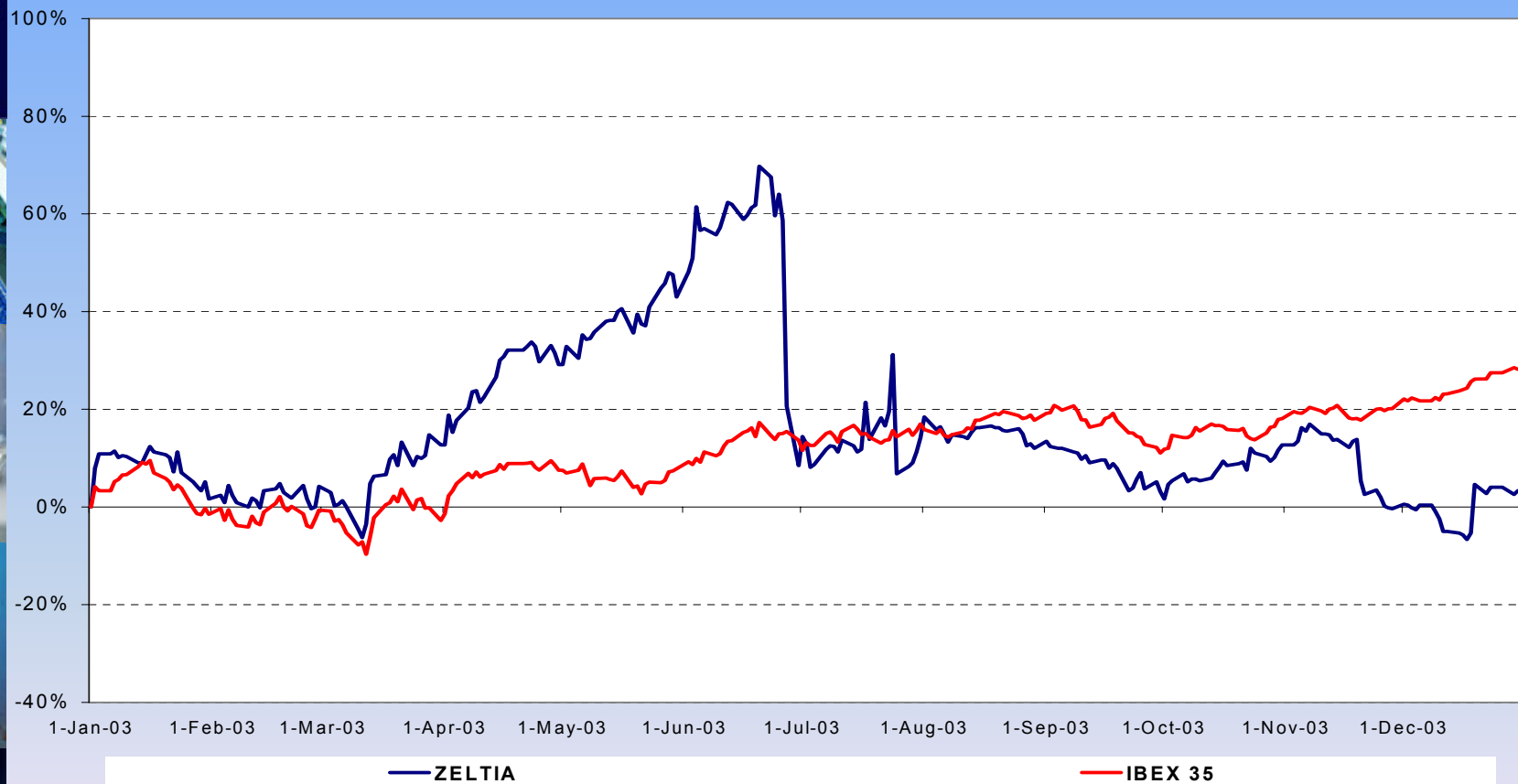




Zeltia

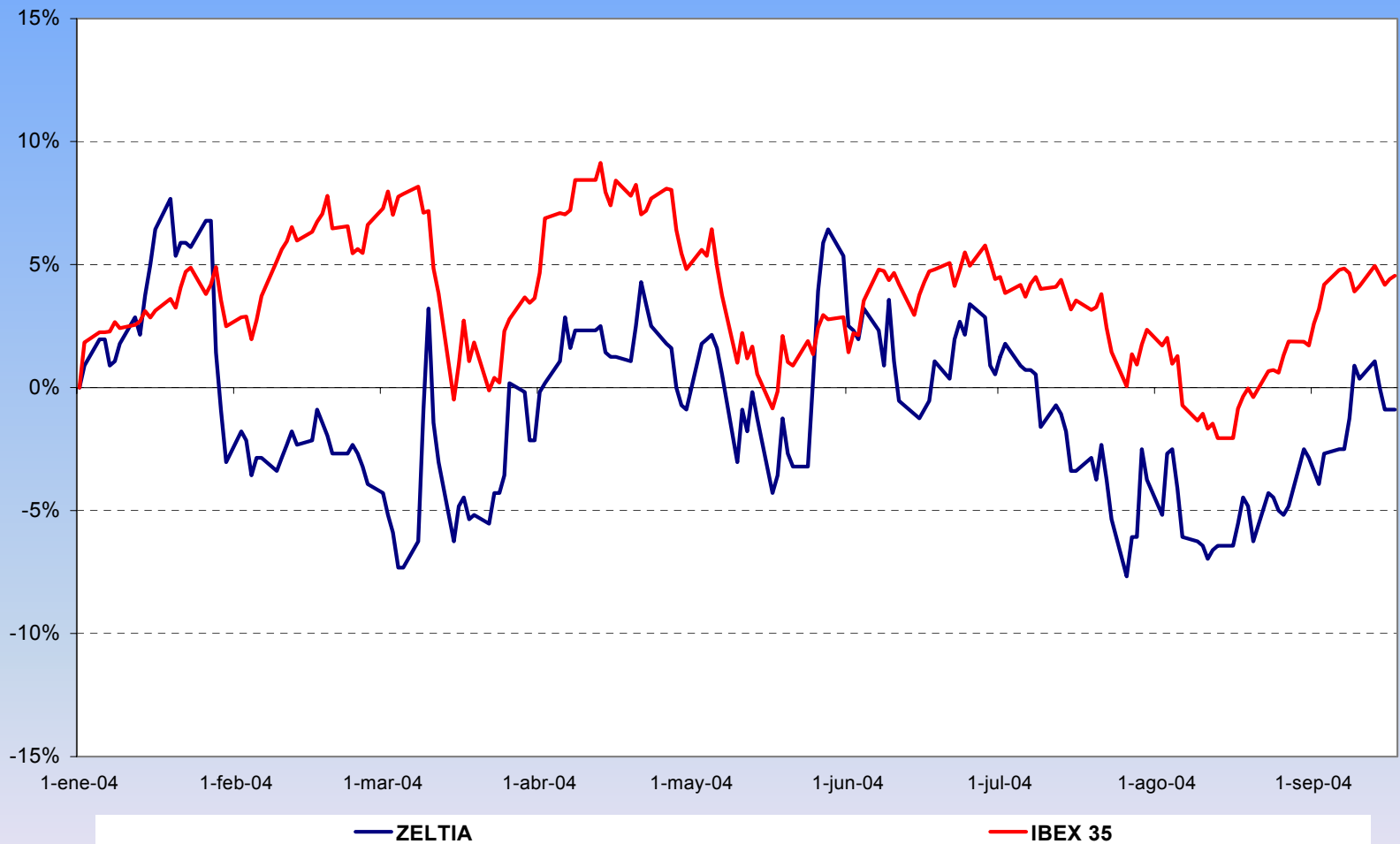
El Mar como Fuente de Fármacos

Evolución de la Cotización de Zeltia vs. IBEX 35 en 2003



Zeltia

Evolución de la Cotización de Zeltia vs. IBEX 35 en 2004



LOS 500 VALORES QUE MÁS HAN SUBIDO EN EE. UU., EUROPA Y JAPÓN DESDE ENERO DE 1993

NOMBRE	PRECIO 2/1/93	PRECIO 12/2/04	RENTABILIDAD (%)	PAÍS	SECTOR
1 ZELTIA SA	0,03	5,50	18.233,33	España	Bioteología
2 ENGINEERED SUPPORT SYSTEMS	0,50	50,57	9.939,71	Estados Unidos	Aeroespacial/defensa
3 NOKIA OYJ	0,24	17,73	7.444,68	Finlandia	Telecomunicaciones
4 DELL INC	0,70	33,63	4.683,10	Estados Unidos	Informática
5 BIOGEN IDEC INC	1,17	44,41	3.706,46	Estados Unidos	Bioteología
6 INAMED CORP	1,38	49,96	3.533,45	Estados Unidos	Productos para la salud
7 GRAFTON GRP PLC-UTS	0,16	5,88	3.507,36	Irlanda	Distribución
8 COOPER COS INC	1,41	48,31	3.335,50	Estados Unidos	Productos para la salud
9 ANGLO IRISH BANK CORP PLC	0,39	13,00	3.250,52	Irlanda	Bancos
10 MAXIM INTEGRATED PRODUCTS	1,61	53,42	3.219,25	Estados Unidos	Semiconductores
11 QUALCOMM INC	1,90	58,57	2.978,26	Estados Unidos	Telecomunicaciones
12 AUTOSTRADE SPA	0,45	13,54	2.914,24	Italia	Servicios comerciales
13 HENNES & MAURITZ AB-B SHS (H&M)	7,10	191,50	2.597,18	Suecia	Distribución
14 NVR INC	18,75	477,00	2.444,00	Estados Unidos	Construcción
15 MICROSEMI CORP	1,28	31,20	2.335,03	Estados Unidos	Semiconductores
16 BEST BUY CO INC	2,26	54,53	2.308,68	Estados Unidos	Distribución
17 KANSAS CITY SOUTHERN	0,62	14,75	2.265,68	Estados Unidos	Transporte
18 ALTERA CORPORATION	1,02	22,73	2.121,03	Estados Unidos	Semiconductores
19 MDC HOLDINGS INC	3,19	67,11	2.001,72	Estados Unidos	Construcción
20 MERITAGE CORP	3,38	70,12	1.977,63	Estados Unidos	Construcción
