

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



**DISCURS SESSIÓ INAUGURAL
DE L'ANY 2022**

La investigació en la indústria farmacèutica

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Pere Berga Martí
Acadèmic numerari**

L'Acadèmia no es fa solidària
de les opinions científiques
exposades en les seves publicacions.

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: TIRO Y RETIRO

Dipòsit legal: B 1204-2022

Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia
de Farmàcia de Catalunya
Excel·lentíssims Senyors i Senyores Acadèmiques
Digníssimes Autoritats
Senyores i Senyors

Pròleg

D'acord amb l'imperatiu reglamentari i en virtut del torn rigorós que correspon, és per a mi un honor i una satisfacció donar compliment a l'honrós encàrrec de procedir a la lectura del discurs inaugural de l'any 2022, d'aquesta Reial i Docta Corporació.

El tema triat per aquesta especial ocasió, potser té la seva raó de ser en dos fets: per una banda, pel fet de ser membre de la Secció 3a d'Indústria Farmacèutica d'aquesta Acadèmia i, per l'altra pel fet de ser el camp de la investigació farmacèutica a on desenvolupo la meua activitat professional.

Amb aquest discurs també voldria reconèixer al paper essencial que ha tingut la indústria farmacèutica davant la Covid-19, atorguen un grau de rellevància extraordinària, ja que si bé aquesta indústria sempre ha estat considerada estratègi-

ca, el nou marc de pandèmia l'ha situat en el centre d'atenció mundial, donant una resposta basada en la investigació científica, a l'alçada del que aquest moment històric demandava.

El títol del discurs és: "La investigació en l'indústria farmacèutica" i començaré parlant d'aquesta indústria, per donar pas a parlar de la investigació que es fa en aquest sector.

Indústria farmacèutica

El naixement i desenvolupament inicial de la indústria farmacèutica omplen un capítol interessant pel que fa a la història de la revolució industrial, iniciada en el segle XVIII. El seu creixement posterior va ser impulsat per l'evolució del medi social, per les necessitats cada cop majors de la medicina, pels descobriments científics i per l'aplicació dels coneixements tècnics en constant superació.

A Espanya, els primers laboratoris apareixen a finals del segle XIX i principis del XX, emparats pel proteccionisme aranzelari que es va practicar al país des de 1882.

Durant aquelles dates, a més, s'estableixen a Espanya empreses alemanyes i suïsses que tenien els seus antecedents en representacions de firmes de productes químics i colorants per a la indústria tèxtil, fet que explica que la major part dels laboratoris farmacèutics estrangers s'ubiquessin a Catalunya.

En el primer terç del segle XX, existeix ja una incipient indústria nacional que coneix el primer progrés important en la dècada dels 40, moment en què es produeix l'etapa de l'autarquia, d'una banda, com a resultat de la manca de subministraments estrangers i d'altra per l'establiment de l'Assegurança Obligatòria.

Superada aquesta etapa amb l'arribada de la liberalització industrial, es produeix, en els anys 60, la segona onada d'empreses estrangeres que s'introdueixen a Espanya a través de filials.

Des de llavors i fins ja ben entrada la dècada dels 70, la indústria farmacèutica espanyola, coneix una època de desenvolupament espectacular començant la fabricació de principis actius i creant-se la base del sector actual.

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 50 anys.

Durant aquest període es defineixen importants grups farmacèutics nacionals, destacant de manera important les empreses de capital català.

Origen i evolució de la indústria farmacèutica a Catalunya

A finals del segle XVIII, el farmacèutic Francisco Carbonell imparteix a Barcelona els primers cursos de química subvencionats per la Junta de Comerç. És el primer indici d'un intent d'industrialització.

Durant tot el segle XIX l'elaboració d'especialitats es fa en els petits laboratoris annexos a l'oficina de farmàcia en diferents indrets de Catalunya, comercialitzant les fórmules magistrals de major ús, mentre en la premsa diària s'iniciava la campanya pel consumisme, anunciant-se un gran nombre d'antitussígens, reconstituents, antiveneris i preparats dermatològics.

Però l'augment de la població, principalment en les ciutats industrials com Barcelona, fa créixer la demanda en una proporció no prou atesa per aquells petits laboratoris.

Contràriament a allò que succeeix a altres activitats, es nota l'absència d'un esperit d'empresa que ens alliberi d'aquesta dependència de l'exterior, i assenti les bases de la gran indústria farmacèutica catalana.

Aquest esperit arribarà de les mans dels supervivents d'aquells petits laboratoris artesanals. Els Andreu, els Esteve i els Uriach portaran la torxa del progrés. El segle XVIII, serà

la Farmàcia de Tomàs Esteve a Manresa i en el segle XIX, la Farmàcia Salvador Andreu i, en el comerç de la drogueria, inicialment Vilaclara i continuada per Uriach a Barcelona.

Paral·lelament, s'estableixen a Catalunya un gran nombre d'empreses estrangeres, inicialment són les indústries franceses que concedeixen llicència de fabricació a farmacèutics catalans. Poc després seran les alemanyes, suïsses i italianes les que s'instal·laran a Barcelona.

