vicepresidente</i>	D. Pedro Fernández Puentes
<i>Vocal</i>	D. José Félix Pérez-Orive Carceller
<i>Vocal</i>	D. Stan Kaye
<i>Vocal</i>	D. Claudio Matons
<i>Vocal</i>	D. Carlos Cuervo-Arango Martínez
<i>Vocal</i>	D. Javier Rodríguez Segovia
<i>Vocal</i>	D. John Smyth
<i>Secretario no consejero</i>	D. Sebastián Cuenca Miranda

Consejo de Administración de Zelnova

<i>Presidente</i>	D. Pedro Fernández Puentes
<i>Vocal</i>	Zeltia (representada por D. José M ^a Fernández Sousa)
<i>Vocal</i>	Zeltia (representada por D. Juan R. Guell Cancela)
<i>Vocal</i>	JEFPO, S.L. (representada por D. José F. Pérez- Orive Carceller)
<i>Vocal</i>	D. Juan Carlos Ameneiro Rivas
<i>Vocal</i>	D. Fernando Gumuzio Iñiguez de Onzoño
<i>Secretario no consejero</i>	Sebastián Cuenca Miranda

Consejo de Administración de Xylazel

<i>Presidente</i>	D. José Antonio Urquizu Iturrarte
<i>Vocal</i>	JEFPO, S.L. (representada por D. José Félix Pérez-Orive Carceller)
<i>Vocal</i>	Zeltia (representada por Dña. Isabel Lozano Fernández)
<i>Vocal</i>	D. Sebastián Cuenca Miranda
<i>Vocal</i>	Dña. Pilar de la Huerta
<i>Vocal</i>	D. Fernando Gumuzio Iñiguez de Onzoño
<i>Vocal</i>	Dña. Catherine Moukheibir
<i>Secretario no consejero</i>	D. Ramón Carballás González

Consejo de Administración de Genómica

<i>Presidente</i>	D. José M ^a Fernández Sousa-Faro
<i>Vocal</i>	D. José Luis Fernández Puentes
<i>Vocal</i>	D. Carlos Cuervo Arango Martínez
<i>Vocal</i>	D. José Félix Pérez-Orive Carceller
<i>Vocal</i>	Dña. Isabel Lozano Fernández
<i>Vocal</i>	D. Eduardo Gómez-Acebo Gullón
<i>Vocal</i>	Dña. Catherine Moukheibir
<i>Secretario no consejero</i>	D. Sebastián Cuenca Miranda



Consejo de Administración de NeuroPharma

<i>Presidente</i>	D. José M ^a Fernández Sousa-Faro
<i>Vocal</i>	D. Alberto Alonso Ureba
<i>Vocal</i>	D. Jesús Ávila de Grado
<i>Vocal</i>	Banco Banif S.A. (representada por D. José Salgado Fuertes de Villavicencio)
<i>Vocal</i>	D. Javier Tallada García de la Fuente
<i>Vocal</i>	D. Alfredo Lafita Pardo
<i>Vocal</i>	D. José López Barneo
<i>Secretario no consejero</i>	D. Sebastián Cuenca Miranda

VI.1.2. Directores y demás personas que asumen la gestión de la sociedad a un nivel más elevado.

Se incluyen en este apartado las personas pertenecientes al equipo directivo de Zeltia y de sus principales filiales, Pharma Mar, Genómica, Zelnova, Xylazel y NeuroPharma, entendiéndose por equipo directivo “los directores generales y asimilados que desarrollen funciones de alta dirección bajo dependencia directa de los órganos de administración, de comisiones ejecutivas o de consejeros delegados de la sociedad cotizada”, siguiendo el criterio establecido en artículo 21 del Real Decreto 377/1991, de 15 de marzo, sobre comunicación de participaciones significativas en sociedades cotizadas y de adquisición por éstas de acciones propias.

La Sociedad no cuenta con Director General. Bajo la dependencia directa del Consejo de Administración se sitúan el Presidente y Vicepresidente, primer y segundo ejecutivo respectivamente de la misma. Junto a ellos se incluye a los Directores Generales de las compañías del Grupo, directivos que están bajo la dependencia directa del órgano de administración de la filial correspondiente de la Sociedad.

- *Presidente ejecutivo de Zeltia:*

D. José María Fernández Sousa-Faro

- *Vicepresidente ejecutivo de Zeltia:*

D. Pedro Fernández Puentes

- *Directora General de Pharma Mar:*

Dña. Isabel Lozano Fernández

- *Director General de Zelnova:*

D. Gonzalo Durán Pastor

- *Director General de Xylazel:*

D. José Benito Mallo

- *Directora General de NeuroPharma:*

Dña. Pilar de la Huerta Martínez

- *Director General de Genómica:*

D. Eduardo Gómez-Acebo Gullón

Seguro de responsabilidad civil

Existe un Seguro de Responsabilidad Civil de Consejeros, Administradores y personal de alta Dirección, de Zeltia y sus filiales, que cubre las consecuencias económicas de aquellas responsabilidades civiles de los Asegurados, por eventos dañosos realizados en el ejercicio de sus



cargos directivos, por los perjuicios causados a la Sociedad a sus accionistas y/o a terceros. El capital asegurado asciende a 24 millones de euros y la prima anual ascendió a 106.300 euros en 2003, y a 207.285 euros en 2004.

VI.1.3. Fundadores de la Sociedad si fue fundada hace menos de cinco años

No procede, al haberse fundado la Sociedad en el año 1939.

VI.1.4. Comisiones del Consejo de Administración

El Consejo de Administración de Zeltia ha nombrado y constituido las siguientes Comisiones:

Comisión de Auditoría

La Comisión de Auditoría, constituida por acuerdo del Consejo de fecha 27 de enero de 1998, está compuesta actualmente por las siguientes personas:

Presidente D. Carlos Cuervo-Arango Martínez
Vocal D. Pedro Fernández Puentes
Vocal D. Alfredo Lafita Pardo
Secretario D. Sebastián Cuenca Miranda (no miembro)

En virtud del artículo 13 del Reglamento del Consejo, la Comisión de Auditoría estará formada por un mínimo de tres y un máximo de cinco Consejeros, debiendo ser mayoría los no ejecutivos, actuando como Secretario uno de los Consejeros miembro de la misma, el Secretario del Consejo de Administración, el Vicesecretario o el Letrado Asesor del mismo órgano. A sus reuniones podrán asistir, cuando lo considere conveniente su Presidente, el auditor externo y el auditor interno de la Sociedad, así como cualquier miembro del personal de la Sociedad cuya actividad pueda estar relacionada con las funciones desarrolladas por la Comisión.

Durante el ejercicio 2004, la Comisión de Auditoría se ha reunido en cinco ocasiones.

Comisión de Retribuciones

Creada por el Consejo de Administración en su reunión del 22 de marzo de 1999, estará formada, de acuerdo con el artículo 14 del Reglamento del Consejo, por tres Consejeros no ejecutivos. Tiene como principales cometidos, entre otros, el de proponer al Consejo el sistema y cuantía de las retribuciones anuales de los Consejeros y del primer ejecutivo de la Sociedad, asesorar a éste, a petición suya, acerca de la retribución de los empleados y directivos de la Sociedad, revisar periódicamente los programas de retribución y analizar las sugerencias que le hagan llegar el Presidente, los miembros del Consejo o los accionistas de la Sociedad.

En la actualidad está formado por las siguientes personas:

Presidente D. José Antonio Urquizu Iturrarte
Vocal D. Carlos Cuervo-Arango Martínez
Secretario D. Santiago Fernández Puentes



Durante el ejercicio 2004, la Comisión de Retribuciones celebró siete reuniones.

Comisión Ejecutiva

Por acuerdo del Consejo de Administración de fecha 25 de mayo de 2004 se creó una Comisión Ejecutiva que sustituyó a la previamente existente Comisión de Dirección. La Comisión Ejecutiva actual está compuesta por las siguientes personas:

Presidente D. José María Fernández Sousa-Faro
Vocal D. Pedro Fernández Puentes
Vocal D. José Félix Pérez-Orive Carceller
Secretario D. Sebastián Cuenca Miranda (no miembro)

En virtud del artículo 15 del Reglamento del Consejo, la Comisión Ejecutiva estará formada por tres Consejeros, actuando como Presidente de la Comisión el Presidente del Consejo de Administración, y a sus reuniones podrá asistir y prestar su colaboración cualquier miembro del equipo directivo o del personal de la Sociedad que sea requerido a tal fin.

La Comisión Ejecutiva, según dispone el punto 2 del mencionado artículo 15 del Reglamento del Consejo, tiene como principales funciones, entre otras, las de (a) ejercer la supervisión o control continuado de la gestión y dirección ordinaria de la Sociedad, haciendo un seguimiento periódico de la gestión económica y del desarrollo de los presupuestos y planes estratégicos de la Sociedad; (b) deliberar previamente a su sometimiento al Consejo, los asuntos que se correspondan con las siguientes materias: (i) cuentas, informe de gestión y propuesta de aplicación del resultado de cada ejercicio; (ii) presupuestos y planes de actuación y directrices de gestión de la Sociedad; (iii) supervisión de las bases de la organización corporativa en orden a conseguir la mayor eficiencia posible de la misma; (iv) inversiones materiales o financieras y desinversiones de singular importancia para la Sociedad; (c) en general, asistir al Consejo en todas las decisiones relativas a la definición de las estrategias generales y directrices de gestión de la Sociedad.

En la actualidad la Comisión Ejecutiva tiene delegadas todas las funciones legalmente delegables por el Consejo de Administración.

Según el punto 3 del artículo 15 del Reglamento del Consejo, la Comisión Ejecutiva debe reunirse periódicamente en función de las necesidades, y al menos diez veces al año. En el ejercicio 2004, se reunió en doce ocasiones.

VI.1.5. Buen Gobierno Corporativo

La Sociedad ha elaborado el Informe Anual de Gobierno Corporativo correspondiente al ejercicio 2004, comunicado a la Comisión Nacional del Mercado de Valores el 27 de mayo de 2005 mediante el correspondiente “hecho relevante”, y puesto a disposición de los accionistas de la Sociedad, todo ello en cumplimiento de lo establecido en el artículo 116 de la Ley del Mercado de Valores y su normativa de desarrollo.

En dicho Informe Anual de Gobierno Corporativo se incluye información detallada acerca del grado de seguimiento de las recomendaciones sobre gobierno corporativo tanto del Informe Olivencia como del Informe Aldama.



En el apartado “Accionistas e Inversores” de la página web de la Sociedad (www.zeltia.com) puede accederse fácilmente a la siguiente información:

- Estatutos Sociales
- Reglamento de la Junta General de Accionistas
- Reglamento del Consejo de Administración
- Informe Anual de Gobierno Corporativo.
- Reglamento interno de conducta en los mercados de valores
- Y demás información requerida por las normas mencionadas.

VI.2 Conjunto de intereses en la sociedad de las personas citadas en el apartado VI.1.

VI.2.1 Acciones con derecho a voto y otros valores que den derecho a su adquisición, de los que dichas personas sean titulares o representantes, directa o indirectamente.

La participación en Zeltia de las personas citadas en el apartado VI.1. en la fecha del presente Folleto, según consta en los registros de la CNMV, es la siguiente:

	Directa		Indirecta		Total
	Acciones	%	Acciones	%	%
D. José María Fernández Sousa-Faro ⁽¹⁾	4.883.950	2,433	25.497.767	12,702	15,135
D. Pedro Fernández Puentes ⁽²⁾	1.359.675	0,677	8.446.280	4,207	4,885
Inverfem, S.A.	1.640.000	0,820	0	0,000	0,820
D. Santiago Fernández Puentes ⁽³⁾	1.925.500	0,959	1.040.000	0,518	1,477
D. José Antonio Urquizu Iturrarte	391.000	0,195	0	0,000	0,195
D. Alfredo Lafita Pardo Caja de Ahorros y Monte De Piedad de Guipúzcoa y San Sebastián	524.454	0,263	0	0,000	0,263
D. Carlos Cuervo-Arango Martínez ⁽⁴⁾	6.050.000	3,014	0	0,000	3,014
Rosp Corunna Participaciones Empresariales S.L.	0	0,000	10.000	0,005	0,005
Jefpo, S.L.	10.037.000	5,000	0	0,000	5,000
D. Alberto Alonso Ureba	0	0,000	0	0,000	0,000
TOTAL	26.811.579	13,361	34.994.047	17,432	30,793

(1) Acciones poseídas por (1) la mercantil Bougemar Gestao Serviços, S.A., (sociedad participada mayoritariamente por D. José María Fernández Sousa), y (2) por su mujer, Dña. Monserrat Andrade Detrell.

(2) Acciones poseídas por la mercantil Safoles, S.A. sociedad participada mayoritariamente por D. Pedro Fernández Puentes y miembros de su familia.

(3) Acciones poseídas por la mercantil Archete, S.A. sociedad participada mayoritariamente por D. Santiago Fernández Puentes.

(4) Acciones poseídas por la mercantil Nordheimer, S.A. entidad participada mayoritariamente por D. Carlos Cuervo-Arango Martínez.



De acuerdo con la información de la Sociedad, a la fecha de registro del Folleto los directivos (no consejeros de Zeltia) mencionados en el apartado VI.1.2, han adquirido un total de 60.811 acciones de Zeltia y 4.444 opciones sobre las mismas.

En la última Junta General de Zeltia, celebrada el día 29 de junio de 2004, el número de accionistas representados ascendió a 3.442, de los cuales 72, titulares de 10.689.637 acciones, representativas del 5,32% del capital social, fueron representados por los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad que a continuación se detallan.