21 BED BATH & BEYOND INC	2,14	41,77	1.851,32	Estados Unidos	Distribución
22 CISCO SYSTEMS INC	1,29	24,06	1.770,19	Estados Unidos	Telecomunicaciones
23 APPLIED MATERIALS INC	1,19	22,06	1.757,68	Estados Unidos	Semiconductores
24 EXPEDITORS INTL WASH INC	2,17	39,75	1.730,19	Estados Unidos	Transporte
25 KLA-TENCOR CORPORATION	3,06	55,72	1.719,43	Estados Unidos	Semiconductores
26 SAGE GROUP PLC (THE)	10,78	194,50	1.704,27	Gran Bretaña	Software
27 ANALOG DEVICES	2,75	48,99	1.681,45	Estados Unidos	Semiconductores
28 HARMAN INTERNATIONAL	4,17	73,09	1.654,15	Estados Unidos	Electrodomésticos
29 PAYCHEX INC	2,08	36,03	1.634,13	Estados Unidos	Servicios comerciales
30 TOMRA SYSTEMS ASA	2,65	45,90	1.632,08	Noruega	Medioambiente
31 EXPRESS SCRIPTS INC	4,06	69,14	1.601,91	Estados Unidos	Farmacia
32 ORACLE CORP	0,82	13,75	1.581,13	Estados Unidos	Software

Fuente: Inversión. nº 500



Zeltia



Zeltia

- Importante presencia en los sectores farmacéutico y químico español desde hace más de 65 años
- Cotiza en el mercado continuo - IBEX 35
- Capitalización bursátil de aprox. 1,100 Millones de Euros

Sector Química Gran Consumo

Zelnova	100%	1991	Ambientadores e insecticidas #1 en España; cuota de mercado: 24%
Xylazel	100%	1975	Pinturas protectoras de madera y metal #1 en España; cuota de mercado: >50%

Sector Biofarmaceutico

PharmaMar	100%	1986	Desarrollo de fármacos derivados del mar - Oncología
Neuropharma	75%	2000	Enfermedades del Sistema Nervioso (Alzheimer)
Genómica	100%	1990	Análisis de DNA/Genómica

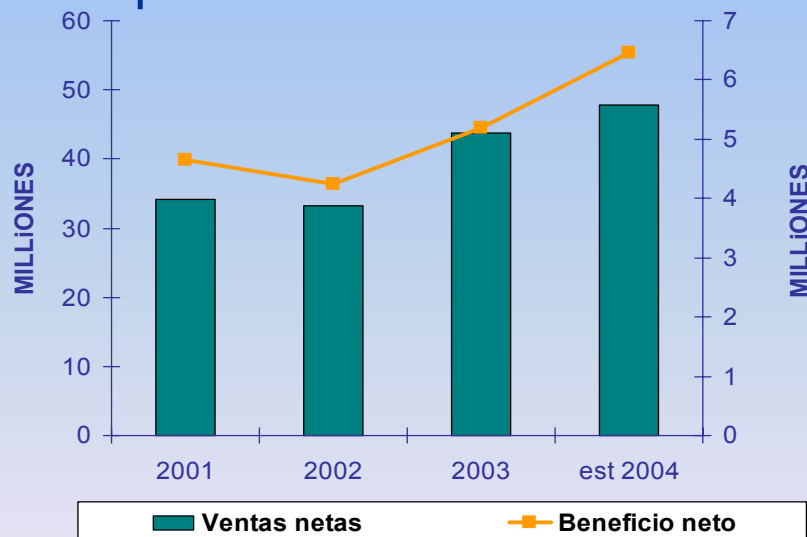


Zeltia

Compañías del Grupo : Sector Química Gran Consumo



- Adquisición de las marcas de productos para cuidado del hogar de Thomil. Contribuyen un 15 % a la cifra de negocio
- Incremento previsto de la cifra neta de negocio un 10%
- Incremento previsto beneficio neto 24%