A la dècada dels 40, després de la Guerra Civil Espanyola, en un clima d'autarquia, la indústria s'incrementarà, i és al voltant dels 50, quan s'inicia la fabricació a gran escala, tan pel que fa als laboratoris autòctons principalment catalans, com els forans.

Contribució dels laboratoris farmacèutics a la industrialització del país

La contribució dels laboratoris 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.

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 dir 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.

Evolució de la recerca a la indústria farmacèutica

Tal com ja he dit anteriorment la recerca al sector farmacèutic nacional no va despertar fins passada la meitat de segle XX. És ben conegut que mentre que a altres nacions a partir de finals del segle XIX els laboratoris farmacèutics creaven els seus propis productes, fet que constituïa la base principal de la seva producció, la nostra indústria, llevat d'excepcions, es dedicava a beneficiar-se de les innovacions alienes i destinava els seus principals –si no exclusius– esforços únicament a la formulació, producció i comercialització.

Aquesta etapa arriba fins als anys seixanta i encara els setanta en els que a Catalunya desapareixeran un gran nombre de laboratoris únicament comercialitzadors, però, d'altra banda, s'estimula a aquells pocs (Almirall, Prodesfarma, Ferrer ...) que s'havien adonat que l'única forma de perdurar era intentar aportar entitats terapèutiques originals, i havien ini-

ciat en aquest sentit una arrencada modesta, lenta i incerta, amb la creació de departaments de recerca, reunint equips de científics acreditats i instaurant les infraestructures i dotació d'instrumental, sempre d'acord amb les seves possibilitats econòmiques.

És important fer un recordatori de les etapes que s'han anat incorporant en el camp de la recerca de nous medicaments, per tal de donar una visió ràpida que pugui ajudar a valorar allò que constitueix l'objectiu principal d'aquest discurs, és a dir, quin ha estat i és ara el resultat de la recerca a la nostra indústria farmacèutica.

En aquella època per exemple els clàssics quimògrafs amb paper fumat, necessaris per a fer el registrament de certs paràmetres farmacodinàmics ja s'anaven substituint pels polígrafs que tots coneixem, encara no era obligat el compliment dels criteris de bones pràctiques de laboratori (BPL), era difícil disposar d'animals de qualitat per a ús experimental, els càlculs estadístics es feien manualment, ja que els ordinadors encara no s'havien incorporat com a eina habitual de treball, etc. i això va fer que l'inici, com no podia ser d'una altra manera, fos lent i tortuós, amb desorientacions i cercant l'obtenció de productes senzills.

En molts casos els objectius consistien a reunir en una mateixa molècula dos principis actius ja coneguts, d'acció concomitant o complementària; o bé, el fet de modificar molt lleugerament una molècula de reconeguda utilitat terapèutica buscant, o prenent trobar, algun avantatge respecte a la substància original.

Amb el pas del temps, els pocs laboratoris nacionals que havien iniciat aquell camí foren millorant les seves instal·lacions, augmentant l'equip humà, orientant les seves línies amb un major fonament científic i en general madurant, fet

que els va portar a aconseguir ja alguns resultats positius, que més endavant comentaré, estimulants als directius i investigadors en la constància d'assolir novetats d'utilitat terapèutica, incorporant al mateix temps els criteris reguladors que les Autoritats Sanitàries, per tal de garantir la qualitat dels estudis realitzats i complir la legislació europea que s'anava transposant en el context espanyol.

Paral·lelament, la ciència de la farmacologia avançava amb importants descobriments, a conseqüència d'un millor coneixement del paper dels receptors, enzims, etc. que ajudaven a identificar fàrmacs cada vegada més selectius i segurs (per ex. antagonistes H_2 , antagonistes de la dopamina, etc.). Això obligà a una formació constant, ja sigui a través de la literatura específica que s'anava incorporant, com en la participació de taules rodones, congressos, etc. i és per aquesta raó que les associacions de caràcter científic ja existents agafaven un rellevant protagonisme, al mateix temps que se'n creaven de noves.

Si el progrés que es constata a tots els sectors industrials durant els últims anys ha estat important, encara ho és més pel que fa a la indústria farmacèutica

Situació actual

L'obligada modernització provocada per la demanda més gran de medicaments cada cop més eficaços, ha plantejat la veritable problemàtica de la indústria farmacèutica, anàloga a la d'altres sectors industrials, però de tal manera aguditzada per característiques específiques que algunes empreses farmacèutiques no han pogut finançar aquestes millores obligades i

han desaparegut o bé han estat absorbides per altres nacionals o el que és pitjor per foranies.

Aquest procés ha estat llarg, laboriós i oneros. Tal com ja he dit anteriorment la major part de la indústria autòctona va començar essent petita, individual i personalista i el seu creixement ha estat degut fonamentalment a l'esforç a través dels anys i a les característiques pròpies de l'empresari català coherent i eficaç, capaç d'envoltar-se de tècnics altament qualificats que amb el seu treball, coneixements i il·lusió són claus en la creació de l'empresa.

La prova de l'esforç de la indústria farmacèutica catalana a la Investigació + Desenvolupament (I+D) ho demostra el fet que en la convocatòria de l'any 2020 de la Acció Profarma, del Ministeri d'Indústria, Comerç i Turisme, de les 7 empreses espanyoles que han rebut la màxima qualificació d'excel·lent, 4 són d'origen català.