	<u>Nº accionistas</u>	<u>Nº Acciones</u>
D. José María Fernández Sousa-Faro.....	5	2.579.970
D. Pedro Fernández Puentes.....	5	866.000
D. José Luis Fernández Puentes.....	5	559.440
D. Santiago Fernández Puentes.....	11	5.558.525
D. Carlos cuervo Arango.....	38	128.260
D. José Antonio Urquizu.....	1	169
D. Alfredo Lafita Pardo.....	7	999.273
TOTAL.....	72	10.689.637

Otros 3.205 accionistas, titulares de 9.408.253 acciones, representativas del 4,69% del capital social, delegaron su voto en el Consejo de Administración de la Sociedad. Por otro lado, señalar que ningún miembro del Consejo de Administración tiene otorgado a su favor por parte de ningún accionista poder general de representación para todas las Juntas generales que celebre la mercantil Zeltia.

VI.2.2 Participación de dichas personas o de las que representen, en las transacciones inhabituales y relevantes de la sociedad, en el transcurso del último ejercicio y del corriente.

En 2004, la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Guipúzcoa y San Sebastián adquirió a Zeltia 500.000 acciones de su autocartera (representativas del 0,25% de su capital social) por un precio total de 2.785.000 euros (5,57 euros por acción). Esta operación fue comunicada a la CNMV el 8 de noviembre de 2004 mediante el Hecho Relevante nº 53.736.

Si bien las cantidades no son significativas en el contexto de las operaciones de Zeltia y sus participadas, cabe indicar que Consejeros (Jefpo, S.L. y José Antonio Urquizu) de la Sociedad han prestado durante 2004 servicios de asesoría a Zeltia o a otras sociedades del Grupo Zeltia, por los que han percibido en conjunto 87 miles de euros. Durante el primer trimestre de 2005, ningún Consejero de Zeltia ha percibido cantidad alguna por prestaciones de servicios a la Sociedad o a otras sociedades del Grupo Zeltia.

En julio de 2004 NeuroPharma realizó una ampliación de capital suscrita por 50 nuevos accionistas, entre los que se encontraba Bougemar Gestao e Servicios, S.A., que suscribió un total de 86.261 acciones, así como un Consejero (José Antonio Urquizu) de Zeltia, que suscribió 19.231 acciones. La ampliación se realizó a un precio de emisión de 7,80 € por acción.

En enero de 2004 Pharma Mar e Instituto Biomar, S.A. (sociedad controlada por José Luis Fernández Puentes) firmaron un acuerdo de colaboración para el suministro de muestras marinas por parte de Instituto Biomar, S.A. a Pharma Mar. (para más información véase el epígrafe III.8.1.1).



VI.2.3. Importe de los sueldos, dietas y remuneraciones de cualquier clase devengadas por las citadas personas en el último ejercicio cerrado cualquiera que sea su causa.

Las remuneraciones de los Administradores de Zeltia correspondientes al primer trimestre de 2005 y a los ejercicios 2004 y 2003 son las siguientes:

Concepto retributivo	(miles de euros)		
	31/03/05	2004	2003
Retribución fija	103	630	574
Retribución variable	114	--	--
Dietas	45	142	109
Atenciones Estatutarias	224	876	715
Opciones sobre acciones y/o otros instr.financ.	--	--	--
Otros.....	--	--	159
TOTAL.....	486	1.648*	1.557

*De esta cantidad corresponden a los Consejeros Ejecutivos 880 miles de euros (893 miles en 2003). En el primer trimestre de 2005, les corresponden 280 miles de euros (cantidad que incluye el bonus anual cobrado en 2005 por los objetivos logrados en 2004). En los años 2003 y 2004 el concepto retribución fija incluye las cantidades correspondientes a retribución variable.

La remuneración de los miembros del Consejo de Administración está regulada en el artículo 38 de los Estatutos Sociales, cuya modificación fue aprobada por la Junta General celebrada el pasado 29 de junio de 2004, y cuyo texto se reproduce literalmente:

“Artículo 38. “Los Administradores serán retribuidos por el desempeño de sus funciones en base a los siguientes conceptos: asignación fija anual y participación en beneficios. La remuneración, global y anual, para todo el Consejo y por los conceptos anteriores, será como mínimo equivalente a la cantidad bruta de cincuenta y cinco mil euros por cada miembro del Consejo de Administración y por cada cargo de Presidente del Consejo y de sus Comisiones, y por cada vocal de la Comisión Ejecutiva, actualizable cada año en función del Índice de Precios al Consumo o en otro porcentaje que la Junta General establezca en los ejercicios en que lo estime pertinente, o aquella superior que corresponda, equivalente al 10% de los beneficios líquidos de la Sociedad, una vez respetados los límites señalados en el art. 130 de la Ley de Sociedades Anónimas, a distribuir entre los miembros del Consejo, y siempre que esta última percepción no supere en ningún caso el diez por ciento de los dividendos brutos aprobados por la Sociedad en la Junta General que censure la gestión del ejercicio de cuya retribución se trate. Corresponderá al Consejo de Administración la distribución del importe citado entre los conceptos anteriores y entre los administradores, en la forma, momento y proporción que libremente determine, pudiendo el Consejo renunciar en cada ejercicio a la totalidad o parte de dicha cantidad.”

La remuneración, global y anual, para los vocales de las Comisiones del Consejo de Administración distintas de la Comisión Ejecutiva será equivalente a la cantidad bruta de doce mil euros por cada Comisión, actualizable cada año en función del Índice de Precios al Consumo o en otro porcentaje que la Junta General establezca en los ejercicios en que lo estime pertinente, correspondiendo al Consejo de Administración –quien podrá delegar esta facultad en la Comisión de Retribuciones- la distribución de dicha cantidad entre los vocales de las referidas Comisiones, en la forma, momento y proporción que libremente determine, pudiendo cada Comisión renunciar en cada ejercicio a la totalidad de dicha cantidad.”



Los miembros del Consejo de Administración percibirán también dietas por asistencia a cada sesión de los órganos de administración de la Sociedad y sus Comisiones. La cuantía que anualmente percibirá cada Consejero en concepto de dieta será, como máximo, el importe que, de conformidad con el párrafo anterior, se determine como asignación fija anual. El Consejo de Administración podrá, dentro de este límite, establecer la cuantía de la dieta.

Las retribuciones derivadas de la pertenencia al Consejo de Administración serán compatibles con las demás percepciones profesionales o laborales que correspondan al Consejero por otras funciones ejecutivas o consultivas que desempeñe en la Sociedad.”

El cargo de Consejero únicamente se encuentra estatutariamente retribuido, de entre todas las sociedades pertenecientes al Grupo Zeltia, en Zeltia, Pharma Mar, NeuroPharma, Xylazel y Zelnova.

Las remuneraciones correspondientes al primer trimestre de 2005 y a los ejercicios 2004 y 2003 por todos los Consejeros de Zeltia que a su vez son Consejeros de las empresas filiales del Grupo Zeltia, debido a su condición de Consejeros (ningún Consejero de Zeltia es directivo de ninguna filial) de dichas filiales, han sido las siguientes:

(euros)	31/03/05	2004	2003
Pharma Mar.....	20.800	83.200	83.200
Xylazel.....	8.003	32.012	15.600
Zelnova.....	2.500	10.000	15.000
NeuroPharma.....	2.812,50	11.250	--
TOTAL.....	34.115,50	136.462	113.800

Además, como ya se ha explicado en el apartado VI.2.2, cabe indicar que Consejeros de la Sociedad han prestado durante 2004 servicios de asesoría a Zeltia o a otras sociedades de su Grupo Zeltia, por los que han percibido en conjunto 87 miles de euros.

Las compañías Zelnova y Xylazel pagan una retribución estatutaria a sus Consejeros por el desempeño de su labor. Si bien a los Consejos de estas sociedades asisten algunos de los Consejeros de Zeltia, unos lo hacen a título personal y otros en representación de Zeltia, que en estos casos es quien ostenta el cargo, y por lo tanto, quien percibe las correspondientes asignaciones estatutarias.

La remuneración agregada de las personas mencionadas en el apartado VI.1.2, (excluyendo al Presidente y Vicepresidente de Zeltia, ya que su remuneración por todos los conceptos está incluida en la información precedente, dada su condición de Administradores de la Sociedad) en los ejercicios 2004 y 2003, fue de 1.214 miles de euros y 1.115 miles de euros, respectivamente. La correspondiente al primer trimestre de 2005 ha sido de 187 miles de euros.

Por otro lado, un directivo forma parte del Consejo de Administración de Xylazel, percibiendo como retribución estatutaria correspondiente al ejercicio 2004 la cantidad total de 16.006 € (15.600 € en 2003). En el primer trimestre de 2005 ha devengado una remuneración de 4.001,50 €.

Finalmente, deben tenerse en cuenta las acciones adquiridas por las personas mencionadas en el apartado VI.1.2 a través de los Planes de Incentivos (o de Entrega Gratuita de Acciones y Opciones, en 2005).



En 2003, el número de acciones adquiridas por los directivos de la Sociedad como consecuencia de la aplicación de los dos planes de incentivos de dicho año, aprobados, el primero, por la Junta General de la compañía con fecha 29 de noviembre de 2000, modificado posteriormente por el referido órgano con fecha 18 de junio de 2001, y el segundo por la Junta General de la compañía con fecha 23 de mayo de 2002, ascendió a 18.844 acciones, lo que representó un 13,83% respecto del total (136.225) de las acciones adquiridas por los empleados y directivos beneficiarios durante el ejercicio en ejecución de los referidos planes.

En 2004, año en que se ejecutó el Plan de Incentivos aprobado por la Junta del 23 de junio de 2003, las personas mencionadas en el apartado VI.1.2 adquirieron 8.884 acciones y 4.444 opciones sobre acciones, lo que representa el 7,71% de las 159.961 acciones y 12.869 opciones que se entregaron.

En 2005, las personas mencionadas han adquirido mediante el Plan de Entrega Gratuita de Acciones y Opciones aprobado por la Junta de 29 de junio de 2004 un total de 5.420 acciones, un 2,80% de las 175.074 acciones y 18.615 opciones que se entregaron.

En el apartado VI.8 se proporciona más información acerca de estos Planes.

VI.2.4 Importe de las obligaciones contraídas en materia de pensiones y de seguros de vida respecto de los fundadores, miembros antiguos y actuales del órgano de administración y directivos actuales y sus antecesores.

Existe una pensión vitalicia concedida a un antiguo directivo de la Sociedad, por importe de 3.005,06 euros netos mensuales.

Aquellos miembros del Consejo que a la vez forman parte de la plantilla de la Sociedad disponen de un seguro de vida y accidentes, al igual que el resto de los empleados y directivos, por el que en 2004 se pagó, para el conjunto de la plantilla, una prima de 5.231,08 euros (3.456,41 euros en 2003).

En 1997, se suscribió un Plan de Jubilación Asegurado Colectivo para tres de los miembros del Consejo. La aportación ascendió en 2004 a 36 miles de euros (en 2003, 54 miles de euros). Este Plan no afecta a ningún directivo.

VI.2.5 Importe global de todos los anticipos, créditos concedidos y garantías constituidas por la Sociedad a favor de las mencionadas personas, y todavía en vigor.

El saldo de los anticipos y créditos concedidos a los administradores asciende, a 31 de diciembre de 2004, a 45 miles de euros (200,07 miles de euros en 2003), por los que no se perciben intereses, y que corresponden a operaciones llevadas a cabo en ejercicios anteriores. No existe ningún anticipo ni crédito concedido a directivos.

VI.2.6 Mención de las principales actividades que las personas citadas ejerzan fuera de la Sociedad, cuando estas actividades sean significativas en relación con dicha Sociedad.

A continuación se ofrece un breve curriculum vitae de los distintos miembros del Consejo de Administración de Zeltia

José María Fernández Sousa-Faro (Presidente de Zeltia, Genómica, NeuroPharma y Pharma Mar, y Consejero de Zelnova).



Licenciado en Ciencias Químicas en el año 1967. Doctor en Bioquímica en 1971 por la Universidad Complutense de Madrid. Entre 1971 y 1979, fue profesor titular y posteriormente catedrático de Bioquímica de la Universidad de Santiago de Compostela. También realizó un master en Dirección de Empresas por el I.E.S.E. (Universidad de Navarra) de Madrid.

Entre 1967 y 1979 trabajó en las siguientes instituciones: ICI División de Investigación de sus laboratorios farmacéuticos, Shell - Laboratorios de investigación, Physikalisch Chemisches Institute de la Universidad de Basilea (Suiza), Departamento de Biquímica molecular en la Universidad de Washington de San Luis, MO (USA) , y en el Institute de Biologie Physico-Chemique de la Foundation Edmond de Rostchild de Paris, Francia. El Dr. Fernández Sousa tiene más de 80 publicaciones y patentes en las áreas de bioquímicas, antibióticos y biología molecular.

Fue contratado por Antibióticos, S.A. como Director de investigación desde 1979 hasta 1985, también ha sido miembro del Consejo de Administración de Antibióticos, S.A., de ICI-Farma, de Transfesa, de Pescanova, de Penibérica y del Banco Guipuzcoano.

Desde 1985 es Presidente del Consejo de Administración de Zeltia y en 1986 fundó Pharma Mar.

Pedro Fernández Puentes (Vice-presidente de Zeltia y Pharma Mar, Presidente de Zelnova)

Licenciado en Químicas en 1963 por la Universidad de Santiago de Compostela. Desde 1965 a 1975 fue contratado por Cooper-Zeltia, S.A. en los laboratorios de desarrollo de nuevos productos. Desde 1971 hasta la fecha ha sido Presidente del Consejo de Administración de esta compañía. También es Consejero y Vice-Presidente de Zeltia y consejero de diversas filiales del Grupo Zeltia.