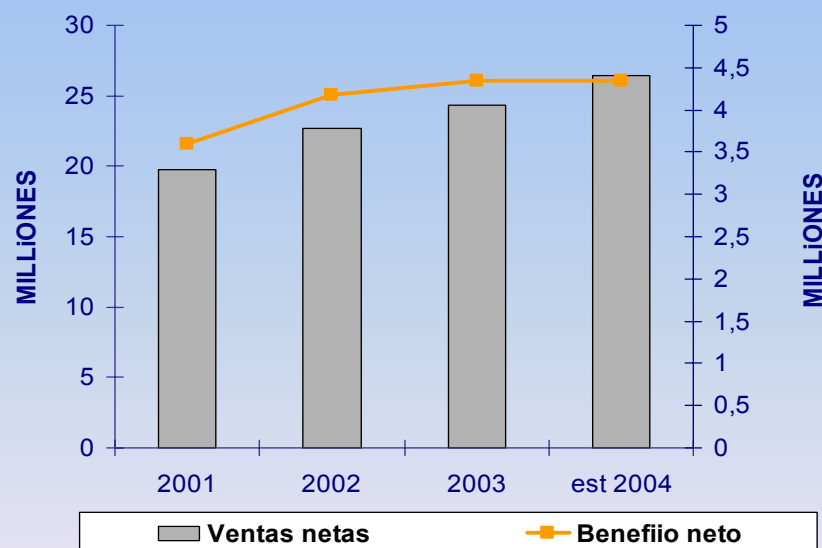


Zeltia

Compañías del Grupo : Sector Química Gran Consumo

xylazel, s.a.

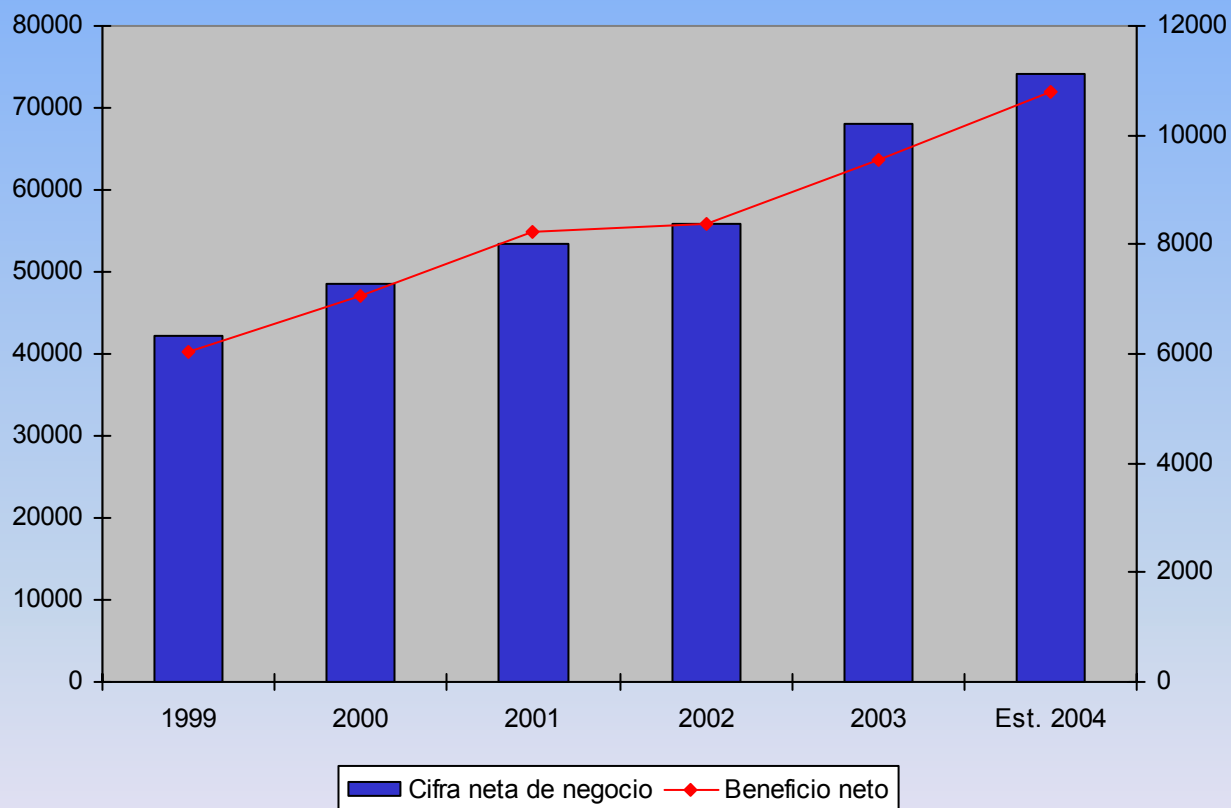
- Desarrollo con éxito de marcas propias
- Incremento de la cifra neta de negocio un 8%



Zeltia



Sólido apoyo al Grupo de las Compañías del Sector Química de Gran Consumo



Zeltia

Sector Biofarmaceutico

"El mar como fuente de nuevos fármacos"

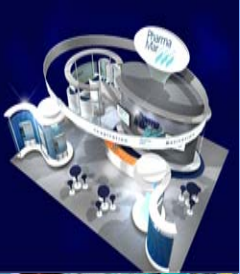


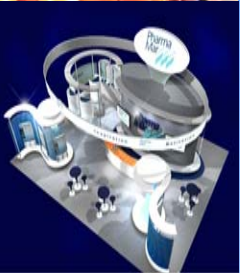
"La naturaleza ha distribuido medicinas por todas partes" *Plinio el Viejo - 77 d.C*

**Pharma
Mar**



Zeltia





La naturaleza, además de proporcionarnos la base de medicinas como la **Penicilina** (del hongo *Penicillium chrysogenum*) o la **Aspirina** (de la corteza del *Salix alba*), también nos ha proporcionado las bases de los mejores tratamientos contra el cáncer:

Compuesto	Procedencia
Paclitaxel (TAXOL)	Raíces del arbusto <u><i>Taxus brevifolia</i></u>
Vincristina (ONCOVIN)	Hojas de la planta <u><i>Catharanthus roseus ocellatus</i></u>
Irinotecan o CPT-11 (CAMPTOSAR)	Hojas de la planta <u><i>Camptoteka acuminata</i></u>
Etoposido (VEPESID)	Raíces de la planta <u><i>Podophyllum peltatum</i></u>
Doxorubicina (ADRIAMICINA)	Bacteria <u><i>Streptomyces peucetius</i></u>
Bleomicina (BLEMOXANE)	Bacteria <u><i>Streptomyces verticillius</i></u>
Mitomicina C (MITOMYCIN)	Bacteria <u><i>Streptomyces caespitosus</i></u>



Zeltia

Indicadores Epidemiológicos de Cáncer

- La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente se producen **12,5%** de todas las muertes al año debidas al cáncer
- Se diagnostican **10 Millones*** de casos de cancer anualmente y se estima que serán 15 millones en 2020
- Aproximadamente **50 millones** de pacientes en todo el mundo reciben actualmente **tratamiento** contra el cáncer

* OMS



Zeltia

Desarrollo clínico

COMERCIALIZACION

eficacia a gran escala
comparación con otras terapias

FASE CLINICA III

eficacia / seguridad
selección indicación terapéutica

FASE CLINICA II

dosis / esquema aplicación
máxima dosis tolerable
toxicidad/farmacocinética

FASE CLINICA I

toxicidad / farmacocinética
formulación / estabilidad
estudios biológicos

PRECLINICA

screening
secundario

patentes
elucidación estructural
aislamiento / purificación
screening primario
recolección / taxonomía

recolección
fermentación
acuicultura
síntesis

DESCUBRIMIENTO

ET-743

Aplidina

Kahalalido F

ES-285

PM 10450

Variolinas
Tiocoralina
Lamellarinas



Zeltia

Pharma Mar – Programa Clínico



Belgica



Canadá



Francia



Alemania



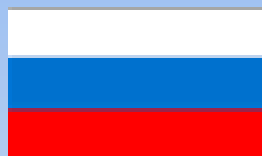
Holanda



Italia



Noruega



Rusia



Suiza



España



Reino Unido



USA



Israel



Australia



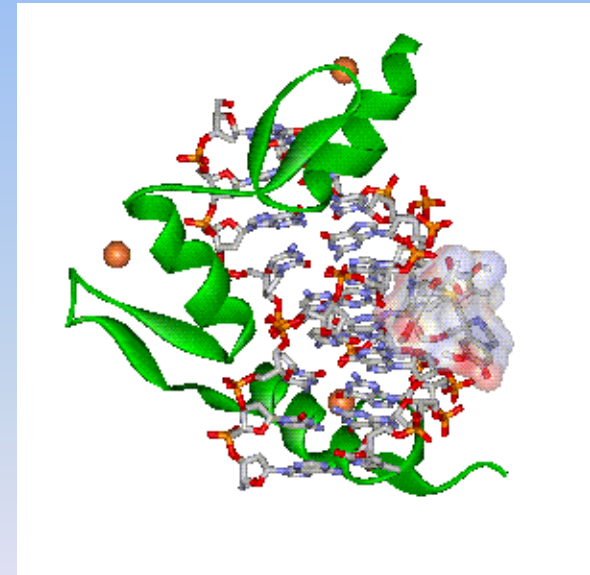
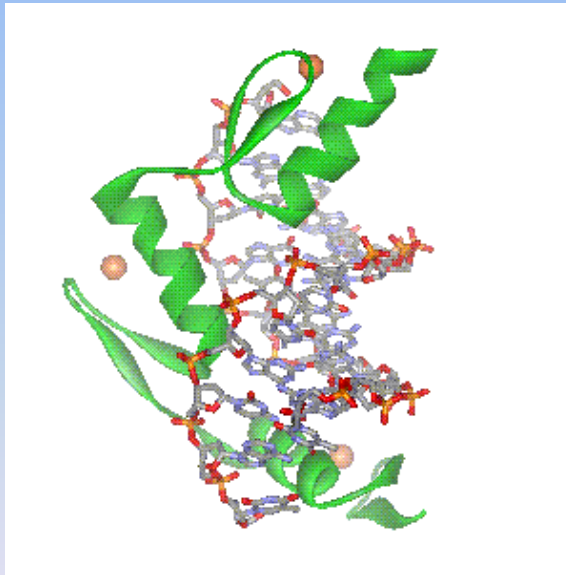
Polonia



Zeltia

Yondelis™ (ET-743): mecanismo de acción único*

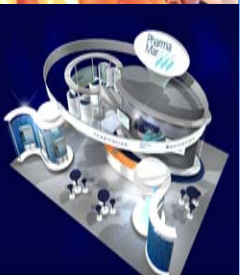
- Citotóxico
- Se une al ADN (surco menor)
- Interactúa con factores de transcripción y con TC-NER



* en investigación



Zeltia



NER

HOW NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTECTS AGAINST CANCER



Molecula.exe



Zeltia

YONDELIS™ HOY

AGENTE ÚNICO



- 7 Ensayos en Fase II

Sarcoma de tejido blando	Ovario	Endometrio
Mama	Próstata	

- 203 Centros de EE.UU., Canadá, Rusia, Australia y UE

EN COMBINACIÓN CON:

- 9 Ensayos en Fase I

- 21 Centros de EE.UU. y UE

Doxorubicina	Doxil
Cisplatino	Carboplatino
Paclitaxel	Docetaxel
Gemcitabina	Capecitabina

Mas de de 2500 pacientes tratados (incluido uso compasivo nominativo)



Zeltia

YONDELIS™ HOY

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO



- Estudio randomizado de fase II con Leiomiomas y Liposarcomas resistentes

	BRAZO A		BRAZO B	
Esquema de administración	3 horas semanales durante 3 semanas		24 horas cada 3 semanas	
Pacientes evaluables	45		35	
Progresión de enfermedad	32	71%	17	48%
Enfermedad estabilizada >16 semanas	12	27%	14	40%
Respuestas parciales	1	2%	4	12%

Nueva Orleans, junio 2004

ASCO® AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

DAILY ASCO NEWS

40 Years of
Providing Quality
Cancer Care
ASCO 2004 ANNUAL MEETING

ASCO

Sunday, June 6, 2004 • Issue 2 • New Orleans, LA

Daily News

ASCO DAILY NEWS, Sábado 6 de junio:

“Dr. Blay (Hemeau de Griez, France) suggested that a larger phase III trial of trabectedin was not needed, given that the results demonstrated the drug’s efficacy”

Dr. Brian L. Samuels (Park Ridge, Illinois) “the trials ultimate result showed that trabectedin is clearly effective for and well tolerated by patients with these subtypes of sarcoma”

Nueva Orleans, junio 2004

ASCO®

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

YONDELIS™ HOY

CARCINOMA DE OVARIO



- Estudio multicéntrico de fase II en EE. UU. y Europa
- YONDELIS Agente único
- Infusión semanal 3 horas 580 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