Cal remarcar que la reconversió industrial del sector 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 (ICH), han fet que aquesta indústria s'hagi transformat en una organització de caràcter estratègic i innovador per tal de competir a escala internacional.

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 de recerca pròpia.

Si a tot això hi sumem els números de patents i articles científics que s'originen a Catalunya, és evident que en aquesta regió és a on es concentra el potencial més important d'empreses nacionals dedicades a la I+D, que cal mantenir i si pot ser augmentar, estimulant l'esperit emprenedor dels joves universitaris.

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

Malgrat els constants problemes, el sector farmacèutic constitueix una àrea de progrés 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 i que al mateix temps representa una responsabilitat social de l'empresa.

La investigació en la indústria farmacèutica

La recerca de nous medicaments com a compromís social de l'empresa

És evident i legítim que un dels objectius dels empresaris en general és l'obtenció de beneficis per a la seva empresa, però en el cas de la indústria farmacèutica té una significació molt singular per la naturalesa del producte que comercialitza, ja que el medicament és un bé social que incorpora altres tipus de connotacions.

El medicament disminueix el dolor del pacient amb càncer, permet tota mena de cirurgia amb riscos mínims, prevé el rebuig dels òrgans trasplantats, incrementa dràsticament la supervivència de pacients amb la sida, cura la malaltia infecciosa, resol de forma decisiva el problema de l'úlcer gastroduodenal, retarda la cirurgia de la pròstata, prevé el dany cardiovascular i renal del pacient hipertens i diabètic, combat l'insomni, l'ansietat, la depressió i l'esquizofrènia, deté l'avanç de l'osteoporosi de la dona postmenopàusica, etc. i en el cas de les vacunes donant protecció enfront de moltes malalties i per això, és un bé social d'inqüestionable valor.

És un fet que la indústria farmacèutica és una de les institucions que més ha contribuït al creixement de la societat, participant en els grans canvis de la vida social a conseqüència del progrés tecnològic i científic, que s'ha traduït en la incorporació de nous medicaments per a la millora de la salut i qualitat de vida de la societat.

L'aliança entre químics, farmacòlegs i galènics facilita que el metge disposi cada vegada més de medicaments per tal de prevenir, curar o alleugerar les malalties dels seus pacients: antibiòtics, anticancerosos, immunosupressors, antihipertensius, vasodilatadors, cardioprotectors, antidiabètics, analgèsics, antiinflamatoris, broncodilatadors, antivirals, ansiolítics, hipnòtics, antiparkinsonians, antipsicòtics, antidepressius, anestèsics locals i generals, vitamines, hormones, vacunes i un llarg etc. sent la indústria farmacèutica la que conscient de la seva responsabilitat enfront de la societat, agrupa en els seus laboratoris aquests professionals, que junt amb altres fan possible que noves molècules es converteixin en aquest bé social que és el medicament.

És per això que és summament important el sentit de la responsabilitat que tenen les persones que es troben en el

vèrtex d'una empresa farmacèutica i és de justícia reconèixer l'esforç que estan fent principalment les empreses nacionals, arriscant molts diners i recursos, per tal de trobar noves eines terapèutiques, creant al mateix temps llocs de treball i augmentant el teixit industrial del nostre país.

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'utilitatge 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 I+D, des de les tasques auxiliars fins a 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 I+D, aquesta condició de treball en equip és una necessitat essencial per obtenir nous medicaments de forma coordinada, ràpida i eficaç tal com hem pogut veure amb el ràpid descobriment i desenvolupament de les vacunes contra la Covid 19.

En la composició d'aquests equips no acostuma a predominar cap mena d'exclusivitat professional, ja que la situació i les possibilitats de cada individu dintre del grup de I+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, o vacunes 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 I+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 d'aquest mil·lenni, 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 de 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 és causada 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 (grau 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 extrapolació, 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 I+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.

La recerca farmacèutica i el progrés mèdic

Més del 95% de tots els fàrmacs avui en ús clínic han estat investigats i desenvolupats a la indústria farmacèutica. Això no vol dir que totes les idees bàsiques en què es van recolzar els descobriments de nous medicaments s'engendraren

només a la indústria farmacèutica, ni de bon tros. El que passa és que els laboratoris farmacèutics van saber superar les barres que els separaven dels centres universitaris i instituts d'investigació d'excel·lència. La indústria farmacèutica sap que sense el cultiu de la recerca bàsica no és possible el progrés de l'aplicada, i per això està potenciant i potenciarà encara més en el futur, els convenis de col·laboració amb grups de científics d'excel·lència, d'hospitals, universitats i instituts de recerca.

Encara que s'ha progressat molt, està clar que necessitem més i millors fàrmacs. Els mètodes clàssics de síntesi orgànica i assaig farmacològic "in vitro" i "in vivo" són molt lents, i s'estan substituint o complementant per la química combinatòria, el cribatge farmacològic d'alt rendiment robotitzat, la genòmica, la proteòmica i la bioinformàtica.