En la actualidad, compagina los cargos anteriormente mencionados con los cargos de Presidente de Ingercover Simcav, S.A., Presidente de Patronato de la Fundación Menela y Vicepresidente de la Fundación Empresa-Universidad Gallega.

José Félix Pérez-Orive Carceller (Consejero de Zeltia, Xylazel, Zelnova, Pharma Mar y Genómica).

Licenciado en Farmacia en 1969 por la Universidad de Navarra, obtuvo el master en Administración de Empresas en 1971 en IESE, Barcelona y MCS en 1978 en Harvard Business School.

Fue Director de Antibióticos, S.A., en EE.UU., desde 1979 hasta 1984 y desde 1984 hasta 1987 fue Director General en España. Desde 1987 el Sr. Pérez Orive es Presidente de Pérez Orive & Asociados, compañía especializada en fusiones y adquisiciones de empresas.

Es autor de cinco libros de “management” y co-autor de varios artículos publicados en revistas de prestigio. Ha formado parte de una treintena de Consejos de Administración y ha dado cerca de un centenar de conferencias para grandes instituciones.

José Luis Fernández Puentes (Consejero de Zeltia y Genómica.)

Licenciado en Ciencias Biológicas (1960) y Doctorado (1964) por la Universidad Complutense de Madrid. Trabajó durante más de 25 años en la compañía Antibióticos, S.A., primero como responsable de Laboratorio de Mejora de Cepas y luego como Director del Programa de Nuevos Productos Microbianos.



Desde 1990 a 1996 estuvo incorporado a la compañía Pharma Mar como Vicepresidente Responsable de Investigación. Esta investigación cristalizó en el descubrimiento de más de cien productos activos candidatos a nuevos fármacos en el área del cáncer, el sida y la inmunosupresión.

En febrero de 1996 fundó la compañía Instituto Biomar, S.A. que en mayo de 1997 se trasladó a sus nuevas instalaciones, localizadas en el edificio CEEI del Polígono Industrial de Onzonilla (León).

Carlos Cuervo Arango (Consejero de Zeltia, Pharma Mar y Genómica y del Banco Esfinje)

Licenciado en Económicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1974, obtuvo el doctorado en la misma en 1982 y también en la Universidad de Minnesota (USA) en 1981. Profesor de Análisis Económico en la Universidad Complutense de Madrid.

Ocupó los cargos de Subdirector General de Gemosa S.A.; Subdirector General y Director General Económico Financiero de Banesto S.A.; Presidente de Bandesco S.A.; Consejero Delegado de Benito y Monjardín S.A., SVB, más tarde Espiritu Santo-BM S.A., SVB.

Actualmente es Vicepresidente Ejecutivo del Banco Finantia Sofinloc.

Alfredo Lafita Pardo. (Consejero de Zeltia):

Licenciado en Derecho y Abogado del Estado en excedencia. Trabajó en el Grupo March desde 1965 hasta 1981 primero como Director General y después como Vice-presidente. En 1981 se incorporó como Presidente al Banco de Asturias. En 1985 entró en el Banco Natwest March como Vice-presidente y en 1988-1990 fue presidente del Banco Natwest March.

Actualmente es Consejero de las siguientes empresas: Banco Guipuzcoano, Corporación Financiera Alba, Zeltia, Patronato de la Fundación Juan March. Es también Presidente de Diana Capital.

José Antonio de Urquizu Iturrarte. (Consejero de Zeltia y Presidente de Xylazel)

Ingeniero de Caminos licenciado por la Universidad de Madrid, obtuvo el Master en Administración de Empresas por el INSEAD (Fontainebleau, Francia)

A lo largo de su vida profesional ha ocupado los siguientes cargos directivos: Jefe de Obra en Dragados y Construcciones, Director de acería de Patricio Echeverría, Gerente senior de McKinsey & Co., Presidente Ejecutivo de Koipe, Director General de Spencer Stuart, Presidente Ejecutivo de Agroman y Vicepresidente de Mercer Management Consulting (Grupo Marsh & McLennan).

Ha sido Miembro del Consejo de Administración de Radiotrónica (Presidente), Grupo Jacobs Suchard en España, Cinsa EP (Grupo Ep-tisa) y Corporación Patricio Echevarría.

Ocupa en la actualidad los siguientes cargos: Banco Guipuzcoano (Consejero, Miembro de la Comisión Ejecutiva y Presidente del Comité de Estrategia), Zeltia (Consejero y Presidente del Comité de Remuneración), Xylazel - Grupo Zeltia (Presidente), Ibermatica (Consejero), Grupo Erhardt (Consejero, Presidente del Comité de Auditoria, Miembro del Comité de Remuneraciones) .

Es además Miembro del Patronato CEIT (Centro de Investigación Técnica de Guipúzcoa-Universidad de Navarra).

Santiago Fernández Puentes. (Consejero de Zeltia).



Licenciado en Arquitectura por la Universidad Politécnica de Madrid y La Coruña..

En la actualidad desarrolla su profesión en su propio Estudio.

Alberto Alonso Ureba. (Consejero de Zeltia)

Licenciado en Derecho. Doctor por la Universidad Complutense de Madrid y Doctorado por las Universidades de Bonn, Freiburg y Libre de Bruselas. Premio extraordinario de Licenciatura en Derecho Privado y Premio extraordinario de Doctorado. Catedrático de Derecho Mercantil.

Desde 1975 hasta la actualidad desarrolla cargos Académicos y Docentes en distintas Universidades españolas, y es miembro del Ilustre Colegio de Abogados de Madrid, así como asesor jurídico-mercantil nacional e internacional.

Abogado en ejercicio y Catedrático de Derecho mercantil en la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, es Consejero de Zeltia y de Lazarejo S.L.

Asimismo, es Miembro Nato de la Comisión General de Codificación, Secretario Fundador de “La Revista de Sociedades” (Aranzadi), Miembro del Consejo de Redacción de la Revista “Aranzadi Civil”, Miembro del Comité de Redacción de la Revista de “Cuadernos de Derecho y Comercio, Coordinador General en España de MC Graw Hill “Ciencias Jurídicas”.

Rosalía Mera Goyenetxea (Consejera de Zeltia)

Es Presidenta de la Fundación Paideia Galiza y socia fundadora de Industria de Diseño Textil S.A. (INDITEX), de cuyo Consejo de Administración fue miembro desde 1991 hasta el mes de junio de 2004.

En representación de ROSP CORUNNA PARTICIPACIONES EMPRESARIALES S.L., sociedad en la que participa en un 86%, es administradora de Ferrado inmuebles, S.L., es Presidenta del Consejo de Administración de Breixo de Inversiones SICAV, S.A. y Soandres de Activos SICAV, S.A., y es miembro de los Consejos de Administración de Zeltia, Grupo Continental S.L., Milú Films S.L. e Identificación y Custodia Neonatal S.A.

Carlos Tamayo Salaberría (Consejero de Zeltia)

Licenciado en Ciencias Económicas (Rama Actuarial) por la Universidad del País Vasco, Facultad de Sarriko, y Licenciado en Derecho por la Universidad de Deusto.

En 1978 ingresó en KUTXA (Caja de Ahorros Provincial) como Oficial Administrativo, desarrollando con posterioridad los cargos de Jefe de Sala de Operaciones (1989), Jefe de Deuda (1990), Jefe de Tesorería (1992), Jefe de Tesorería y Mercado de Capitales (1994), ostentando en la actualidad, desde 2001, la Dirección Financiera.

VI.3 Preceptos estatutarios que supongan o puedan llegar a suponer una restricción o una limitación a la adquisición de participaciones importantes en la sociedad por parte de terceros, ajenos a la misma.

El artículo 26 de los Estatutos de la Sociedad, cuyo texto íntegro se recoge a continuación, establece las siguientes restricciones al derecho de voto.



“Art. 26. Adopción de Acuerdos. 1. Salvo en los supuestos en que legalmente o por los presentes Estatutos se exija un quórum especial de votación, los acuerdos se adoptarán por mayoría de votos emitidos por los accionistas presentes o representados.

2. Para el cómputo de votos se entenderá que cada acción presente o representada en la Junta General dará derecho a un voto salvo que se trate de acciones sin voto, con arreglo a lo previsto en la Ley.

3. No obstante lo dispuesto en el párrafo anterior, ningún accionista podrá emitir un número de votos superior a los que correspondan a acciones que representen un porcentaje del 25% del total del capital social con derecho a voto existente en cada momento, aún cuando el número de acciones de que sea titular exceda de dicho porcentaje de capital. Esta limitación no afecta a los votos correspondientes a las acciones respecto de las cuales un accionista ostenta la representación en los términos previstos en artículo 20 de los presentes Estatutos, sin perjuicio de aplicar individualmente a cada uno de los accionistas que deleguen el mismo porcentaje del 25% de votos correspondientes a las acciones de que sean titulares.

También será de aplicación la limitación establecida en el presente apartado al número de votos que, como máximo, podrán emitir –sea conjuntamente, sea por separado- dos o más sociedades accionistas pertenecientes a un mismo grupo de entidades. Esta limitación se aplicará igualmente al número de votos que, como máximo, pueda emitir una persona física accionista y la entidad o entidades, también accionistas, que aquella persona física controle, tanto sean emitidos conjunta como separadamente.

A los efectos señalados en el párrafo anterior, para considerar la existencia de un grupo de entidades, se estará a lo dispuesto en el art. 4 de la vigente Ley del Mercado de Valores de 28 de julio de 1988 y se entenderá que una persona física controla una o varias entidades cuando, en las relaciones entre esa persona física y la sociedad o sociedades de referencia, se dé alguna de las circunstancias de control que el art. 4 de la citada Ley exige de una entidad dominante respecto de sus entidades dominadas.

Así mismo, y a los efectos del presente artículo, se equiparará a la relación de control del art. 4 de la Ley de Mercado de Valores, la relación de cualquier accionista persona física o jurídica con personas o entidades interpuestas, fiduciarias o equivalentes que sean a su vez accionistas de la sociedad, así como con fondos, instituciones de inversión o entidades similares que sean también accionistas de la sociedad, o con otros accionistas a través de acuerdos de sindicación de votos, cuando el ejercicio del derecho de voto de las acciones titularidad de estas personas o entidades esté determinado directa o indirectamente por el accionista en cuestión.

El Presidente del Consejo de Administración podrá requerir a cualquier accionista en los días anteriores a la fecha de celebración de la Junta General en primera convocatoria, a efectos de que comunique en el plazo máximo de 48 horas a la Sociedad a través de su presidente, las acciones de que sea directamente titular y aquellas titularidad de otras personas o entidades controladas directa o indirectamente por el accionista en cuestión, pudiendo el Presidente hacer en la Junta General las observaciones que considere pertinentes en el momento de la constitución de la Junta para garantizar el cumplimiento de estos Estatutos en relación con el ejercicio del derecho de voto por los accionistas.

Las acciones que pertenezcan a un mismo titular, a un grupo de entidades o a una persona física o jurídica y a las entidades que dicha persona física o jurídica controla serán computables íntegramente entre las acciones concurrentes a la Junta para obtener el quórum de capital necesario



para la válida constitución pero en el momento de las votaciones se aplicará a las mismas el límite del número de votos del 25% establecido en el presente artículo.

La limitación establecida en el presente artículo se extenderá a cualquier materia que sea objeto de decisión en la Junta General, incluyendo la designación de administradores por el sistema proporcional, pero excluyendo la modificación del presente artículo, que en todo caso requerirá para su aprobación una mayoría cualificada del 75% del capital presente o representado, tanto en primera como en segunda convocatoria.

4. El accionista que hubiere adquirido acciones, obligaciones u otros valores convertibles en acciones de la Sociedad mediante una Oferta Pública de Adquisición que no se hubiera extendido a la totalidad de los valores en circulación, está sujeto a una limitación suplementaria de derecho de voto, consistente en que no podrá emitir un número de votos superior a los que correspondan a acciones que representen un porcentaje del 10% del total del capital social con derecho a voto existente en cada momento, aún cuando el número de acciones que posea exceda de dicho porcentaje de capital. En la aplicación de esta limitación suplementaria se observarán las reglas contenidas en los distintos párrafos del apartado 3 del presente artículo.

VI.4 Relación de las participaciones significativas en su capital, a que se refiere el Real Decreto 377/1991 de 15 de marzo, con indicación de sus titulares.

VI.4.1 Participaciones significativas en Zeltia

A la fecha de registro del presente Folleto y según la información facilitada por los mismos a la CNMV, la Sociedad tiene conocimiento de las siguientes participaciones significativas, según la definición contenida en el Real Decreto 377/1991 de 15 de marzo, sobre comunicación de participaciones significativas en sociedades cotizadas y de adquisición por éstas de acciones propias, como aquéllas que determinen que el porcentaje de capital en poder del adquirente alcance el 5 por 100 o sus sucesivos múltiplos (Art. 1).

	Participación Directa	Participación Indirecta	Total (%)
Bougemar Gestao Serviços, S.A. ⁽¹⁾	24.299.767	--	12,105
Rosp Corunna Participaciones Empresariales, S.L. ⁽²⁾	10.037.000	--	5,000

(1): La sociedad es participada mayoritariamente por D. José María Fernández Sousa-Faro.

(2): La sociedad es participada mayoritariamente por Dña. Rosalía Mera Goyenechea.

La sociedad no tiene conocimiento de la existencia de ninguna persona física o jurídica que, directa o indirectamente ejerza o pueda ejercer el control de Zeltia. Tampoco tiene la sociedad conocimiento de pactos entre accionistas para actuar concertadamente en el ejercicio de los derechos que les asisten como accionistas.



VI.4.2 Participaciones significativas en Pharma Mar

En la fecha del presente Folleto no existe ningún accionista significativo en Pharma Mar distinto de Zeltia y sus filiales.

