

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA DE FARMACIA

MEDICAMENTOS DE ORIGEN ESPAÑOL

DISCURSO DEL
EXCMO. SR. D. ALBERTO GIRÁLDEZ DÁVILA

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 25 DE OCTUBRE DE 2001
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. JUAN MANUEL REOL TEJADA



MADRID 2001

INTRODUCCIÓN

¡Oh engaño engañoso
Y qué sin amor
Es querer sanar
Viviendo el dolor!

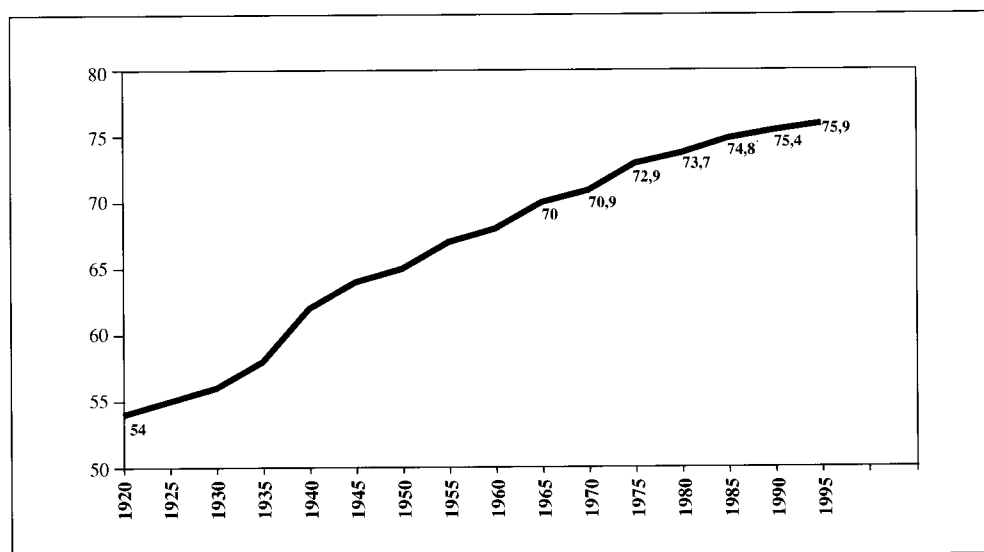
(STA. TERESA DE ÁVILA, *Poesías*)

IMPORTANCIA SOCIAL DEL MEDICAMENTO

Así como el siglo XVIII, en la cultura occidental ha sido llamado «el siglo de las luces», la centuria que acabamos de terminar se ha caracterizado por ser «el siglo de la salud», en este caso también —desgraciadamente— sólo para los habitantes de los países más desarrollados.

De hecho, en esta área rica y de bienestar ha sido espectacular la mejora en la calidad sanitaria de vida, de lo que es un claro índice la prolongación de la longevidad que, como es bien sabido, se está situando en una media cercana a los 80 años.

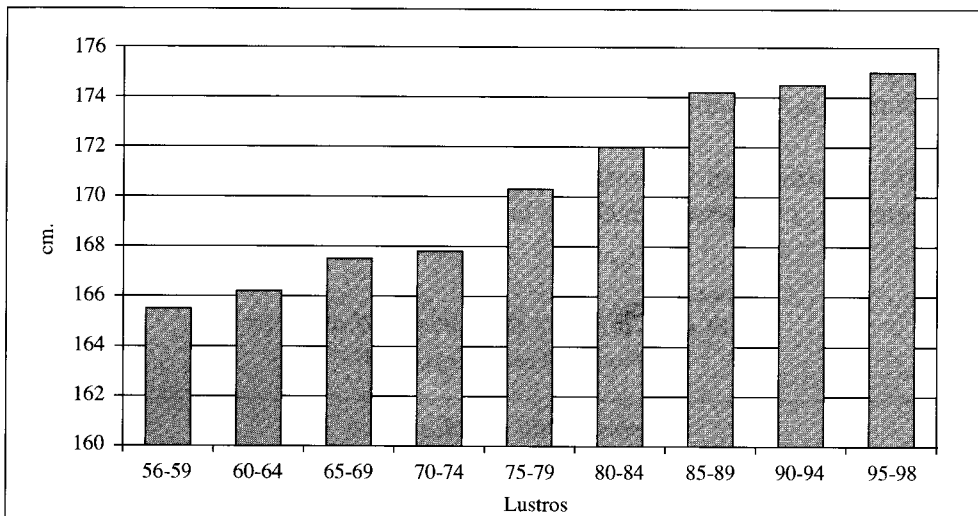
TABLA I. *Índice de esperanza de vida al nacer*
(US National Center for Health Statistics, 1998)



El referido aumento se ha logrado por la mejora de diversas condiciones vitales que vienen a ser los cuatro pilares en que se fundamenta este importante avance de la especie humana.

