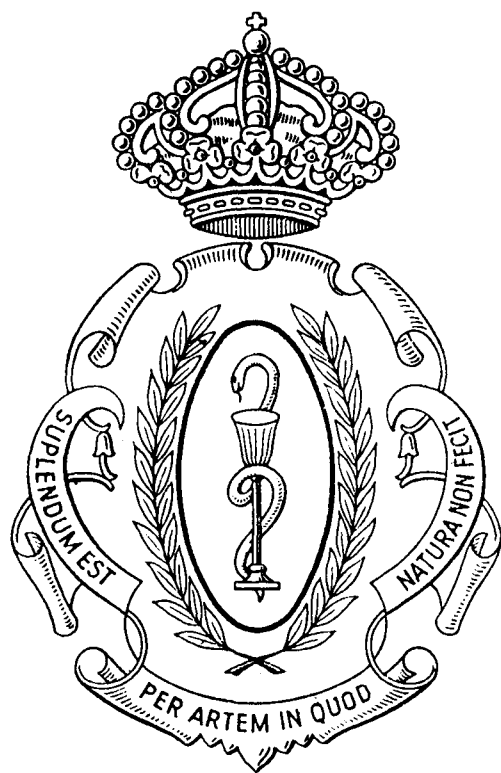


REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



L'ÈTICA I LA INNOVACIÓ
EN LA RECERCA
DE NOUS FÀRMACS

DISCURS

llegit en l'acte de recepció de l'Acadèmic corresponent

Dr. Pere Berga i Martí

celebrat el dia 22 de maig de l'any 2000

Barcelona
2000

**L'ÈTICA I LA INNOVACIÓ
EN LA RECERCA
DE NOUS FÀRMACS**

Discurs llegit en l'acte de recepció de
l'Acadèmic corresponent
Dr. Pere Berga i Martí
celebrat el dia 22 de maig de l'any 2000

Barcelona
2000

*L'Acadèmia no es fa solidària de les
opinions científiques exposades en les seves
publicacions, especificant-se aquesta norma
en la contraportada de les mateixes.*

Presentació de l'Acadèmic electe
Il·lustre Dr. Pere Berga Martí

pel

Molt Il·lustre. Sr. Dr. Jordi Gallardo i Ballart
Acadèmic numerari

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyors,
Molt Il·lustres Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors,**

En primer lloc, vull expressar el meu agraïment a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per designar-me per presentar als Molts Il·lustres Senyors Acadèmics i a tots vostès, el nou Acadèmic Il·lustre Dr. Pere Berga i Martí que, com a discurs d'ingrés resumirà el seu treball titulat "L'Ètica i la Innovació en la Recerca de Nous Fàrmacs".

Si aquests moments són importants pel Dr. Berga, pel que signifiquen de reconeixement dels seus mèrits científics i professionals, també ho són per a mi ja que em permeten donar testimoni públic de l'encert de la seva designació com a Acadèmic d'aquesta Docta Corporació, i a la vegada em dona la possibilitat de recordar satisfaccions personals derivades d'una amistat nascuda i augmentada dins del mateix entorn professional, compartint inquietuds i hores de treball durant 25 anys.

Aquesta llarga experiència en comú em permet constatar que tinc la més alta consideració i admiració per les característiques personals i professionals del Dr. Berga.

És home de temperament sòlid, enemic de la discussió estèril i de l'enfrontament gratuït però que no la defuig quan és necessària, sempre però amb un esperit constructiu.

Neix al barri de Gràcia de Barcelona, just al costat dels antics Laboratoris Almirall, que serien a on posteriorment desenvoluparia la seva tasca professional. En el seu entorn ja es respirava l'ambient del medicament ja que el seu pare, conegut popularment en el barri com "el Pere de la Farmàcia" era un expert en l'art de la fórmula magistral i amb el que avui es coneix com atenció farmacèutica.

La seva formació universitària té lloc a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, amb un excel·lent aprofitament que el porta en primera instància al grau de llicenciat en Farmàcia i culmina amb la seva Tesi Doctoral, amb un tema d'indubtable interès farmacològic titulat "Activitat antidopaminèrgica de les ortopramides en el sistema nerviós central", que es va fer mereixedora de la qualificació "Apto Cum Laude".

Aquest treball reflecteix el seu interès i dedicació cap a la farmacologia experimental i la recerca de nous fàrmacs.

A part d'haver treballat breument en l'àmbit hospitalari i d'oficina de farmàcia, la seva trajectòria professional s'ha desenvolupat durant 25 anys dins de la indústria farmacèutica nacional, concretament en els laboratoris Almirall, actualment Almirall Prodesfarma.

Va començar en el Centre d'Investigació de l'esmentat laboratori com a farmacòleg incorporant-se a aquell grup investigador que fou creat pel meu pare Antonio Gallardo Carreras, germen del que és avui un dels millors centres de recerca del nostre país.

Paral·lelament en aquella època va ampliar la seva formació acadèmica amb estades a diferents departaments de farmacologia de varies Universitats angleses per tal d'assolir les noves tècniques d'experimentació i sistemes de treball en el camp de la farmacologia.

La seva professionalitat i preparació científica van fer que se li anessin encomanant diferents càrrecs de responsabilitat en el departament de Farmacologia, en la Divisió de Ciències Biològiques, en la Direcció Tècnica de diferents laboratoris del grup i en l'actualitat com a Director de Gestió de Recerca i Desenvolupament.

En l'actualitat continua col·laborant, juntament amb la resta de professionals d'Almirall Prodesfarma, a assolir els objectius d'innovació científica d'aquesta companyia per tal de descobrir i desenvolupar nous fàrmacs de qualitat amb una perspectiva internacional.

Amb aquest esperit de treball en equip, ha participat en el descobriment de principis actius tan importants com cloboprida, cinitaprida, piketoprofeno, almagato, ebastina i darrerament almotriptan, que posteriorment han estat fàrmacs de gran utilitat i èxit terapèutic.

Aquesta dedicació professional intensa i continuada ha esta projectada a més a més a la majoria de les activitats professional lligades amb la indústria farmacèutica com son la Universitat, l'Administració Sanitària i Industrial i les societats professionals.

Així doncs, el Dr. Berga no ha descuidat l'aspecte social de l'aportació farmacèutica i des de l'any 1983 és membre de l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria, sent des de l'any 1996 President de la Secció Catalana de l'esmentada Associació, intervenint directament en l'organització de cursos, congressos, conferències, etc. amb l'objectiu de promoure l'actualització dels coneixements professionals dels farmacèutics que treballen en l'entorn industrial.

Des de l'any 1997 és Vocal d'Indústria de la Junta del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona participant en la defensa de la professió i amb la difusió dels requisits i coneixements exigits en la fabricació dels medicaments.

Actualment també és el Secretari de la Societat Catalana de Farmacologia dins de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

No s'ha d'oblidar que el Dr. Berga, sempre que les seves obligacions laborals li permetien, s'ha abocat en transmetre els seus coneixements i experiències a les noves generacions de farmacèutics participant com a docent a un nombre important de cursos, masters, etc...

També mereixen un especial esment les seves nombroses publicacions científiques relacionades principalment en el camp de la farmacologia i

l'entorn empresarial i industrial de la farmàcia, així com la seva participació com a membre del Consell de Redacció de varies publicacions científiques i del Consell d'Estudis de diferents cursos relacionats amb l'entorn de la Farmàcia Industrial.

A més de les experiències i actuacions ja apuntades, el Dr. Berga també és Diplomant en Infermeria per la Facultat de Medicina de Barcelona i en "Gestió Empresarial per la Indústria Farmacèutica" per la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona.

Aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb l'ingrés de l'Il·lustre Dr. Pere Berga i Martí com a Acadèmic de la mateixa, rendeix homenatge a un farmacèutic que estima la seva professió, creu amb l'ètica i confia en la innovació, en el difícil camí de la recerca de nous fàrmacs.

Estic convençut que el nou Acadèmic aportarà a aquesta Docta Corporació els seus coneixements i la seva professionalitat, que he intentat transmetre'ls-hi amb aquesta introducció a la lectura del seu discurs d'ingrés.

Moltes gràcies.

A la meva família

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyors,
Molt Il·lustres Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,**

En primer lloc vull expressar el meu agraïment pel gran honor que m'han atorgat els Molt Il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya en elegir-me membre corresponent d'aquesta prestigiosa institució, i de manera especial als 3 Il·lustres Acadèmics que presentaren la proposta del meu ingrés, que per la seva categoria professional i humana representen un honor per a mi.

El Dr. Jordi Gallardo i Ballart, a qui agraeixo molt sincerament les paraules que m'ha dedicat a la presentació i amb el que he tingut la sort de col·laborar durant 25 anys en el treball quotidià, compartint objectius en el si de la seva empresa. El seu prestigi com a empresari i la seva envejable capacitat de treball ha estat i és reconeguda dintre i fora de la nostra professió, amb importants aportacions de gran transcendència professional i social, com a President de Farmaïndústria i de la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. La seva influència ha anat donant forma a la meua trajectòria professional, facilitant-me al mateix temps la possibilitat d'una formació i un desenvolupament social del qual li estic molt agraït.

El Dr. Eduard Albors i Yoldi, treballador incansable i gran coneixedor de la farmàcia industrial, del que he après moltes coses relacionades amb la professió, atès els importants llocs que ha ocupat i els profunds coneixements, tan teòrics com pràctics, de gran utilitat en la direcció tècnica d'un laboratori. Per a mi ha sigut un honor haver-lo substituït com a Vocal d'Indústria de la Junta del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, càrrec que va desenvolupar amb èxit durant molts anys, junt amb la mateixa responsabilitat en la Junta del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La seva capacitat de treball i la seva constant defensa de la professió han estat sempre un exemple a seguir.

Per últim i no per això menys important el Dr. Miquel Ylla Català i Genís, que amb la seva professionalitat i els seus consells sempre m'ha estat de punt de referència, tant en temes professionals com personals. Amb ell he tingut el plaer de col·laborar en el si de l'Associació Espanyola de Farmacèutics d'Indústria (AEFI), de la que n'és el President, i en moltes altres activitats que han servit per enriquir-me tan en aspectes culturals i socials, doncs hem de recordar que a part de ser un gran farmacèutic és un humanista de grans coneixements tan en l'àmbit artístic com literari.

Als tres els hi dec un gran respecte i gratitud pel que m'han ajudat.

Aquest acte és una fita important en la meua vida professional, ja que com a farmacèutic porto molt endins les meues obligacions socials envers a la professió, i per això és un honor formar part d'una institució de tan alt prestigi com la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

L'elaboració del discurs m'ha portat a mirar enrera i cercar els responsables que m'han dut fins el lloc on em trobo i he arribat a la conclusió que tots els que m'han acompanyat en aquesta vida ho són, però hi ha unes persones que no puc oblidar, i en aquest moment, especialment emotiu per a mi, voldria que fos l'ocasió per expressar-los el meu reconeixement.

Tanmateix, sóc plenament conscient que no podré fer menció de totes aquestes persones, però vull en primer lloc recordar els meus mestres de la Facultat de Farmàcia que em donaren les eines de treball i coneixements científics i tècnics.

Els actuals i antics companys de feina per la seva ajuda i suport constant, compartint moments d'il·lusió i de treball en equip.

Els membres de l'Associació Espanyola de Farmacèutics d'Indústria i especialment als de la Junta de la Secció Catalana amb els qui he tingut el plaer de treballar els darrers 4 anys.

Els companys de la Junta del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona amb els que tinc una gran amistat i estima, i especialment amb el meu germà Carles, que també forma part de l'esmentada Junta i del que he rebut constants estímuls positius i recolzament tant a nivell professional com a personal.

De tots ells he après coses noves, tan des del punt de vista científic com humà i de tots ells tinc i tindrè un bon record per la seva amistat i afecte.

Finalment voldria fer palès el meu agraïment a tots els meus familiars i als que per desgràcia no poden ser amb mi aquesta tarda, ja que amb el seu suport m'ha estat possible arribar fins aquí.

Els meus pares els hi vull expressar tota la gratitud de la que sóc capaç, els quals dec quelcom més que la vida i la formació acadèmica, al haver-me inculcat l'estima a l'entorn farmacèutic i l'honestetat i esperit pel treball ben fet, acompanyant d'uns valors i educació vers la vida.

Però a ven segur que no estaria avui aquí sense la col·laboració i ajuda de la meua esposa Maite, també farmacèutica, que entre moltes altres coses m'ha donat dos fills, el Carles i la Laura que són la meua millor recompensa i confiança de futur. D'ells he rebut comprensió i empena continuada.

Finalment agrair a tots vostès per acompanyar-me en aquest acte.

Tot seguit passaré a llegir un extracte del meu discurs.

PRÒLEG

Al llarg dels anys, l'home va acumulant valor afegit que adquireix sobre el fonament dels valors familiars, dels estudis previs i dels contactes amb els problemes bàsics en el terreny de les experiències pròpies. Aquestes experiències incideixen de manera individual, fructifiquen d'acord amb la personalitat de qui les rep i no són extrapolables de forma general, ja que les vivències que conformen l'experiència no són sempre les mateixes en tots els individus sinó que varien en l'espai, el temps i l'entorn.

Però, l'experiència és transmissible i per aquest motiu, per mi és una satisfacció ser avui aquí, en el marc d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb el desig d'aportar la meua major o menor experiència, acumulada al llarg de 25 anys d'exercici i d'aprenentatge com a farmacèutic de indústria en el camp de la recerca de nous medicaments.

Vaig començar a treballar en la indústria farmacèutica l'any 1975, amb els coneixements que m'havia aportat la Facultat de Farmàcia de Barcelona. En aquell moment, en el país, hi havia poca infraestructura científicotècnica i s'havia de treballar sobre la base dels coneixements científics adquirits a la universitat i de l'exercici professional diari, aplicant una gran voluntat, desig de ser útil i eficaç en la tasca i una gran dosi de sentit comú, responsabilitat i il·lusió.

El fet de formar-me com a farmacòleg en el grup de recerca dels Laboratoris Almirall, actualment Almirall Prodesfarma, que em permeté entrar en contacte amb grans experts en temes de recerca i treballar amb un equip de professionals altament qualificats, amb la guia de la política innovadora de la direcció de la companyia, va configurar dos aspectes molt importants en mi, tant en el vessant personal com en el farmacèutic: l'ètica en el treball i l'esperit d'innovació en l'exercici de la professió.

Utilitzats convenientment, aquests aspectes han de contribuir a garantir la qualitat de la recerca i del desenvolupament (R+D) de nous medicaments i faciliten la descoberta de noves eines terapèutiques per millorar la qualitat de vida i curar malalties pendents de remei.

És per això que, com a tema del discurs d'ingrés en aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, he escollit els conceptes d'**ètica i innovació**, ja que per a mi són requisits bàsics que poden i han de coexistir entre les responsabilitats dels professionals que treballem en la indústria farmacèutica, concretament en la recerca de nous fàrmacs.

INTRODUCCIÓ

EL SECTOR FARMACÈUTIC EN LA INDUSTRIALITZACIÓ DEL NOSTRE PAÍS

Antecedents històrics

El naixement i el desenvolupament de la indústria farmacèutica en el nostre país omple un capítol molt interessant de la història de la revolució industrial, iniciada en el segle XVIII. El creixement posterior el van impulsar l'evolució de l'entorn social, les necessitats cada vegada superiors de la medicina, els descobriments científics i l'aplicació de procediments tècnics en superació constant.

