

Madrid, 23 de julio de 2004

## COMUNICACIÓN DE HECHO RELEVANTE

ZELTIA, S.A., de conformidad con lo establecido en el artículo 82 de la Ley 24/1988, de 28 de julio, del Mercado de Valores, y en cumplimiento de la Orden Ministerial de 22 de diciembre de 1999, por la se creó un segmento especial de negociación en las Bolsas de Valores, denominado “Nuevo Mercado”, recogiendo la obligación de las sociedades admitidas en dicho segmento de informar al menos una vez al año de manera específica, sobre la marcha y evolución del negocio, así como de las perspectivas del mismo, procede por medio del presente escrito a comunicar el siguiente

## HECHO RELEVANTE

### INFORME DE NUEVO MERCADO EVOLUCION RECIENTE Y PERSPECTIVAS DEL EMISOR

#### EVOLUCION RECIENTE

El resumen de las principales cifras del Grupo en los últimos doce meses son las siguientes:

<i>(Miles de euros)</i>	<b>Junio 2004</b>	<b>Diciembre 2003</b>	<b>Junio 2003</b>
Cifra Neta de Negocios	42.799	73.881	40.206
Resultado neto de explotación	(653)	(23.064)	(2.793)
Beneficio Neto	2.513	2.854	24.970
Inversiones en I+D	19.526		26.104
Total Activo Neto	442.114	431.342	460.783
Total Fondos Propios	319.072	316.305	339.356

Por sectores de actividad

<i>(Miles de euros)</i>	<b>Sector</b>	<b>Sector</b>	<b>Corporación</b>	
<b>Diciembre 2003</b>	<b>Químico</b>	<b>Biofarmacéutico</b>	<b>y Ajustes</b>	<b>TOTAL</b>
Cifra Neta de Negocios	68.030	3.291	2.560	73.881
Resultado neto de explotación	15.893	(29.722)	(9.235)	(23.064)
Beneficio Neto	9.544	(22.162)	15.472	2.854

<i>(Miles de euros)</i>	<b>Sector</b>	<b>Sector</b>	<b>Corporación</b>	
-------------------------	---------------	---------------	--------------------	--

<b>Junio 2004</b>	<b>Químico</b>	<b>Biofarmacéutico</b>	<b>y Ajustes</b>	<b>TOTAL</b>
Cifra Neta de Negocios	40.337	1.864	598	42.799
Resultado neto de explotación	10.280	(6.331)	(4.601)	(653)
Beneficio Neto	7.822	(3.538)	(1.771)	2.513

## **FILIALES DEL SECTOR QUIMICO**

Por lo que se refiere a las compañías del Grupo incluidas en el sector de la Química de gran Consumo la evolución de sus negocios en este último periodo ha sido la siguiente:

### **Zelnova, S.A.:**

Por lo que respecta la año 2003, Zelnova adquirió en el mes de febrero todas las marcas de limpieza para el hogar que tenía la empresa Thomil en el mercado de gran consumo. Las principales marcas son Hechicera y Bonacera, 24% del mercado nacional de ceras, Baldosín, líder del mercado de Blanqueajuntas y Briflor, limpia suelos para el hogar.

Esta adquisición hizo que en 2003 las ventas netas totales se incrementaran un 31,6% con respecto al ejercicio anterior, hasta alcanzar los 43,7 millones de euros (33,2 en 2002).

Como consecuencia de la misma operación de adquisición, se produjeron incrementos en la amortización del inmovilizado, + 0,7 millones de euros en amortización de las marcas, e incrementos en gastos financieros, +0,3 millones por el incremento del endeudamiento bancario para financiar la compra y el circulante necesario para los nuevos productos.

Las ventas en mercado nacional (40,4 millones de euros), representaron en 2003 el 92% del total y se incrementan un 41% con respecto a 2002, pasando de 28,7 millones a los 40,4 mencionados. Este incremento de 11,7 millones en el mercado nacional se distribuye de la siguiente forma: 7,3 millones corresponden a los diez meses de ventas de las nuevas marcas de limpieza incorporadas y el resto a un aumento en las ventas de marcas de distribución de los productos tradicionales de Zelnova (ambientadores e insecticidas de uso doméstico)

El resultado de explotación aumentó en 2003 un 32% respecto al ejercicio anterior, pasa de 6,5 a 8,6 millones de euros y el Beneficio antes de impuestos un 24% ,pasa de 6,3 a 7,8 millones de euros.