	Pacientes evaluados	Tasa de respuesta*	Estabilización enfermedad
Pacientes resistentes a platinos	41	5%	35%
Pacientes sensibles a platinos con recaída	37	21%	35%

* Respuesta completa o parcial al tratamiento

- Próximos resultados: ESMO, 29/10-2/11, Viena

Nueva Orleans, junio 2004

ASCO® AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY



Acuerdo de licencia y desarrollo conjunto con Ortho Biotech (Grupo J&J)

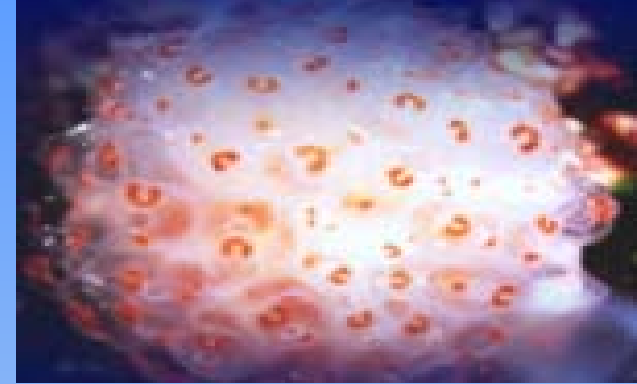
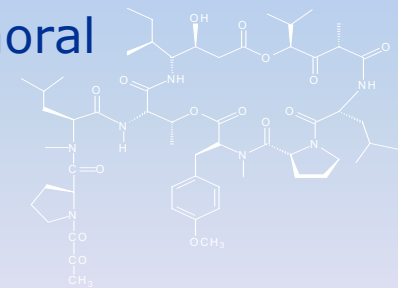
ET-743 DESARROLLO Y COMERCIALIZACIÓN CONJUNTA

- Yondelis™ (ET-743) se licenció en 2001 a Ortho Biotech Products L.P. (J&J), para USA, Japón y el resto del mundo (excepto Europa)
- Recibido pago inicial de \$20 millones además de 6 millones en cumplimiento de hitos
- Pagos adicionales por cumplimiento de hitos futuros
- Royalties 11,25% a 19% sujeto a ventas
- Inversión compartida en I+D: 65% a cargo de J&J, 35% a cargo de PharmaMar
- PharmaMar único proveedor del compuesto
- Marca única utilizada globalmente a nivel mundial: Yondelis™ (ET-743)



Zeltia

-

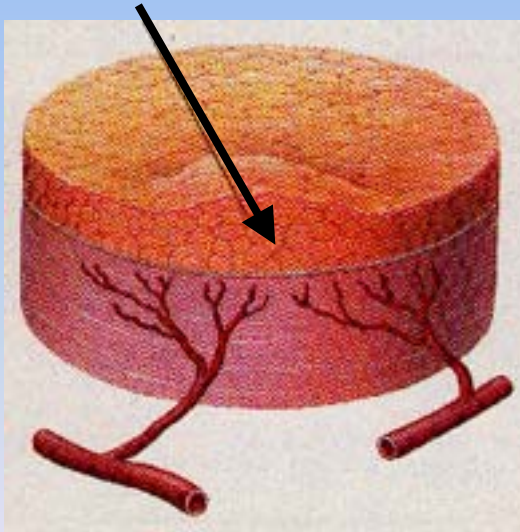


Zeltia

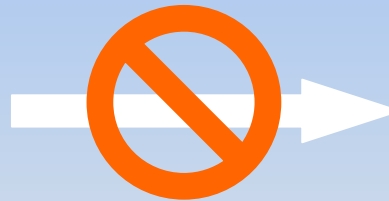
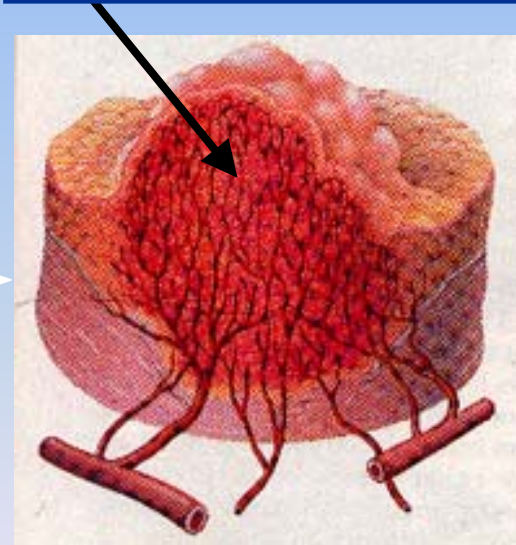
Aplidin®: mecanismo de acción*

- La Aplidina inhibe la secreción de VEGF (*factor de crecimiento del endotelio vascular*) y la síntesis de su receptor Flt-1
- Tanto VEGF como Flt1 son fundamentales en la angiogénesis (*vascularización*), factor clave en el crecimiento de los tumores (*Marchini et al., AACR, 2000; Broggini et al., Leukemia (2003) 17: 52-59*)
- La Aplidina induce apoptosis via activación sostenida de varias quinasas de señalización (*Src, JNK, p3 MAPK*) (*A.Cuadrado et al, J.Biol. Chem. (2003) 278: 241-250*)
- La Aplidina se ha descrito que actúa sobre la proteína palmitil tioesterasa (*Meng et al., Biochemistry, 37 (1998) 10.488*)

Tumor inicial



Tumor vascularizado



Modificado de Folkman, J, *Sci. Am.*, 275, 116, 1996

* en investigación



Zeltia



Aplidin®

La FDA otorga el IND para iniciar ensayos clínicos en EE UU

TUMORES SÓLIDOS

- 10 Estudios en fase II exploratoria

Colon	Renal	Medular de tiroides
Melanoma	Páncreas	Cabeza y cuello
Pulmón No microcítico	Pulmón microcítico	Vejiga*
Próstata*		

*** Próxima apertura de estudios (EE UU y UE)**

- 34 Centros de la UE. (España, Bélgica, Alemania, Reino Unido) Suiza y Canadá

Aplidin®

TUMORES HEMATOLÓGICOS

- Sólidos datos preclínicos dan base para iniciar desarrollo de Aplidin en diferentes tumores hematológicos
- Favorable perfil de seguridad

Leucemia Aguda	Mieloma Múltiple*
Linfoma No Hodgkin (Low Grade)	Linfoma No Hodgkin (High Grade)

* En marcha

FDA otorga a Aplidin estatus de “medicamento huérfano” para Leucemia Linfoblástica Aguda.