Al segle XX s'ha aconseguit una revolució terapèutica-farmacològica, però queda molt per fer. Les xifres de la nova genòmica ens ho diuen. El genoma humà consta de 100.000-120.000 gens que codifiquen mils de proteïnes susceptibles de servir com a possibles dianes terapèutiques per a tractar unes 100.000 manifestacions diferents de les malalties més importants que afecten i afectaran els éssers humans. Moltes d'aquestes malalties necessiten amb urgència nous medicaments, a més de noves vacunes, pensem en els càncers de mama, pulmó, ovari, cervell i pròstata, en la insuficiència cardíaca, en el Parkinson, en la malaltia de l'Alzheimer, en els accidents vasculars, en l'esclerosi, la sida, el lupus eritematós, l'artrosi, l'artritis reumatoide, l'alcoholisme, el tabaquisme, l'addicció a les drogues...

No només en anys de vida humana pot avaluar-se l'impacte positiu del descobriment de noves eines farmacològiques. Cada cop els estudis de farmacoeconomia aprofundeixen

xen més en el cost comparatiu d'un tractament farmacològic enfront del no-tractament o enfront d'altres alternatives. Les agències reguladores estan exigint de forma creixent aquest tipus d'estudis com a part de la seva avaluació de la proposta d'un nou fàrmac. Els resultats són en la majoria de les ocasions espectaculars.

Però, a més de prolongar la vida del malalt o d'estalviar costos a la societat, un fàrmac pot incrementar significativament la qualitat de vida del pacient. Es tracta d'un concepte subjectiu, intangible, difícil de quantificar.

Quan es critica globalment el cost dels medicaments, ningú pot aportar exemples de qualsevol altre bé o servei que, sens dubte amb l'excepció dels aliments bàsics, aportí una relació cost/benefici superior.

És cert que el nombre de fàrmacs introduïts anualment en el mercat s'ha reduït en els últims anys. Aquest fet reflecteix en part l'augment de les exigències de les Agències Reguladores que han servit, entre altres objectius, per a desestimar compostos amb un valor afegit poc significatiu.

Donat l'enorme cost del desenvolupament d'un nou medicament, sembla que, en el futur, continuarà sent la indústria farmacèutica l'única capaç d'emprendre projectes per a trobar medicaments necessaris per al progrés mèdic.

Medicaments investigats / desenvolupats per laboratoris espanyols

Fruit de la capacitat emprenedora i innovadora dels principals laboratoris nacionals ha estat el descobriment i desenvolupament de noves molècules, algunes d'elles d'alt interès terapèutic i comercialitzades a escala internacional.

Sense desmerèixer cap, voldria ressaltar l'èxit obtingut pels laboratoris Almirall en el desenvolupament de la seva molècula almotriptan, ja que va ser el primer fàrmac d'investigació espanyola autoritzat per les autoritats Sanitàries Nord-americanes (Food and Drug Administration), per tal que es pugui comercialitzar com antimigranyós als Estats Units, tal com ja s'està fent també en altres molts països.

Altres molècules com l'ebastina, piketoprofeno, almagato, cleboprida, trifusal, rupatadina, cinitaprida i aclidini també estan comercialitzades i són fruit de la investigació feta en laboratoris catalans i que tenen projecció internacional.

En aquest apartat també cal mencionar l'activitat investigadora d'empreses catalanes com Grifols, que és un referent mundial en el camp dels hemoderivats i sèrums, i de l'empresa Hipra que en l'actualitat té la primera vacuna espanyola per la Covid en fase clínica, amb resultats molt interessants.

La recerca d'un nou fàrmac en xifres

Segons dades de la patronal Farmaindustria, en Espanya en l'any 2020 hi havia 42.500 treballadors, repartits entre les 200 empreses de matèries primeres i d'especialitats farmacèutiques, de les quals aproximadament el 50% es troben a Catalunya. Aproximadament 6000 d'aquests treballadors es dediquen a la I+D, i en l'any 2019 el sector va destinar a aquesta activitat 1.211 milions d'euros, el que representa el 19% de tota la I+D en la indústria espanyola, situant la recerca farmacèutica en els primers llocs en recursos que el sector industrial del nostre país destina a aquest fi.

Cost i temps de la I+D

La posada en el mercat d'un nou fàrmac, des de la seva concepció en un laboratori de recerca, quasi s'ha duplicat (de 6-7 anys s'ha passat a 10-12), en el transcurs dels darrers 20 anys.

Per una altra part, cal destacar també que la durada dels assaigs clínics en humans ha passat d'una mitja de 3-5 anys en els anys 80-90 a una de 6-8 anys en l'actualitat.

En aquest mateix període de temps, el cost de la I+D d'un medicament innovador, ha passat d'uns 200 milions € l'any 1976 a uns 2.500 milions € en l'actualitat, segons el tipus d'indicació terapèutica que es busca i el país en què s'investiga.

Si considerem que les possibilitats d'obtenir molècules amb èxit terapèutic és d'1 per cada 20.000 de nova síntesi, i que el temps d'explotació per tal d'amortitzar les despeses de I+D se situa entre el 6-10 anys, és evident que un dels aspectes que estan incorporant els laboratoris farmacèutics és el d'una recerca innovadora, que utilitzant la robòtica, la digitalització, l'enginyeria genètica, etc. garanteixi el descobriment d'un fàrmac selectiu per una diana terapèutica, amb el menor temps possible.