En los seis meses transcurridos de 2004, las variaciones más significativas de las partidas del balance y la cuenta de resultados en relación con el mismo período del año anterior continúan marcadas por la mencionada adquisición de las marcas de limpieza que tenía la empresa Thomil en el mercado de gran consumo (Hechicera, Bonacera, Baldosín y Briflor. Hay que tener en cuenta que la operación se produjo en el mes de febrero de 2003, de forma que en junio del mismo año sólo se recogían cuatro meses de ventas de las marcas incorporadas.

Así, las ventas netas totales se han incrementado un 10,8% hasta alcanzar los 26,7 millones de euros (24,1 en 2003). Este buen comportamiento se debe sobre todo al mercado nacional (+2,6 millones de euros al pasar de 20,9 millones en 2003 a 23,5 en 2004 lo que supone un incremento del 12%).

Como consecuencia de todo ello el resultado de las actividades ordinarias aumenta un 9% respecto al ejercicio anterior (pasa de 5,4 a 5,9 millones de euros).

En enero de 2004 la Sociedad ha vendido 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.

Como consecuencia de todo lo expuesto, el Beneficio antes de impuestos se incrementa en 2,4 millones de euros (+46%) al pasar de 5,2 a 7,6 millones de euros y el Resultado del ejercicio aumenta en 1,9 millones de euros (+56%) al pasar de 3,4 a 5,3 millones de euros.

Según los datos Nielsen septiembre-octubre de 2003, Zelnova tiene una cuota de participación del 21,2% en el mercado de insecticidas español (43.0% 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 líder 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 líder en aparatos eléctricos líquidos, con el sistema Kill-Paff; y en aerosoles para el hogar y plantas, con las marcas Casa Jardín y ZZ Paff, y en polvos e insecticidas con la marca ZZ y en insecticidas líquidos con la marca Bio kill.

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

## **Xylazel**

El sector pinturas en el año 2003, consiguió un crecimiento de buen nivel en las pinturas industriales (se estima un 5,5%). Sin embargo, en el segmento de decoración profesional y bricolaje el crecimiento habría sido solamente del 2,9%.

A pesar de ello, los negocios de Xylazel alcanzaron un crecimiento del 7% en su cifra de facturación, con una evolución homogénea en sus diferentes líneas de productos. La cifra neta de negocio alcanzó los 24,3 millones de euros (en 2002 habían sido 22,7 millones de euros).

Durante el año 2003 Xylazel lanzó nuevos productos bajo la marca XYLAZEL:

- Línea de pinturas base agua de alta decoración.
- Línea de barnices base agua y disolventes, que incorporan las últimas novedades en resinas, que equipan a los productos de una mayor resistencia y duración.
- Línea profesional de protectores de madera con materias primas más favorables al medio ambiente y de mayor seguridad para el aplicador.

En el primer semestre de 2004 se han superado los objetivos previstos para el primer semestre con un crecimiento de la cifra neta de negocio de un 7,6% sobre el mismo período de 2003. La cifra neta de negocio alcanzó los 13,66 millones de euros mientras que en el mismo período de 2003 fue de 12,70 millones.

A estos buenos resultados han contribuido los lanzamientos de nuevos productos marca Xylazel, que incorporan los avances técnicos para lograr una mayor eficacia en la protección de la madera y se adaptan a las nuevas normativas medioambientales europeas.

El Beneficio de Explotación supone el 34'6% de las Ventas Netas, alcanzando el objetivo previsto, con un pequeño crecimiento sobre el año pasado. Esto es debido a que las inversiones en publicidad y promoción han sido muy superiores a las de 2003, pasando de 5'9% al 9% de las ventas netas.