VI.5 Número aproximado de accionistas de la Sociedad

Las acciones de Zeltia no son nominativas, por lo que la Sociedad desconoce el número de accionistas que tiene en la actualidad. No obstante, de acuerdo con la información facilitada por Iberclear con motivo de la Junta General de Accionistas celebrada el 29 de junio de 2004, se estima que el número de los mismos al tiempo de celebración de la referida Junta era aproximadamente de 110.000. Asimismo, el número de accionistas presentes y representados en dicha Junta ha sido de 3.538, con un quórum de asistencia del 42,56% del capital social.

VI.6 Identificación de las personas o entidades que sean prestamistas de la sociedad, bajo cualquier forma jurídica y participen en las deudas a largo plazo, según la normativa contable, de la misma en más de un 20 por 100.

El endeudamiento del Grupo Zeltia a fecha 31 de diciembre de 2004 con entidades de crédito a largo plazo asciende a 36.198 miles de euros.

Las compañías que aportan los saldos más importantes a este endeudamiento y las condiciones de los mencionados créditos son las siguientes:

Zeltia

Entidad Prestamista	CAIXA CATALUNYA
Tipo de operación	Préstamo
Fecha de concesión	31 Julio 2003
Fecha de vencimiento	31 Julio 2009
Tipo de interés	EURIBOR + 0,85
Nominal	6.000.000 euros
Dispuesto a 31 de diciembre de 2004	5.600.680,35 euros
Garantía	Personal

PHARMA MAR

Entidad Prestamista	BANCO ATLÁNTICO
Tipo de operación	Préstamo Hipotecario
Fecha de concesión	25 julio 2002
Fecha de vencimiento	15 sept. 2015
Tipo de interés	EURIBOR + 1,25
Nominal	12.600.000 euros
Dispuesto a 31 diciembre de 2004	12.335.692,02 euros
Garantía	Hipotecaria

ZELNOVA



Entidad Prestamista	BANKINTER
Tipo de operación	Préstamo
Fecha de concesión	4 febrero 2003
Fecha de vencimiento	4 febrero 2010
Tipo de interés	EURIBOR + 0,65
Nominal	6.000.000 euros
Dispuesto a 31 de diciembre de 2004	5.000.000 euros
Garantía	No hay garantía

NEUROPHARMA

Entidad Prestamista	C.D.T.I.*
Tipo de operación	Préstamo Reembolsable
Fecha de concesión	12 septiembre 2002
Fecha de vencimiento	15 noviembre 2008
Tipo de interés	0%
Nominal	901.310 euros
Dispuesto a 31 de diciembre de 2003	701.030 euros
Garantía	Aval Bancario

(*) Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial.

XYLAZEL

Entidad Prestamista	BANESTO
Tipo de operación	Préstamo
Fecha de concesión	Marzo 2000
Fecha de vencimiento	Marzo 2007
Tipo de interés	Euribor + 0,52%
Nominal	60.102 euros
Dispuesto a 31 de diciembre de 2003	36.060,74 euros
Garantía	No hay garantía

GENOMICA

Entidad Prestamista	C.D.T.I.*
Tipo de operación	Préstamo Reembolsable
Fecha de concesión	28 octubre 2004
Fecha de vencimiento	31 diciembre 2011
Tipo de interés	0%
Nominal	572.880 euros
Dispuesto a 31 de diciembre de 2003	572.880 euros
Garantía	Ampliación Capital Zeltia

(*) Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial.



Además del endeudamiento a largo plazo referido en las tablas anteriores, el Grupo Zeltia tiene, a 31 de diciembre de 2004, un total de 14 millones de euros en concepto de anticipos reembolsables recibidos del Ministerio de Ciencia y Tecnología, y del Ministerio de Educación y Ciencia. Estos anticipos no giran intereses y el plazo de devolución son siete años con tres de carencia.

VI.7 Existencia de clientes o suministradores cuyas operaciones de negocio con la empresa sean significativas.

No existen clientes o suministradores cuyas operaciones de negocio con la empresa sean significativas.

VI.8 Esquemas de participación del personal en el capital de la Sociedad.

La Sociedad viene aplicando diversos Planes de Incentivos para empleados y directivos del Grupo Zeltia desde el año 2001, por medio de los cuales se entregan acciones de Zeltia en autocartera de forma total o parcialmente gratuita, con el fin de fidelizar e incentivar a sus beneficiarios. A continuación se describen los Planes ejecutados durante los últimos ejercicios.

Ninguno de los beneficiarios de los Planes de Incentivos a que se refiere la presente nota es miembro del Consejo de Administración de Zeltia

Ejercicio 2003 (Plan de Incentivos aprobado por la Junta General Ordinaria de Accionistas de 2002)

Como característica principal del Plan aprobado en 2002, cabe señalar que Zeltia o, en su caso, la sociedad del Grupo Zeltia empleadora de los beneficiarios, ofrecía a éstos la posibilidad de comprar acciones de Zeltia financiando parte del precio mediante la concesión de un préstamo garantizado con prenda sobre las acciones adquiridas por el beneficiario. Dicho préstamo será condonado por la sociedad prestataria transcurrido el período de permanencia en la empresa fijado en el Plan, cuya duración es de tres y dos años para las acciones que se adquirieron en 2003 y 2004, respectivamente. La cuantía del préstamo que se otorgó dependía del nivel de cumplimiento de objetivos, pudiendo ser igual, el doble o el triple de la retribución variable neta del Beneficiario dedicada al Plan, si el grado de cumplimiento era superior al 50%, al 75% o al 90%, respectivamente.

En ejecución de este Plan de Incentivos se transmitieron en el mes de marzo del año 2003 un total de 128.352 acciones a los 96 adjudicatarios finales a un precio de 5,44 € por acción, aproximadamente un 0,063% del capital social. Asimismo, durante el ejercicio 2003, se adjudicaron 7.873 acciones a 21 empleados en ejecución del Plan de Incentivos aprobado en la Junta General Ordinaria de 2001, también vigente para el año 2003.

Ejercicio 2004 (Plan de Incentivos aprobado por la Junta General Ordinaria de Accionistas de 2003)

A diferencia de los Planes de Incentivos aprobados anteriormente, este Plan no otorgaba un préstamo al empleado para la compra de acciones, sino que entregaba directamente a los beneficiarios acciones u opciones sobre acciones como parte de su retribución variable.

Para ello el empleado debía decidir en primer lugar qué parte de la retribución variable neta que el beneficiario habría percibido en efectivo si hubiera decidido no participar en el Plan de Incentivos deseaba recibir en acciones y/u opciones (con un límite del 50% sobre dicha cantidad como regla general, y del 25% en Zelnova y Xylazel) Las acciones entregadas inicialmente se denominaban, bajo este Plan, Primer Grupo de Acciones. En segundo lugar, se entregaba a los beneficiarios -también



como retribución variable- una cantidad extra de acciones u opciones sobre acciones, resultante de multiplicar el número de acciones del Primer Grupo por un coeficiente multiplicador, que oscilaba entre el 1 y el 3, según el grado de cumplimiento de los objetivos. Esta cantidad de acciones extra se denominaba Segundo Grupo de Acciones.

En el caso de entrega de acciones, a modo de garantía, se estableció un sistema de “lock up” (inmovilización) sobre las acciones del Primer Grupo, y una garantía pignoratícia sobre las acciones del Segundo Grupo.

Dichas garantías se extinguirán una vez transcurrido el periodo de fidelización (permanencia en la empresa), cuya duración es de tres años. Igualmente, Zeltia, o en su caso la sociedad del Grupo Zeltia correspondiente, se reservó una opción de compra sobre las acciones del Segundo Grupo para los supuestos de baja voluntaria, despido procedente o la realización por parte del beneficiario de cualquier acto de disposición de las acciones del Primer Grupo, así como el traspaso total o parcial de las mismas a otra entidad financiera o a otra cuenta bancaria dentro de la misma entidad, todo ello durante el mencionado periodo.

Del mismo modo, en el caso de entrega de opciones sobre acciones, el beneficiario perderá dichas opciones en supuestos de baja voluntaria, despido procedente o la realización por parte del beneficiario de cualquier acto de disposición de las acciones, percibidas como retribución variable, si las hubiere, así como el traspaso total o parcial de las mismas a otra entidad financiera o a otra cuenta bancaria dentro de la misma entidad en el transcurso de los tres años que comprende el periodo de fidelización.

En ejecución de este Plan de Incentivos y del anterior, se adjudicaron en 2004, a un total de 115 Beneficiarios, 159.961 acciones y 12.869 opciones, valoradas en 5,40 € por acción.

Ejercicio 2005 (Plan de Incentivos aprobado por la Junta General Ordinaria de Accionistas de 2004)

Mediante este Plan se han entregado 175.074 acciones y 18.615 opciones de compra de acciones, valoradas en 6,64 € por acción, a 216 empleados del Grupo Zeltia.

Siguiendo el primer objetivo del Plan, la entrega de acciones y/u opciones se ha realizado de forma absolutamente gratuita para los beneficiarios, dependiendo la cantidad entregada de su rendimiento en 2004.

Se ha establecido un periodo de fidelización de tres años durante el que no puede disponerse de las acciones, junto con una condición resolutoria de la entrega de las mismas, de tal modo que, en caso de baja voluntaria o despido procedente de un beneficiario durante dicho periodo, ese beneficiario perdería la mayor parte de las acciones que le hayan sido entregadas. La cantidad exacta de acciones sujetas a la condición resolutoria varía en función del cumplimiento de objetivos en 2004 de cada beneficiario.

Las opciones siguen el régimen del Plan anterior, por lo que en caso de baja voluntaria o despido procedente se perderían todas las opciones concedidas al beneficiario.

VI.9 Relación de la Sociedad con los auditores de cuentas

Los honorarios de PricewaterhouseCoopers Auditores S.L. del ejercicio 2004 ascienden a 171 miles de euros y corresponden a la auditoría de las cuentas anuales de la Sociedad y del Grupo Consolidado



además de la auditoria de las cuentas anuales de las participadas Pharma Mar S.A., Zelnova y Xylazel , así como a la auditoria de los estados financieros del Grupo Zeltia, preparados bajo principios y normas contables norteamericanos (US GAAP).

Los honorarios percibidos por otras sociedades que utilizan la marca PricewaterhouseCoopers han ascendido a 193 miles de euros y corresponden a trabajos realizados para la adaptación de los estados financieros de Zeltia y sociedades dependientes a las nuevas Normas Internacionales de Información Financiera y a servicios de asesoría fiscal.

Adicionalmente, los honorarios pagados a los auditores de las sociedades del Grupo Zeltia no auditadas por PricewaterhouseCoopers Auditores S.L. han sido de 47 miles de euros.



Zeltia, S.A.



CAPITULO VII

EVOLUCIÓN RECIENTE Y PERSPECTIVAS DE LA SOCIEDAD



CAPITULO VII EVOLUCIÓN RECIENTE Y PERSPECTIVAS DE LA SOCIEDAD

VII.1. EVOLUCIÓN DE LOS NEGOCIOS CON POSTERIORIDAD AL CIERRE DEL ÚLTIMO EJERCICIO

Los resultados consolidados no auditados del primer trimestre se han realizado aplicando la nueva normativa contable NIIF. Para facilitar su comparación con las cifras del mismo periodo del año anterior, la cuenta de resultados del primer trimestre de 2004 ha sido ajustada también bajo criterios NIIF y, por tanto, es diferente de la publicada hace un año bajo el criterio de contabilidad nacional.

Detalle de la Cuenta de Resultados del primer trimestre de 2005 comparada con el mismo periodo de de 2004:

CUENTA DE RESULTADOS DEL PRIMER TRIMESTRE	<u>31/mar/05</u>	<u>31/mar/04</u>	<u>Var.</u>
	<i>(miles de euros)</i>		
Importe Neto de la Cifra de Negocios.....	16.257	17.739	-8%
Coste de Ventas.....	-6.055	-7.248	-16%
Margen Bruto	10.203	10.491	-3%
Gastos de Investigación y Desarrollo.....	-8.920	-10.085	-12%
Gastos generales y de administración	-4.073	-3.617	13%
Gastos de Marketing y Organización Comercial.....	-3.375	-3.405	-1%
Otros gastos de explotación.....	-1.675	-1.611	4%
Otros ingresos de explotación	2.475	1.539	61%
Otros Ingresos y Gastos.....	33	4.552	-99%
Amortizaciones y provisiones	-1.606	-1.425	13%
Resultado Neto de Explotación.....	-6.938	-3.561	95%
Resultados financieros Netos	522	51	914%
Beneficio antes de impuestos	-6.417	-3.509	83%
Impuesto sobre Sociedades del período	0	0	
Beneficio del período antes de minoritarios	-6.417	-3.509	83%
Resultado atribuido a minoritarios	310	0	
Resultado neto atribuible.....	-6.107	-3.509	74%



Como puntos a destacar del primer trimestre 2005 del Grupo Zeltia pueden citarse los siguientes:

La cifra de ventas descendió un 8% comparado con el mismo periodo del año anterior. En gran parte es consecuencia de las condiciones climatológicas adversas durante el primer trimestre. El mercado de las pinturas (Xylazel) es muy influenciado por esta circunstancia; a este efecto hay que añadirle la inclusión de la Semana Santa en este primer trimestre, que el año pasado coincidió en abril. Las condiciones meteorológicas también han afectado al sector insecticidas (Zelnova), retrasando el inicio de la campaña. Zelnova ha visto además disminuida la cifra de ventas en marcas blancas. La Sociedad espera que estas disminuciones se compensarán significativamente a lo largo del segundo y tercer trimestre, que es el período en que se concentra el 78% de las ventas de la Sociedad y en el que se concretarán los planes de expansión exterior y lanzamiento de nuevos productos diseñados para este ejercicio.