Evolució del concepte d'investigació en el camp de la salut

Quan l'home va donar les seves primeres passes per la Terra no es coneixia l'origen de la malaltia. L'explicació més freqüent era que es devia a la voluntat de Déu -tot sovint com a càstig pel pecat comès-; el remei acostumava a ser l'encanteri o l'exorcisme, i, sovint, senzillament la bruixeria. La superstició i les preguntes sobre l'Univers i l'origen de l'home són comuns a qualsevol civilització. La pèrdua de la salut ha exercit una gran influència sobre la conducta humana i, des de temps remots, s'ha interpretat des de la perspectiva divina.

De sempre, l'home ha buscat remeis per a la malaltia i la intensitat d'aquesta cerca sovint ha estat superior a l'esforç per a buscar aliments o refugi. Es considerava que els individus amb habilitats per a restaurar la salut perduda estaven dotats de poders sobrenaturals. Va desenvolupar-se la bruixeria i, els qui la practicaven, eren respectats i la seva reputació creixia si aconseguien una curació o bé si eren capaços d'atribuir-se-la.

Els bruixots i sanadors mantenien en secret els seus remeis i transmetien el coneixement a la seva descendència o a parents propers. S'utilitzaven substàncies naturals i la seva preparació o transformació es feia tot seguint mètodes tradicionals que amb freqüència incorporaven elements agafats de les supersticions vigents.

Medicina hipocràtica: un pas endavant

Hipòcrates de Cos va viure durant el segle VI aC i canvià el concepte de l'assistència mèdica. Creà la primera teoria de la Medicina Clínica sobre la base de l'observació. Les se-

ves teories sobre la patologia i la patogènesi es van mantenir durant segles. Se'l considera el pare de la Medicina Clínica pel fet de ser l'autor de l'*Asclepiades* i a l'apogeu i el desenvolupament de la seva escola.

La major part dels remeis hipocràtics es relacionen amb els desequilibris que pateixen els humors vitals -segons Hipòcrates, aquestes alteracions constitueixen la principal causa de les malalties- i tenen a veure amb la dieta i l'estil de vida. Addicionalment, els tractats hipocràtics inclouen nombrosos preparats d'origen vegetal.

La teoria hipocràtica va ser vigent fins a l'Edat Moderna. Els metges àrabs i jueus varen mantenir-la i, en certs aspectes, l'enriquiren, sobretot amb aportacions empíriques.

Paracels i els seus arcans

Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541) representa la separació entre la Medicina moderna i l'escolàstica. Inventor del làudan i descobridor del zinc, les seves teories o aportacions introduïren canvis rellevants a les ciències de la vida. Encara quedava un llarg camí per a recórrer abans del naixement de la Farmacologia com a ciència, però Paracels afirmà que *l'Univers és ple d'arcans* i és missió de l'home buscar-los, descobrir-los, investigar-los i, finalment, portar-los a la pràctica mèdica.

Aquest metge suís va fer-se famós per les seves contribucions a la Química, a més de la Medicina, i obrí camins que han estat seguits per molts científics, de manera que les seves activitats van anar-se aproximant a la metodologia científica. Això no obstant, Paracels combinà l'Astronomia amb la

Química i es mantingué fidel als quatre elements bàsics que se suposaven integrants de la matèria- foc, aire, aigua i terra.

Fàrmacs d'extracció

L'experiència clínica com a font d'evidència començà a guanyar terreny durant el segle XIX. El procés s'inicià quan els metges concentraren la tasca investigadora per tal d'entendre la patogènesi i les causes de la malaltia. Després vingué la cerca de mètodes diagnòstics i de tractament. La relació entre les troballes clíniques i els canvis histològics subjacents constituí una línia de recerca fructífera abans que els investigadors no incorporessin el microscopi a la seva tasca. La implantació del mètode científic obrí camins per al descobriment de fets i de fenòmens fins aleshores desconeguts per als metges.

Moltes plantes medicinals contenen alcaloides. No és gens estrany que els experts en Química s'interessessin per aquestes substàncies i les busquessin en les espècies vegetals, l'ús mèdic de les quals es trobava ben establert. Friedrich Sertürner descobrí la morfina el 1815- el nom de l'alcaloide fa referència a Morfeu, déu de la son segons la mitologia grega- i no van trigar a succeir-se els descobriments de la cocaïna i dels alcaloides de la belladona. Acabava de començar l'era dels fàrmacs obtinguts mitjançant l'extracció. El procés va mantenir-se durant gairebé tot el segle XX i ha generat molts fàrmacs, l'efectivitat dels quals els manté vigents en terapèutica.

Els primers antibiòtics que entraren en Medicina són productes del metabolisme dels microorganismes. Encara avui, molts d'ells es continuen fabricant mitjançant fermen-

tació i extracció. Constitueixen una línia d'investigació important.