La tradició industrial farmacèutica del nostre país compta amb experiències empresarials antigues, algunes de finals del segle XIX, a les quals s'afegirien les desenvolupades durant els últims 50 anys. La primera meitat del segle XX va servir per consolidar i augmentar les iniciatives tant químiques com farmacèutiques i, amb la prosperitat subsegüent, als anys cinquanta es crearen noves empreses, s'establiren multinacionals i s'incorporà tecnologia exterior. En aquelles dates, a més, vingueren a Espanya empreses alemanyes i suïsses per la via de representacions d'empreses de productes químics i colorants per a la indústria tèxtil, fet que explica que la major part dels primers laboratoris farmacèutics estrangers s'instal·lessin a Catalunya.

Tot això va crear un clima i unes estructures sense les quals no hauria estat possible el salt endavant de la indústria farmacèutica dels últims 30 anys. Durant aquest període es defineixen importants grups industrials nacionals (Almirall, Esteve, Ferrer, Prodesfarma, Uriach, etc.), amb mentalitat innovadora, que s'estructuren amb les més modernes tecnologies i incorporen la recerca com a estratègia de futur.

Situació actual

Cal remarcar la reconversió industrial del sector que s'ha materialitzat en la modernització de les estructures productives, la creació o l'expansió de centres de recerca propis i l'aplicació de les exigents normes de qualitat i seguretat, factors que afegits als aspectes reguladors i als criteris internacionals d'harmonització, han actualitzat les necessitats de la indústria amb una organització eficaç, estratègica i innovadora.

Ara és possible constatar l'existència d'una estructura industrial moderna amb capacitat d'atendre el mercat interior i també d'exportar ja que, al costat de les grans multinacionals, hi ha un nombre no molt gran però sí significatiu d'empreses líders nacionals que han fet un gran esforç per innovar i per

assimilar la tecnologia, amb la finalitat d'internacionalitzar-se i donar sortida als seus productes i molècules d'investigació pròpia.

Estem, doncs, davant d'una estructura empresarial dinàmica, de caire estratègic, que respon a les demandes sanitàries, col·labora eficaçment a elevar l'estatus d'assistència i es planteja seriosament la competitivitat.

La contribució actual dels laboratoris farmacèutics a la industrialització del país es caracteritza per:

- Una aportació important a la recerca i a la creació de tecnologia, incorporant criteris d'innovació, científics i d'organització.
- Ser un sector de la indústria amb una prioritat clara cap a la qualitat i amb una mentalitat assistencial sanitària que investiga i desenvolupa èticament fàrmacs eficaços i segurs.
- Comptar amb un personal altament qualificat i multidisciplinari, entre el qual el farmacèutic exerceix un paper important no únicament com a Director Tècnic de laboratori, sinó també com a responsable en altres àrees com les de control de qualitat, recerca, galènica, etc.

Segons dades recents publicades per l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) en l'anuari de l'any 1998, a Europa hi ha aproximadament 2.100 laboratoris, uns 300 dels quals són a l'Estat espanyol, distribuïts principalment entre Catalunya i la Comunitat de Madrid.

A nivell europeu, aquesta indústria dóna feina a 518.000 persones, 38.000 de les quals o fan a Espanya.

Per altra part cal recordar que el sector farmacèutic es caracteritza per tenir un dels nivells més alts de regulació dels sectors industrials ja que, a més de la propietat industrial corresponent, comuna a altres àrees, hi ha abundant legislació i controls que afecten els medicaments des de la recerca fins que acaba la seva vida comercial.

En resum, podem concloure que aquest sector farmacèutic constitueix una àrea de desenvolupament que és característica i pròpia dels països industrialitzats, representa un tipus d'indústria que Espanya i Catalunya necessiten i que és imprescindible mantenir i potenciar, principalment pel que fa a la recerca innovadora, ja que és un dels factors claus del desenvolupament competitiu dels països.

LA RECERCA EN LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

Tal com he dit, un aspecte en el qual es fa patent la vitalitat de la indústria farmacèutica és el de la recerca, no tant per la quantitat sinó per l'esforç que s'hi està fent i la qualitat obtinguda.

El futur de la indústria farmacèutica depèn de la recerca i aquesta exigeix gran quantitat de feina i fortes inversions econòmiques, la participació d'un nombre important de professionals qualificats que barrejant risc, coneixements, il·lusió, innovació i responsabilitat, sense oblidar la sort, treballin amb l'objectiu de donar resposta a les necessitats terapèutiques de la societat.

La participació dels laboratoris farmacèutics de la UE en tasques de recerca se xifra en més de 80.000 persones, de les quals aproximadament 3.000 treballen en els diferents laboratoris de R+D, a l'Estat espanyol.

Per altre part cal ressaltar que les 47 empreses farmacèutiques incloses amb bona qualificació en el programa "Acción Profarma", de l'any 1999, promogut pel Ministeri d'Indústria i Energia, van gastar més de 45.000 milions de pessetes en R+D, quantitat que representa una mitjana del 8% de les vendes d'aquests laboratoris.

El protagonisme d'Europa en el descobriment de nous fàrmacs està passant als EEUU, on la capacitat d'innovació ofereix millors resultats i on per primera vegada, l'any 1998, va superar l'aportació europea de noves molècules. Durant el període 1990-1998, la indústria europea ha aportat 132 fàrmacs nous, 9 dels quals van ser investigats al nostre país. Durant aquest període de temps, els Estats Units i Japó incorporaren un total de 120 i 103 nous fàrmacs, respectivament.

Hi ha prou indicis que demostren l'actual empenta innovadora de la indústria farmacèutica a Espanya que tant des del punt de vista científic com del de gestió, està obtenint resultats positius en el descobriment de nous fàrmacs. Per novetat i qualitat, aquests fàrmacs, desenvolupats a nivell internacional, complint els rigorosos criteris reguladors i d'harmonització, competint amb empreses molt més grans, prestigien el nivell i capacitat de la nostra indústria i dels seus investigadors.

PROFESSIONALITAT I ÈTICA EN LA RECERCA DE FÀRMACS NOUS

El que compta de veritat a l'hora d'establir el valor real d'una indústria no són només les instal·lacions ni l'utilatge ni tampoc la possessió de patents o procediments de fabricació, que tot plegat és assequible i es pot adquirir o renovar, sinó l'equip humà considerat en el seu conjunt.

La capacitat d'inventar un nou medicament o de millorar una presentació farmacèutica necessita alguna cosa immaterial que s'expressa amb la capacitat de crear, intuir, arriscar i planificar, és a dir, del "pensar científic" orientat a l'objectiu terapèutic buscat. Aquests factors estan condicionats pel potencial humà del grup de recerca en el qual, afortunadament, sempre hi ha persones que desafien l'establert per tal de millorar-lo.

Qualsevol feina en la indústria i, en concret, a la R+D, des de les tasques auxiliars fins les feines més complexes, necessiten un treball de conjunt de manera que els resultats obtinguts siguin conseqüència d'una col·laboració organitzada, sense dificultats, sense reserves, sense posicions egoistes o egocèntriques i sense compartiments estancs entre els diferents grups de professionals. Cal, doncs, passar del "jo" al "nosaltres", és a dir, del sentit individualista al sentit social de dependència i col·laboració amb els altres; cal passar a allò que en la pràctica es coneix com a "esperit d'equip".

Aconseguir això demana un grau elevat de ductilitat i de compenetració entre farmacòlegs, metges, químics, etc., sense que ningú incorri en l'error de considerar un determinat èxit com a propi. En R+D, aquesta condició és una necessitat essencial per obtenir nous medicaments de forma coordinada, ràpida i eficaç.

En la composició d'aquests equips no acostuma a predominar cap tipus d'exclusivitat professional ja que la situació i les possibilitats de cada individu dintre del grup de R+D no les determinen els títols universitaris sinó la capacitat real, científica i tècnica, per a la creativitat i el rendiment i el sentit de l'ètica i de la responsabilitat.

És evident que aquest equip multidisciplinari de professionals amb la important missió social d'investigar i fabricar medicaments, ha de tenir permanentment en compte els criteris d'ètica aplicats al desenvolupament de la seva tasca, exigits com a persona i com a científic, i considerar com a principi fonamental el respecte i la protecció a la vida i a la salut.

Les obligacions ètiques del professional dedicat a la R+D de medicaments han de garantir la implicació en l'observança dels criteris de qualitat en totes les etapes del treball, la veracitat dels resultats, la confidencialitat, el respecte

als temes mediambientals, l'esforç per millorar el tractament de les malalties òrfenes, el compliment de les normes establertes en la recerca animal, la responsabilitat d'utilitzar mètodes alternatius, l'aplicació de la Llei del Medicament pel que fa a assaigs clínics amb humans i altres aspectes morals inherents a la persona i a la professionalitat.

QUALITAT I ÈTICA, COMPLEMENTS NECESSARIS EN LA RECERCA DEL MEDICAMENT

En el món industrial farmacèutic, el tema de la qualitat, com tants altres temes, té un entorn singular en comparació a les premisses que prevalen en l'àmbit industrial general i que fan referència a aquesta condició. Aquí, per sobre dels elements reguladors del nivell de qualitat com l'oferta, la demanda, la pressió comercial o el marc d'utilització, hi ha la finalitat del medicament: curar o mantenir i preservar la salut.

Si a l'Europa del 2000, la qualitat s'està convertint en l'objectiu prioritari en l'oferta de tots els productes industrials, sens dubte també ha de ser-ho en la recerca i la producció d'un medicament nou. La qualitat del medicament ha de tenir unes consideracions diferents a la qualitat d'altres articles que l'usuari pot adquirir i que es resumeixen en tres aspectes: eficàcia, seguretat i estabilitat, que ja s'han de conèixer i assegurar en l'etapa de recerca.

- L'eficàcia ve donada per la presència d'un principi actiu proveït d'acció farmacològica que cal adequar a una forma farmacèutica per poder ser administrat. D'aquest principi se n'espera un efecte d'una intensitat preconcebuda entre límits establerts i prèviament condicionats per factors intrínsecs (activitat) i extrínsecs com les característiques físiques (graü de polvorització) o la presència d'altres components en la formulació (excipients).
- La seguretat del medicament es concreta en la dosificació correcta i la reducció al mínim dels efectes secundaris. A partir de la dosi-efecte i del benefici-risc s'estableix un índex terapèutic que permet definir una dosi eficaç sense l'aparició d'efectes indesitjats. La dosificació correcta s'estableix per endavant en les proves de recerca.
- L'estabilitat és la qualitat de mantenir les característiques originals del fàrmac en el temps. La predicció es fa mitjançant tècniques i assaigs en períodes curts, que, per extrapolaració, permeten saber-ne l'estat al cap d'un temps superior. Aquest procés fa referència a la durada de l'eficàcia del principi actiu i en determina la data de caducitat.

Per aquesta raó, la qualitat dels medicaments expressada amb els conceptes esmentats és sinònim de seguretat i no és possible acceptar, com passa en altres articles, diferents nivells de qualitat ja que l'ètica professional ens obliga a garantir aquesta exigència indiscutible. A causa d'això, la indústria farmacèutica ha incorporat els conceptes de "recerca de la qualitat" i de la

“qualitat en la recerca” com a complements necessaris en l’aplicació dels criteris ètics i les exigències reguladores en la R+D de nous fàrmacs.

Una recerca duta a terme amb criteris de qualitat i ètica permet publicar-la a les revistes científiques i obtenir el reconeixement internacional per al seu desenvolupament i comercialització.

FACTORS PREVIS PER COMENÇAR LA RECERCA D’UN NOU FÀRMAC

La futura disponibilitat de nous fàrmacs per tractar les diverses malalties i molèsties que afecten els éssers humans depèn dels següents factors previs que condicionen l’inici de la recerca: aportació de la recerca bàsica, necessitat mèdica i oportunitat científica:

Recerca bàsica

Sovint, són les universitats i les altres institucions acadèmiques les que a través de la recerca bàsica obren noves fronteres d’innovació. No obstant això, les grans companyies farmacèutiques dediquen també enormes recursos a la recerca bàsica. Algunes han establert centres de recerca bàsica propis, mentre que altres tenen acords de col·laboració amb centres acadèmics de prestigi.

Hi ha dades que indiquen que més del 90% dels nous fàrmacs comercialitzats els va descobrir la indústria. No obstant això, el teló de fons està condicionat per la societat en conjunt i per les institucions acadèmiques en què reben formació els tècnics i els científics que més tard s’incorporaran als departaments de recerca de la indústria. Sens dubte, la universitat amb la seva funció docent i de recerca pròpia exerceix un paper important com a font de noves idees a partir de la recerca bàsica.

Necessitats mèdiques i innovació terapèutica

Els fàrmacs nous neixen de la necessitat de tractar les malalties o els símptomes per als quals no hi ha una teràpia eficaç o de la necessitat de millorar els tractaments ja existents per augmentar-ne l’eficàcia, disminuir-ne els efectes secundaris o millorar-ne la presentació galènica, incorporant els últims avenços científics i els criteris d’innovació tant en la “R” com en la “D”.

Oportunitats científiques i econòmiques

Les necessitats que la societat en general percep creen oportunitats per a certs sectors. En primer lloc, generen ocasions científiques o tècniques per als investigadors en els camps de la química, la biologia o la medicina. En segon lloc, creen oportunitats empresarials o comercials per a aquells que disposen de capital i d’una organització apropiada per estimular i aprofitar els nous avenços.

Només quan les necessitats i les oportunitats coincideixen, es creen les condicions i el clima adient per obtenir nous productes farmacèutics. La necessitat terapèutica per cobrir o les necessitats percebudes pel mercat clínic, són dos elements clau. Aquest factor de “buit terapèutic” juntament amb el volum potencial del mercat, són els dos aspectes més destacables per definir

l'interès que un determinat projecte o producte pugui tenir per a la indústria farmacèutica.

Tant la filosofia de la indústria farmacèutica com la pràctica al llarg dels anys, demostren amb claredat que l'ordre econòmic actual promou la recerca i el desenvolupament de nous fàrmacs aplicables al tractament de malalties cròniques i símptomes comuns i recurrents; processos que, en els països rics i industrialitzats, constitueixen un mercat amb les més grans possibilitats comercials.

Tot i que sobre el paper hi ha unes determinades oportunitats científiques, per desgràcia, algunes necessitats terapèutiques poden no coincidir amb els condicionants econòmics. Aquest és un obstacle seriós per al desenvolupament de fàrmacs útils per al tractament de malalties orfes o d'infeccions i infestacions tropicals que afecten principalment la població pobre del Tercer Món. Aquest és un problema moral i ètic que en el futur, dins de les nostres possibilitats, haurem de millorar.

Precisament, la recent reglamentació europea sobre "fàrmacs orfes" pretén estimular el desenvolupament de medicaments destinats a un mercat reduït, però necessitat. El laboratori farmacèutic que patrocini un fàrmac d'aquestes característiques, amb el consegüent risc econòmic en el seu desenvolupament, obtindrà els drets exclusius de comercialització a tota la UE, durant 10 anys junt amb importants avantatges fiscals. Aquest aspecte, que ja es preveia en la nostra Llei del Medicament, hauria de donar resposta a la majoria de les 5.000 malalties orfes catalogades per l'OMS.