Zeltia

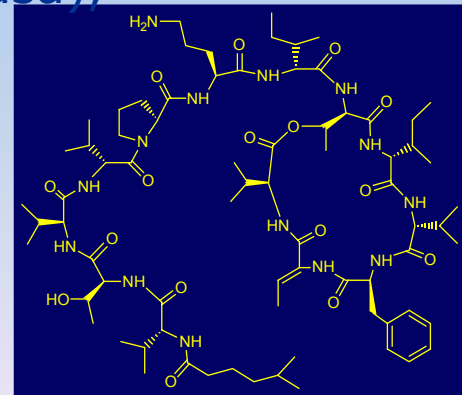
Kahalalido - F cáncer de próstata y de mama

Origen: *Elysia rufescens*, Molusco

Perfil del Fármaco:

- Potente y rápido inductor de necrosis de células tumorales
- Mecanismo de acción: inhibe algunas proteína-quinasas (por ej. La erb-B2 Tyr-quinasa), rompe la membrana de los lisosomas*

* *en investigación*



KAHALALIDO F

TUMORES SÓLIDOS

- Estudio en Fase I
 - 3 Centros en España
 - Más de 140 Pacientes tratados
 - La dosis recomendada presenta una tolerabilidad muy buena, con toxicidad predecible y manejable
- 6 Estudios en Fase II

En marcha

Hepatocarcinoma

Proyectados

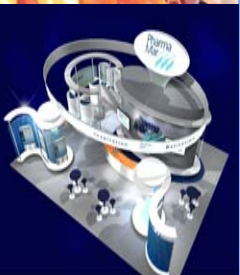
Pulmón no microcítico

Melanoma

- 28 Centros en UE



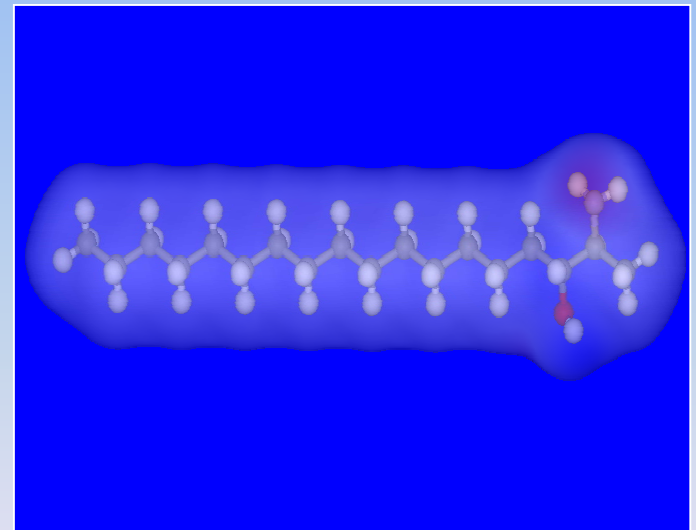
Zeltia



ES-285

TUMORES SÓLIDOS

- 4 Estudios en Fase I con diferentes esquemas de tratamiento
- 8 Centros en UE
- Más de 40 Pacientes tratados



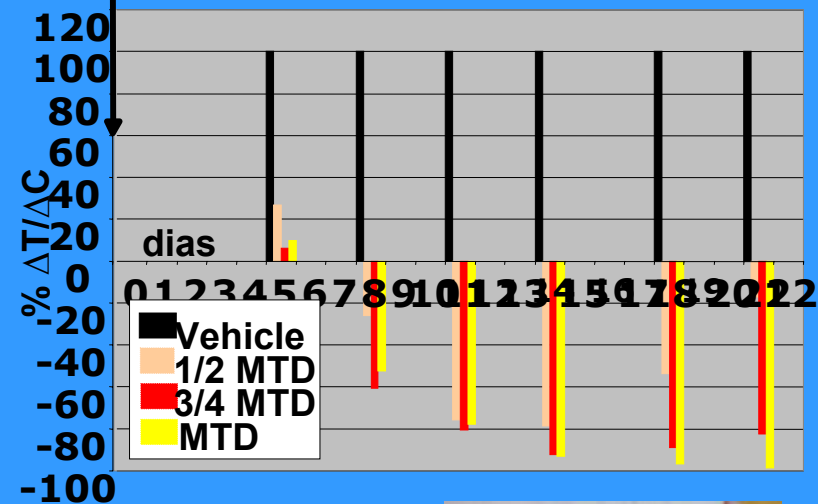
Zeltia

PROXIMO COMPUESTO PARA FASE CLINICA

PM- 10450

- Seleccionado por su amplio espectro y gran actividad en modelos *in vivo*
- Prevista entrada en clínica en los próximos meses
- Detiene el ciclo celular en la fase S y G2/M
- Proceso de producción robusto

Single Bolus



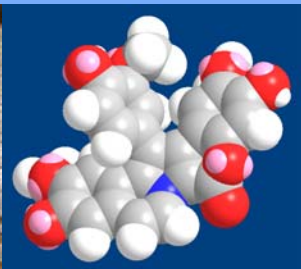
Indice terapéutico en
Xenograft Humano
de Cáncer de Mama
Qdx1 IV dia 22



Zeltia

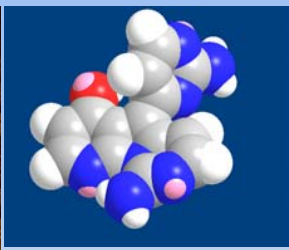
PRECLINICA AVANZADA

Lamellarinas



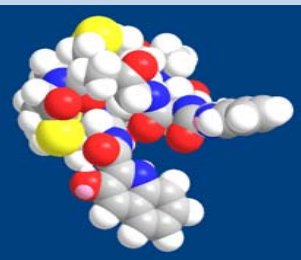
- Activa "*In vitro*" contra células tumorales resistentes a inhibidores de Topoisomerasa I
- Completada la síntesis con producción escalable
- Actividad en modelos animales

Variolinas



- En modelos animales mostró una buena ventana terapéutica en tumores de pulmón, ovario y colon.
- Potente inductor de apoptosis

Tiocoralina NF



- Establecido el proceso de fermentación para la producción
- Agente intercalante del DNA
- Actividad en modelos animales

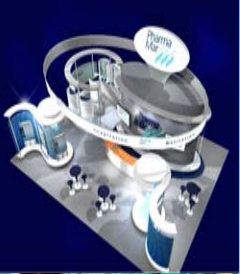


Zeltia

Objetivos Estratégicos de PharmaMar

- Registrar Yondelis™ en 2006
- Comercializar Yondelis™ en Europa
- Propiciar acuerdos de co-desarrollo para maximizar el valor del portfolio preclínico y clínico
- Licenciar Aplidin® con datos de Fase II
- Colocar un compuesto nuevo en clínica cada 2 años
- Contactamos con los recursos suficientes para alcanzar estos objetivos.