Serendipitat i la Farmacologia moderna

La cerca de substàncies d'ús mèdic s'ha tornat enormement complexa. A mesura que es descobreixen les propietats farmacològiques d'un compost químic nou es desencadena una investigació tan intensa que, amb prou feines en una dècada, la família químic-terapèutica passa a ser tan coneguda que es considera exhausta. Els especialistes en Química Mèdica eluciden les propietats estructura-activitat i es troben noves estructures químiques, els grups actius de les quals optimitzen la interacció amb els receptors cel·lulars. El zenit d'aquest abordatge el constitueixen les biblioteques químiques i biològiques, així com l'aplicació de la microinformàtica per a enfrontar els nous candidats d'estructura química amb les dianes subcel·lulars per tal de mesurar-ne les constants d'afinitat.

Aquest procés de cerca contínua de nous candidats d'estructura química i biològica s'anomena *serendipitat* en referència al rei de Serendib. Segons la llegenda, aquest monarca tenia gran èxit en els projectes que empenia perquè la seva manera de treballar -enfocament metodològic- era molt acurat i li permetia aprendre de cada errada. Una planificació curiosa i la tècnica d'assaig i error, així com el contrast d'hipòtesis, són aspectes clau de la serendipitat.

Després de demostrar-se una hipòtesi -per exemple, un enzim que regeix un procés bioquímic associat al mecanisme patogènic d'una malaltia-, diversos grups d'investigadors dissenyen projectes encaminats a interactuar amb els processos biomoleculars i es produeix una cadena de publicacions que

disseminen el coneixement nou de manera que altres investigadors milloren i refinin les tècniques al mateix temps que sorgeixen noves hipòtesis de treball. De vegades, el procés arriba a un punt mort, però, si no és així, se succeeixen les millores i, finalment, apareixen els resultats clínics que perfeccionen progressivament fins a arribar a un punt màxim. Aquest punt es pot considerar un replà o una aturada si és per sota de l'òptim, però també pot constituir el tractament de referència o *gold Standard*.

Milliores galèniques i innovació incremental

La galènica és la intel·ligència farmacèutica. La locució *millora galènica* es fa servir de manera rutinària cada vegada que una forma de dosificació basada en noves tecnologies facilita l'administració o bé millora la posologia.

En essència, la millora galènica depèn del fet que s'apliqui una tecnologia nova al principi actiu -tecnologia que no estava disponible en el moment del desenvolupament primigeni del medicament-. El resultat és un medicament nou, les indicacions i mètode d'administració del qual són diferents i requereixen recerca clínica abans d'emetre l'autorització de comercialització pertinent. Això no significa que aquests nous medicaments necessitin un desenvolupament clínic complet. Algunes etapes es poden evitar -com ara els assaigs clínics de fase I-, i unes altres es poden suavitzar.

La tecnologia galènica és al darrere dels pegats i de les formes d'administració transdèrmica que eviten els problemes associats a la via oral en molts malalts. Tanmateix, aquestes formes d'administració permeten la retirada immediata de la font del fàrmac i contribueixen a minimitzar la quantitat que

en passa a la circulació, un aspecte important quan la substància activa és un analgèsic opiaci o un vasodilatador de la família dels nitrats. Els pegats poden optimitzar l'absorció de l'oxibutinina, un antiespasmòdic clàssic, o bé dirigir la concentració precisa de corticosteroide cap a les àrees cutànies que la necessiten, al mateix temps que se'n preserven les zones que l'envolten.

Les formes orals han estat optimitzades mitjançant l'extensió del temps d'absorció -fet que amplia la semivida plasmàtica del fàrmac- i també accelerant l'absorció a través de la mucosa gingival o la zona sublingual - les formes *flas* permeten una absorció gairebé instantània de la substància activa i impedeixen que el malalt no cooperador escupi el comprimit convencional-. També en circumstàncies d'urgència com ara l'atac epilèptic o la crisi psicòtica hom pot fer servir l'administració perlingual de midazolam o la sublimació d'un anti-psicòtic. La via oral segueix essent la preferent, i mereix molta atenció en el desenvolupament galènic.

La tecnologia dels inhaladors ha evolucionat ràpidament i les formulacions de pols seca han guanyat terreny als aerosols inhalats. En aquests medicaments -apareguts a finals del segle XX- la tecnologia s'orienta envers la determinació precisa del diàmetre de la partícula i de la seva distribució, així com al disseny de dispositius d'inhalació que optimitzen l'administració de la pols seca mitjançant la minimització de les pèrdues o bé evitant la microagregació. Un pas endavant en aquest camí és la formulació múltiple, que obliga a extre-mar el desenvolupament tecnològic.

Farmacologia de precisió o drug targeting

L'encaminament de substàncies actives cap als *loci* biològics es pot beneficiar de la tecnologia farmacèutica. Els liposomes s'han investigat des dels anys 1970 i s'han trobat aplicacions en alguns tractaments antineoplàstics en facilitar que la substància citostàtica s'alliberi majoritàriament a l'òrgan diana.

La utilització d'anticossos monoclonals com a portadors de substàncies és una línia atractiva. Les bales màgiques de Paul Ehrlich perviuen, encara que canviïn de paradigma.

Els nous camins

En diverses ocasions s'ha vaticinat una victòria àmplia sobre grans grups de malalties com a resultat d'un avenç tecnològic, farmacològic o biològic. Aquestes profecies no han passat d'això. La malaltia segueix present en el segle XXI.