Como consecuencia el Resultado Neto de este primer semestre de 2004 es de 2,6 millones de euros frente a respecto a 2003 lo que significa un crecimiento de un 2'3%

## **FILIALES DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO**

### **PharmaMar**

Presentamos una actualización de la situación de los compuestos de PharmaMar en desarrollo clínico:

#### **Yondelis™**

El pasado año 2003, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP), organismo dependiente de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), emitió su opinión, recomendando no conceder autorización para la comercialización de Yondelis para la indicación de sarcoma de tejidos blandos en Europa. Basándose en la opinión de los mayores expertos en sarcoma del mundo científico, PharmaMar permanece plenamente comprometida con Yondelis, no sólo para la indicación de sarcoma de tejidos blandos, si no también en el resto de las indicaciones en las que está trabajando (ovario, endometrio, pulmón, mama....) en el convencimiento de que es un agente de amplio espectro. En este sentido, la decisión del CPMP no va a tener ningún efecto en el programa de desarrollo de Yondelis. Además la Comisión Europea designó a Yondelis Medicamento Huérfano para el tratamiento de cáncer de ovario después de que el Comité para Medicamentos Huérfanos (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) emitiera su opinión favorable.

En el primer semestre de 2004 se han producido los siguientes hechos:

En el Congreso AACR (American Association for Cancer Research) celebrado en Orlando en el mes de marzo, que es un congreso eminentemente preclínico, se presentaron datos sobre el mecanismo de acción de Yondelis así como un estudio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España (CNIO) en el que se muestra falta de resistencia cruzada completa entre doxorubicina y Yondelis, junto con otros datos preclínicos.

En el Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) celebrado en Nueva Orleans el pasado mes de junio, se presentaron por parte del Dr. Brian Samuels del Lutheran General Hospital de Chicago, los resultados provisionales del estudio “ Estudio randomizado de fase II sobre trabectedin (ET-743), administrado en dos regímenes posológicos diferentes en pacientes con leiomiomas (LMS) i liposarcomas (LPS) resistentes a la quimioterapia convencional con doxorubicina e ifosfamida”. Este ensayo multicéntrico que ha reclutado 90 pacientes evaluables en 30 centros de Estados Unidos y Europa, se lleva a cabo en dos grupos de pacientes (Brazo A y Brazo B) a los que se trata con trabectedin (ET-743/Yondelis) con diferentes esquemas de infusión: Grupo A, infusión intravenosa de 0,58 mg/m<sup>2</sup> tres horas administrada semanalmente durante tres semanas consecutivas y Grupo B, infusión intravenosa de 1,5 mg/ m<sup>2</sup> 24 horas cada tres semanas. En el grupo B se han obtenido un 12% de respuestas parciales y la estabilización de la enfermedad alcanza el 40% de los pacientes tratados.

En el mismo Congreso se presentaron datos sobre los resultados provisionales del “Estudio de fase II de trabectedin (ET-743) semanal en el carcinoma de ovario de segunda/tercera línea”. De los 37 pacientes evaluables sensibles a los platinos (con recaída) un 22% presentaron respuesta parcial o completa al tratamiento.

Igualmente se presentaron los resultados preliminares del “ Estudio de fase II de trabectedin (ET-743)/Yondelis como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de endometrio persistente o recidivante”. Según éstos, Yondelis administrado en monoterapia y en

infusión de tres horas cada tres semanas, es un agente razonablemente bien tolerado con actividad en carcinoma de endometrio, un tumor para el cual no se ha aprobado ningún tratamiento estándar hasta la fecha.

Avanzan satisfactoriamente todos los ensayos fase I de Yondelis en combinación con otros agentes quimioterápicos que se comercializan actualmente.

Hasta este momento se han tratado con Yondelis un total de 2.600 pacientes, incluyendo los de uso compasivo nominativo.

**Aplidin:**

En el año 2003 Aplidin fue designado “medicamento huérfano” para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica por el Comité para Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea del Medicamento.