L'INICI DE LA RECERCA

Normalment, el descobriment d'un fàrmac nou té l'origen en una idea basada en el coneixement d'un determinat procés biològic o d'una substància amb un potencial terapèutic ja identificat. La fase inicial d'un projecte comprèn una sèrie d'estudis anomenats preclínic que s'efectuen en el laboratori. Bàsicament, aquests estudis són de dos tipus: els relacionats amb les ciències químiques i els que es duen a terme per estudiar els efectes biològics. Fins ara, aquests últims es fan amb animals d'experimentació, òrgans aïllats o altres preparacions *in vitro*, per bé que hi ha una tendència universal a utilitzar mètodes alternatius. A l'inici de la recerca és important conèixer els objectius i la viabilitat de la idea a partir de la seva patentabilitat, les possibilitats de sintetitzar noves entitats químiques i la disponibilitat de la metodologia farmacològica.

Patents

La possibilitat d'obtenir una patent del producte o bé, en alguns casos, d'un determinat ús d'aquest és un aspecte important en la identificació de nous compostos en el marc d'una indústria que opera, entre altres, amb criteris econòmics. Les empreses propietàries de fàrmacs originals procuren protegir al màxim els seus descobriments mitjançant la síntesi i la descripció de l'activitat farmacològica, no només del candidat seleccionat sinó també dels compostos anàlegs. Es fa així per incloure'ls en la patent amb l'objectiu que la competència no pugui introduir-se en el camp.

Actualment, en la majoria dels països, la durada de les patents sol ser al voltant de 20 anys, a partir de la presentació de la sol·licitud als estaments competents. Tot i així i a causa del llarg desenvolupament dels productes, d'acord amb les exigents normes reguladores de les últimes dècades i de les demores a obtenir els registres, la duració efectiva de les patents (és a dir, el temps disponible per explotar comercialment els productes en exclusiva) ha quedat reduïda dràsticament.

Noves entitats químiques

Una gran varietat de fàrmacs utilitzats actualment són d'origen natural. Alguns com la digital, la morfina, la codeïna, la quinina o la pilocarpina provenen de les plantes i tenen una llarga tradició mèdica. Altres com l'estreptocinasa o la urocinasa s'obtenen a partir de microorganismes o extractes biològics. La majoria dels antibiòtics com les penicil·lines, les cefalosporines, les tetraciclins o els macròlids s'obtingueren originalment de cultius de fongs en processos de fermentació. No obstant això, la síntesi química, clàssica i més recentment la combinatòria, són les principals fonts de nous compostos amb potencial terapèutic, completades en les últimes dècades per l'enginyeria genètica i la biotecnologia.

Identificació d'activitat biològica

Un aspecte fonamental per identificar i seleccionar les substàncies candidates a ser desenvolupades com a medicaments, és el valor predictiu de les proves farmacològiques o bioquímiques utilitzades en el programa de cribratge i en els altres estudis complementaris en animals o *in vitro*. Només quan hi ha una àmplia experiència amb determinats grups de fàrmacs en els models que utilitza l'animal com a reactiu biològic, és possible preveure, amb garanties raonables d'èxit, el comportament d'un nou compost en la clínica humana.

Sempre que és possible, s'inclou un fàrmac patró actiu a les proves amb la finalitat de validar els experiments. A mesura que es van obtenint resultats, s'utilitzen per fer els corresponents estudis sobre la relació estructura-activitat. Posteriorment, els esforços es concentren en les substàncies actives amb els perfils més prometedors (els "caps de sèrie") entre els quals, finalment, se selecciona el compost a desenvolupar.

En termes generals, hi ha quatre mètodes (que en la pràctica són complementaris) per explorar, identificar i seleccionar els compostos amb interès terapèutic potencial.

- El primer mètode és l'empíric. Consisteix a establir proves de cribratge utilitzant models de farmacologia experimental mitjançant els quals es proven un gran nombre de compostos diferents, sintetitzats químicament o bé obtinguts per altres fonts, sense que per endavant hi hagi indicis clars de l'activitat de les sèries. Com que aquest procediment comença sovint sense una pista concreta, també se'l coneix com a "cribratge aleatori".
- El segon mètode és el de la modificació química. Consisteix a utilitzar un fàrmac de perfil terapèutic conegut com a punt de partida per a la síntesi d'anàlegs amb més eficàcia i/o menys toxicitat. Aquest procediment ha rebut el qualificatiu menyspreador de "manipulació molecular" o del "jo-també".
- En tercer lloc, hi ha el mètode racional. És el que parteix d'un determinat concepte o hipòtesi biològica sobre el funcionament d'uns neurotransmissors, enzims o receptors específics, per exemple. Sovint, se sintetitzen nous compostos prenent com a punt de partida els agonistes o els substrats endògens de funció coneguda i dels quals es coneix l'estructura i la càrrega electrònica dels receptors. Per a aquesta tasca és imprescindible treballar amb l'ordinador, amb programes de disseny molecular, amb la finalitat de dissenyar fàrmacs selectius i específics.
- Per últim, s'ha de reconèixer que el descobriment de molts fàrmacs ha estat fortuït en el sentit que no s'han originat a partir d'un programa o d'una metodologia sistemàtica d'identificació i/o selecció. Ha estat

particularment freqüent trobar noves indicacions per a fàrmacs ja comercialitzats a partir d'observacions casuals, fetes després que els productes haguessin sortit al mercat o durant la fase de recerca clínica.

A vegades, es descobreix que la resposta biològica prové d'un *metabòlit actiu* o exclusivament d'un dels enantiòmers d'una barreja racèmica i és per això que la distinció dels efectes dels diferents estereoisòmers està adquirint gran importància en la selecció i el desenvolupament de nous fàrmacs. La presència d'un enantiòmer que és inactiu (o encara pitjor, tòxic) en un producte racèmic es pot considerar una impuresa. La possibilitat d'aconseguir noves patents a través de la síntesi quiral conjuntament amb la demostració de l'activitat estereoselectiva, és un estímul per al desenvolupament i la comercialització d'enantiòmers en comptes de productes racèmics.

DESENVOLUPAMENT D'UN NOU FÀRMAC

Desenvolupament preclínic

Un cop identificat un compost amb potencial terapèutic, s'entra en la denominada fase de desenvolupament preclínic que comprèn els estudis necessaris per dur a terme els primers assaigs en humans. Aquests estudis preclínic consten, al mateix temps, de dos tipus:

- Estudis per millorar la síntesi química, anàlisi d'impureses, estabilitat i galènica en relació amb el compost o la formulació a administrar.
- Estudis farmacològics, toxicològics i d'ADME (absorció, distribució, metabolisme i excreció) destinats a explorar els efectes de la substància o la seva interacció amb l'organisme intacte o amb sistemes biològics específics, amb l'objecte d'ampliar el perfil farmacobiològic.

Pel que fa als primers, el mètode de síntesi, les possibilitats de producció a escala industrial i el preu de la primera matèria són els elements més importants a tenir en compte a l'hora de decidir l'estratègia a seguir. La solubilitat i l'estabilitat en forma sòlida i en solució són factors essencials per aconseguir una formulació galènica adequada. Aquests aspectes s'han d'estudiar en una fase primerenca per evitar sorpreses desagradables durant el desenvolupament del nou producte. Els estudis galènics han de començar aviat, no només per trobar una forma d'administració acceptable per als primers assaigs clínics, sinó també per accelerar el desenvolupament de la formulació definitiva.

Dins del segon grup, els estudis farmacològics consten dels experiments necessaris per posar en evidència el suposat efecte terapèutic i el mecanisme d'acció corresponent (estudis farmacològics primaris). A més, es fan estudis complementaris de seguretat, destinats a descartar els efectes no desitjats sobre altres òrgans o teixits com els que pertanyen al sistema nerviós central i autònom, al cardiovascular, al respiratori, al gastrointestinal o al renal (estudis farmacològics secundaris). Al mateix temps, s'estudien les possibles interaccions farmacològiques que el compost en desenvolupament pugui tenir amb altres fàrmacs.

Tota activitat farmacològica potencial pot anar acompanyada d'efectes no desitjats, en alguns casos clarament perjudicials. Per tant, els estudis orientatius de toxicitat tenen una gran importància en els programes d'identificació i selecció dels compostos a desenvolupar. Atès l'alt cost dels estudis de toxicitat, la tàctica a seguir en les fases inicials depèn en gran mesura dels recursos disponibles. Cada laboratori, d'acord amb els seus recursos econòmics i tècnics, intenta trobar el seu propi punt d'equilibri entre desemborsament i obtenció de la informació necessària per seguir, pas per pas, el desenvolupament del

projecte, per una banda, i el temps necessari per portar-lo fins al final i obtenir-ne el registre, per una altra. Com més prudent sigui l'estratègia, menys risc econòmic es corre d'entrada, però el desenvolupament del fàrmac pot experimentar retards.

Pel que fa a la capacitat de predir les reaccions adverses en humans, el valor dels estudis efectuats en animals de laboratori és limitat. Aquesta circumstància és particularment evident en alguns efectes subjectius i en les reaccions immunològiques i idiosincràtiques. No obstant això, els estudis de toxicitat com a requisit previ per fer assaigs clínics per al registre de nous fàrmacs segueixen sent obligatoris en tots els països i ja s'accepten alguns mètodes alternatius validats.

Tradicionalment, els estudis toxicològics es duen a terme en dues espècies d'animals i pretenen establir la dosi màxima que dona lloc a efectes nocius i el tipus de toxicitat que produeix les dosis altes. En els estudis de toxicitat se solen administrar els compostos a tres nivells distints de dosi.

En la majoria de països, es considera que l'absència de troballes preocupants en estudis de dues setmanes de duració, en dues espècies diferents d'animals (habitualment rates i gossos), permet administrar a voluntaris sans o malalts, una o diverses dosis al llarg d'un dia. Els estudis toxicològics de quatre setmanes de duració acostumen a permetre tractaments d'una a dues setmanes. Les exigències, pel que fa als estudis de toxicitat, augmenten en funció de la durada prevista del tractament.

Abans d'iniciar les primeres proves clíniques de fase I en voluntaris sans, és lògic portar a terme estudis orientatius de mutagenicitat *in vitro* en cultius (prova d'Ames i altres). Un eventual resultat indicatiu de mutagenicitat comporta sovint la cancel·lació del projecte, de no ser que es tracti d'un producte destinat al tractament del càncer o d'una altra malaltia particularment greu.

La decisió d'incloure dones en edat fèrtil en els assaigs obliga a efectuar estudis de *toxicitat reproductiva*, de gran complexitat i de difícil interpretació. Els esmentats estudis comprenen diferents protocols, l'objectiu dels quals és esbrinar si el compost afecta la fertilitat o la reproducció en general, si té *embriotoxicitat* o *teratogenicitat* potencials o bé si provoca efectes nocius en les fases *perinatal* o *postnatal*, incloent-hi la fase de lactància.

Cal remarcar que els estudis de toxicitat han de repetir-se per altres vies (intravenosa, inhalació, aplicació tòpica, etc.), si es pretén utilitzar-los en els estudis clínics o desenvolupar les corresponents formulacions complementàries.

Encara que només estigui previst utilitzar comprimits o càpsules per via oral, gairebé sempre és necessari tenir alguna informació addicional sobre la toxicitat per via intravenosa, amb la finalitat de portar a terme els estudis de biodisponibilitat absoluta o de farmacocinètica clínica.

En aquesta fase preclínica, els estudis d'ADME tenen una importància especial per explicar les troballes farmacològiques o tòxiques. En aquest últim context s'anomenen estudis toxicocinètics. Sovint, la falta d'efecte quan el compost s'administra per una determinada via té una explicació farmacocinètica.

Els resultats dels experiments preclínic formen part de la documentació que s'utilitza per prendre la decisió de seguir el projecte o no. Així, a partir de la documentació disponible, s'elabora l'informe resumit que es lliura als comitès d'ètica dels hospitals i als investigadors clínics perquè l'estudiïn abans de posar en marxa els assaigs en voluntaris sans o pacients. Una substància amb activitat farmacològica potencialment útil i segura, identificada en la fase preclínica, no es converteix en un fàrmac fins que se n'ha establert el valor terapèutic en determinades malalties i per a això és necessari començar el desenvolupament clínic en humans.

Desenvolupament clínic

El desenvolupament clínic d'un fàrmac consta de quatre fases consecutives.

Hi ha una certa confusió terminològica en el sentit que, per a alguns, aquestes fases solen servir tant per descriure l'estat de desenvolupament d'un compost com per caracteritzar un determinat tipus d'estudi. En la fase I, per exemple, gairebé sempre s'estudien només voluntaris sans. Això sovint comporta la utilització del terme "estudis de fase I" per a qualsevol estudi en subjectes sans. Encara que és clàssic que en les fases II-IV s'estudii pacients, habitualment, els estudis de biodisponibilitat es fan en subjectes sans en totes les fases. Per altra banda, si es tracta del desenvolupament d'un fàrmac molt tòxic (p. e. citostàtics), la fase I es fa únicament amb pacients.

Igual que en el típic estudi de fase I, en què s'administra per primera vegada un nou compost a l'ésser humà per avaluar-ne principalment la tolerància, l'objectiu fonamental de les altres fases primerenques del desenvolupament clínic és obtenir la informació màxima amb l'exposició mínima. A mesura que s'acumulen les dades que avalen la seguretat del compost, es posen en marxa estudis amb mostres de pacients cada vegada més àmplies.

Els estudis de recerca de dosi i de diferents pautes de tractament en la fase II són d'importància fonamental per al desenvolupament clínic de qualsevol producte. Una posologia ben definida i documentada condiciona no únicament la formulació a administrar, sinó també tots els estudis que s'han de dur a terme a continuació. Algunes classificacions distingeixen entre la fase II a i la fase II b per referir-se, respectivament, a la primera i la segona part de l'experiència o bé per caracteritzar determinats tipus d'estudis. Els estudis d'eficàcia en la fase II es comencen amb pocs pacients, amb criteris d'inclusió i d'exclusió molt estrictes, per tal de poder detectar un possible potencial terapèutic. La utilitat

en la pràctica clínica s'evidencia en la fase III, en la qual s'inclouen més pacients i on la selecció d'aquests és menys rigorosa.

A continuació i un cop comercialitzat el fàrmac, comencen els assaigs clínics de fase IV, que comprenen estudis amb diverses finalitats. Alguns estudis de postcomercialització poden correspondre a exigències de les autoritats sanitàries com a condició indispensable per aprovar el registre. Altres radiquen en el desig del laboratori promotor d'ampliar les indicacions del fàrmac o van encaminats a esbrinar els aspectes econòmics de la terapèutica o bé l'efecte sobre la qualitat de vida.

En la fase IV, sovint es barregen els objectius tècnics i comercials i a vegades és difícil traçar la línia de separació entre ells. Per definició, els estudis observacionals encara que algunes vegades no es consideren assaigs clínics, cal ressaltar-ne el valor en el seguiment dels fàrmacs, un cop en el mercat. Juntament amb els assaigs clínics pròpiament dits, els estudis observacionals exerceixen un paper important en els programes de farmacovigilància destinats a estudiar les reaccions adverses que ocorren en grans poblacions de pacients i en les condicions reals d'utilització de fàrmacs.

L'objectiu final del desenvolupament d'un fàrmac és obtenir l'aprovació de les autoritats sanitàries per registrar i comercialitzar el producte. En alguns països hi ha un diàleg continu entre els laboratoris i les autoritats sanitàries (l'Agència Espanyola del Medicament, en el nostre país) sobre la marxa dels projectes, que facilita considerablement l'avaluació del registre.

Gestió integral del desenvolupament pre-clínic i clínic

Malgrat la denominació de preclínics, molts dels estudis de laboratori i amb animals es continuen fent simultàniament als estudis clínics. Així doncs, el desenvolupament d'un fàrmac és un procés integral, amb els diferents estudis realitzats en una seqüència lògica, destinat a obtenir la informació necessària per fer les fases següents i per assegurar, a més, l'èxit final en el menor temps possible.