No hem d'entrar en plantejaments filosòfics, sinó en realitats. Els indiscutibles avenços citats anteriorment parlen per ells mateixos. En aquestes dècades inicials del segle XXI, la humanitat disposa de millors eines terapèutiques que en cap altre moment de la història, i el desafiament comença a ser doble. Conservar els beneficis assolits mentre hom explora nous camins.

A finals de la dècada de 2010, per primera vegada la teràpia cel·lular i la teràpia gènica van començar a donar fruits concrets. Cal esperar que un cert nombre de malalties rares i de processos oncològics es beneficiaran d'aquests nous camins en que la Farmacologia convergeix amb altres intervencions mèdiques. Hi ha qui pensa que es podran erradicar di-

verses malalties, però cal equilibrar aquest optimisme amb les experiències recents amb línies de treball tan prometedores en el seu dia, com ara els anticossos monoclonals i els ITK. Era desitjable assolir, com a mínim, resultats de cronificació de patologies neoplàstiques similars als obtinguts en la diabetis o la hipertensió, però l'experiència de més d'una dècada amb aquests nous tractaments és molt més modesta.

Els resultats amb les primeres teràpies gèniques són prometedors i fins i tot es parla de curació en alguna patologia. Desitgem que una experiència clínica més gran ho confirmi.

Inici de la recerca d'un nou fàrmac

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.

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 fan servir 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'usen 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 usar 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.

Disseny intel·ligent de fàrmacs

Fins fa poc, les empreses farmacèutiques grans, a dues 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 (es-

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, 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. El 1989, comença el projecte internacional orientat al coneixement del genoma humà (HGP, Human Genoma Project) que tenia per objectiu desxifrar, la seqüència, aproximadament 3 bilions de lletres del DNA, dels 100.000 gens humans.

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 cribratge 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.

Els estudis a escala 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 inhibitor 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 a cribratge d'alt rendiment o High Throughput Screening (HTS).

En aquest cribratge 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 (proteòmics). 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.

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.

Possiblement, l'impacte en salut que aquestes tecnologies innovadores puguin aportar en el futur serà en el diagnòstic precoç de les malalties. És aquí on molt possiblement aviat es farà 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, la bioinformàtica i la intel·ligència artificial, es convertiran en les eines terapèutiques del futur.

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. Així i tot 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.

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 manera 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 re-

gistre 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, a 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'estudiïn 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 preclínic 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 i milions d'euros.

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.

Innovació tecnològica

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 organitzatiu com científicotècnics, productius, etc.

Tot i això, 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 recer-

ca 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

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 rellevant. 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 no tractades, 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 I+D i poder obtenir el coneixement tecnològic que necessiten generant-lo ells mateixos o bé adquirint-lo a l'exterior.

Que les administracions públiques reconeguin la necessitat de la indústria en procés d'innovació, I+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.

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 o innovació incremental) però que ara presenten nous dissenys, millores galèniques o noves prestacions afegides.

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.

El futur pròxim en la recerca de nous fàrmacs

Pel que he comentat fins aquí, és lògic pensar que el futur de la I+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 I+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 prevenen pels pròxims anys.

En els últims 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 I+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 a escala global, les agències de regulació i les associacions de la indústria farmacèutica dels EUA, Japó i la UE —en presència de diferents observadors—, van promoure l'anomenada Conferència Internacional d'Harmonització de finien 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 I+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 pel 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 I+D per part de la indústria farmacèutica.* En l'àmbit nivell individual, el volum de la inversió en I+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 I+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 I+D. Principalment, el marc estable de futur, les polítiques de preus dels nous productes, les de reemborsa-

ment 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 I+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 I+D farmacèutica que, organitzada estratègicament, ha de gestionar-ne els recursos.

Àrees terapèutiques d'interès en el futur de la I+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 erradicades i n'apareixen d'altres a causa, principalment, de l'augment de les expectatives de vida i l'envelliment.

Aquest és un tema que personalment crec molt necessari treballar-hi en profunditat, perquè junt amb els coneguts problemes de depressió, artrosi o alteracions de tipus neurodegeneratiu, 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.

Consideracions finals

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.

Davant de la crisi sanitària, econòmica i social deguda a la pandèmia, els experts consideren que el sector de la indústria farmacèutica és clau per la reactivació del país.

La política de medicaments ha d'anar complementada per una política industrial farmacèutica que impulsi el desenvolupament de les empreses. 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.

Tot i l'extraordinari progrés farmacoterapèutic durant el passat mig segle, cap persona dubta de la necessitat de nous èxits. La majoria dels càncers (a menys 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 terapèu-

tica 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.

Hem parlat de la química combinatòria, el cribratge d'alt rendiment, el disseny molecular mitjançat per ordinador, la bioinformàtica, biotecnologia, la robòtica, la situació del projecte genoma, la proteòmica, etc., però fins a la data, els èxits han estat pocs, si bé a mitjà 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.

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 dels 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.

En aquest segle XXI una gran quantitat de necessitats humanes estan lluny de ser satisfetes. Noves i velles malalties, tècniques i equips de diagnòs, 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 fluida 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.