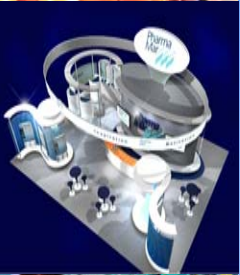


GENOMICA

- Adjudicación de la licitación para instalación de un laboratorio “llave en mano” en la República de Panamá
- Acuerdo de licencia exclusiva en España, con la compañía alemana Clondia Chips Technologies, para la implementación de la tecnología de microchips de baja densidad en el área de diagnóstico molecular



Zeltia



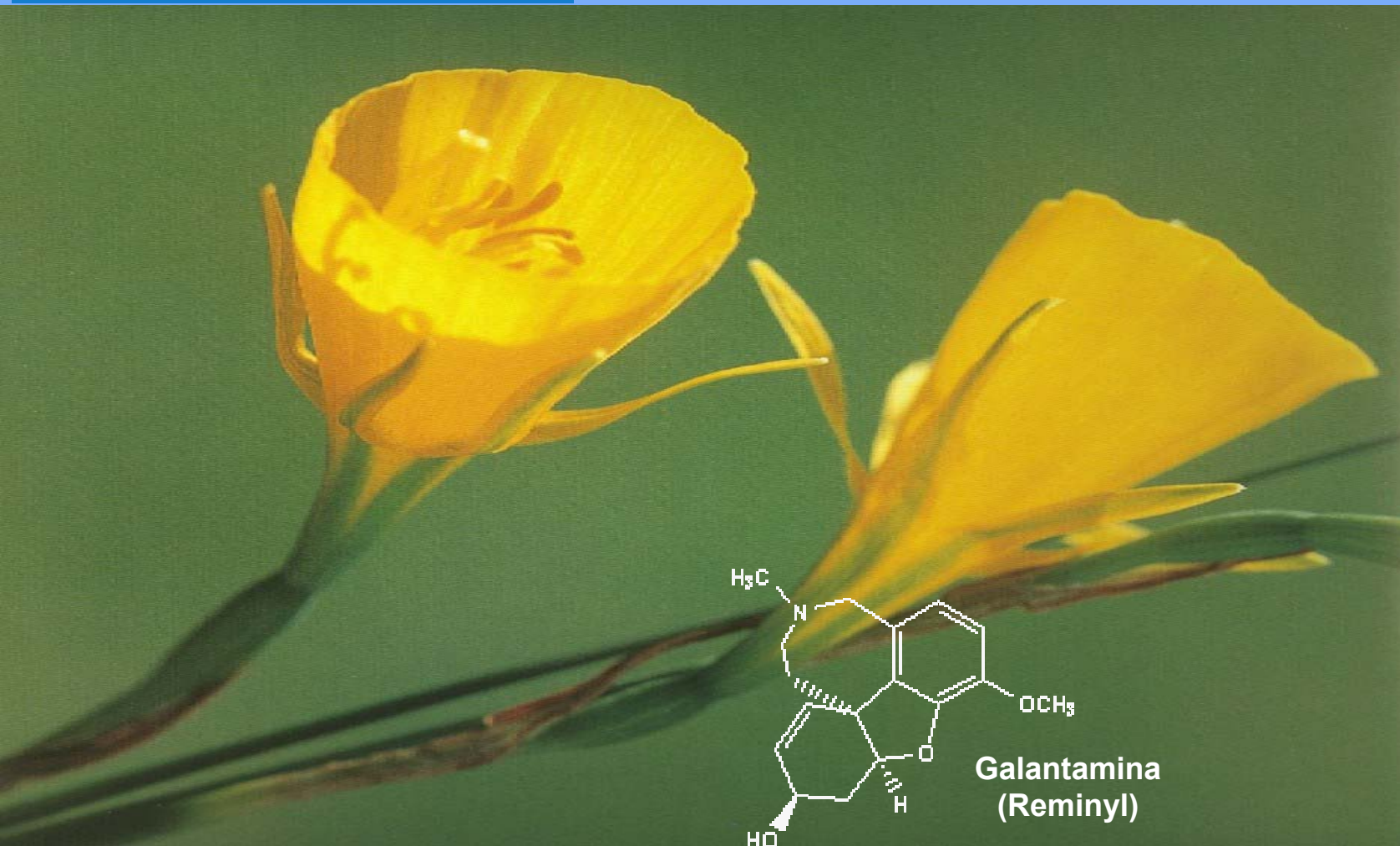
- Compañía bio-farmacéutica fundada en el año 2000.
- Localizada en Polígono I. de Tres Cantos.
- Plantilla actual 35 personas
- Dedicada a la Investigación y Desarrollo de fármacos novedosos para el tratamiento y prevención de enfermedades del Sistema Nervioso, nuestra principal línea de actuación se centra en las enfermedades neurodegenerativas, en especial, en la enfermedad de Alzheimer.
- Realizada colocación privada en Agosto 2004.



Zeltia

La Naturaleza proporciona tratamientos contra el Alzheimer

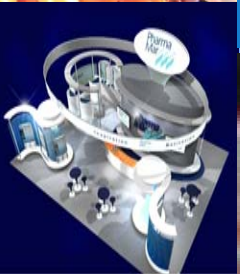
Galanthus woronowi



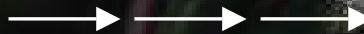
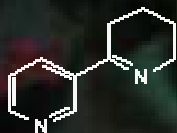
Zeltia

La Naturaleza proporciona tratamientos contra el Alzheimer

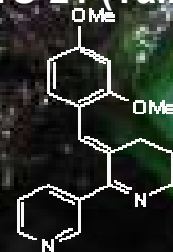
Paranemertes peregrina



anabaseina



GTS-21 (Taiho)



Zeltia

La enfermedad del Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD), es la forma más común de demencia, caracterizada por la pérdida de funciones mentales en población normalmente anciana (rango de edad 60+)

27 millones de pacientes en todo el mundo



12.9 millones de personas afectadas (en 2002)
en los 7 mayores mercados

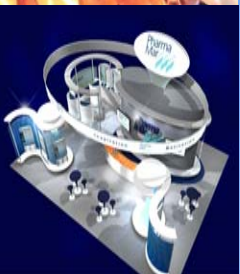


Zeltia

La enfermedad del Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la aparición de dos lesiones principales:

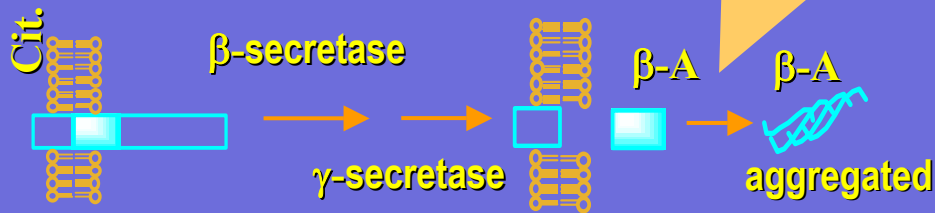
- Placas seniles (Beta amiloides): Todos los fármacos comercializados para Alzheimer son tratamientos sintomáticos, únicamente retrasan el deterioro cognitivo que produce la enfermedad
- Ovillos neurofibrilares (Tau hiperfosforilada)