El conjunto de los gastos de explotación, ha disminuido un 4% en este primer trimestre frente al mismo periodo del año anterior, influidos por el descenso de I+D (12%), que desciende respecto al mismo periodo del año anterior por la finalización de algunos de los ensayos clínicos y el lapso de tiempo que hay que esperar hasta la apertura de los nuevos. Este descenso es meramente un desfase temporal y se irá equilibrando a lo largo del ejercicio. Los gastos generales y de administración aumentan un 13%, pasando de 3.617 miles de euros a 4.073 miles de euros, reflejando ciertos costes de puesta a punto de las instalaciones productivas de Pharma Mar.

En el epígrafe Otros Ingresos y Gastos, que refleja en 2005 un descenso del 99% con respecto a marzo 2004, se incluyen los resultados por la venta de inmovilizado (antes de la aplicación de las nuevas NIIF, se registraban como ingresos extraordinarios); en 2004 por este concepto se contabilizaron 4,5 millones de euros.

Todo ello hace que el resultado neto de explotación pase de unas pérdidas de 3,6 millones de euros a marzo 2004 a unas pérdidas de 6,9 millones de euros a marzo 2005, lo que significa un 83% de disminución.

Los resultados financieros netos se han visto incrementados como consecuencia de una menor disposición de las pólizas de crédito y una mayor rentabilidad de las inversiones realizadas.

En 2005 aparecen resultados atribuidos a minoritarios. Corresponden a NeuroPharma, que en el mes de agosto de 2004, dio entrada en su capital a socios externos. Del resto de las filiales que forman parte del Grupo Zeltia, la Sociedad posee el 100%.



Para el primer trimestre 2004 se han aplicado las mismas normas NIIF para hacerlas comparables con las cifras del primer trimestre 2005. El detalle de los ajustes realizados se desglosa en la siguiente tabla:

<u>Miles de euros</u>		Resultado
	Plan General Contable.....	1.792
NIC 38.....	Gastos de Ampliación de Capital	431
NIC 38.....	Gastos de Investigación y Desarrollo	-7.287
NIIF 1.....	Revalorización de inversiones Inmobiliarias.....	0
NIC 17.....	Leasings.....	38
	Equivalentes de Efectivo e	
NIC 7+NIC 39.....	Inversiones Financieras	38
NIC 37	Provisiones	0
NIC 18.....	Reconocimiento de Ingresos.....	593
NIC 20.....	Subvenciones.....	328
NIC 32.....	Acciones Propias	293
NIIF 1.....	Fondo de Comercio de Consolidación.....	260
NIIF 3.....	Diferencias negativas de Consolidación.....	0
NIC 27.....	Socios Externos	0
	Gastos a distribuir en varios ejercicios	5
TOTAL AJUSTES NIIF		-5.301
RESULTADOS EN NIIF		-3.509
% DIFERENCIA PGC-NIIF.....		296%



Detalle del Balance de Situación:

Balance de Situación	31/03/05	Total Año 2.004	Var.
		<i>(miles de euros)</i>	
ACTIVO			
Activo no Circulante			
Inmovilizaciones Materiales	45.034	45.644	-1,34%
Inversiones Inmobiliarias	8.350	8.350	0,00%
Inmovilizaciones Inmateriales.....	8.269	8.601	-3,85%
Impuestos Diferidos Activos.....	14.009	13.628	2,80%
Activos Financieros a Largo Plazo.....	5.616	9.307	-39,66%
Otros Activos a Largo Plazo	232	0	82,28%
	81.510	85.530	-4,70%
Activo Circulante			
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar.....	21.008	23.438	-10,37%
Existencias	12.557	10.608	18,37%
Activos disponibles para la venta.....	0	111	-100,00%
Activos Financieros.....	64.135	42.756	50,00%
Hacienda pública deudora	4.411	3.286	34,22%
Otros activos a corto plazo	274	488	-43,86%
Tesorería y equivalentes de tesorería	50.806	77.047	-34,06%
	153.191	157.734	-2,88%
TOTAL ACTIVO.....	234.701	243.265	-3,52%

Los activos financieros a largo plazo disminuyen entre ambos periodos, como consecuencia del traspaso a corto plazo de dichas inversiones financieras. Bajo NIIF los activos financieros a corto plazo son aquéllos que han sido contratados por un plazo superior a tres meses, considerándose tesorería y equivalentes de tesorería aquéllos activos financieros que hubieran sido contratados por un plazo inferior a tres meses. De ahí las variaciones en ambas partidas entre los dos períodos examinados (marzo 2004-marzo 2005).

En el activo circulante destaca una reducción de la cifra de clientes y otras cuentas a cobrar, así como un aumento de las existencias, al haberse retrasado las ventas en este primer trimestre, como consecuencia de una climatología adversa.

Activos financieros y Tesorería y equivalente de tesorería, varían por reclasificaciones entre ambas cuentas, ya que aquellas inversiones de duración inferior a los tres meses, se clasifican como Tesorería y equivalentes.



Balance de Situación	31/03/05	Total Año 2.004	Var.
		<i>(miles de euros)</i>	<i>(%)</i>
PATRIMONIO NETO			
Fondos Propios			
Capital social.....	10.036	10.036	0,00
Prima de emisión.....	201.631	201.631	0,00
Reservas.....	-100.646	-81.770	23,08
Resultado de ejercicios anteriores.....			
Resultado del ejercicio atribuible a la dominante.....	-6.107	19.765	-69,10
Total Fondos Propios.....	104.914	110.133	-4,74
Socios Externos.....	3.190	3.491	-8,60
TOTAL PATRIMONIO NETO.....	108.105	113.624	-4,86
PASIVO			
Pasivo no circulante			
Deuda financiera.....	39.642	38.556	2,82
Instrumentos financieros derivados.....	114	127	
Provisiones para riesgos y gastos.....	48	48	0,00
Impuestos diferidos pasivos.....	2.283	2.881	-20,75
Otros acreedores a largo plazo.....	6.513	10.653	-38,87
	48.600	52.264	-7,01
Pasivo circulante			
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar.....	19.478	17.666	10,26
Hacienda pública acreedora.....	3.039	1.791	69,64
Provisiones para riesgos y gastos.....	149	74	101,08
Otros acreedores a corto plazo.....	7.018	6.025	16,47
Deuda financiera.....	48.312	51.819	-6,77
Instrumentos derivados financieros.....	0	0	
Pasivos directamente asociados a "activos no circulantes disponibles para la venta".....	0	0	
	77.997	77.377	0,80
TOTAL PASIVO.....	126.596	129.641	-2,35
TOTAL PASIVO Y PATRIMONIO NETO.....	234.701	243.265	-3,52

La única variación significativa en fondos propios es la del resultado del periodo.

Por lo que respecta a Otros acreedores a largo plazo, experimenta una reducción por la imputación a resultados de ingresos diferidos relacionados con los ingresos procedentes del contrato de licencia y desarrollo conjunto de Johnson&Johnson.

Los acreedores comerciales han subido en la misma proporción que las existencias reflejando la acumulación de producto de Zelnova en preparación de la campaña de ventas que se desarrolla en primavera.

Los acreedores no comerciales reflejan el incremento de las remuneraciones pendientes de pago a los empleados del Grupo Zeltia.



El incremento en Hacienda Pública acreedora refleja retenciones, e impuestos sobre beneficios del primer trimestre de las empresas químicas del Grupo.

La deuda financiera a corto plazo se reduce en 3,5 millones de euros, por menor disposición de las pólizas de crédito.

Efecto de la aplicación de las NIIF en las cuentas del Grupo Consolidado

Los principales efectos no auditados de las mencionadas normas en resultados, fondos propios y balance consolidado de la sociedad en 2004 se detallan en la tabla siguiente:

		Resultado	Fondos Propios	Balance Situacion
<i>Miles de euros</i>				
31-dic-04	Plan General Contable	-479	326.051	446.301
NIC 38	Gastos de Ampliación de Capital	1.560	-1.354	-1.354
NIC 38	Gastos de Investigación y Desarrollo	-29.386	-202.145	-202.145
NIIF 1	Revalorización Inversiones Inmobiliarias	0	4.235	6.516
NIC 17	Leasings	153	302	945
NIC 7 + NIC 39	Equivalentes de Efectivo e Inversiones Financ	553	643	1.041
NIC 37	Provisiones	0	4	0
NIC 18	Reconocimiento de Ingresos	5.316	-8.004	4.310
NIC 20	Subvenciones	433	607	0
NIC 32	Acciones Propias	351	-8.098	-8.098
NIIF 1	Fondo de Comercio de Consolidación	1.042	-4.183	-4.183
NIIF 3	Diferencias Negativas de Consolidación	0	439	0
NIC 27	Socios Externos	742	1.705	0
	Gastos a distribuir en varios ejercicios	-51	-69	-69
TOTAL AJUSTES NIIF		-19.285	-215.918	-203.037
1-ene-05	NIIF	-19.765	110.133	243.265
% Diferencia PGC-NIIF		-4023%	-66%	-45%

La descripción de las principales diferencias entre el balance consolidado al 31 de diciembre de 2004 con criterios PGC y con criterios NIIF, son las siguientes:

1.- NIC 38 Activos Intangibles: Según esta norma, los gastos de establecimiento son resultado del ejercicio en que se producen, a excepción de los gastos de ampliación de capital que disminuyen el patrimonio de la Sociedad.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como **Gastos de Establecimiento** bajo PGC el importe de 2.083 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 1.560,15 miles de € en resultados, negativo en 1.354 miles de € en fondos propios y negativo en 1.354 miles de € en el balance.

Los gastos de investigación serán resultado del ejercicio en el que se incurran. Los gastos de desarrollo se reconocerán como activos cuando se cumplan todos y cada uno de los siguientes requisitos: 1) Que sea posible técnicamente completar la producción para su utilización o venta 2) Que



se tenga la intención de completar el activo inmaterial para usarlo o venderlo 3) Que se tenga la capacidad de usar o vender el activo inmaterial 4) Que sea probable que el activo genere beneficios económicos en el futuro (existencia de un mercado) 5) Que se disponga de los medios técnicos y financieros para completar el desarrollo y 6) Que sea posible valorar el desembolso atribuible al activo de forma fiable. En caso contrario, serán resultado del ejercicio en que se incurren.

En la práctica, aquellas empresas del sector que ya vienen utilizando estos principios contables, estiman que las incertidumbres relativas al entorno regulador más las inherentes al desarrollo de los nuevos productos, impiden cumplir con los requisitos de la NIC 38, hasta la obtención de una respuesta favorable de un organismo regulador.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado en su activo como Gastos de Investigación y Desarrollo bajo PGC el importe de 230.500 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido negativo en 29.386 miles de € en resultados, negativo en 202.145 miles de € en fondos propios, y negativo en 202.145 miles de € en el balance.

2.- NIIF 1 Normas de primera aplicación: Revalorización inversiones inmobiliarias: Esta norma ofrece la posibilidad de revalorizar los importes de el inmovilizado material y las inversiones inmobiliarias a su valor razonable en el balance de apertura y utilizar ese importe revalorizado como coste, empezándolo a amortizar a partir de la fecha del balance de apertura utilizando métodos de amortización similares a los de otros activos.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 4.235 miles de € en fondos propios, y de 6.516 miles de € en el balance.

El detalle del ajuste contable realizado es el siguiente:

Aumento de Inversiones Inmobiliarias en 6.516 miles de €, aumento de los fondos propios en 4.235miles de €, y aumento de los impuestos diferidos en 2.281 miles de €.

3.- NIIF 17 Leasings: Un arrendamiento es considerado financiero u operativo en función del fondo económico y de la naturaleza de la transacción, y no de la forma legal del contrato. Si se observa, por ejemplo, que no se transfieren de forma clara todos los riesgos y beneficios del bien en cuestión, el arrendamiento debe considerarse operativo.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como derechos sobre bienes en régimen de arrendamiento financiero bajo PGC el importe de 409 miles de € y una amortización acumulada de importe 75 miles de €. Dichas partidas han sido reclasificadas como Inmovilizado Material al tener la misma consideración bajo PGC que bajo NIIF.

De la nueva interpretación bajo NIIF al realizar el análisis de los contratos de arrendamientos operativos, hemos dado de alta algunos activos como arrendamientos financieros. El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 153 miles de € en resultados, positivo en 302 miles € en fondos propios y positivo en 945 miles de € en el balance.

4.- NIC 7 + NIC 39 Equivalentes de efectivo e inversiones: La inversión en deuda pública, fondos monetarios y pagarés bancarios, han sido valorados a mercado. Todos aquellos cuyo vencimiento era inferior a los tres meses y estaban clasificados como inversiones financieras a corto plazo, han sido reclasificados como tesorería.



El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 553 miles de € en resultados, positivo en 643 miles de € en fondos propios y positivo en 1.041 miles de € en el balance.

5.- NIC 37 Provisiones: Los criterios internacionales para el registro de una provisión son más restrictivos que los establecidos actualmente por la normativa española, para que pueda reconocerse una provisión deben cumplirse los siguientes requisitos: que exista una obligación presente como resultado de un hecho pasado, y que sea probable y estimable el desembolso de recursos para la cancelación de esa obligación.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 4 miles € en fondos propios.

6.- NIC 18 Reconocimiento de ingresos: cuando el resultado de una transacción, que supone la realización de servicios, puede ser estimado con fiabilidad, los ingresos ordinarios asociados a la transacción deben reconocerse considerando el grado de realización a la fecha del balance. Se estima que un resultado de una transacción puede estimarse con fiabilidad siempre que: 1) el importe de los ingresos pueda valorarse 2) es probable que la empresa perciba beneficios con la transacción 3) el grado de realización de la transacción pueda ser valorado y 4) los costes incurridos y por incurrir puedan ser valorados.