En el primer trimestre de 2004 se han iniciado ensayos de fase I en leucemias y tumores sólidos pediátricos con Aplidin, basándose en los prometedores resultados obtenidos en estudios de fase I en adultos en tumores sólidos avanzados y linfomas no hodgkinianos, así como en los datos preclínicos que apoyan su potencial para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. En los ensayos preclínicos, Aplidin presentó una selectividad tres a diez veces mayor por las células de leucemia y linfoma que por las células hematopoyéticas normales.

En el Congreso de “Multiple Myeloma Research Foundation” celebrado en Turín el pasado mes de abril, se presentaron datos de la actividad en estudios “in vitro” de Aplidin, frente a células tumorales de Mieloma Múltiple primario(MM) recién aisladas de pacientes. Estos hallazgos proporcionan la base para la realización de ensayos clínicos con Aplidin en MM.

La FDA (US Food and Drug Administration) otorgó en el mes de junio el IND (Solicitud de Nuevo fármaco en investigación) para ensayos clínicos de Aplidin. Este IND permitirá el comienzo de los estudios clínicos de fase II en Estados Unidos. Los ensayos clínicos en fase I se han desarrollado en Europa y Canadá. El IND ha sido concedido tras satisfacer los criterios de la FDA en relación con los datos preclínicos, química, producción y datos de seguridad en los estudios clínicos completados y los que están en curso.

En el mismo mes, la FDA (US Food and Drug Administration) concedió a Aplidin el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La LLA, es una enfermedad maligna de la médula ósea. Es la causa principal de muerte por cáncer en personas de menos e 35 años

**Kahalalido F:**

En el pasado año 2003, en fase I Kahalalido F confirmó que la dosis recomendada presenta una tolerabilidad muy buena con una toxicidad predecible y manejable. Obtuvo de las Autoridades Sanitarias competentes la aprobación para iniciar la fase II de desarrollo clínico, dando comienzo los estudios en fase II para carcinoma hepático.

Ya en 2004 en el Congreso de la AACR, se presentó un poster que indica que Kahalalido-F parece promover rápidamente la muerte celular de líneas de hepatoma mediante necrosis, junto con otro poster demostrando el novedoso mecanismo de acción de este compuesto.

En el Congreso de ASCO, celebrado en Nueva Orleans, se presentaron los resultados obtenidos en el estudio “ Estudio de fase I y farmacocinético de Kahalalido F administrado por vía intravenosa durante una hora, durante 5 días consecutivos cada tres semanas en pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico refractario a los andrógenos”. La conclusión del

estudio en el que se incluyeron 32 pacientes con diversas metástasis, habían sido previamente tratados con hormonoterapia, radioterapia y/o cirugía, es que Kahalalido F puede administrarse con seguridad como infusión intravenosa. La realización de futuros estudios en el cáncer de próstata avanzado resistente a hormonas está justificada.

En los primeros días del mes de julio, se han abierto nuevos ensayos con Kahalalido F (KF) en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y melanoma ambos son estudios multicéntricos. En el caso de CPNM para pacientes que han sufrido una recaída o cuya enfermedad ha progresado después de la quimioterapia de primera línea. En el caso de melanoma no existe un tratamiento estándar, motivo por el cual hay necesidad urgente de nuevas terapias que traten el melanoma metastásico. Se administrará KF en una dosis semanal de 0,65 mg/m<sup>2</sup> en infusión de una hora. Estos nuevos ensayos se llevarán a cabo en doce hospitales europeos.

ES-285:

En 2003 ES-285 fue el cuarto compuesto de la cartera de productos de PharmaMar que entró en fase I de desarrollo clínico. En estudios preclínicos “in vivo” e “in vitro”, había mostrado actividad selectiva en diversos tipos de tumores humanos: hígado, próstata, mama y riñón así como melanoma.

En los primeros meses de 2004 se ha continuado con el reclutamiento de pacientes a un ritmo más que aceptable. Ya en el segundo trimestre se había cubierto prácticamente el 75% del número total pacientes presupuestado para el año 2004. Los estudios se están desarrollando en ocho centros europeos, evaluando el esquema de infusión en pacientes con tumores sólidos. Hasta el momento presente no se ha detectado en ellos ninguna toxicidad limitante.