Ara, en aquest any 2022, la situació política, econòmica, social i científica ha canviat i encara canviarà més. Els científics podem i han de mirar a llarg termini; poden extrapolar. No es tracta de jugar a fer de profetes, que seria insensat, sinó de fer una prudent previsió davant del futur. La ciència del segle XX, ha estat i és admirable, però ja no és imitable. Ja no és possible la "ciència ratera" —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.

Com ja hem dit abans la indústria farmacèutica ha generat la major part dels medicaments introduïts durant els últims cent anys, i després del ràpid anàlisi que hem descrit sembla que serà la principal i gairebé exclusiva proveïdora dels fàrmacs del segle XXI. La indústria farmacèutica no ha tingut el mateix èxit en saber comunicar a la societat el seu important paper en el progrés de l'acció mèdica, i se la coneix més pel cost dels seus productes que per l'estalvi, moltes vegades superior, que la seva utilització genera a la sanitat pública.

Existeix el convenciment que malalties que han vist incrementada la seva incidència i importància han augmentat en prolongar-se la mitjana de vida de la població, com les malalties neurodegeneratives, reumatismes crònics, malalties autoimmunes o càncer, requerien tractaments basats en el coneixement que està aportant la biologia molecular.

Hem vist que el fet que caracteritza al naixement, de l'estructura actual de la indústria farmacèutica és la seva contribució majoritària al descobriment, desenvolupament i introducció de nous medicaments. Existeix alguna alternativa a aquesta funció exclusiva? La indústria de genèrics és molt útil als sistemes sanitaris nacionals perquè subministra medicaments a menor preu, però no aporta cap innovació i només pot subsistir en el moment en què existeixi una indústria farmacèutica que amb la seva recerca generi nous medicaments.

S'ha publicat sovint sobre companyies farmacèutiques virtuals. Un reduït nombre de tècnics i gestors, amb una infraestructura mínima, dissenya i coordina un projecte de recerca, i contractant successivament diversos serveis externs aconsegueixen desenvolupar una molècula que finalment registren com a especialitat farmacèutica. Encara que es pot donar algun

cas aïllat d'èxit, és molt difícil que una companyia d'aquest tipus tingui els recursos, la tradició i la informació necessària per a desenvolupar amb constància un esforç innovador.

Per últim, tenim el model de les companyies biotecnològiques. S'han desenvolupat, principalment, als Estats Units i al Regne Unit. Utilitzant fonamentalment tècniques de síntesi recombinant d'ADN i d'hibridomes per a producció d'anticossos monoclonals han desenvolupat productes amb potencial terapèutic. Actualment, les multinacionals terapèutiques han incorporat les tècniques de biotecnologia en els seus departaments de I+D. Moltes han adquirit companyies destacades de biotecnologia o han subscrit acords de col·laboració. Al principi, les companyies biotecnològiques només realitzaven les primeres fases del desenvolupament i oferien els seus productes a companyies farmacèutiques. Ara n'hi ha algunes que s'han responsabilitzat del desenvolupament clínic dels seus productes i fins i tot de la seva comercialització.

I, per al segle XXI, què? Ara com ara, penso com ja he dit abans, que aquest serà el segle de la geriatria, 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.

Em sorgeixen moltes preguntes:

- La terapèutica gènica respondrà a l'esperança que s'hi ha posat?
- 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 retard a l'envelliment?
- Fins on arribarà el disseny molecular de fàrmacs? Què aportarà la química combinatòria, la digitalització, i el "big data" en el camp terapèutic?
- Els productes naturals continuaran ocupant un lloc estratègic com a font de medicaments?

- 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?
- Es millorarà el control mediambiental 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 l'obtenció de fàrmacs a partir d'animals transgènics?
- Ajudarà la bioinformàtica a través dels microchips genètics, a mostrar l'expressió genètica d'una cel·la per a curar certs tumors?
- Arribarà la farmacologia del confort?
- Trobarem un tractament eficaç per la Covid?
- Estarem preparats per futures pandèmies?

Amb ganes de ser optimista, crec que la resposta a aquestes preguntes haurà de satisfer les demandes dels pacients que saben que darrere 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.

Conclusions

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 erradicades i n'apareixen d'altres a causa, principalment, de l'augment de les expectatives de vida.

La pandèmia ha demostrat la importància de la investigació i col·laboració entre empreses i amb la Universitat i altres centres públics d'investigació, i l'objectiu ha de ser que l'aportació espanyola en I+D se situï per sobre del 2% del PIB.

Aquestes expectatives en el sector farmacèutic només es poden assolir si disposem d'un marc socioeconòmic estable que ens permeti una planificació i inversió a mig-llarg termini, junt amb una adequada política d'ajuda financera i fiscal i de respecte a la propietat industrial i intel·lectual.

Com ja hem dit abans la indústria farmacèutica ha generat la major part dels medicaments introduïts durant els últims cent anys, i després del ràpid anàlisi que hem descrit sembla que serà la principal i gairebé exclusiva proveïdora dels fàrmacs del segle XXI.

Desitjant que aquestes expectatives es compleixin i que les indústries farmacèutiques i els seus col·laboradors aportin nous medicaments de projecció internacional, que arribin a tots els països, només em queda agrair la seva atenció i dono per acabada la lectura d'aquest discurs.