La selecció d'una substància prometedora a partir dels estudis de recerca preclínica ressenyats en l'apartat anterior, marca l'inici d'una llarga, difícil i costosa tasca. El temps total necessari per desenvolupar un producte nou ha passat dels 6-7 anys de la dècada dels setanta, als 10-12 anys actuals. La realització dels assaigs clínics i estudis toxicològics, necessaris per obtenir el registre d'un nou fàrmac, sol representar al voltant del 60-70% del temps total i del 60% del cost global del desenvolupament, que en l'actualitat està entre els 35 i 50.000 milions de ptes.

Les dades recollides en laboratoris de països líders del sector destaquen que només un de cada 10 compostos que s'acaben estudiant en subjectes humans s'arriba a registrar i a comercialitzar. Una farmacocinètica inadequada i la falta

d'eficàcia són els motius que més sovint obliguen a cancel·lar el desenvolupament. Les troballes dels estudis de toxicitat animal i les reaccions adverses observades en els assaigs clínics són altres causes freqüents de cancel·lació.

Un projecte de desenvolupament d'un nou fàrmac pot necessitar fàcilment diversos centenars d'activitats diferents abans d'estar acabat. La realització de tots aquests estudis i activitats, en col·laboració amb departaments diferents, requereix una coordinació òptima. Per a això els laboratoris de recerca estan utilitzant els sistemes de "Project Management" o de gestió de projectes, que permeten seguir i integrar les diferents activitats i les despeses que comporten. Diversos mètodes gràfics ajuden a definir el "camí crític" per coordinar les activitats i arribar a la meta final amb un mínim de temps mort entre cada una, garantint la correcta documentació dels treballs, els requisits de qualitat i la fiabilitat dels resultats integrats en el dossier final, sota el control de la Unitat de Garantia de Qualitat.

La baixa supervivència dels compostos demostra el gran risc que corre un laboratori si no disposa un nombre considerable de compostos prometedors. Un laboratori que només té en marxa pocs projectes pot fàcilment trobar-se, al cap d'un temps, amb una important despesa acumulada i cap producte per comercialitzar.

GARANTIA DE QUALITAT I DE FIABILITAT DELS RESULTATS EN LA RECERCA PRECLÍNICA

Per obtenir l'autorització per comercialitzar un fàrmac nou, els experts que depenen d'organismes oficials avaluen els resultats dels estudis d'eficàcia i seguretat preclínica i determinen si les dades sustenten la conclusió que el producte és utilitzable en humans. Fins a la meitat dels anys 70, els organismes oficials assumien que els informes rebuts eren un reflex exacte i fidel dels resultats obtinguts en el laboratori. El dubte sobre aquesta suposició va fer que experts de la FDA observessin diferents informes amb dades contradictòries i l'evidència de pràctiques de laboratori inacceptables. Aquesta circumstància posà en marxa inspeccions per determinar la causa i l'extensió del problema. Els resultats indicaren defectes en el disseny experimental, en el treball de laboratori i en la redacció de l'informe final dels estudis fets amb animals d'experimentació (recordem les tràgiques conseqüències de la talidomida).

El desembre de 1978, la FDA publicava la normativa sobre bones pràctiques de laboratori (BPL) per dur a terme els estudis preclínic. Posteriorment, l'OCDE va prendre consciència del problema i de l'avantatge econòmic que representava fer els estudis seguint unes normes que asseguressin la qualitat i la fiabilitat dels resultats obtinguts i així facilitar el reconeixement mutu de garantia en diferents països. Un grup internacional d'experts redactà una normativa una mica més genèrica que l'americana, que va ser aprovada el maig de 1981. Finalment, la CEE va assumir les BPL i va reconèixer la necessitat d'aplicar-les als estudis orientats a obtenir el registre de noves especialitats farmacèutiques.

L'any 1993, es va fer la transposició de la directriu comunitària a la legislació espanyola, mitjançant l'aprovació del Reial Decret 822/1993 i posteriors actualitzacions. L'últim document comunitari que ha elaborat la Comissió és la Directriu europea 1999/11/CE, i defineix les BPL com "les normes que intenten assegurar la qualitat i la integritat dels resultats i de les dades obtingudes durant un assaig preclínic, s'ocupen des dels sistemes d'organització fins a les condicions en què els estudis es planifiquen, es duen a terme, es controlen, es registren i es presenten". A més de les definicions sobre l'organització de laboratoris, l'estudi i la substància d'assaig, la normativa esmentada recull els requisits bàsics que fan referència a:

- a) *Organització i personal del laboratori*
 - Responsabilitats de la direcció del laboratori
 - Responsabilitats del director de l'estudi
 - Responsabilitats del personal

- b) *Programa de garantia de qualitat*
 - Generalitats. Unitat de garantia de qualitat
 - Responsabilitats del personal encarregat de la unitat de garantia de qualitat
- c) *Laboratori*
 - Generalitats. Disseny de laboratori
 - Instal·lacions relacionades amb el sistema experimental
 - Instal·lacions per fer el maneig de les substàncies a assajar i de les substàncies de referència
 - Sales d'arxiu
 - Evacuació de residus
- d) *Aparells, materials i reactius*
- e) *Sistemes experimentals:*
 - Físics i químics
 - Biològics
- f) *Substàncies a assajar i de referència*
 - Recepció, manipulació, mostra i emmagatzematge
 - Caracterització
- g) *Procediments normalitzats de treball*
 - Generalitats
 - Activitats que requereixin procediments normalitzats de treball
- h) *Realització de l'estudi*
 - Protocol
 - Contingut del protocol
 - Realització de l'estudi
- i) *Realització de l'informe a partir de els resultats del estudi*
 - Generalitats. Informe final
 - Contingut de l'informe final
- j) *Arxius: emmagatzematge i conservació de registres i materials*
 - Emmagatzematge i consulta
 - Conservació

Segons l'FDA, l'objectiu general de les normes BPL és assegurar la integritat i la qualitat dels resultats obtinguts en els estudis preclínic. De tota manera, la CEE amplia l'esmentat objectiu quan assenyala que les BPL són la base per a l'acceptació mútua d'estudis entre països, ja que assegurin uns criteris ètics i una qualitat comparable de les dades, eviten la duplicació innecessària de treballs amb animals i estalvien temps i diners. Com es veu,

l'objectiu exclusiu de "qualitat" es transforma en l'objectiu "qualitat, economia i ètica".

En estreta relació amb l'aplicació de les normes BPL, en què el principal reactiu biològic és l'animal d'experimentació, s'ha desenvolupat una sensibilitat i una necessitat de regular l'ús d'aquests animals, tant des del punt de vista ètic com de possibilitat d'utilitzar mètodes alternatius. Fruit d'aquesta sensibilitat, Catalunya ha estat la primera comunitat autònoma de l'Estat que ha regulat els criteris ètics a aplicar en l'experimentació animal.

L'ÈTICA EN L'EXPERIMENTACIÓ ANIMAL

Una disposició addicional de la Llei 3/1988, de 4 de març, de protecció dels animals, aprovada pel Parlament de Catalunya, ja establia la necessitat que el govern de la Generalitat elaborés un projecte de Llei que regulés la vivisecció, l'experimentació científica amb animals vius i la utilització d'animals vius per a controls analítics, projecte que s'inspirava en el principi de la prohibició d'aquestes pràctiques sempre que hi hagués algun mètode *in vitro* de cost comparable i de fiabilitat reconeguda.

En aquest sentit, el 7 de juny de 1995, el Parlament de Catalunya va aprovar la Llei 5/1995, de protecció dels animals utilitzats per a l'experimentació i per a altres finalitats científiques que incorporava al marc jurídic de Catalunya la normativa europea vigent de protecció dels animals d'experimentació. El corresponent Decret 214/1997, elaborat pel Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca, va sortir publicat a finals de l'any 1997.

El caràcter innovador d'aquesta norma de rang legal es fa patent en el fet d'establir mesures específiques destinades a garantir i assegurar el compliment de les obligacions ètiques que imposa i en el principi de prohibició de pràctiques d'experimentació amb animals sempre que hi hagi algun mètode alternatiu de fiabilitat reconeguda.

El contingut de la Llei s'estructura en sis capítols, desglossats en diferents articles.

- El capítol primer determina la finalitat de la Llei i del seu àmbit d'aplicació. Pel que fa a l'àmbit d'aplicació, estableix que únicament es poden utilitzar animals en procediments d'experimentació, però en restringeix l'ús a una finalitat educativa i de formació, exclusivament en l'educació universitària i en la formació professional específica per exercir activitats relacionades amb l'experimentació.
- El capítol segon especifica que els animals (ratolí, rata, conill porquí, hámster daurat, conill, primats no humans, gos, gat i guatlla) per ser utilitzats o destinats a ser utilitzats en procediments d'experimentació, han d'haver nascut i haver estat criats expressament en centres oficialment reconeguts. Al mateix temps prohibeix, en procediments d'experimentació, utilitzar gossos i gats vagabunds, animals salvatges capturats en la naturalesa i animals protegits o en perill d'extinció.

Finalment, els altres capítols estableixen les condicions generals de manteniment i transport dels animals.

- El capítol tercer estableix la necessitat de crear un registre específic de centres de cria per subministrar animals d'experimentació a usuaris en el qual han d'estar obligatòriament inscrits els centres i regula les condicions que han de complir en cada cas. Aquests centres han de portar

un registre de control d'animals en què consti, entre altres dades, el nombre d'animals que crien, subministren o utilitzen, les espècies a què pertanyen i els establiments d'origen i destí.

- El capítol quart, nucli central de la Llei des del punt de vista ètic, especifica el “procediment d'experimentació” d'acord amb la definició que figura en el Conveni europeu de protecció dels animals vertebrats utilitzats amb finalitats experimentals i altres finalitats científiques. Aquest capítol conté les prescripcions referides als procediments d'experimentació i estableix que només els poden dur a terme personal qualificat o persones que estiguin sota la seva responsabilitat i en centres registrats amb aquesta finalitat. Prohibeix de forma expressa executar procediments en casos en què es pugui recórrer a un mètode alternatiu oficialment validat i obliga a seleccionar els procediments que requereixen la utilització d'un nombre menor d'animals o bé d'animals amb un grau menor de sensibilitat neurovegetativa. També estableix l'obligació que durant el procediment els animals estiguin adequadament anestesiats, sota l'efecte d'analgèsics o sotmesos a altres mètodes destinats a eliminar al màxim el dolor, el patiment o l'angoixa.
- El capítol cinquè regula les mesures d'inspecció, control i vigilància dels centres i el règim de notificacions i d'autoritzacions expresses i crea la Comissió d'Experimentació Animal i l'obligació que els centres d'usuaris tinguin un Comitè Ètic d'Experimentació Animal.
- Finalment, el capítol sisè tipifica les infraccions, les qualifica de lleus, greus o molt greus i determina les sancions corresponents, amb multes que van des de 10.000 pessetes les més lleus fins a 15 milions de pessetes les més greus. També preveu suspendre l'activitat durant un període màxim de 5 anys per la reincidència en infraccions molt greus.

Per a la finalitat de la recerca farmacològica, farmacocinètica i toxicològica, cal destacar el paper de l'esmentat Comitè Ètic que han de tenir els laboratoris com a garantia d'aplicació dels criteris d'ètica a nivell experimental.

Aquest Comitè l'integren un mínim de 3 persones amb experiència i coneixements per vetllar pel benestar dels animals, una de les quals no ha de tenir relació directa amb el centre usuari o amb el procediment d'experimentació que s'està avaluant.

Les funcions del Comitè Ètic d'Experimentació Animal consisteixen a avaluar la idoneïtat del protocol del procediment d'experimentació, l'acord amb els objectius de l'estudi, la possibilitat d'aconseguir conclusions vàlides amb el menor nombre possible d'animals, la consideració de mètodes alternatius a la utilització d'animals i la idoneïtat de les espècies seleccionades, vetllar perquè els animals no pateixin innecessàriament i perquè el personal que participa en el procediment estigui preparat.

L'AVALUACIÓ ÈTICA D'UN ASSAIG CLÍNIC. NORMES DE BONA PRÀCTICA CLÍNICA

Un cop feta l'experimentació preclínica sobre el perfil farmacobiològic de la nova molècula amb resultats favorables, comencen els assaigs clínics corresponents. S'entén per assaig clínic tota avaluació experimental d'una substància o medicament, a través de l'administració o aplicació a éssers humans orientada cap a algun de les següents finalitats:

- Mostrar els efectes farmacodinàmics o recollir dades referents a absorció, distribució, metabolisme i excreció en l'organisme humà.
- Establir-ne l'eficàcia per a una indicació terapèutica, profilàctica o diagnòstica determinada.
- Conèixer el perfil de les reaccions adverses i establir-ne la seguretat.

El fet de complir els principis de l'experimentació científica es considera el mitjà més fiable per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'un nou tractament. El benefici de la recerca redundarà, per tant, en la societat. No obstant això, no és lícit fer mal de manera intencionada a un individu, encara que sigui amb el propòsit d'aconseguir un bé per a tota la comunitat. Sol·licitar a les persones que acceptin possibles riscos amb el fi d'aconseguir un benefici per a elles o per a altres, és moralment menys ofensiu que emprendre una acció que comporti un mal per a un individu determinat. La societat, interessada en l'avenç del coneixement clínic, accepta que alguns dels seus membres assumeixin un cert risc a canvi que els investigadors garanteixin la qualitat científica dels estudis que duen a terme i al mateix temps, la protecció i el respecte dels subjectes que participen en la recerca. Aquest és el marc general en què se situa la recerca clínic.

En la pràctica, els assaigs clínics plantegen nombrosos problemes ètics que s'han intentat resoldre amb l'elaboració de diferents codis, Nüremberg (1947), Hèlsinki (1964 i revisions posteriors), etc. Aquests codis consisteixen en regles, generals o específiques, que guien el treball dels investigadors, però que poden ser difícils d'interpretar o d'aplicar.

Hi ha tres principis ètics segons els quals és possible formular, criticar i interpretar normes més concretes. Són: autonomia (respecte per les persones), beneficència i justícia.

No n'hi ha prou d'introduir criteris científics i ètics en el disseny i plantejament de l'assaig (protocol); cal, a més, posar-los en pràctica i garantir l'autenticitat de les dades obtingudes. Per a això, també s'han de seguir criteris de qualitat en el procés de realització. A aquests criteris es refereixen les normes internacionals de bona pràctica clínic (BPC) exigides també en la nostra Llei del medicament.

El primer aspecte a tenir en compte en un assaig clínic és que el plantejament i el disseny siguin adequats. És per això que en els últims anys s'han publicat nombrosos articles i llibres centrats en els aspectes metodològics i ètics d'aquests tipus d'estudis, amb èmfasi especial en la validesa científica i el respecte als principis ètics.