Zeltia

Placas Seniles

Pathological situation



AChE

Trp 279

Catalytic site

Cognitive improvement

Dual AChE inhibitors

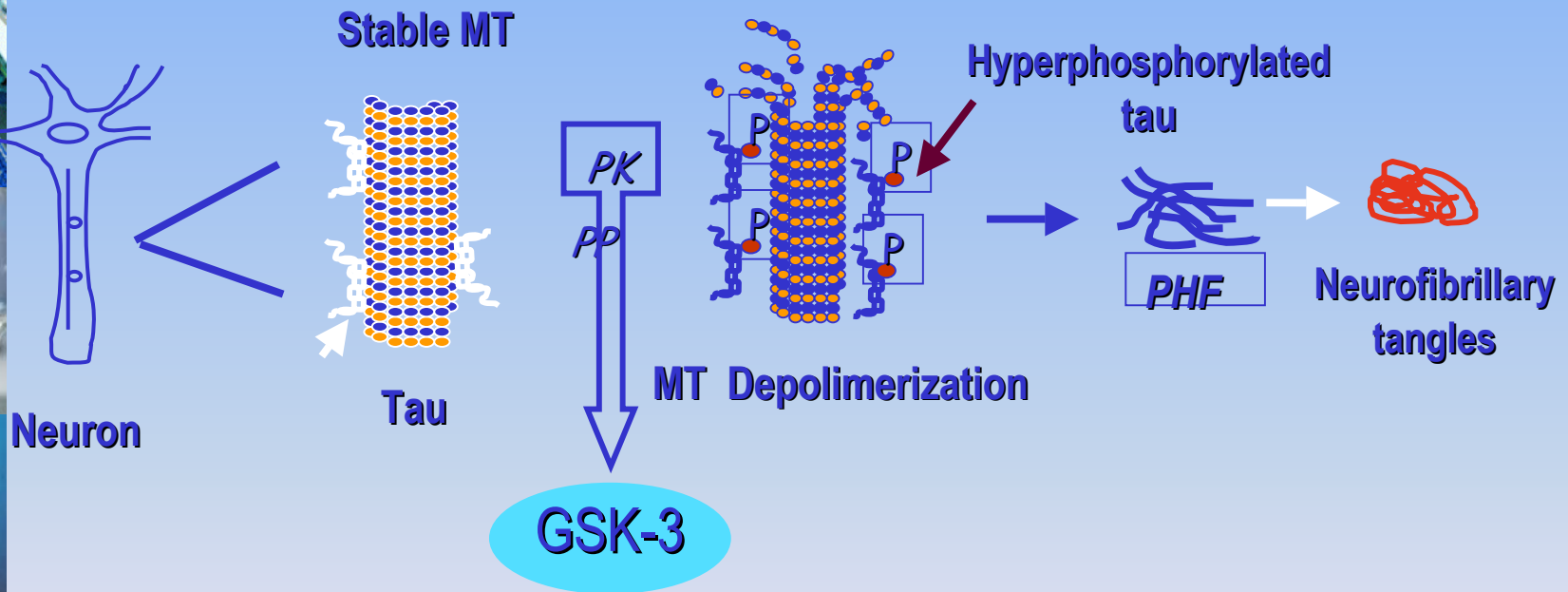
Neurodegeneration blocking



Zeltia

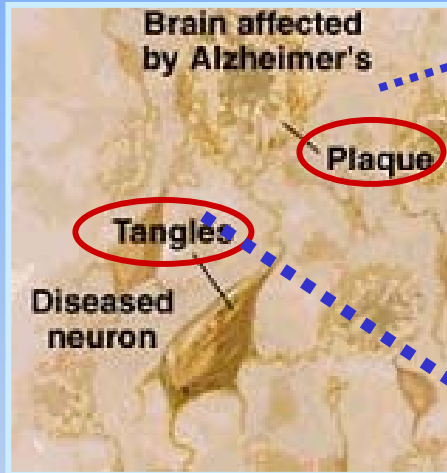
Ovillos Neurofibrilares

Nuevo objetivo, nada similar en el mercado



Zeltia

Los proyectos mas avanzados



Péptido β -Amiloide agregado

- **Inhibidores duales de AChE:**

NP 0361 actualmente (2004) en preclínica avanzada

- **Inhibidores de Beta-Secretasa:**
Identificada estructura 1er.
Inhibidor de origen marino

Proteína Tau hiperfosforilada

- **Inhibidores de GSK-3:**

Familias sintéticas TDZD licenciadas a CSIC. En preclínica avanzada

NP 031112

Prototipos marinos en farmacología preliminar



Zeltia

Mercado de fármacos para el Alzheimer

- Los fármacos que hay en el mercado suponen una mejora cognitiva transitoria de unos 18 meses, pero la neurodegeneración continúa.
- De los cinco fármacos que hay en el mercado, cuatro inhiben AChE y el quinto es antagonista de los receptores NMDA. Ninguno actúa sobre el GSK 3- β ni reducen la formación de placa o de ovillos.

Fármaco comercial	Cognex ®	Aricept ®	Exelon ®	Reminyl ®	Ebixa ®
PRINCIPIO ACTIVO	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
PAPEL FARMACOLOGICO	Inhibidor de AchE				Antagonista de receptores NMDA
COMPAÑÍA	Warner-Lambert	Eisai	Novartis	Jassen Pharma	Merz
Fecha de lanzamiento (EEUU)	1993	1996	2000	2001	2002
Coste (€/mes)	125	140	185	150	125
Ventas 2003 (Mill €)	0	1.286	367	226	43
Mkt Share 2003	0%	67%	19%	12%	2%
Crecimiento anual 2000-2003	0%	22%	45%	178%	975%

Competidores y mercado

LOGROS DE 2004

PHARMAMAR

- Progresando según los objetivos previstos:

Yondelis™: Ampliándose ensayos fase II: STB y cáncer de ovario.

Aplidin®: La FDA concede autorización para comenzar estudios clínicos en EE UU y concede así mismo el estatus de "medicamento huérfano" para tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Kahalalido-F: Comienza fase II de ensayos clínicos para carcinoma de pulmón no microcítico y melanoma.

NEUROPHARMA:

- Realizada colocación privada del 25% del capital social

Próximas novedades

- 28 de septiembre a 1 de octubre **XVI CONGRESO EORTC-NCI-AACR** en Ginebra (Suiza)
- 21-27 de Octubre **XXXIV Congreso Sociedad Americana de Neurociencias** en San Diego (EEUU)
- 29 de octubre a 2 de noviembre **XXIX CONGRESO ESMO** en Viena (Austria)

ZELNOVA Y XYLAZEL

- Superan sus cifras de ventas año tras año.



Zeltia



Zeltia

El Mar como Fuente de Fármacos