Todo ello en relación con el contrato de Licencia y co-desarrollo firmado por PharmaMar con Ortho Biotech P. (Johnson & Johnson), significa que cada cobro que se recibe ya sea el cobro inicial (“up front”) o los cobros por cumplimiento de hitos (“milestones”) a lo largo de la duración del acuerdo de co-desarrollo, no representan una transacción separada y deberán periodificarse a lo largo de la vida del proyecto en consideración a la evolución del mismo.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 5.316 miles de € en resultados, negativo en 8.004 miles € en fondos propios y positivo en 4.310 miles de € en el balance.

7.- NIC 20 Subvenciones: Las subvenciones obtenidas pasarán a formar parte de la partida “otros ingresos ordinarios” y a registrarse por el importe obtenido anualmente. Bajo la normativa española, aquellas subvenciones concedidas por actividades de I+D se consideraban subvenciones al capital y se difería su paso por la cuenta de resultados como ingreso en cinco años.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como subvenciones, dentro del epígrafe “Ingresos a Distribuir en varios Ejercicios” bajo PGC el importe de 1.201 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 433 miles de € en resultados, y positivo en 607 miles € en fondos propios.

El detalle del ajuste contable realizado es el siguiente:

Aumento de los fondos propios en 173 miles de €, aumento de los impuestos diferidos en 327 miles de €, disminución de la cuenta de ingresos a distribuir en varios ejercicios en 933 miles de € y aumento del resultado en 433 miles de €.

8.- NIC 32 Autocartera: según la normativa internacional, la autocartera será considerada como menos importe de los fondos propios por el importe de adquisición. El resultado de las operaciones de compra-venta con acciones propias (beneficio o pérdida) también se registrará en fondos propios. No se ajustará el valor de adquisición al de mercado.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como Acciones Propias bajo PGC el importe de 3.123,00 miles de €.



El efecto neto de dicho ajuste ha sido positivo en 351 miles de € en resultados, negativo en 8.098 miles de € en fondos propios, y negativo en 8.098 miles de € en el balance

9.- NIIF 1 + NIIF 3 Combinaciones de Negocio: esta normativa es de aplicación a Zeltia para el fondo de comercio y para las diferencias negativas de consolidación.

Fondo de Comercio, surge como diferencia entre el coste y el valor razonable neto de activos, pasivos y pasivos contingentes (cantidad residual después de asignar activos). Los fondos de comercio no se amortizan, se someten anualmente a un test de deterioro de valor.

El Fondo de Comercio de PharmaMar se compone básicamente de gastos de I+D. En consecuencia la política seguida con respecto a los gastos de I+D capitalizados, la sociedad ha procedido a ajustar la totalidad del fondo de comercio de consolidación a la fecha de transición a NIIF.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como Fondo de Comercio de Consolidación bajo PGC el importe de 4.183 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 1.042 miles de € en el resultado, negativo en 4.183 miles de € en fondos propios, y negativo en 4.183 miles de € en el balance.

Diferencias negativas de consolidación, según la nueva normativa no se registrarán en el balance y se ajustarán en reservas de primera aplicación los que ya existieran, y los nuevos que surjan se registrarán en resultados.

A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como Diferencias Negativas de Consolidación bajo PGC el importe de 439 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido positivo en 439 miles de € en fondos propios.

El detalle del ajuste contable realizado es el siguiente:

Disminución del saldo de Diferencias negativas de consolidación en 439 miles de €, y aumento en 439 miles de € en fondos propios.

10.- NIC 27: Socios Externos: A diciembre de 2004, Zeltia tenía registrado como Socios Externos bajo PGC el importe de 5.196 miles de €.

El efecto neto de dicho ajuste ha sido de 742 miles de € en el resultado, y positivo en 1.705 miles de € en fondos propios.

11.- Otras NIIF aplicadas de interés

NIC 32 y 39: Se aplicarán las NIC 32 y 39 al balance y cuenta de pérdidas y ganancias comparativas del año 2004.

NIIF 2: El Grupo Zeltia dispone de varios **planes de remuneración basados en acciones**, estos planes suponen la entrega de acciones u opciones a sus empleados como compensación por los servicios prestados. Para aquellos planes todavía vigentes y no establecidos con anterioridad al 7 de Noviembre de 2002 se aplicará la NIIF 2. Esto supone la consideración de autocartera para aquellas acciones entregadas a los empleados cuyas condiciones de entrega definitiva todavía no se hayan producido.



NIC 12: Según esta norma deben reconocerse todos los impuestos diferidos tanto activos como pasivos.

Los impuestos diferidos se generarán por efecto de diferencias temporales de devengo fiscal y contable de ingresos y gastos, por diferencias, temporarias, de valor de un activo o un pasivo a efectos contables y a efectos fiscales y por diferencias de tratamiento contable entre normas locales y normas IFRS.

En cada ejercicio es necesario analizar la recuperabilidad de los impuestos diferidos activos y también es necesario volver a analizar aquellos impuestos diferidos activos u otros activos por impuestos que no hayan sido activados en ejercicio anteriores, por falta de presupuesto de recuperabilidad, y que en el ejercicio podrían presentar requisitos suficientes para ser activados como activos por impuestos (por ejemplo las Bases Imponibles Negativas).

El Grupo Zeltia de forma consistente con lo indicado en referencia a los gastos de Investigación y desarrollo en Pharma Mar ha decidido no capitalizar los impuestos diferidos activos que se generen por este concepto hasta que no se pueda demostrar las condiciones de recuperabilidad de los mismos.

Deuda a corto y largo plazo: Ciertas líneas de crédito con prórroga tácita, que se venían clasificando bajo PGC a largo plazo en función de la última prórroga, han sido reclasificadas a corto plazo.

VII.2 PERSPECTIVAS DE LA SOCIEDAD

VII.2.1 Perspectivas futuras

Zeltia

Zeltia es la sociedad matriz de un grupo de empresas ubicadas en dos sectores de actividad diferentes: el sector de la biotecnología y el sector de la química de gran consumo. La actividad de la Sociedad como sociedad matriz es la gestión del su Grupo Zeltia, siendo parte fundamental de esta gestión la financiación de las mismas y muy especialmente la financiación de las compañías del sector biotecnológico. Las sociedades del sector química de gran consumo son sociedades muy consolidadas dentro de sus respectivos segmentos de mercado, con sólidos balances y cuentas de resultados que vienen incrementado su cifra de ventas y sus beneficios año tras año (véase epígrafe IV.2.2). Una de las razones de esta buena rentabilidad es el hecho de haber venido ampliando sus carteras de productos a través del lanzamiento de nuevos productos o de adquisiciones de marcas a terceros. Ésta es una estrategia que se viene siguiendo desde hace tiempo con estas filiales; se piensa seguir con ella, además de abrir nuevos mercados al exterior, como perspectivas más inmediatas.

Respecto a las filiales del sector biotecnológico, las líneas básicas de estrategia se mantienen con respecto a los años anteriores. El foco principal se fija en el desarrollo preclínico y clínico de los compuestos más avanzados, con el fin de alcanzar el mercado con el primero de ellos antes de finales de 2006. La sociedad matriz ha venido facilitando los recursos necesarios para el desarrollo de los proyectos de I+D abordados por estas filiales, recursos que había obtenido a través de anteriores ampliaciones de capital (año 2000) y de la venta de activos no estratégicos para Zeltia (División Inmobiliaria y otras inversiones financieras). A la financiación de actividades de I+D han contribuido también las sociedades del sector química de gran consumo a través de los dividendos que abonan a la sociedad matriz. Por su parte Pharma Mar espera en el futuro próximo recibir ingresos procedentes de su acuerdo de licencia de Yondelis con Ortho Biotech Products, así como de la posible licencia de otro de sus compuestos en desarrollo, para lo que ya ha entablado contactos preliminares con compañías del sector farmacéutico.



PHARMA MAR

El objetivo de Pharma Mar consiste en llegar a ser una compañía farmacéutica integrada, especializada en productos de origen marino y centrada en el área terapéutica del cáncer.

Con el fin de alcanzar este objetivo, Pharma Mar plantea las siguientes actuaciones a futuro:

Investigación y desarrollo de sus compuestos

Pharma Mar continuará con sus actuales líneas de actividad, centrando sus esfuerzos en la investigación en organismos marinos con el fin de aumentar su cartera de productos.

Aquellos productos que, en atención al expertizaje y recursos de Pharma Mar, sean considerados prioritarios, se desarrollarán internamente. Pharma Mar realizará el desarrollo preclínico y clínico, así como las actividades de desarrollo de su producción industrial (síntesis, fermentación) que resulten necesarias para garantizar el suministro del producto.

Sin perjuicio de lo anterior, Pharma Mar podrá contar con colaboraciones de terceros para la realización de tales desarrollos.

Actualmente, como ya se ha explicado en el Capítulo IV, Pharma Mar tiene 5 productos en desarrollo clínico: Yondelis™, Aplidin®, Kahalalido F, ES-285 y Zalypsis®.

Las actividades de desarrollo clínico de Yondelis™, comenzaron en Mayo de 1996, con estudios Fase I, estando actualmente el producto en Fase III. Los estudios ahora en marcha son: estudios Fase III pivotal randomizado de registro en pacientes con cáncer en ovario, en Fase II pivotal randomizado en sarcoma, y en Fase II para otras indicaciones. Así mismo existen distintos estudios Fase I en combinación y está planificada la apertura de un estudio Fase II pediátrico. Pharma Mar seguirá avanzando en el desarrollo mediante el programa de conjunto con Johnson&Johnson Pharmaceutical Research and Development a nivel internacional.

Con respecto a Aplidin®, se comenzaron los estudios clínicos de Fase I en Enero de 1999, pasando a la Fase II en Octubre del 2001. Los estudios que actualmente están en marcha son una Fase I pediátrica, tanto en tumores sólidos como hematológicos, y distintas Fases II en tumores sólidos, como cáncer colorrectal, renal, melanoma, pulmón, páncreas, cabeza y cuello y vejiga. Además, se ha iniciado el desarrollo en tumores hematológicos (Mieloma Múltiple, Linfoma no Hodking de bajo y alto grado y Leucemias Agudas del Adulto). Con los resultados de eficacia que se obtengan de estos estudios, se podrá determinar cuál va a ser el desarrollo futuro del producto que permita llevar a cabo los estudios pivotaes de registro.

Con respecto al Kahalalido F, Pharma Mar prevé seguir avanzado en la Fase I de desarrollo clínico, continuando asimismo con el estudio Fase II en hepatocarcinoma, melanoma maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

En relación a ES-285, se continuarán los estudios clínicos de Fase I, que permitirán definir el esquema idóneo de administración del fármaco y comenzar el desarrollo de los estudios Fase II para determinar la actividad anti-tumoral de ES-285 en tipos específicos de cáncer.

Finalmente, para Zalypsis® se continuará el programa de ensayos Fase I iniciado en enero de 2005 con la apertura de otros ensayos Fase I.



Respecto al resto de compuestos de Pharma Mar, se planea potenciar los estudios preclínicos con el fin de acelerar la entrada de los mismos en fase clínica.

Registros farmacéuticos

La estrategia de registro de Pharma Mar para su compuesto más avanzado, Yondelis™, consiste en obtener la autorización de comercialización del mencionado producto en Europa inicialmente para las indicaciones de sarcoma de tejidos blandos en el año 2006 y, más adelante, de ovario, ambas en pacientes pretratados.

Cabe destacar por otra parte que, según lo previsto en el contrato de licencia, desarrollo y colaboración en marketing suscrito en agosto del 2001 con Ortho Biotech Products, filial de Johnson & Johnson, la comercialización fuera de Europa queda reservada a la mencionada compañía norteamericana. En este mismo sentido, señalar que parte de la estrategia con dicho socio incluye la presentación a Registro de Yondelis™ ante la FDA y a otras agencias reguladoras para la obtención de la aprobación de comercialización en sus territorios.

Para Aplidin® se ha obtenido la designación como medicamento huérfano para las indicaciones en mieloma múltiple y en leucemia linfoblástica aguda, tanto en la UE como en EEUU.

Los incentivos de la designación de fármaco huérfano son:

Ventajas de procedimiento

En la Unión Europea, una vez que un producto ha sido designado fármaco huérfano, el promotor puede solicitar asistencia a la EMEA para la elaboración de protocolos con el fin de optimizar el desarrollo del fármaco en la indicación designada.

Tasas

En la Unión Europea, se considera una reducción de tasas para todos los tipos de actividades centralizadas, incluidas las solicitudes de autorización de comercialización, inspecciones, variaciones y asistencia con protocolos.

En Estados Unidos, los promotores de fármacos huérfanos están exentos del pago de tasas al presentar una solicitud de autorización de comercialización en la indicación en la que se ha obtenido la designación.

Exclusividad comercial

Tras la autorización de comercialización, las especialidades farmacéuticas huérfanas se benefician de una exclusividad comercial (de 7 años en Estados Unidos y de 10 años en la Unión Europea), durante la cual ningún otro promotor puede obtener una autorización de comercialización para un producto similar en la indicación designada, a menos que se demuestre un beneficio significativo.

Subvenciones a la investigación

En la Unión Europea, las organizaciones que desarrollan medicamentos huérfanos pueden optar a subvenciones de programas tanto comunitarios como de los Estados Miembros.



En Estados Unidos, las compañías que desarrollan medicamentos huérfanos están exentas del pago de impuestos para un porcentaje de los costes de la investigación clínica, y tienen acceso a subvenciones.