Validesa científica

Pel que fa al disseny de l'estudi, és interessant recalcar dos aspectes:

- Mida de la mostra. Utilitzar una mostra massa petita, per poder treure conclusions sobre un tractament, els efectes del qual són poc coneguts en persones, pot ser tan poc ètic com prolongar l'assaig innecessàriament. En el primer cas, les incomoditats i els possibles problemes per als subjectes, derivats de la participació en l'assaig hauran estat infructuosos; en el segon, si el tractament experimental resulta millor o pitjor que el control, després de tenir aquesta informació s'estaria privant d'una assistència sanitària adequada als pacients que continuen l'estudi en el grup amb el tractament menys eficaç. Com a exemple, s'ha de citar que, un cop demostrada l'eficàcia de la zidovudina davant de placebo en pacients amb SIDA, l'assaig es va haver de suspendre per no privar d'una teràpia efectiva a pacients que havien estat tractats amb placebo durant l'assaig.
- Grup de control. Ha de ser adequat per a l'objectiu de l'estudi. Si l'objectiu de l'assaig és estudiar un efecte terapèutic, s'haurà d'escollir com a tractament de referència un que tingui una eficàcia prou comprovada.

Criteris ètics

Des del punt de vista ètic, les característiques que han de concórrer en un assaig clínic vàlid han de ser les següents:

- Respondre a un plantejament científicament vàlid.
- Els objectius proposats han d'estar d'acord amb els interessos de la població que hi participarà.
- El disseny i el nombre de subjectes justifiquen poder aconseguir els objectius esmentats amb els menors riscos i incomoditats possibles.
- L'investigador està qualificat i compta amb els mitjans necessaris per assegurar la protecció del participant.
- El procediment per obtenir el consentiment informat dels subjectes és adequat.
- S'han adoptat mesures que permeten indemnitzar els subjectes inclosos en l'assaig, en cas de patir danys a conseqüència de la participació.

- La confidencialitat de les dades generades en el curs de l'assaig està protegida.
- La fiabilitat i la veracitat de les dades en la realització està garantida.

Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Per assegurar el respecte als principis científics i ètics en el disseny i la realització, hi ha un consens a nivell internacional pel que fa a la necessitat que tot protocol d'assaig clínic sigui revisat i aprovat per una institució independent i multidisciplinària. En el nostre país, d'acord amb el que estableix la Llei del medicament (25/1990), la dita institució és el Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC).

L'article 64 de la Llei esmentada el descriu de la manera següent:

- Cap assaig clínic no pot ser dut a terme sense l'informe previ d'un CEIC, independent dels promotors i investigadors i convenientment acreditat per l'autoritat sanitària competent.
- El CEIC ponderarà els aspectes metodològics, ètics i legals del protocol proposat, i el balanç de riscos i beneficis anticipats, provinents de l'assaig.
- Els CEIC estan formats, com a mínim, per un equip interdisciplinari integrat per metges, farmacèutics d'hospital, farmacòlegs clínics, personal d'infermeria i persones alienes a les professions sanitàries de les quals una com a mínim ha de ser jurista.

Funcions i metodologia de treball dels CEIC

Hí ha un notable consens sobre quines han de ser les funcions dels comitès d'ètica. La reglamentació europea, d'acord amb les directrius de les BPC recomana que durant la revisió d'un assaig clínic, els comitès han de valorar els següents aspectes, relacionats amb la justícia, beneficència i autonomia de les persones:

- La idoneïtat de l'investigador per a l'assaig proposat amb relació a la seva aptitud, experiència, plantilla de suport i mitjans disponibles.
- La idoneïtat del protocol amb relació als objectius de l'estudi, l'eficiència científica (la possibilitat d'aconseguir conclusions sòlides amb la menor exposició possible de subjectes) i la justificació dels riscos i molèsties previsibles, ponderades en funció dels beneficis esperats per als subjectes i la societat.
- Si la informació escrita que es donarà a subjectes, parents, tutors i, si fos necessari, representants legals, és adequada i completa.
- Si la informació que es proporcionarà als subjectes abans de participar en la recerca és suficient i inclou el caràcter voluntari de la participació i assegura que el consentiment s'obté de manera adequada.

- Si s'han adoptat mesures que permeten indemnitzar els subjectes en cas de patir danys a conseqüència de la participació en assaigs clínics.
- Si s'adoptaran mesures eficaces per protegir la confidencialitat de les dades generades en el curs de l'assaig.
- Si està previst fer l'assaig seguint les normes de bona pràctica clínica de manera que la qualitat de les dades que s'obtinguin quedi garantida.

INNOVACIÓ TECNOLÒGICA, RISC EMPRESARIAL I GESTIÓ ESPECÍFICA EN LA R+D FARMACÈUTICA

Encetat el nou mil·lenni, cada vegada es fa més patent la importància del nivell tecnològic per a la competitivitat de les empreses i, també, dels països. La innovació tecnològica en la indústria farmacèutica entesa com la conversió del coneixement tecnològic en el descobriment de nous fàrmacs o procés de producció per introduir-los en el mercat, és fonamentalment una activitat empresarial.

Si les activitats de recerca científica i de desenvolupament tecnològic tenen una importància fonamental per al desenvolupament de la major part de les activitats industrials, en la indústria farmacèutica són un dels elements claus de la seva configuració. La dinàmica de la competència entre les empreses del sector s'estableix a través de la diferenciació dels productes que depèn en gran part de l'obtenció de noves molècules amb l'objectiu d'elaborar medicaments innovadors. Per tant, la capacitat d'innovar de les empreses resulta un element crític i d'aquí que la indústria farmacèutica es caracteritzi precisament per ser un dels sectors productius més intensius a l'hora d'aplicar els criteris d'innovació als seus sistemes de treball tant organitzatius com científicotècnics, productius, etc.

Tot i així, les empreses no són agents aïllats en el procés d'innovació. Hi ha altres condicionants que influeixen, faciliten o incentiven de forma més o menys directa aquest procés:

- Les Administracions públiques que desenvolupen polítiques de suport a la recerca, al desenvolupament tecnològic i a la innovació.
- La Universitat i els organismes públics de recerca que generen coneixement científic i tecnològic a través de la recerca bàsica i el desenvolupament aplicat. Aquest coneixement constitueix un valuós actiu per a la innovació en les empreses farmacèutiques.
- Les infraestructures de suport a la innovació, entre les quals cal destacar els centres tecnològics, que ofereixen a les empreses, diferents serveis tècnics, informació científica i recursos humans per a la innovació, i per una altra part, els parcs tecnològics, que ofereixen ubicacions privilegiades per a la transferència de tecnologia, properes a centres de recerca.

Totes aquestes interrelacions exigeixen que l'anàlisi de la innovació tecnològica no es restringeixi solament als laboratoris farmacèutics sinó que s'estableixin col·laboracions externes per tal de complementar-se i assolir un nivell científic de reconeixement internacional.

Innovar és arriscat, però no fer-ho encara ho és més

A Espanya, amb la nova Llei de patents i la situació del mercat, els laboratoris estan obligats a canviar el seu sistema de treball, a estructurar la seva organització i a innovar i a desenvolupar-se amb objectius internacionals.

En principi, la innovació planteja entrebancs interns i externs en l'organització i, en general, el canvi no és ben rebut ja que representa un esforç addicional o sacrificis molt importants per a les persones a qui afecta. La innovació i els canvis que incideixen en l'organització poden afectar les carreres professionals i els equilibris de poder establerts en qualsevol companyia. Les responsabilitats, les missions i els objectius queden trastocats.

Per una altra banda, l'empresa debat contínuament a quins temes urgents i importants ha de dedicar recursos i atenció. En molts casos, la urgència i el curt termini absorbeixen tots els recursos i fins i tot arriben a marginar qüestions que a llarg termini poden afectar la supervivència de l'empresa, com és el cas de la innovació tecnològica.

La innovació tecnològica en si mateixa implica riscos importants. El primer tipus de risc fa referència a la incertesa tècnica. El laboratori té necessitat d'uns fàrmacs que donin satisfacció a unes necessitats terapèutiques que observa en el mercat, per això fa una inversió que pot arribar als resultats desitjats o no. El segon risc (l'acceptació del mercat de la innovació tecnològica, com per exemple una nova presentació galènica) és encara més important. Malgrat els avenços en els estudis de mercat, encara hi ha moltes incerteses sobre la reacció dels pacients davant de la innovació (per ex., un inhalador nou o els nous fàrmacs de biotecnologia) i del paper de la competència.

L'adaptació a una nova realitat (avenços en robòtica, informàtica, seqüenciació del genoma humà, etc.), l'intent de solucionar problemes que actualment presenten les teràpies utilitzades (efectes secundaris, cinètica indesitjada, etc.), la voluntat de satisfer demandes latents (malalties greus, orfes intractades, etc.), l'aprofitament econòmic de noves oportunitats tecnològiques o la necessitat de donar resposta a les accions de les empreses competidores, són factors que expliquen i obliguen de forma compulsiva els laboratoris farmacèutics a emprendre activitats d'innovació, sobretot en el camp de la R+D i poder obtenir el coneixement tecnològic que necessiten generant-lo ells mateixos o bé adquirint-lo a l'exterior.

Que les Administracions Públiques reconeixin la necessitat de la indústria en procés d'innovació, R+D, qualitat, disseny, etc. per poder competir en un món complex i interactiu, per generar prosperitat i assegurar llocs de treball, és un estímul necessari i oportú.

Des de fa temps, a Catalunya i a altres comunitats autònomes de l'Estat, hi ha una extrema sensibilització pel tema. S'ha potenciat estructures bàsiques per assegurar la innovació, la recerca i el desenvolupament en molts camps (tèxtil,

electrònica, química, etc.) i fins i tot, la formació de l'últim govern de la Generalitat ha creat la nova Conselleria de Universitat, Recerca i Societat de la Informació com a necessitat de progrés. També el nou govern de l'Estat ha pres consciència d'aquesta inquietud creant el nou Ministeri de Ciència i Tecnologia amb una promesa de invertir el 2% del PIB en recerca.

La innovació tecnològica exigeix valor i imaginació. Necessita líders que gestionin el canvi i científics preparats que desenvolupin els últims avenços aplicats a la biomedicina.

Innovació de procés versus innovació de producte

És corrent distingir entre el que constitueix un avenç en la tecnologia que pren la forma de mètodes de fabricació nous i millors de medicaments ja existents, i la generació de nous fàrmacs, tant si es tracta de productes completament innovadors (novetat absoluta) com de productes existents anteriorment (novetat relativa) però que ara presenten nous dissenys, millores galèniques o noves prestacions afegides. A la primera forma de canvi tecnològic se la denomina innovació de procés i a la segona, innovació de producte.

Si bé en la indústria farmacèutica tenen lloc tots dos tipus d'innovació, l'obtenció de noves entitats químiques patentables és l'activitat a què es dedica una quantitat més gran de recursos, tant econòmics com humans, amb l'objectiu d'elaborar medicaments nous i millors. Aquesta forta orientació cap al descobriment de nous medicaments pot estar correlacionada amb la necessitat de patents que protegeixin un nou principi actiu i, per tant, el medicament que el contingui, de la competència de versions genèriques.

L'orientació i esforços de les empreses farmacèutiques cap a activitats que desemboquin en nous medicaments (innovació de producte) o activitats que culminin en la reducció de costos d'elaboració de medicaments ja existents (innovació de procés) està altament correlacionada amb la política d'estabilitat que marquen els governs.

La unitat de R+D necessita una gestió específica per aconseguir un procés innovador eficaç

Una garantia indubtable de l'eficàcia de la innovació és disposar d'una bona massa crítica i d'una excel·lent organització de R+D, sent importants els factors descrits a continuació.

La unitat de R+D ha de tenir una visió clara de la missió i dels objectius estratègics de la companyia i dels condicionants que actuen sobre aquests, sempre dins d'una coherència d'objectius i constància de propòsits. La responsabilitat primordial dels directius és mantenir aquesta fermesa, fins i tot en les actuals condicions canviants de mercat. Només quan aquesta premissa es

compleix, l'organització pot adaptar els seus objectius de forma incremental i no caure en la trampa de prestar atenció exclusivament als problemes quotidians.

Un altre compromís dels responsables d'una unitat de R+D és la contínua recerca de mitjans per acostar els objectius dels individus als de l'empresa. El necessari caràcter interdisciplinari de la innovació tecnològica fa important la diversitat de procedència dels individus del grup de R+D, els quals aconseguen la integració si tenen qualitats humanes i científiques especials per treballar en equip.

Com a tret diferencial en comparació amb altres funcions, convé destacar que en la unitat de R+D és determinant la capacitat d'oferir un ambient intern d'aprenentatge constant a partir del treball propi, amb l'objectiu de fomentar la innovació. El grup que tingui capacitat superior d'aprenentatge i sigui més sensible per descobrir els mètodes de treball propis, serà sempre el més eficaç i no serà ell qui converteixi aquests factors en regles rígides que maten la creativitat. La creativitat i la flexibilitat són dos atributs que l'investigador farmacèutic necessita per desenvolupar el seu esperit innovador.

Els factors exposats han de conduir a una gestió específica de la recerca farmacèutica que busqui:

- Augmentar de forma continuada l'enfocament cap a les necessitats sanitàries de la societat pel que fa a terminis, costos i especificacions tècniques, com són la qualitat, l'eficàcia i la seguretat.
- Reduir el temps de posada en el mercat de les seves idees.
- Augmentar la freqüència d'innovació.

És evident que un dels avenços més innovadors incorporat i desenvolupat en els darrers anys en l'entorn de la recerca farmacèutica és la biotecnologia, amb totes les seves variants i oportunitats d'exploració, que junt amb els canvis d'estratègia en la síntesi de noves molècules i la perspectiva de la seqüenciació del genoma humà, constitueixen els pilars fonamentals de la innovació farmacològica per els propers anys.

LA BIOTECNOLOGIA COM A BASE DE LA INNOVACIÓ FARMACOLÒGICA

Antecedents històrics de la biotecnologia

La influència de l'home sobre la natura amb la finalitat de millorar les condicions de vida és consubstancial a la mateixa existència. La necessitat de disposar d'aliments en quantitats suficients, fins i tot en condicions climàtiques adverses, va fer que l'ésser humà desenvolupés habilitats per millorar el seu rendiment en la caça i en la conservació d'aliments. Així, doncs, d'una forma molt genèrica, es pot dir que la ramaderia i l'agricultura són les bases sobre les quals la selecció de les espècies i els successius encreuaments en funció de les qualitats van sustentar els albars de la biotecnologia.

Louis Pasteur, amb el descobriment dels llevats responsables de la transformació del sucre en alcohol i Chaim Weizmann, descobridor del procediment per a obtenir àcid acètic a partir de la fermentació del blat de moro mitjançant bacteris, obriren la possibilitat de l'aprofitament industrial dels microorganismes. Sense oblidar l'aportació de Gregori Mendel que va establir la base científica per a la selecció de les espècies són, entre altres, les fites històriques més rellevants del desenvolupament de la ciència que ha donat lloc al que actualment entenem com a biotecnologia.

Més recentment, amb les aportacions d'Avery sobre la teoria de Griffith que afirmava que el principi portador de l'herència residia en la molècula d'ADN i les de Watson i Crick, amb la descripció de l'estructura de doble hèlice d'aquesta molècula, el 1953, el repte de la biotecnologia havia començat.

La biotecnologia i les seves aplicacions

En primer lloc, potser convingui centrar la qüestió sobre què entenem per productes de biotecnologia i com s'obtenen. Podríem definir-los com a productes obtinguts per mitjà de manipulació genètica. En la majoria de casos, l'objectiu és introduir un nou gen en l'ADN del bacteri (clonatge) de forma que, davant d'un estímul activador determinat, sigui capaç de sintetitzar proteïnes no bacterianes d'interès farmacològic en grans quantitats i en condicions de puresa i especificitat òptimes per al tractament de pacients. La proliferació d'aquests organismes recombinants donarà lloc a poblacions cel·lulars dotades de la mateixa seqüència genètica (clons) i, en conseqüència, de la mateixa capacitat funcional d'expressar els pèptids buscats.