## **Neuropharma**

NeuroPharma, S.A., Sociedad Unipersonal (en lo sucesivo, “NeuroPharma”) es una compañía bio-farmacéutica participada en un 100% por Zeltia, S.A. a la fecha del presente informe y centrada en la investigación y desarrollo de fármacos 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.

NeuroPharma fue constituida el 17 de mayo de 2000 con la idea de explotar en un área terapéutica distinta del cáncer la enorme librería de compuestos marinos que tiene PharmaMar. La experiencia de la compañía hermana llevó a pensar que existían muchas posibilidades de encontrar moléculas novedosas para tratamientos en enfermedades pertenecientes a otros campos. Por otro lado, el sistema nervioso, y especialmente el campo de la neurodegeneración, ofrece un mercado en expansión, poco explotado, con terapias no muy eficaces y muy interesante tanto desde el punto de vista económico como ético.

Durante el año 2000 la empresa establece los primeros contratos de investigación con grupos externos y consigue las primeras licencias de patentes, tanto de moléculas como de herramientas de alto valor añadido, que sirven para poder aplicar de una forma u otra la colección de muestras marinas. En 2001 y 2002, se contrata el primer personal y se adecuan las instalaciones en las que están actualmente.

NeuroPharma desea posicionarse como empresa de referencia dentro del sector de las enfermedades del Sistema Nervioso, y en especial dentro de las enfermedades neurodegenerativas. 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 .

La enfermedad de Alzheimer es, por tanto, un proceso neurodegenerativo de etiología desconocida para la que no existe actualmente tratamiento eficaz alguno. Los marcadores histológicos característicos de esta patología son las mencionadas placas seniles y ovillos neurofibrilares, constituidos por dos proteínas aberrantemente procesadas: el péptido  $\beta$ -amiloide agregado y la proteína tau hiperfosforilada, respectivamente. NeuroPharma desarrolla 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  $\beta$ -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 (glicógeno sintetasa 3 beta) y AchE (acetilcolinesterasa).

Neuropharma ha presentado resultados pre-clínicos de dos inhibidores selectivos de GSK3 $\beta$  en la 9ª Conferencia Internacional de la enfermedad de Alzheimer, que ha tenido lugar en Filadelfia del 17 al 22 de Julio del 2004. La primera de las comunicaciones resume los resultados del *“Estudio para la validación del ratón transgénico condicional Tet/GSK3 $\beta$  como modelo único en el estudio del papel de GSK3 $\beta$  en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías.”* Estos resultados concluyen que dicho modelo es una herramienta valiosa y eficaz para ensayar el potencial terapéutico de inhibidores selectivos de GSK3 $\beta$  en dichas patologías.

La segunda de las comunicaciones recoge los resultados obtenidos en el *“Estudio diseñado para ensayar el potencial terapéutico de dos inhibidores selectivos (NP01139 y NP031112), utilizando el ratón transgénico condicional de sobreexpresión de GSK3 $\beta$  como modelo animal.”* El ratón doble transgénico Tet/GSK3 $\beta$  fué tratado por vía oral con los compuestos de NeuroPharma NP01139 y NP031112 . Después de tres semanas de tratamiento, la mejora en la capacidad de aprendizaje de dichos animales se evaluó utilizando el test del laberinto acuático de Morris, llevando a cabo, posteriormente, la determinación de diferentes parámetros mediante el análisis bioquímico e inmunohistoquímico de muestras de cerebro. Los resultados de este estudio han mostrado que el tratamiento prolongado por vía oral de los ratones Tet/GSK3 $\beta$  con ambos compuestos induce una mejora cognitiva acompañada de una disminución dependiente de dosis de la hiperfosforilación de la proteína tau en el hipocampo, zona del cerebro donde el transgen se encuentra sobre-expresado.