Marketing y comercial

Como parte de su estrategia y modelo de negocio, Pharma Mar tiene prevista la comercialización de sus productos en desarrollo y convertirse en una compañía farmacéutica integrada. Como aproximación más realista a este proceso, Pharma Mar, como se ha explicado, se ha reservado los derechos comerciales en Europa de Yondelis™ (ET-743), licenciando los derechos en los restantes territorios mundiales a Ortho Biotech (Johnson & Johnson).

Este mismo modelo se aplicará a los otros productos que Pharma Mar tiene actualmente en desarrollo clínico, si bien no se excluye que para ciertos productos de su portafolio, en fases más tempranas de desarrollo, se llegue a alianzas que impliquen una inversión y desarrollo conjunto con el socio y posterior distribución de los derechos comerciales, que podría seguir modelos de co-promoción o co-marketing, incluso en el territorio europeo.

La implementación de la actividad comercial en Europa supone la creación de una red de ventas propia, formada por un número reducido de personas de alta cualificación en cada uno de los mercados principales en Europa. Dado que los productos desarrollados por Pharma Mar son de uso hospitalario y la prescripción de los mismos la realiza un número limitado de oncólogos en centros especializados, la red comercial necesaria para cubrir el territorio europeo es reducida, y la inversión necesaria es asumible para una compañía que comienza a desarrollarse comercialmente. Pharma Mar tiene un plan establecido para incorporar progresivamente personal cualificado a su organización comercial europea, comenzando por los principales mercados y con un número limitado de personas (alrededor de 20 para cubrir el lanzamiento de la primera indicación de Yondelis™ en STB). Dicha organización irá en cualquier caso creciendo en función de la aprobación de nuevas indicaciones para su primer producto, Yondelis™, o la aprobación de los siguientes productos en su cartera.

Para el resto del mundo, Pharma Mar se plantea licenciar sus productos a compañías farmacéuticas de reconocido prestigio, tal y como ya ha hecho con Yondelis™.

Finalmente, dentro de la estrategia de la compañía, una vez que Pharma Mar haya establecido su presencia comercial en Europa con sus productos, se considerará también la posibilidad de incrementar su cartera de productos mediante adquisiciones a través de la firma de acuerdos de licencia y/o co-desarrollo con otras compañías del sector con el fin de optimizar el retorno de la inversión realizada en la estructura de marketing y ventas y apalancar el potencial comercial de los productos de investigación propia.

Perspectiva financiera

Pharma Mar cuenta para financiar la actividad de los años 2005 y 2006 con el compromiso de la empresa matriz, Zeltia, de destinar a tal fin parte de su liquidez. Además, la compañía prevé ingresar en el período 2004 a 2006 la cantidad de 60 millones de Euros.

Esta cantidad se prevé que va a provenir de varias fuentes: en primer lugar, y siendo las menos significativas en cuanto a importe, de la venta de activos y de subvenciones y préstamos oficiales; en segundo lugar, de ingresos provenientes de Yondelis™ como consecuencia de la consecución de hitos incluidos en el acuerdo de licencia del producto con Ortho Biotech (Johnson & Jonson) y del inicio de



la comercialización del mismo; y, en tercer lugar, de licenciar un segundo producto de los que Pharma Mar tiene en desarrollo clínico.

Debe destacarse que la compañía está cumpliendo con el plan de negocio a tres años publicado en enero de 2004, cuyo objetivo principal es alcanzar el registro de Yondelis™ en 2006.

Inversiones a futuro

En el capítulo de Investigación y Desarrollo, Pharma Mar va a continuar con el desarrollo de sus compuestos, tanto con los que ya tiene hoy en fases clínicas como los que tiene en cartera en fases preclínicas. Igualmente tiene previsto seguir invirtiendo en el área de descubrimiento de nuevas moléculas con el fin de asegurar un flujo constante de productos.

Así pues, para el desarrollo de los diferentes compuestos, Pharma Mar tiene que acometer inversiones en las áreas de Descubrimiento, Preclínica, Clínica, Regulatorio, Patentes y desarrollo de procesos industriales. Pharma Mar activa estas inversiones siguiendo el criterio contable que permite la capitalización de gastos de I+D, identificándolos por proyecto e iniciando su amortización cuando el proyecto, todo o parte, concluye.

Las inversiones previstas en todas las actividades de I+D para los años, 2005 y 2006 son las siguientes:

Miles de Euros	Año 2005	Año 2006	Año 2007
I+D	34.400	38.000	39.400

Estas estimaciones se han realizado basadas en supuestos que pueden variar durante el curso de las investigaciones, en función de la marcha de los procesos de investigación, los Estudios Preclínicos y Clínicos, la complejidad de los procesos industriales en desarrollo o el ritmo de lanzamiento de los productos (en el caso de que estos se produzcan).

En cuanto al Inmovilizado Material, las inversiones corrientes son aquellas que van destinadas a proveer de equipos, maquinaria e instalaciones especializadas para poder llevar a cabo tanto las actividades de investigación como la producción de los diferentes compuestos.

Debido al crecimiento de la actividad y a la buena marcha en el desarrollo de los compuestos, ha sido necesario dotar a Pharma Mar de mayor espacio y mejores instalaciones que aseguren la continuidad de los proyectos. Por este motivo, en marzo del año 2003 se procedió a la inauguración de las nuevas instalaciones en Colmenar Viejo (Madrid).

Con esta inversión Pharma Mar dispone de 15.000 m² edificados sobre un solar de 21.423 m². Además es edificable en otros 6.000 m² para futuras ampliaciones. La inversión total realizada en estas instalaciones ha sido de 25 millones de euros. Esta inversión ha sido sufragada mediante financiación propia y financiación bancaria a través de un préstamo hipotecario a 13 años con 3 años iniciales de carencia.

En estas nuevas instalaciones Pharma Mar concentra todas sus actividades salvo parte de las correspondientes al desarrollo preclínico, que se vienen realizando en Boston en Pharma Mar USA, Plc., sociedad filial poseída al 100% por Pharma Mar. La fase preclínica avanzada, en modelos



animales, se realiza entera en Boston, mientras que la parte de la fase preclínica más preliminar, consistente en ensayos *in vitro*, se hace en Madrid.

Así pues, las inversiones en inmovilizado material previstas para los años 2005 y 2006 son las siguientes :

Miles de euros	Año 2005	Año 2006	Año 2007
Inversiones corrientes	1.450	1.000	1.000

Estas inversiones se realizarán dentro del cumplimiento de todas las normas y procedimientos de buena manufactura (GMP) y de buena práctica de laboratorio (GLP). Además se prestará especial atención a todos los asuntos relacionados con la seguridad, higiene e impacto medioambiental.

NEUROPHARMA

Los objetivos de NeuroPharma en los próximos años pueden resumirse en los siguientes:

- 1- Conseguir posicionar dos fármacos en fase clínica con dos mecanismos de acción diferentes para tratar las diferentes lesiones que se producen en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer.
- 2- Realizar los ensayos clínicos necesarios para continuar el desarrollo de ambos fármacos.
- 3- Identificar y elucidar nuevos compuestos procedentes de organismos marinos con mecanismos de acción novedosos para tratar Alzheimer u otro tipo de enfermedades neurodegenerativas.
- 4- Identificar nuevas dianas terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas que nos permitan buscar en la biodiversidad que nos proporciona la colección de muestras marinas de Pharma Mar nuevos compuestos para desarrollar como fármacos.
- 5- Continuar con la política de acuerdos de colaboración con centros académicos en investigaciones científicas con la idea de poder incorporar plataformas tecnológicas de alto valor añadido que nos permitan obtener ventajas competitivas bien a la hora de buscar actividades novedosas en los organismos marinos, bien en el desarrollo posterior de los posibles fármacos.
- 6- Tener los primeros contactos con multinacionales para licenciar los derechos comerciales de sus moléculas más avanzadas para los territorios no europeos.
- 7- Durante los próximos años la estructura de la compañía se irá completando. Se crearán las áreas de finanzas, marketing, personal y desarrollo de negocio, dejando sólo las áreas de asesoría jurídica y comunicaciones en dependencia de la matriz.



Las inversiones previstas para los próximos años 2005,2006 y 2007 son las siguientes:

<u>En miles de euros</u>	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>
Inversiones en I+D	9.934	12.729	16.905
Inversiones en activos fijos	530	344	286
TOTAL.....	10.464	13.073	17.191

ZELNOVA

La estrategia de Zelnova para el futuro se fundamenta en tres vías de actuación distintas:

1. Nuevos productos

Cada año Zelnova incrementa su gama de productos, insecticidas y ambientadores de uso doméstico, con la introducción de nuevas marcas propias que supongan una ampliación de su oferta al mercado. Para ello Zelnova dispone de un departamento de desarrollo de nuevos productos que incorporan mejoras sobre los ya existentes o que amplían su gama de productos.

Zelnova considera la incorporación de nuevas líneas de productos siempre que éstos se distribuyan a través de los mismos canales de distribución que los suyos actuales.

Adicionalmente, debido a su adaptable sistema de producción está preparada para la fabricación de productos para terceros.

2. Adquisición de nuevas marcas

Zelnova contempla la posibilidad de ampliar su cuota de mercado y su tamaño a través de la adquisición de marcas ya existentes en el mercado, siempre que sean productos de droguería que lleguen al mercado a través de los mismos canales de distribución en los que está presente en la actualidad.

No existen inversiones significativas previstas para los próximos ejercicios.

3. Nuevos mercados

Zelnova actualmente tiene una cuota de mercado nacional del 40% si añadimos al 22% de la cuota de mercado con marcas propias (Datos Nielsen) el 82% del total de las marcas blancas del mercado (según estimaciones de la Sociedad) que son fabricadas por Zelnova. Este mercado es muy maduro, lo que, dada la alta participación que en ellos tiene Zelnova, obliga a que parte de los crecimientos futuros de la empresa vengan por la captación de mercados exteriores.

Zelnova está haciendo esfuerzos importantes en la apertura de mercados exteriores. Sus esfuerzos más inmediatos se centran en la introducción en los países europeos más meridionales y por lo tanto mayores consumidores de insecticidas como son Italia, Portugal, Francia y Grecia.



4. Inversiones a futuro

En los próximos tres años, Zelnova no prevé inversiones significativas diferentes de aquéllas inherentes a la reposición de maquinarias, equipos informáticos, etc. La inversión prevista no es superior a los 300.000 euros cada año.

XYLAZEL

Los objetivos estratégicos de Xylazel para los próximos años, se resumen en los siguientes puntos:

1.- Mantenimiento e incremento de su cuota de mercado en los productos protectores de madera mediante la intensificación de la política de penetración de sus propios productos para el cuidado y la decoración de la madera bajo las marca XYLAZEL. Con dicho objetivo, durante los tres últimos años Xylazel ha llevado a cabo, entre otras, las siguientes actuaciones:

- Lanzamiento de una gama de productos para protección de la madera orientados al profesional, en la que se incorporan las materias primas más novedosas, que incrementan su eficacia protectora y se adecuan mejor a las nuevas exigencias de seguridad.
- Lanzamiento de una gama propia de productos protectores de la madera orientada a la protección del mobiliario de jardín.
- Lanzamiento de una nueva línea de productos para TRATAMIENTOS de la MADERA BASE AGUA, bajo la marca XYLAZEL para adaptarse a las nuevas exigencias de la UE.
- Ampliación y desarrollo de la gama XYLAZEL, para la PROTECCIÓN INDUSTRIAL de la MADERA.
- Lanzamiento de una gama de protectores decorativos para la madera bajo la marca XYLAZEL.
- Intensificación de la comunicación publicitaria para informar al consumidor final (profesional y bricolaje) sobre los protectores de madera XYLAZEL, con inversiones superiores a 1,5 millones de euros.

2.- Lanzamiento de sus propios productos para el cuidado del metal bajo las marcas Oxirite y Xylazel Metal.

3.- Lanzamiento de sus propios productos en el mercado de masillas.

4.- Atenta observación de los canales de distribución para adaptar la estrategia de Xylazel a su evolución, considerando los canales el vehículo necesario para llegar al consumidor final (industria, profesional, bricolaje).

5.- Intensificación de la acción informativa/formativa sobre el tratamiento correcto de la madera y los metales, tanto en su inicial puesta en obra como en la rehabilitación, hacia los profesionales aplicadores y los profesionales prescriptores.

Cabe destacar que, como se ha explicado en los Capítulos 0 y IV del presente Folleto, Xylazel y varias filiales de ICI (Imperial Chemical Industries) han acordado no renovar a su vencimiento los contratos de licencia, uso de marca y distribución que existen entre dichas compañías. Hasta el vencimiento de los mencionados contratos (27 de septiembre de 2005 y 19 de enero de 2006, para



protectores de la madera por un lado y protectores del metal y masillas por otro, respectivamente), Xylazel seguirá distribuyendo las anteriores líneas de productos en España de modo exclusivo.

Finalmente debe señalarse que Xylazel está preparando el lanzamiento de sus propios productos protectores de metal y masillas, que empezará a comercializar a partir de la fecha de vencimiento de los acuerdos de distribución de Hammerite y Alabastine; a tal fin Xylazel cuenta ya con varias marcas registradas (Xylazel Metal y Oxirite, propiedad de Zeltia) para abordar dicha comercialización y ultima la negociación de sendos contratos de suministro de protectores de metal con sendos fabricantes españoles. No puede predecirse con certeza absoluta el impacto que la no renovación de estos contratos tendrá en Xylazel, si bien el hecho de que los productos propios de la compañía para la protección de la madera han representado ya en el primer trimestre de 2005 el 70% de las ventas totales de la compañía, permite pensar que dicha no renovación no tendrá por sí misma un impacto significativo en Xylazel.

En los próximos tres años, Xylazel no prevé inversiones significativas diferentes de aquéllas inherentes a la reposición de maquinarias, equipos informáticos, etc. La inversión prevista no es superior a los 300.000 euros cada año.