La tecnologia de l'ADN recombinant ha aconseguit reproduir en el laboratori una bona part de les seqüències que passen simultàniament a l'interior d'un organisme cel·lular. I això ha estat possible gràcies al desenvolupament de tècniques de manipulació enzimàtica i, sobretot, de disposar dels enzims de restricció i de transcriptasa inversa.

Els enzims de restricció són uns enzims especials capaços de rastrejar llargues cadenes d'ADN i reconèixer seqüències específiques de nucleòtids per on escindir-les. Es coneixen diverses dotzenes d'aquests enzims i el seu ús combinat dona lloc a fragmentació dels genomes en trossos de mida variable.

Els passos més significatius del procés d'obtenció d'un polipèptid recombinant són, a grans trets, els següents: seleccionar i preparar un gen adequat, incorporar el gen al vector, transferir el vector a l'hoste, seleccionar la soca portadora del vector, trobar l'expressió del gen, obtenir la proteïna i finalment fer-ne la producció industrial.

La llista de productes disponibles actualment per a ús terapèutic inclou, entre altres, la insulina, la somatostatina, les interferones, el t-PA i la vacuna de l'hepatitis-B. No obstant això, el nombre de proteïnes obtingudes mitjançant tecnologia ADN recombinant és cada dia més gran i també ho són les opcions terapèutiques per a malalties que fins ara solament podien ser abordades simptomàticament. Si la biotecnologia permet clonar genèticament cèl·lules per obtenir proteïnes que una vegada convertides en medicines són injectables als pacients, per què no injectar directament els gens a les cèl·lules dels pacients? Així va néixer, fa uns anys, la teràpia genètica, una nova estratègia terapèutica que consisteix a introduir el gen estructural en les cèl·lules del pacient. Els genetistes han descrit sobre unes 6.000 malalties genètiques; algunes rares i altres no tant i en un futur, moltes podran ser tractades mitjançant aquestes tècniques. Per exemple, la fibrosi quística, la distròfia muscular de Duchenne o la hipercolesterolèmia familiar.

Per progressar en aquesta teràpia cal desenvolupar noves tècniques de transfecció del gen estructural dins de les cèl·lules diana, en diferents teixits del nostre organisme. Per a això, s'estudien nous vectors, tipus retrovirus, adenovirus catarrals i fins i tot virus herpes simple, prèviament desproveïts dels gens infectants —en el sentit de la infecció patològica— que conserven la capacitat de penetrar en la cèl·lula i la incorporació l'ADN de l'hoste i, per tant, són capaços de replicar-se al mateix temps que l'organisme cel·lular. Aquests virus poden incorporar el gen adequat, amb l'expressió del qual es produeix la proteïna o l'enzim que és capaç de fer reversible una situació metabòlica anòmla.

Aprofitar aquesta tecnologia per contrarestar l'acció dels oncògens responsables del comportament tumoral és un altre dels reptes immediats que té plantejats la teràpia genètica.

Un altre dels aspectes més innovadors de l'aplicació de la tecnologia de l'ADN recombinant és la denominada teràpia antisentit. Els compostos antisentit són anàlegs sintètics d'ADN formats per un nombre reduït de nucleòtids, capaços d'enllaçar-se amb altres nucleòtids gràcies al mecanisme d'aparellament complementari. L'adhesió del nucleòtid antisentit al llarg de la cadena del gen diana persegueix la seva inactivació.

Genoma humà

Fa aproximadament dos mesos la companyia "Celera Genomics" anuncià la seqüenciació total del material genètic de l'ésser humà. El mapa genètic que s'ha obtingut recentment és com una còpia d'un text sencer però desordenat. Ordenar i desxifrar aquest text, és la tasca que en aquest moment s'està realitzant.

El genoma és el conjunt de gens que caracteritza a una espècie i és el responsable, per exemple, que un ésser humà sigui diferent d'una bactèria. El genoma dirigeix el desenvolupament humà des de la fase d'òvul fecundat fins a la vida adulta.

Com ja sabem el gen és la unitat física del material hereditari que determina el caràcter d'un individu i es transmet de generació en generació, format per una seqüència de nucleòtids que tenen les instruccions per fabricar una proteïna, i si hi ha un error en la seqüència (per ex. una mutació genètica, la proteïna serà defectuosa i podrà causar una enfermetat). Aquests gens estan formats per ADN, que és l'arxiu genètic a on estan impreses les instruccions perquè un ésser viu neixi i es desenvolupi des de la primera cèl·lula. Cal recordar que en el nucli de les cèl·lules humanes hi ha 46 cromosomes distribuïts en 23 parells.

Així doncs l'objectiu del projecte genoma humà es desxifrar la informació codificada de la llarga molècula d'ADN, formada per 3.000 milions de parells de bases nitrogenades representades per les lletres A (adenina), T (timina), C (citosina) i G (guanina), presents en els 80.000 a 100.000 gens (només se'n coneix la funció d'uns 30.000), repartits entre els 23 parells de cromosomes que constitueixen el genoma.

Amb l'ajuda de les importants tècniques informàtiques i súper ordinadors es preveu que abans que finalitzi aquest any, es pugui tenir un esborrany d'aquestes bases que integren l'ADN humà. Finalment quedarà la part més complexa consistent en determinar, la seqüència a on estan situats els gens i quina funció realitzen. Per aconseguir aquest objectiu es compararan les seqüències genètiques humanes amb les del ratolí, el cuc *C. Elegans* i la mosca del *Drosophila melanogaster*, coneguda com la del "vinagre", seqüenciada recentment.

Hem de ser conscients de que una cosa és completar la seqüenciació del genoma i disposar dels milions de peces que conformen el trencaclosques de l'ADN i un altre es encaixar-les i conèixer perquè serveixen, i és per això que la recent troballa només és un primer pas, que encara no es tradueix en aplicacions immediates, i com deia un expert en genètica representa "el final del principi". La seqüència del genoma té un valor relatiu però sí que el té les aplicacions que se'n puguin derivar com ho demostra el fet de que en els EEUU tinguin acceptades actualment unes 700 patents sobre la utilització dels gens per desenvolupar nous fàrmacs o teràpies, ja que el genoma no sols conté

informació de les principals característiques hereditàries, sinó que també la te sobre les alteracions i malalties que podríem patir al llarg de la nostra vida.

Quan s'aconsegueixi descobrir la funció dels gens, la medicina tindrà una eina clau per manipular-los, amb l'objecte de curar enfermetats d'origen hereditari junt amb la possibilitat de fer un diagnòstic i prescripció a la carta, ja que tindran la possibilitat de preveure quins fàrmacs seran útils per combatre les enfermetats de cada pacient.

En l'actualitat ja es coneixen els gens relacionats amb certes enfermetats i la seva situació amb els cromosomes. En concret es coneixen entre altres els relacionats amb el glaucoma, tremolor essencial, càncer de còlon, epilèpsia, síndrome de Williams, fibrosis quística, distrofia miotònica, esclerosi lateral amiotròfica, diabetis, malaltia d'Alzheimer, Parkinson, Corea de Huntington, etc...

Recentment, a punt de portar aquest discurs a impremta, la revista científica "Nature" ha presentat els resultats de la recerca d'un equip de 62 científics d'Europa, Àsia i Amèrica que han seqüenciat el cromosoma 21. Això vol dir que han descobert com estan ordenades les quasi 35 milions de peces genètiques que formen el cromosoma 21. Aquest és el més petit del 23 parells de cromosomes que formen el codi genètic humà (1,5 del genoma) i és el segon que es seqüència, ja que el primer va ser el cromosoma 22 presentat el mes de Desembre de 1999.

En aquest nou descobriment els científics han descobert 225 gens, una quantitat molt inferior a l'esperada i això suggereix que el genoma humà pot tenir una quantitat inferior a les 100.000 que es creia fins ara. El cromosoma 21 és conegut sobretot perquè és el responsable del síndrome de Down (l'enfermetat es desenvolupa quan una persona te tres còpies del cromosoma 21 en lloc de les dos habituals). Identificar els principals gens responsables del síndrome permetrà crear fàrmacs o tractaments genètics per tal de prevenir algunes de les conseqüències més greus de l'enfermetat. Altres enfermetats en les que la investigació s'accelerará gràcies a l'obtenció del mapa genètic del cromosoma 21 inclouen alguns càncers, la depressió bipolar (greu forma de depressió en la que s'alternen els sentiments de tristesa i eufòria) i la malaltia del Alzheimer.

Malgrat tots aquest avanços, en l'actualitat ens trobem com els navegants del segle XVI, que varen dibuixar els primers mapes mundis amb el contorn dels continents, però sense detallar què hi havia a l'interior de cada un d'ells. En els propers mesos es preveu tenir cartografiat el 90% del genoma humà, però per conèixer l'últim 10%, que correspon a les regions més difícils del genoma haurem d'esperar segurament fins l'any 2003.

METODOLOGIA INNOVADORA UTILITZADA EN EL DESCOBRIMENT DE NOUS FÀRMACS: QUÍMICA COMBINATÒRIA I GENÒMICA

Disseny intel·ligent de drogues

Fins fa poc, les empreses farmacèutiques grans a dures penes aconseguien deu molècules l'any candidates a entrar en el procés de desenvolupament industrial i només una tenia possibilitats d'arribar al mercat. L'objectiu dels grups de recerca actuals és augmentar la productivitat de síntesi i aconseguir candidats més ràpidament. Per això, en el procés de descobriment de nous fàrmacs concorren equips multidisciplinaris els membres dels quals treballen en paral·lel. Cada patologia es considera un objectiu horitzontal; els membres de l'equip estudien col·lectivament els grans trets de la malaltia, però orienten individualment l'estratègia en les seves respectives disciplines.

En l'actualitat un dels fets científics més destacable és el canvi de paradigma que s'està produint en la química farmacològica. La confiança en els productes naturals, està sent suplementada en part per l'anàlisi de llibreries combinatorials i pel desenvolupament d'anàlegs estructurals.

Les principals millores en la productivitat han vingut de la mà de la utilització de les noves tecnologies. La química combinatòria opera sobre la base d'una premissa simple: com més gran sigui la diversitat de compostos estudiats, més gran serà la possibilitat de desenvolupar una molècula útil. L'estratègia més rendible és la construcció de nous farmacòfors (estructures bàsiques), a partir dels quals un tècnic especialitzat pot sintetitzar llibreries de mils de compostos al dia. Robòtica i combinatòria deuen el seu desenvolupament a la bioinformàtica que maneja informació fenotípica, de lligaments i de seqüències gèniques, així com de seqüències i d'estructures proteiques. Actualment, molts dels fàrmacs eficaços deriven de productes naturals, tot i que les pressions per aconseguir fàrmacs més ràpidament i més econòmics qüestionen el paper que els compostos naturals poden representar en el futur. Una possibilitat fascinant és que les noves -llibreries- de productes naturals es poden crear mitjançant reagrupament combinatori dels gens que codifiquen els seus enzims biosintètics o per síntesi *in vitro* utilitzant barreges enzimàtiques.

Genòmica

Els últims anys, el desenvolupament de la biologia cel·lular, la immunologia i la biologia molecular ha propiciat un avenç científic significatiu en la comprensió de la patologia humana. Aquestes àrees de la ciència han estat la base de la biotecnologia farmacèutica comentada anteriorment, que ha

permès obtenir fàrmacs d'alt valor sanitari i noves tècniques de diagnòstic clínic.

Durant els últims deu anys, la majoria de fàrmacs desenvolupats actuen sobre tres grans blancs: receptors acoblats a proteïnes, canals iònics i enzims.

Actualment, estem en una segona fase d'aquesta revolució biotecnològica, representada per les aportacions que la química combinatòria, la genòmica i la bioinformàtica fan al disseny de noves estratègies orientades a descobrir dianes terapèutiques i, en conseqüència, nous fàrmacs "a mida".

El terme *genòmica*, encunyat el 1986 pel biòleg molecular Thomas Roderick, descriu el procés de descobriment de la seqüència i l'estructura dels gens així com la seva funció, regulació i el paper que tenen en els processos patofisiològics.

Els avenços en aquesta àrea han permès posar en marxa un nou procés per descobrir dianes i productes d'interès terapèutic. En resum, es tracta de definir una diana com a resultat de l'anàlisi del genoma, mitjançant una o més d'una de les estratègies que ara esmentaré. Un cop establerta la seqüència completa del gen diana, es fa la clonació i l'expressió final de la proteïna. Aquesta proteïna s'utilitza en els assaigs de cribatge massiu amb la finalitat de descobrir un compost inhibidor que té un gran interès per establir el paper funcional del gen, alhora que la seva estructura serveix de motlle sobre el qual poder iniciar l'optimització química per aconseguir un producte altament específic per a la diana escollida.

Per aconseguir el primer pas, és a dir, la utilització de la genòmica, podem seguir tres tipus d'estratègies. La primera es basa en la utilització dels mètodes bioinformàtics per identificar, mitjançant anàlisi d'homologies en les bases de dades, seqüències potencialment rellevants corresponents a membres desconeguts d'una família de gens. Una segona opció és l'anàlisi de l'expressió gènica diferencial entre el teixit sa i el teixit procedent d'una mostra patològica. La tercera estratègia es concentra en l'estudi específic de certes patologies, en general de baixa incidència, en les quals poder descobrir variants de gens defectuosos o absents i, en conseqüència, dissenyar protocols terapèutics que tractin de reemplaçar els productes (proteïnes) que normalment haurien de produir aquells gens. De tota manera, aquesta última estratègia només pot donar-se en processos patològics el responsable dels quals sigui un sol gen, és a dir, en una malaltia monogènica, però aquestes malalties només representen un 20% del total de les malalties humanes. En general, la malaltia és multigènica ja que va acompanyada de múltiples canvis en el genoma i hi juga un paper fonamental el medi ambient en què es produeix.

Els estudis a nivell molecular només són el principi de la història, perquè ara tot l'esforç es concentrarà a demostrar si la diana escollida juga un paper fonamental en l'etiologia de la malaltia que estudiem o no, és a dir, hem de

saber la funció del gen i per aconseguir això utilitzarem una metodologia àmplia que va des de l'anàlisi de l'expressió selectiva en un òrgan determinat, ja que una diana expressada en múltiples teixits de l'organisme no seria indicada per a un tractament inhibidor posterior, fins a les estratègies antisentit en models experimentals en els quals comprovar la influència en el procés patològic de la inhibició de la proteïna codificada per a aquell gen diana.

Mentre aquest estudi funcional es du a terme, es pot avançar en una segona via orientada a la recerca de compostos inhibidors d'aquella diana. Així, després del clonatge i l'expressió biotecnològica de la proteïna, podem dissenyar un test per fer l'anàlisi massiva de compostos potencialment inhibidors. En la indústria farmacèutica, aquesta tecnologia es coneix com cribat d'alt rendiment o High Throughput Screening (HTS).

En aquest cribatge hi poden participar les molècules procedents de llibreries peptídiques, llibreries de química combinatòria o bé la col·lecció de compostos que històricament el laboratori va sintetitzar per a altres objectius.

Aquests estudis acostumen a realitzar-se en laboratoris totalment robotitzats, on els productes dissolts en dimetilsulfòxid a una concentració fixa es distribueixen en plaques de microtitulació, juntament amb els estàndards i els blancs corresponents. L'eficiència de l'anàlisi dependrà, naturalment, del mètode d'anàlisi escollit (colorimètric, enzimàtic, binding, isotòpic, etc.). Conseqüentment, en un temps breu és possible disposar de substàncies inhibidores, denominades hits, que presenten una activitat de potencial interès farmacològic. L'optimització de l'estructura del "hit" donarà lloc al "lead" o producte que ja exhibeix una interacció específica amb la diana assajada en l'HTS. Aquest lead ja serà un producte patentable i constituirà la base dels assaigs preclínic i del desenvolupament habitual en la recerca de qualsevol fàrmac.