## **PERSPECTIVAS DEL EMISOR: Inversiones y Financiación**

Zeltia desarrolla su actividad a través de empresas filiales dentro del sector farmacéutico y de química de gran consumo principalmente. Su principal actividad y objetivo es la gestión de las empresas de su Grupo, incluyendo la dotación a las mismas de recursos financieros. La financiación de las actividades llevadas a cabo por las compañías del Grupo del sector biofarmacéutico se estima asegurada para los próximos ejercicios con los recursos que actualmente tiene el Grupo derivados de los flujos provenientes de las filiales químicas y de la

venta por parte de la Sociedad de activos no estratégicos, además de los ingresos que se esperan procedentes del acuerdo de licencia firmado entre PharmaMar y Ortho Biotech (Johnson & Johnson) como consecuencia del cumplimiento de determinados hitos, así como de las futuras licencias sobre los nuevos compuestos en desarrollo o de otros compuestos en fases más tempranas de investigación. Con estos recursos y con los que se prevén obtener en forma de subvenciones y préstamos oficiales se estima alcanzar el año 2006, año en el que se proyecta obtener la autorización para que Pharma Mar lance su primer producto al mercado. Con los productos actualmente en desarrollo, el grado de avance de los mismos y los recursos de que dispone hoy el Grupo más los ingresos esperados, se estima que se alcanzará la mencionada fecha de lanzamiento. En relación a Neuropharma, se prevé dar entrada en su capital a socios externos que doten a esta compañía de financiación. Para posibilitar el cumplimiento de dicha estrategia, Zeltia, S.A. ha elaborado un plan de Negocio a tres años en el que se contempla la optimización de la caja y los demás recursos líquidos hoy disponibles, de forma que permitan dotar a la Compañía de los recursos financieros necesarios hasta 2006.

Por lo que respecta a las sociedades del sector química de gran consumo, Zeltia apoya la estrategia de desarrollo de las mismas, que se debe producir a través de lanzamientos de nuevos productos propios que amplíen sus carteras, adquisiciones de marcas a terceros de productos similares o complementarios que puedan resultar sinérgicos con los actuales y la apertura a mercados exteriores. Estas compañías filiales del sector química de gran consumo aportan sus cash-flows positivos al Grupo, a la vez que financian sus inversiones tanto en activos materiales como inmateriales, incorporaciones o lanzamientos de nuevas marcas.

## **FILIALES SECTOR QUÍMICO**

### **Xylazel**

Los objetivos estratégicos de Xylazel para los próximos años, se resumen en los siguientes puntos:

**1.-** Incremento de su posición de liderazgo en los productos protectores de madera con 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 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 PROTECCION INDUSTRIAL de la MADERA.

Intensificación de la comunicación publicitaria para informar al consumidor final (profesional y bricolaje) sobre los protectores de madera XYLAZEL.

**2.-** Incremento de la participación de mercado en los productos de acabado antioxidante y ampliación de la gama con productos complementarios para ofrecer al mercado todos los productos necesarios para el cuidado del metal:

Lanzamiento de nuevos acabados en la gama METAL CARE, con la marca HAMMERITE.

**3.-** Intensificación de la política de penetración en el mercado de masillas:

Lanzamiento de nuevas especialidades y nuevos y novedosos envases de la gama de MASILLAS, bajo el concepto “ready to use”, con la marca ALABASTINE.

**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.**

Xylazel está llevando 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 este contexto, la compañía ha llevado a cabo durante los meses de mayo y junio de 2004 una importante campaña publicitaria de su propia marca y productos que es emitida en los dos canales de televisión públicos españoles así como en dos canales privados.

## **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 estos 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.

**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 Compañía) 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.

## **FILIALES SECTOR BIOFARMACÉUTICO**

### **PharmaMar**

El objetivo de Pharma Mar consiste en llegar a ser una compañía farmacéutica integrada, especializada en productos de origen marino y concentrada en el área terapéutica del cáncer.