No existen inversiones significativas previstas para los próximos ejercicios.

GENÓMICA

Las perspectivas de negocio de GENÓMICA están fundamentadas por una parte en el diagnóstico molecular, y principalmente en las aplicaciones clínicas del mismo. Para ello se ha licenciado de la compañía alemana Clondiag el sistema de detección de hibridación basado en arrays de baja densidad denominado AT(Array en Tubo) que permite aplicar a un mayor número de diagnósticos la tecnología de GENÓMICA, con la marca CLINICAL ARRAYS.

La red de distribuidores europeos que GENÓMICA espera completar en los próximos meses, permitirá una mayor penetración en los mercados de Francia, Alemania, Austria y Suiza. Las principales aplicaciones de CLINICAL ARRAYS serán Enfermedades Infecciosas, Marcadores Genéticos de Enfermedad y Marcadores Predictivos de Tratamiento del Cáncer.

Utilizando, asimismo, plataformas tecnológicas de genómica y proteómica, Genómica pone a disposición de otras compañías del Grupo Zeltia medios para la detección de actividades terapéuticas en las muestras de origen marino que han sido el origen de los fármacos anticáncer desarrollados por Pharma Mar y de los fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas investigados por NeuroPharma, aplicándose en el caso de GENÓMICA a la investigación para el tratamiento de la Obesidad, Diabetes Resistente a la Insulina y Arteriosclerosis.

Al mismo tiempo y dentro de la actividad de transferencia tecnología se van a instalar laboratorios de huella genética para aplicaciones en las áreas forense y criminalística, en distintos en diferentes países (en la República de Panamá y en República Dominicana, Ghana y República de Ecuador, entre otros).

En los próximos tres años, Genómica prevé inversiones anuales de 325.000 euros en renovación de equipos informáticos y maquinaria, mientras que en la inversión prevista en I+D es de 1.400.000 € anuales, que en 2006 y 2007 se financiarán con los ingresos provenientes de sus ventas.



VII.2.2 Política de distribución de resultados

En los últimos años la política de remuneración al accionista ha sido uniforme y se ha tenido en cuenta el tratamiento fiscal de la misma, adoptando el sistema más favorable para el accionista. En este sentido, en los últimos años se ha optado por la devolución de prima de emisión. Este pago no lleva retención en la fuente. El importe obtenido con la distribución de prima de emisión o participaciones, minorará, hasta su anulación, el valor de adquisición de las acciones o participaciones afectadas, y el exceso que pudiera resultar tributará como rendimiento del capital mobiliario (artículo 23.a.5 del texto refundido de la Ley del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, aprobado por el Real Decreto Legislativo 3/2004, de 5 de marzo).

La Junta General de Accionistas de Zeltia celebrada el 23 de mayo de 2002 acordó el pago de 0,01 € por acción (un céntimo de euro) con cargo a la reserva de prima de emisión para cada una de las acciones en circulación. Igual acuerdo alcanzaron la Junta General de Accionistas celebrada el 23 de junio de 2003 y la celebrada el 29 de junio de 2004.

De cualquier forma, la política de remuneración al accionista vendrá condicionada por las necesidades de tesorería que las inversiones (especialmente las inversiones en I+D) requieran y por los flujos de caja generados por las empresas del Grupo Zeltia.

Información acerca de la Junta General de Accionistas convocada el 26 y 27 de junio de 2005

Con fecha 26 de mayo de 2005 el Consejo de Administración de Zeltia ha acordado convocar Junta General Ordinaria de Accionistas, que tendrá lugar en el Instituto Ferial de Vigo (IFEVI), el día 27 de junio de 2005, en segunda convocatoria, por no ser previsible que se reúna el quórum necesario para celebrarla en primera convocatoria, que se fija para el día 26 de junio de 2005. El Orden del Día previsto en la convocatoria comprende los siguientes puntos, que se recogen de forma resumida:

Primero.- Aprobación, en su caso, de las Cuentas Anuales e Informe de Gestión de Zeltia y su Grupo correspondientes al ejercicio 2004, de la propuesta de aplicación de resultados, y de la gestión del Consejo.

Segundo.- Reelección o en su caso nombramiento de Consejeros.

Tercero.- Reelección o en su caso nombramiento de Auditores.

Cuarto.- Propuesta de pago de un céntimo de euro (0,01 €) por acción con cargo a la Reserva de la Prima de Emisión de acciones.

Quinto.- Aumento del capital social con cargo a la Reserva de Prima de Emisión. Se propone que esta ampliación de capital liberada se realice en la proporción de una nueva acción por cada cincuenta antiguas.

Sexto.- Aplicación de un nuevo Plan de Entrega Gratuita de acciones y/o opciones sobre acciones para el ejercicio 2006 destinado a directivos y empleados del Grupo.

Séptimo.- Autorización al Consejo de Administración para la adquisición de acciones propias.

Octavo.- Autorización al Consejo de Administración para la interpretación, subsanación, complemento, ejecución y desarrollo de los acuerdos que se adopten por la Junta, así como para sustituir las facultades que de ella reciba.



Con respecto al punto Cuarto, debe aclararse que la propuesta de acuerdo consiste en abonar un céntimo de euro a cada una de las acciones en circulación en el momento en que el Presidente del Consejo de Administración de la Sociedad determine la fecha en que se haga efectivo dicho abono, que deberá efectuarse no más tarde del 31 de julio de 2005.

Por otro lado, en el punto Quinto del Orden del Día se contempla aumentar capital social de la Sociedad con cargo a la Reserva de Prima de Emisión. El importe de dicho aumento será del 2% del capital suscrito en el momento de iniciarse el periodo de asignación correspondiente a la operación de ampliación de capital. Los accionistas dispondrán, por tanto, de un derecho de asignación gratuita de nuevas acciones en la proporción de una acción nueva por cada cincuenta acciones antiguas que posean. A estos efectos, tendrán la consideración de accionistas aquellas personas físicas o jurídicas que, al final del día inmediatamente anterior a la fecha de inicio de asignación gratuita, aparezcan como titulares de acciones de la Sociedad en los registros contables de las entidades adheridas a la Sociedad de Gestión de los Sistemas de Registro, Compensación y Liquidación de Valores, S.A. Unipersonal (Iberclear). El Consejo de Administración deberá ejecutar el acuerdo de la Junta en el plazo de un año desde su adopción.

VII.2.3 Financiación

Para el nivel de actividad actual, la Sociedad prevé que sus recursos actuales y los de sus filiales, junto con los rendimientos derivados de sus inversiones, los ingresos esperados de Yondelis hasta finalizar 2006, los procedente de ayudas oficiales al I+D, y los flujos de caja procedentes de las actividades de Xylazel y Zelnova, serán suficientes para sufragar sus operaciones hoy en día previstas (principalmente las relativas a Pharma Mar y en menor medida a NeuroPharma, puesto que ésta no descarta realizar una nueva ampliación de capital entre sus accionistas durante el ejercicio 2006) hasta finales de 2006, año en el que se espera obtener la autorización de comercialización para Yondelis en la indicación de sarcoma de tejidos blandos, si bien no existe la seguridad de que la referida autorización se consiga. No obstante, existe la posibilidad de que se estudien fórmulas de financiación adicionales para los próximos ejercicios.

Por otro lado, el Grupo Zeltia tiene margen para su apalancamiento, con activos que podrían respaldar la obtención de financiación en el mercado del préstamo.

Otra fuente de financiación son las ayudas oficiales en forma o bien de subvención o bien de anticipo reembolsable. El Grupo Zeltia ha financiado aproximadamente un 7% de su I+D con esta financiación. En concreto, Pharma Mar ha obtenido del Ministerio de Educación y Ciencia, dentro de la acción Profarma, la calificación de EXCELENTE, por su nivel y tipo de investigación, lo que asegura el acceso a este tipo de financiación.

VII.2.4 Amortización

El Grupo Zeltia y la Sociedad han venido aplicando hasta la fecha los criterios de amortización según los Principios Contables vigentes en la legislación española. Esto es: los **gastos de establecimiento** se amortizan por el método lineal sobre un periodo de 5 años; las **aplicaciones informáticas** se amortizan linealmente en el periodo de cinco años en que está prevista su utilización; las **inmovilizaciones materiales** siguen a su vez el método lineal, durante los años de vida útil estimados; para las **inmovilizaciones inmateriales** se calcula la amortización siguiendo, igualmente, un método lineal; las marcas, en concreto, se amortizan a cinco años; en cuanto a los proyectos de **investigación y desarrollo** que resultan activados, permanecerán en el activo hasta la finalización del proyecto. Si el proyecto finaliza con éxito, la amortización se extenderá durante el periodo en el cual genere ingresos,



sin superar el plazo de cinco años. Si el mencionado proyecto no se pudiera considerar éxito, entonces en ese momento deberá registrarse en la cuenta de Gastos. Respecto a la amortización del **Fondo de Comercio de Consolidación**, en concreto los originados por incremento de participación en la filial Pharma Mar, (a 31 de diciembre de 2003 constituyen el 99% del total del Fondo de Comercio del Grupo Consolidado), se amortizan durante un período de 10 años, al entender que es más coherente con este tipo de empresa dedicada a I+D, que hasta la fecha no produce beneficios mantenibles ni los producirá en tanto alguno de sus fármacos en fase de desarrollo no llegue al mercado. La obtención de ingresos para la sociedad matriz derivados de esta inversión se contempla a largo plazo, por lo que, si se pretende ajustar la amortización del Fondo de Comercio de Consolidación a la obtención de ingresos para la matriz, resulta indicado el ampliar el plazo de amortización del mismo.

A partir del 1 de enero de 2005, con la entrada en vigor de las nuevas Normas Internacionales de Información Financiera, (NIIF) en lo que respecta a la Información Consolidada, se van a producir los siguientes cambios en materia de amortizaciones: los **gastos de establecimiento** y ampliación de capital, al no ser activables bajo las NIIF, no serán amortizados; las **aplicaciones informáticas** se amortizan linealmente en el periodo en que está prevista su utilización (que en el Grupo Consolidado es de 5 años mayoritariamente); las **inmovilizaciones materiales**, se amortizan siguiendo el método lineal, durante los años de vida útil estimados; para las **inmovilizaciones inmateriales** se calcula la amortización siguiendo, igualmente, un método lineal; las marcas en concreto no se amortizan, sino que se someten anualmente a un test de deterioro. En cuanto a los **proyectos de investigación y desarrollo**, solamente serán considerados un activo después de que la Sociedad haya obtenido una aprobación de las autoridades regulatorias. A partir de ese momento los gastos de I+D que se activen podrán ser amortizados en el periodo en el cual el proyecto en cuestión genere beneficios. El **Fondo de Comercio de Consolidación** no se amortiza; también se somete anualmente a un test de deterioro.

VII.2.5 Plan de inversiones para los próximos años

Zeltia quiere centrar su esfuerzo inversor de forma directa en sus compañías del sector biofarmacéutico, especialmente en Pharma Mar que, como consecuencia de lo avanzado del desarrollo de sus compuestos, es quien más necesidades de recursos financieros tiene. La inversión en I+D que realiza Pharma Mar está dirigida a la obtención de fármacos antitumorales de origen marino, y actualmente tiene 5 compuestos de dicho origen en ensayos clínicos, es decir, en humanos. Zeltia quiere seguir dotándola de los fondos suficientes para que mantenga sus niveles de inversión en los procesos de desarrollo de fármacos antitumorales hasta la finalización de sus ensayos clínicos, y la eventual autorización para su comercialización. La actividad de investigación que realiza NeuroPharma se centra en el desarrollo de fármacos para el control de enfermedades neurodegenerativas, en concreto de la enfermedad de Alzheimer. Por lo que respecta a inversiones en activos materiales, los laboratorios e instalaciones de Pharma Mar y también de NeuroPharma son muy recientes: se instalaron entre los años 2002 y 2003. Por tanto, las inversiones que se puedan requerir en activos materiales serán mínimas, únicamente para renovaciones o actualizaciones de equipos.

La Sociedad, a través de sus participadas Zelnova y Xylazel, busca proyectos de inversión que potencien el crecimiento y diversifiquen las actividades de las mismas, ya se trate de adquisiciones de nuevas marcas, lanzamientos de productos propios o de salida a otros mercados. Para la financiación de estos lanzamientos o adquisiciones, estas filiales cuentan con recursos propios y con una amplia capacidad de endeudamiento. Tanto Zelnova como Xylazel realizaron renovaciones en sus equipos, adquisiciones de nuevas líneas de producción, ampliaciones en los almacenes y puesta al día de su maquinaria en el pasado reciente.



Zeltia, no tiene previsto realizar ninguna inversión ni en activos materiales ni inmateriales o financieros distintas de las que hagan sus filiales.

De esta manera las inversiones previstas para el Grupo Zeltia se pueden resumir en la tabla siguiente:

<u>Miles de euros</u>	<u>Año 2005</u>	<u>Año 2006</u>
I+D	47.900	47.500
Inmovilizado Material	2.801	2.094
Total	50.701	49.594

Las inversiones realizadas durante el primer trimestre de 2005 han sido las siguientes:

<u>Miles de euros</u>	<u>Pharma Mar</u>	<u>NeuroPharma</u>	<u>Genómica</u>	<u>Xylazel</u>	<u>Zelnova</u>
Inversiones	7.617	1.241	375	16	65



Madrid, 20 de junio de 2005

Zeltia, S.A.
P.P.

José María Fernández Sousa-Faro
Presidente del Consejo de Administración

ANEXO I

**CUENTAS ANUALES INDIVIDUALES Y CONSOLIDADAS DE ZELTIA, S.A.
CORRESPONDIENTES AL EJERCICIO 2004**