Per altra banda cada dia guanya més força la idea de completar els estudis de genòmica amb l'anàlisi de l'expressió proteica (proteòmica). En definitiva, la tendència actual consisteix a desenvolupar mètodes analítics que permetin l'anàlisi de les proteïnes expressades en lloc dels gens que les codifiquen.

Encara és d'hora per fer una anàlisi crítica de l'eficiència d'aquesta estratègia en el descobriment de fàrmacs, però hem de ser conscients que l'any 2003 coneixerem la seqüència del nostre ADN i, posteriorment, haurem de dilucidar-ne les funcions. De tota manera, el camí encara és llarg, però hem d'aprofitar les eines actuals èticament i amb intel·ligència per aconseguir, a mitjà termini, fàrmacs d'alta utilitat terapèutica.

La possibilitat de guarir amb un únic tractament malalties genètiques, tant les congènites com les que es manifesten al llarg de la vida de l'individu, és el somni de tot investigador biosanitari.

La genètica assenyala amb el dit l'origen i lloc exacte del problema. Permet als científics identificar dianes moleculars per als seus dards terapèutics i aquests dards que avui s'aconsegueixen a partir de plantes, animals o per síntesi química estan començant a ser les mateixes cèl·lules aïllades dels nostres organismes. El dia que la teràpia gènica sigui una realitat clínica, la medicina es podrà orientar cap a la prevenció, de tal manera que gens sans substituïran els defectuosos, fins i tot abans que es comencin a manifestar en l'organisme. Tot i que encara queden molts punts per resoldre —de moment, no és una teràpia factible—, cal esperar que en un futur immediat sigui la que imprimeixi un enfocament diferent al tractament de moltes malalties.

Possiblement, l'impacte en salut que aquestes tecnologies innovadores puguin aportar en el tercer mil·lenni serà en el diagnòstic precoç de les malalties. És aquí on molt possiblement aviat es faci realitat el desenvolupament de "xips" capaços de diagnosticar de manera ràpida i prèvia a la manifestació patològica, desenes de malalties que, junt amb el desenvolupament d'eines terapèutiques racionals apropiades, obtingudes mitjançant l'acció conjunta d'aquestes tecnologies i la bioinformàtica, es convertiran en les eines terapèutiques del futur.

ASPECTES BIOÈTICS LLIGATS A LA INNOVACIÓ I RECERCA

Com ja he comentat anteriorment, la pràctica sanitària moderna està íntimament lligada al desenvolupament de la recerca científica i a l'aparició de noves tecnologies que ofereixen possibilitats sense precedents. Per això, actualment se susciten problemes totalment nous que l'ètica tradicional no podia ni tan sols preveure.

Cal assenyalar que, en els últims 25 anys, es produeix un procés de secularització que afecta molts àmbits de la societat occidental i que té una notable repercussió en el camp de l'ètica aplicada a la recerca. S'ha passat d'una situació en què el tractament dels temes ètics l'abordaven exclusivament les confessions religioses, a una situació nova en què es dona un debat secular sobre els esmentats temes; és a dir, s'ha passat d'una ètica de fonamentació exclusivament religiosa a una ètica de fonamentació racional que amb molts aspectes es complementa amb la moral de la religió. Així, els nous dilemes plantejats pel gran avenç de les ciències biomèdiques són abordats en l'àmbit de les societats seculars i pluralistes i cal donar-hi resposta des d'una ètica comuna, d'alguna manera consensuada i que sigui el reflex de les conviccions ètiques compartides.

En aquest context, sorgeix la bioètica (del grec "bios", *vida* i "ethos", *ètica*). La bioètica es pot definir com l'estudi sistemàtic de la conducta humana en l'àmbit de les ciències de la vida i de la cura de la salut, quan s'examina aquesta conducta a la llum dels valors i dels principis morals. En aquest sentit, la bioètica, des de la seva pròpia etimologia, desborda la temàtica de la clàssica ètica o moral mèdica ja que no només es refereixen als problemes que sorgeixen en l'àmbit sanitari, sinó que inclou una preocupació ètica generalitzada per tota vida ("bios"). Així, els problemes relacionats amb els drets dels animals i la problemàtica suscitada pel deteriorament mediambiental, també entren de ple en la temàtica bioètica.

Per altra banda i, per desgràcia, avui en dia són molts els professionals que avalen la seva conducta ètica en una adequació als preceptes legals establerts i es converteixen en fidels complidors d'una legislació que, a més, és restrictiva. Però el que és ètic i el que és legal no són termes intercanviables. La norma jurídica existeix des de la seva positivació com a resultat d'un consens històric o social; en canvi, la norma moral preexisteix a aquesta i, en principi, lliga l'home amb la obligatorietat que revesteix la llei moral. Per tant, el bon professional dedicat a la recerca serà qui, a més de posar tota la seva competència i constància en el compliment dels seus deures professionals i les normes legals que l'afecten, busqui la realització de totes les dimensions humanes en el seu compromís amb la societat i el malalt i sàpiga dialogar amb

cada una de les opcions morals i/o ètiques que trobi en l'exercici de la seva activitat.

Per aquest motiu, la recerca que realment triomfa és la que està sustentada en el comportament ètic del científic i no en la innovació tecnològicament triomfalista i, tanmateix, paupèrrima des de la perspectiva ètica. Des de la perspectiva tecnològica, de què serveix un triomf científic si representa un aparatós fracàs ètic i va en contra dels desigs i de les expectatives de la societat? Aquest és precisament un dels reptes que té plantejats la recerca moderna.

La bioètica està basada en els principis ètics fonamentals esmentats anteriorment: no-maleficència, beneficència, autonomia i justícia. Tots han de ser tinguts en compte, si bé a vegades entren en conflicte entre si.

El pacient es regeix pel principi d'autonomia, el professional sanitari pel de beneficència i la societat pel de justícia. Autonomia, beneficència i justícia són, en efecte, principis diferents, de tal manera que els dos primers tenen a veure amb el "bé individual" d'una persona, mentre que el tercer, la justícia, mira pel bé comú.

EL FUTUR PRÒXIM DE LA RECERCA DE NOUS FÀRMACS

Pel que he comentat fins aquí, és lògic pensar que el futur de la R+D de nous fàrmacs estarà lligat al de la indústria farmacèutica i el seu esperit innovador. Però no només al d'aquesta indústria. La tasca de la recerca bàsica feta amb fons públics en Instituts i Universitats és essencial per al desenvolupament futur de tecnologies aplicables en la R+D de nous fàrmacs i, per tant, s'haurà de potenciar la col·laboració, per tal de crear un teixit empresarial i una massa crítica científica que doni solució al tractament de les malalties que es preveuen pels propers anys.

En els últims 15 anys, s'ha reduït de forma significativa el nombre de nous fàrmacs que es posen a disposició dels clínics, malgrat l'aparició de la biotecnologia com a font d'obtenció de nous compostos. En els pròxims anys, segurament assistirem a canvis substancials, veurem com les companyies innovadores desenvolupen nous medicaments en un període de temps probablement inferior al requerit en les últimes dècades, medicaments que estaran disponibles comercialment amb més celeritat.

Amb la intenció de poder disposar de compostos innovadors que representin un avenç significatiu en el tractament i la prevenció d'una gran varietat de processos patològics, la conjunció de l'anomenada ciència del genoma i la química combinatòria apareix com un camí que, entre altres, amb molta probabilitat, haurà de recórrer la R+D de nous fàrmacs el segle XXI.

Junt amb aquests avenços i amb l'objectiu de facilitar el desenvolupament i la disponibilitat comercial de nous medicaments, les agències de regulació i les associacions de la indústria farmacèutica dels EEUU, Japó i la UE —en presència de diferents observadors—, han promogut l'anomenada Conferència Internacional d'Harmonització, que s'anirà consolidant en els propers anys. S'han escollit tres grans àrees de treball: "seguretat" (estudis en animals), "eficàcia" (seguretat clínica) i "qualitat", amb l'objectiu d'evitar estudis redundants i duplicats i reduir els costos en recursos humans, animals i materials, com el repte de futur en el treball de la recerca.

Ritme previsible de la innovació farmacològica

Des de la revolució farmacològica que va representar el descobriment de molts antibiòtics els anys 50, no hi ha hagut un altre període tan esperançador com l'actual per al desenvolupament de nous medicaments. En cap altre moment hi ha hagut tants científics i equipament d'alta tecnologia dedicats a la R+D farmacèutica. Els enormes avenços en biotecnologia i biologia molecular i en el coneixement dels mecanismes fisiopatològics i moleculars de la malaltia i també en els sistemes d'administració i transport, han aplanat el camí per a la segona revolució farmacoterapèutica prevista per el nou segle.

El ritme de la innovació en medicaments el determinarà el pes relatiu i el sentit en què influeixin els següents factors:

- *La magnitud de la inversió en R+D per part de la indústria farmacèutica.* A nivell individual, el volum de la inversió en R+D és una de les principals decisions corporatives d'una companyia investigadora i tots els altres factors interns o externs influiran, en últim terme, sobre el nivell d'inversió en R+D. Per tant, la magnitud de la inversió en cada àrea terapèutica és el factor amb més gran valor predictiu sobre el ritme d'innovació farmacèutica.
- *La infraestructura científica i tècnica en la indústria farmacèutica.* La capacitat de la força de treball científic ha augmentat qualitativament i quantitativament en les últimes dècades. En els laboratoris de l'Estat espanyol, hi ha unes 3.000 persones que treballen en recerca de les quals gairebé el 40% són titulats superiors. A més, es fan servir tecnologies cada cop més sofisticades, en molts casos desenvolupades per les mateixes companyies i sotmeses a les normes de la propietat industrial. Aquesta infraestructura s'ha d'incrementar progressivament seguint els avenços científics.
- *La inversió pública en recerca bàsica.* Tradicionalment, la indústria farmacèutica ha utilitzat el coneixement adquirit a través de la recerca bàsica duta a terme en universitats i centres públics de recerca per desenvolupar nous productes. Limitacions en el finançament dels esmentats centres poden suposar un fre seriós a la innovació farmacèutica.
- *La interdependència de la recerca entre la indústria farmacèutica i altres institucions.* La interrelació entre la indústria farmacèutica i els departaments de recerca d'universitats, instituts de recerca, hospitals, etc. ha augmentat ostensiblement en les últimes dècades i cada cop és més freqüent la realització conjunta de projectes, que moltes vegades poder acabar sent fonts d'innovació. Igualment, ha augmentat el codesenvolupament de nous productes entre companyies, en molts casos entre una gran multinacional i una petita empresa especialitzada en una àrea determinada (biotecnologia, formulació). Indubtablement, aquest és un factor positiu per a la innovació.
- *El nivell d'innovació volgut.* En el clima actual, perquè un nou medicament tingui èxit ha de ser veritablement innovador i compensar poc els avanços marginals, així, com més innovador és un producte (nova estructura molecular, nou mecanisme d'acció, etc.) més gran és el risc que comporta el seu desenvolupament. Assumir riscos és sinònim d'interès en la innovació.

- *Les actituds reguladores a l'hora d'aprovar noves molècules.* Els requeriments de seguretat i eficàcia que exigeixen les diferents agències reguladores són cada cop més elevats, circumstància que implica que un més gran nombre de productes sigui descartat en les últimes fases del desenvolupament. A més, s'exigeixen estàndards de qualitat superiors en la recerca, amb obligació del compliment de normes BPL i BPC. De tota manera, els greus problemes terapèutics als quals s'enfronta la humanitat poden flexibilitzar l'actitud reguladora en determinats casos (SIDA, càncer, Alzheimer) davant de fàrmacs que siguin beneficiosos.
- *Els factors que afecten la recuperació de la inversió.* Aquests factors es consideren crítics a l'hora de prendre decisions corporatives sobre R+D. Principalment, el marc estable de futur, les polítiques de preus dels nous productes, les de reemborsament i de protecció industrial que adopten els distints governs, en especial els dels països més innovadors, seran claus en la innovació futura.
- *Les tendències en la gestió de la R+D de les empreses.* Sospesant els factors considerats anteriorment, és previsible que els medicaments juguin un paper central en els futurs avenços mèdics i que més de la meitat del progrés mèdic durant els pròxims 25 anys, estigui originat en la R+D farmacèutica que, organitzada estratègicament, ha de gestionar-ne els recursos.

Tots aquests factors predictius del ritme d'innovació s'integren amb l'ètica en cada un d'ells com a complement necessari del desenvolupament professional i social. És aquí a on hem de tenir molt en compte les àrees terapèutiques en les que hem de dedicar la nostra recerca, sense descuidar les poblacions més necessitades i les enfermetats que per nosaltres no són importants i en canvi ho són per països tropicals o societats marginades.

Àrees terapèutiques d'interès en el futur de la R+D

El desenvolupament de noves molècules en els pròxims anys estarà determinat tant per la prevalença i la incidència de les malalties, com per la disponibilitat de nous coneixements i tècniques que permetin el control farmacològic de malalties que fins ara no han tingut un tractament satisfactori.

Les principals malalties que es preveu que afectaran la població mundial seran múltiples, atès que en rebroten algunes ja eradicades i n'apareixen d'altres a causa, principalment, de l'augment de les expectatives de vida.

Aquest és un tema que personalment crec molt necessari treballar-hi en profunditat, doncs junt amb els coneguts problemes de depressió, artrosi o alteracions de tipus neurogeneratiu, s'ha de procurar que la qualitat de vida estigui present en aquesta etapa de la nostra existència. L'envelliment, que des

de l'antiguitat clàssica fins als nostres dies ha estat objecte d'escrits filosòfics i literaris memorables, actualment s'ha convertit, a més de tema d'estudi de la medicina clínica, també en objecte d'investigacions bàsiques que intenten desxifrar els mecanismes normals i patològics de la vellesa per aconseguir que el nombre creixent d'éssers humans que assoleixi edats avançades, cada cop en més gran proporció, tingui una vellesa més sana i confortable, tant físicament com mentalment.

L'envelliment massiu de la població en els països desenvolupats s'ha produït bruscament, com si els individus i la societat no estiguessin preparats per viure tant i, consegüentment, no haguessin pres a temps les mesures de tipus mèdic, social, cultural, laboral i econòmic necessàries. Aquesta falta de previsió està originant greus problemes de tot tipus que afecten múltiples i diverses àrees de les societats contemporànies, que intenten resoldre sobre la marxa, apressadament, els conflictes que origina una situació que hauria de ser un motiu de satisfacció individual i col·lectiva, si es pogués gaudir de la vida prolongada sense xacres ni malalties i sense els problemes socials i econòmics que sovint ennuvolen els anys de vida extra amb què molts són "agraciats".

CONSIDERACIONS FINALS

Perspectives de la indústria farmacèutica

Vist amb les llums i les ombres actuals, el futur de la indústria farmacèutica a Espanya depèn de la reacció que resulti de la conjunció de la seva activitat i de les mesures de la política nacional de medicaments. En qualsevol cas, les perspectives s'han d'emmarcar dins de les de la indústria en general, considerada com una de les indústries del futur, juntament amb l'electrònica i l'energia nuclear, entre altres.