Su estrategia permanece invariable y se basa en los siguientes puntos:

- 1 Convertirse en una compañía farmacéutica integrada con desarrollo de su propia estructura de marketing y ventas en Europa. Concesión de licencias para el resto del mundo
- 2 Desarrollo clínico centrado en los principales tipos de tumores y además en aquellos tumores sin tratamiento médico satisfactorio que faciliten registro acelerado cuando sea posible.
- 3 Optimizar el Plan de Desarrollo Conjunto con Ortho Biotech, ampliando el número de estudios para el posicionamiento de Yondelis™
- 4 Asegurar el continuo flujo de productos procedentes de I+D.
- 5 Potenciar la experiencia en fabricación de la Compañía para producir principios activos de sus productos.
- 6 Fuerte cobertura de patentes.
- 7 Mantener la actividad de recogida de muestras marinas par descubrimiento de nuevas moléculas.

Actualmente Pharma Mar tiene 4 productos en desarrollo clínico: Yondelis™, Aplidin®, Kahalalido F y ES-285.

Las actividades de desarrollo clínico de Yondelis™, comenzaron en Mayo de 1996, con estudios fase I, estando actualmente el producto en fase II. Los estudios ahora en marcha son: estudios fase II en sarcoma, ovario, endometrio, mama, pulmón y próstata. 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 programa de desarrollo conjunto con Johnson&Johnson Pharmaceutical Research and Development a nivel internacional.

Con respecto a Aplidin®, se comenzaron los estudios clínicos fase I en Enero de 1999, pasando a la fase II en Octubre del 2003. Los estudios que actualmente están en marcha son una fase I pediátrico, tanto en tumores sólidos como hematológicos, y distintas fases II en cáncer colorectal, renal, melanoma, pulmón, páncreas, cabeza y cuello y vejiga. Asimismo, está previsto comenzar el desarrollo en tumores hematológicos (Mieloma Múltiple, Linfoma no Hodking de bajo y alto grado y Leucemia agudas del adulto). Con los resultados de eficacia que se obtengan de estos estudios en los próximos dos años, se podrá conocer 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. En las próximas fechas se van a iniciar dos estudios fase II, uno en pulmón y otro en melanoma.

Finalmente, y en relación a ES-285, se continuarán los estudios clínicos de Fase I, que permitirán conocer el esquema idóneo de administración del fármaco y comenzar el desarrollo de los estudios fase II.

Un nuevo compuesto, el PM-10450, se espera que comience el desarrollo clínico en un plazo estimado no superior a un año.

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.

El total de las inversiones que Pharma Mar tiene previsto realizar en los años 2004, 2005 y 2006 para los capítulos de Inmovilizado Inmaterial y Material es:

<i>Cifras en miles de euros</i>	<b>Año 2004</b>	<b>Año 2005</b>	<b>Año 2006</b>
Inmovilizado Inmaterial	37.100	38.000	34.800
Inmovilizado Material	1.000	1.000	1.000
<b>TOTAL</b>	<b>38.100</b>	<b>39.000</b>	<b>35.800</b>

La financiación a estas inversiones PharmaMar la espera recibir de su Compañía matriz quien, como se explica al comienzo de este punto, destina a la financiación de su filial los recursos con que actualmente cuenta, derivados de los flujos provenientes de las filiales químicas y de la venta por parte de la Sociedad de activos no estratégicos. Además PharmaMar espera recibir ingresos procedentes del acuerdo de licencia firmado entre PharmaMar y Ortho Biotech (Johnson & Johnson) como consecuencia del cumplimiento de determinados hitos en la evolución de su Plan de Desarrollo Conjunto para Yondelis. Por otro lado se espera obtener recursos de futuras licencias sobre los nuevos compuestos en desarrollo o de otros compuestos en fases más tempranas de investigación, además de subvenciones y préstamos oficiales.

### **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 Pharmamar 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-** Durante los próximos años la estructura de la compañía se irá completando. Se creará un departamento de desarrollo clínico, un área de patentes y propiedad intelectual, un departamento de desarrollo de negocio y un departamento de administración y finanzas. Las áreas actuales de desarrollo preclínico e I+D completarán su desarrollo tanto incorporando personal como creando subdirecciones específicas para la realización de las diferentes competencias que de ellas dependen.

Las inversiones previstas en 2004, 2005 y 2006 son las siguientes

<b>En miles de euros</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
Inversiones en I+D	7.148	11.209	14.081

Inversiones en activos fijos	852	450	475
<b>TOTAL</b>	<b>8.000</b>	<b>11.659</b>	<b>14.566</b>

En relación con ello, debe destacarse que la Junta General de Neuropharma ha decidido con fecha 21 de junio de 2004 ampliar su capital hasta un importe nominal máximo de 2.060.172 euros mediante la emisión y puesta en circulación de hasta un máximo de 2.060.172 acciones. De dichas nuevas acciones, hasta un máximo de 1.922.672 serán ofrecidas para su suscripción - mediante una oferta o colocación privada- a un grupo reducido de inversores, en número inferior a cincuenta (50), habiéndose designado a Banco BANIF, S.A. como Entidad Directora de la colocación privada. Un máximo de 137.500 nuevas acciones podrán ser suscritas por el Accionista Único, Zeltia, S.A. Está previsto ejecutar dicha ampliación en los primeros días del mes de agosto.

### **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 PharmaMar y de los fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas investigados por NeuroPharma, aplicándose en el caso de GENOMICA a la investigación para el tratamiento de la Obesidad, Diabetes Resistente a la Insulina y Arteriosclerosis.

Genómica ha firmado en estos días con el Ministerio Público de Panamá la ejecución de un Laboratorio “llave en mano” de huella genética. El Ministerio Público es la entidad encargada de coordinar todo lo relacionado con la defensa de los intereses de la sociedad, los menores, la familia y los temas de medicina legal.

En los años siguientes se prevé instalar laboratorios de huella genética para aplicaciones en las áreas forense y criminalística, en diferentes países: República Dominicana, Ghana y República de Ecuador entre otros.

### **Financiación:**

La financiación de las actividades de I+D llevadas a cabo por las compañías del Grupo está asegurada para los próximos ejercicios con los recursos que actualmente tiene el Grupo derivados de los flujos provenientes de las filiales químicas y de la venta por parte de la Sociedad de activos no estratégicos, además de los ingresos que se esperan procedentes del

acuerdo de licencia firmado entre PharmaMar y Ortho Biotech (Johnson & Johnson) como consecuencia del cumplimiento de determinados hitos, así como de las futuras licencias sobre los nuevos compuestos en desarrollo o de otros compuestos en fases más tempranas de investigación. Con estos recursos se alcanzará el año 2006, año en el que se proyecta obtener la autorización para que PharmaMar lance el primer producto al mercado.

Con los productos actualmente en desarrollo, el grado de avance de los mismos y los recursos de que dispone hoy el Grupo más los ingresos esperados, se estima que se alcanzará la mencionada fecha de lanzamiento.

Las compañías filiales del sector química de gran consumo aportan sus cash-flows positivos al Grupo, a la vez que financian sus inversiones tanto en activos materiales como inmateriales, incorporaciones o lanzamientos de nuevas marcas.

En la siguiente tabla se puede ver una proyección de los flujos de caja del grupo para 2004, 2005 y 2006, en la que se muestra cómo este flujo de fondos puede financiar las inversiones previstas.

Los cash flows operativos recogen el neto de los costes y gastos que se han comentado anteriormente (entre otros los de investigación y desarrollo), y los ingresos esperados en el periodo a que se hace referencia.

<i>millones de euros</i>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>
<b>Saldo neto inicial*</b>	<b>100</b>	<b>63,2</b>	<b>23,2</b>
Cash flow operativo de PharmaMar	-34,5	-33,5	-3,4
Cash flow operativo matriz y financieros netos	-6,2	-9,2	-9,6
Cancelación deuda a largo plazo	-3,4	-4,4	-4,7
Free cash flow de la división química	10	10	10
Inversiones	-1,5	-1,7	-1,9
Otro I+D filiales	-1,2	-1,2	-1,2
<b>Saldo neto final</b>	<b>63,2</b>	<b>23,2</b>	<b>12,4</b>

\* El saldo neto inicial recoge parte del importe de la venta del edificio de Alcarria, 7 (Coslada) que Zeltia enajenó en el mes de enero de 2004.