La política de medicaments ha d'anar complementada per una política industrial farmacèutica que impulsi el desenvolupament de les empreses i limiti la intervenció de l'Estat a l'hora de regular i encarrilar la llibertat empresarial. Es tracta, en definitiva, de fomentar una indústria que en el desenvolupament de la seva activitat obtingui una rendibilitat que li permeti no només una fabricació de qualitat, sinó també investigar i contribuir a l'aportació de nous productes. Una política de medicaments que tingui per finalitat primordial reduir al mínim els costos de l'assistència farmacèutica pot ser nefasta per a la indústria i, a curt termini, per a l'assistència farmacèutica de la població, que quedarà reduïda als medicaments essencials i cada cop més allunyada dels avenços terapèutics innovadors que es vagin produint en el món.

Impacte futur del desenvolupament de fàrmacs

Tot i l'extraordinari progrés farmacoterapèutic durant el passat mig segle, cap persona dubta de la desesperant necessitat de nous èxits. La majoria dels càncers (de no ser que s'eliminin per cirurgia o radioteràpia) són resistents a la cura, la SIDA continua matant, la resistència als antibiòtics demana la substitució dels antics antibacterians; moltes malalties neurològiques són pobrament tractables, el deteriorament cruel de la malaltia d'Alzheimer només és lleugerament alterable per la terapèutica actual, etc. La llista de malalties pobrament tractables és llarga i descoratjadora.

Un fet inqüestionable el constitueix l'àmplia variació de les necessitats sanitàries d'un país a un altre. Un país africà necessitaria amb més urgència una recollida d'aliments adequada, millors higièniques i un control de la malària transmesa per mosquits; als suïssos res d'això els preocuparia i els seus interessos serien uns altres.

Tanmateix, la salut de cada nació depèn —entre altres molts factors— de la capacitat empresarial de les indústries farmacèutiques i biotecnològiques que volen i són capaces d'invertir grans sumes de diners en recerca (i comercialització) de nous fàrmacs. L'èxit d'aquesta aposta és imprevisible, però el fracàs està assegurat si no hi ha un compromís adequat entre la ciència i els mitjans (la sort també ajuda).

De forma creixent, se sent a dir que els fàrmacs han de demostrar ser cost-efectius per justificar-ne l'ús, un concepte que de forma abstracta és difícil de negar, però hi ha una falta de disposició a l'hora de discutir complicats judicis de valor com "Quant val una vida humana?", "Quant val un any més de vida?" "El valor d'un any de vida és diferent als 80 anys que als 18?".

Hem parlat de la química combinatòria, el cribat d'alt rendiment, el disseny molecular mediat per ordinador, la bioinformàtica, la promesa de la "biotecnologia", la robòtica, la situació del projecte genoma, la proteòmica, etc., però fins a la data, els èxits han estat pocs, si bé a mig termini el futur és esperançador.

De fet ja s'afirma que en els pròxims anys tindrà lloc la segona revolució farmacològica, fonamentada en la bioquímica intracel·lular, que representarà un avanç clar sobre la primera, que va tenir com a substrat la bioquímica intercel·lular. A més, no s'ha d'excloure en el futur un major desenvolupament en la bioquímica dels teixits i avenços importants en enginyeria genètica, en els sistemes d'aplicació directa dels medicaments a l'objectiu i en la reducció dels efectes secundaris o de les reaccions adverses.

La propietat industrial com a instrument jurídic al servei de la innovació

La protecció de la propietat industrial és una de les claus de la innovació. La patent és un instrument jurídic sense el qual cap procés econòmic és possible. El sosteniment d'una indústria farmacèutica innovadora passa pel manteniment d'un nivell suficient de protecció conferida pels drets de propietat intel·lectual als nous medicaments.

CONCLUSIONS EN EL LLINDAR DEL SEGLE XXI

El progrés científic i tècnic dels darrers anys es desenvolupa en el marc d'una velocitat exponencial. I no tan sols en una direcció. Els laboratoris han de seguir amb molta atenció una evolució que els pot ser familiar, quan els avenços es produeixen en camps propers al seu cor tecnològic, però que pot ser més complex quan l'evolució té lloc en camps que no coincideixen exactament amb els límits del seus coneixements. I els progressos es donen cada cop més en els espais intersticials de la ciència i de la tecnologia.

Des de la perspectiva global es constata que els eixos innovadors del desenvolupament i de la transformació dels sistemes de vida del segle XXI tenen dos referents importants: les tecnologies de la informació i de les comunicacions, per un cantó; i les ciències de la vida per un altre.

Les tecnologies de la informació i les comunicacions estan canviant bona part dels processos de producció tradicionals en el marc d'una acció que afecta la major part de tots els sectors de l'activitat econòmica a la vegada, canvia els sistemes de vida i els mètodes de treball de la nostra societat i ofereix una il·limitada proposta de noves àrees productives, de les que la indústria te molt a dir.

Les ciències de la vida tot just comencen a mostrar les seves potencialitats per influir en la transformació de les activitats relacionades amb la salut, la nutrició i el medi ambient, a la vegada que les seves oportunitats per crear noves activitats industrials que, potser ara encara no imaginem, però que ens podran resultar familiars en uns terminis cada vegada més curts.

A començament del segle XXI una gran quantitat de necessitats humanes estan lluny de ser satisfetes. Noves i velles malalties, tècniques i equips de diagnòstic, fàrmacs, noves exigències dietètiques, requeriments de sostenibilitat, agents contaminants... I les dues àrees esmentades de la Ciència i la Tecnologia són decisives per donar-los respostes adients. Respostes innovadores, però, que no vindran exclusivament de les universitats i centres de recerca, ni dels laboratoris farmacèutics, ni de les administracions públiques, ni dels consumidors, les respostes han de venir de l'aplicació de criteris ètics i de l'existència d'un diàleg i d'una confiança que faciliti una fluïda transmissió de coneixements i experiències entre els factors de l'activitat científica, tecnològica i empresarial del nostre entorn, assentades en una sòlida base ètica. De la manera en què sapiguem conformar els necessaris mecanismes de complicitat entre tots ells dependrà la capacitat de la nostra societat per generar progrés i benestar.

Lluny d'aquells primers passos en què la sort va jugar un paper fonamental, avui els estudis de relació estructura-activitat, les tècniques de radioligands per marcar receptors específics, la clonació, el disseny molecular de fàrmacs per

ordinador, les possibilitats dels productes naturals, estan obrint camí cap una farmacologia més específica. Estem més a prop dels medicaments “a mida” somiats a principis de segle, però mai aconseguits. Fins als nostres dies, molt ha estat possible gràcies a observacions preliminars, sovint heterodoxes. Aquestes troballes han permès utilitzar els medicaments amb dues finalitats primordials: una, per explorar funcions fisiològiques i patològiques amb una precisió poc comuna que al mateix temps constitueixen una font racional per donar suport al disseny de nous medicaments, i una altra, com a agent per diagnosticar, prevenir o curar la malaltia. Molts fàrmacs d’origen natural encara ocupen un lloc crític en la medicina. No han pogut millorar-se. Traguem-nos el barret davant la digital o la reserpina. Per a altres, obtinguts per síntesi química, l’objectiu farmacològic inicial va canviar quan van ser més ben estudiats farmacològicament o clínicament, de la mateixa manera que va millorar l’eficàcia clínica, la tolerància, la relació benefici-risc i en disminuï el cost. Darrera de tot plegat, sempre va haver-hi homes visionaris que parlaven i compartien idees, la riquesa més valuosa i més escassa.

Ara, a la fi del segle, en aquest any 2000, la situació política, econòmica, social i científica ha canviat i encara canviarà més. Els científics podem i hem de mirar a llarg termini; podem extrapolar. No es tracta de jugar a fer de profetes, que seria insensat, sinó de fer una prudent previsió davant del futur. La ciència d’aquest segle XX, ha estat i és admirable, però ja no és imitable. Ja no és possible la “ciència ratona” —feta a estones— de les primeres dècades, ni la que se sufragava el mateix científic. La Ciència requereix molta ajuda econòmica i exigeix que els investigadors es dediquin eficaçment i per complet i amb il·lusió a la recerca innovadora respectant tant els principis morals com ètics. Si és ben cert que les idees són menys abundants que els diners i són patrimoni dels investigadors, la societat i l’Estat han de subvenir les despeses que origina. El secret està a invertir bé i invertir molt.

I, per al segle XXI, què? Ara com ara, penso com ja he dit abans, que aquest serà el segle de la geriatria, dels ancians, vells, jubilats, pensionistes o, simplement, persones grans. Aquest és un tema tan important com el de les pensions. Hem de preocupar-nos per ells i per la seva qualitat de vida.

Amb el nou segle a la vista, sorgeixen moltes preguntes:

- Quin impacte farmacoterapèutic pot tenir el coneixement detallat del genoma humà?
- I, les interminables famílies de receptors humans clonats, alguns encara sense ofici conegut i dels seus agonistes i antagonistes?
- La terapèutica gènica respondrà a l’esperança que s’hi ha posat?
- Serà una realitat un banc de cèl·lules pluripotencials (stem-cells) que pugui generar les cèl·lules més “nobles” del nostre cervell?
- Què passarà amb la terapèutica de les malalties mentals i neurodegeneratives? i, amb el càncer?

- Serà possible obtenir fàrmacs antirebuig i fabricar òrgans de recanvi a la carta?
- Què passarà amb la prevenció i la teràpia dels accidents cardiovasculars i cerebrovasculars?
- Què farem amb les malalties emergents, les susceptibles de prevenció, la SIDA, les noves virals i per prions?
- I, amb la resistència creixent dels gèrmens als antibiòtics?
- Serà possible retardar la vellesa? Els medicaments contribuiran a fer que la vida tingui més qualitat i sigui més lúdica o, senzillament, només semblarà més llarga?. Podrà la clonació fer possible el retràs a l’envelliment, tal com s’ha demostrat darrerament amb uns vedells clònics nascuts fa 1 any?
- Fins on arribarà el disseny molecular de fàrmacs? Què aportarà la química combinatòria i la informàtica en el camp terapèutic?
- Els productes naturals continuaran ocupant un lloc estratègic com a font de medicaments? I, què passa amb la “sort”?
- En què quedaran els efectes adversos dels fàrmacs?
- Fins on arribarà el problema dels medicaments orfes?
- Fins on l’economia podrà suportar el cost creixent per al desenvolupament i l’ús clínic dels medicaments?
- Podrà el virus de la SIDA (un cop manipulats) vehiculitzar el tractament del càncer, com s’ha dit recentment?
- Passarem de l’era de la informació a la del coneixement gestionant el capital intel·lectual en benefici de la millora de la qualitat de vida de la societat?
- Es millorarà el control medi ambiental a partir de la incorporació de noves tecnologies?
- Serà la prevenció l’èxit de la genòmica?
- S’escurçarà el temps de desenvolupament de molts fàrmacs ja que només serà necessari el seu estudi en poblacions específiques de persones que tinguin un perfil genètic concret?
- Es compliran les promeses de l’Administració en el tema d’incentivar la recerca?
- Serà possible la obtenció de fàrmacs a partir d’animals transgènics?
- Ajudarà la bioinformàtica a través dels mircochips genètics, a mostrar l’expressió genètica d’una cel·la per a curar certs tumors?
- Aconseguirem que els resultats relacionats amb el projecte genoma arribin a totes les classes socials en front d’interessos econòmics o eugenèssics?
- Sabrem debatre a fons totes les indicacions ètiques en front de la utopia científica de la immortalitat?

- Arribarà la farmacologia del confort?
- I, per fi, Coexistiran l'ètica i la innovació en el avanços terapèutics?

Amb ganes de ser optimista, crec que la resposta a aquestes preguntes haurà de satisfer les demandes dels pacients que saben que darrera d'un treball ben fet i èticament reconegut, hi ha un grup important de laboratoris farmacèutics i científics que amb un alt esperit d'innovació tenen com a objectiu social donar anys a la vida i vida als anys.

Desitjo que totes aquestes preguntes, que en el futur esperem tinguin resposta positiva se'n pugui fer partícip a aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb el compromís personal de participar-hi quan se'm demani.

Esperant que l'ètica i la innovació vagin juntes amb la tasca dirigida a la recerca de nous fàrmacs, dono per acabada la lectura d'aquest discurs.

BIBLIOGRAFIA

Albors E.

- Qualitat. Directives per la seva gestió al medicament. Conferència inaugural curs 1998-99 del Master de gestió empresarial per a la Indústria Farmacèutica i afins. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

Bakke O.

- Ensayos clínicos con medicamentos. Edicions Doyme (1993).

Cemeli J.

- La indústria Farmacèutica a Espanya: consideracions dintre la conjuntura actual i perspectives de futur. Discurs inaugural curs 1998. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

COTEC

- Informe Cotec 1999: tecnología e innovación en España. Fundación Cotec para la Innovación tecnológica. Madrid (1999).

Gresson S.

- Libro Verde de la innovación. Comisión Europea (1995).

De Abajo F.J.

- Ética del uso de placebo en investigación clínica. Investigación y Ciencia (1997).

Esteve J.

- La industria farmacéutica como impulsora de la I+D en el sector sanitario. Administración Sanitaria 7 (1998).

Esteva de Sagrera J.

- La necessitat d'un codi d'ètica farmacèutica. Circ. Farm. 57 (1999).

Galdon C.

- Innovación y progreso en el industria farmacéutica. Edicions Doce Calles (1996).

Gallardo J.

- Gestión y toma de decisiones en la investigación de nuevos fármacos. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (1992).

González J.

- Panorama actual de la Biotecnología farmacéutica. Farmacéuticos 228 (1999).

González R.

- Biotecnología de aplicación farmacéutica. Monografies Dr. Antonio Esteve, 10 (1990).

Lacadena J.M.

- Consideraciones éticas en torno al progreso de la genética humana. Edicions Fundación CEFI. Madrid (1996).

Ley del Medicamento

- Ley 25/1990 del 22-XII-90 modificada por leyes 22/93 de 29-XII, 13/96 del 30-XII y 66/97 del 30-XII.

Lobato P.

- La industria farmacéutica en España tras la unificación del Mercado Europeo. Farmaindustria, (monografía) 1997.

Mezquita C.

- El proyecto Genoma Humano. Jano 1195 (1997).

Michelet D.

- La síntesis combinatoria. Investigación y Ciencia (1997).

Moore G.B.

- La sanidad en el tercer milenio. Cómo la revolución tecnológica está cambiando el pulso de la sanidad. Edicions Andersen Consultors (1997).

Morallo P.

- La gestión de la I+D: una estrategia para ganar. Edicions Pirámide. Madrid (1993).

Nueno P.

- Compitiendo en el siglo XXI. Cómo innovar con éxito. Edicions Gestión 2000 (1998)

Oliver N.

- La medicina del nou mil-lenni. Tecno 2000, 89 (1999).

Peña E.

- Ley de Experimentación animal en Cataluña y desarrollo reglamentario. IV Congreso Nacional Sociedad Española para la Ciencia del Animal de Laboratorio. Vitoria (1996).

Price Waterhouse Coopers

- Pharma 2005". An Industrial Revolution in R&D.

Reol Tejada J.M.

- El medicamento hoy: de la investigación a los aspectos socio económicos. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Madrid (1991).

Roussel Ph.A.

- Tercera generación de I+D. Serie Mc Graw, Hill de Management (1991).

Silvestre B.

- Introducción a la bioética: humanización de la atención sanitaria. Farmacia clínica, 5 (1997).

Ylla-Català M.

- El medicament i la qualitat de vida. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (1984).