Nutrición: el acceso de la práctica totalidad de la población, en los países desarrollados, a una mayor cantidad y variedad de alimento ha sido básico para alcanzar un mejor estado trófico, ostensible incluso en el aumento de la estatura media de los diversos pueblos, como puede apreciarse en la siguiente gráfica referida a la población española en la que se muestra que desde mitad del pasado siglo hasta el final el crecimiento ha sido casi de 10 cm, alcanzándose lo que al parecer constituye un máximo (Tabla II).

TABLA II. *Evolución secular de la talla media, total nacional*
(Marco Hernández, 1999)



Sin embargo, a este respecto, sería oportuno llamar la atención al hecho de que los nuevos modos alimenticios derivados de la superabundancia y a los cambios en los hábitos de consumo están produciendo el que dietas tradicionalmente equilibradas tiendan a desbalancearse dando lugar al incremento de patologías hasta ahora no comunes como las hiperlipemias juveniles y la obesidad.

Higiene: las actuales condiciones higiénicas de potabilización de las aguas, la limpieza de ropas y corporal, los tratamientos de los alimentos a consumir y de los objetos de uso habitual, así como la limpieza de los há-

bitat con medidas de desinsectación y desratización, todo ello impide la expansión de brotes de patologías transmisibles y han contribuido a erradicar gran número de epidemias que han sido azote de la humanidad a lo largo de la historia.

Sin embargo, como todos tenemos presente, en la actualidad se ha desencadenado una nueva, el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA), para el que todavía disponemos de pocas armas capaces de combatirla, pese a la dedicación acelerada de multitud de centros de investigación. Y más aún, se vislumbra la posibilidad de que se inicie otra epidemia más incógnita todavía desarrollada por agentes infecciosos hasta hace poco prácticamente desconocidos: los priones que dan lugar a la encefalitis espongiforme.

Medicación: es asimismo indudable que la obtención y aplicación de medicación de base científica que ha tenido tan brillante expansión en el siglo próximo pasado está permitiendo superar enfermedades, aliviar otras, prevenir algunas y en definitiva evitar muertes prematuras con la consiguiente dilatación de la vida-media de la población.

Basta recordar que la mortalidad de neonatos está disminuyendo de forma ostensible, como se deduce de la comparación de las siguientes cifras:

TABLA III. *Indice de mortalidad al nacer*
(Eurostat, Luxemburgo, 1997)

<i>Sobre 1.000 nacidos vivos</i>		
Año 1950	Europa	>30 ‰
Año 1997	Unión Europea	9.9 ‰
	USA.....	8.7 ‰
	Japón	7.8 ‰

La aplicación científica de la medicación oportuna se ve muy beneficiada por los avances en las técnicas de diagnóstico de todo tipo, desde las precisas pruebas de laboratorio de fácil realización rutinaria hasta las observaciones de órganos y estructuras internas mediante sofisticadas técnicas de imagen.

Cirugía: semejantes efectos sobre la calidad sanitaria de vida tienen las pasmosas posibilidades que ofrecen las actuales prácticas quirúrgicas cuyos avances en las últimas décadas están consiguiendo microtécnicas que unen la precisión a la menor lesividad del paciente convirtiéndose en casi no-invasivas. A lo que se añade el inicio de lo que se pueden denominar como tele-intervenciones en las que el operador y el paciente pueden estar separados por miles de kilómetros, con lo que se conseguirá acceder a centros quirúrgicos muy especializados sin necesidad de costosos desplazamientos.

Es cierto que a esos cuatro pilares básicos se suman un entorno de otras medidas entre las que hay que destacar la mejor organización social que promueve la extensión de los servicios de salud a la totalidad de la población, con actitudes solidarias como el principio de que todo ciudadano, tanto sano como enfermo, cubre con sus aportaciones los costes de los tratamientos de quienes los precisan. Por ello resulta peligrosa toda regresión en tales avances sociales.

Otra circunstancia favorable ha sido el aumento del nivel cultural de la ciudadanía que de esa forma vive más atenta a los problemas de su propia salud.

Así mismo la investigación básica ha producido el mejor conocimiento de las patologías, de sus causas, efectos y modos de paliarlas, y de esta forma se ha producido un más alto nivel de formación en los profesionales sanitarios. Todo ese entorno social coadyuva a las aludidas mejoras en calidad sanitaria de vida y a la misma prolongación de ésta.

«Pero en una era científica, el mundo no puede ser ya considerado como un conjunto de símbolos que expresan objetos que lo depasan. El mundo es intrínsecamente poético, lo que significa es sencillamente él mismo.»

(ALDOUY HUXLEY, *Literatura y Ciencia*)

PRINCIPAL CENTRO GENERADOR DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS

De las mentadas circunstancias que han dado lugar a nuestro siglo de la salud, es obvio que la medicación es la que incumbe directamente a la profesión farmacéutica, entendiendo a ésta como el colectivo social experto en el medicamento en cualquiera de sus fases: su procura o invención, la obtención, el desarrollo, la producción, el control, la distribución, la dispensación y el seguimiento de sus efectos.

Las primeras fases de invención, obtención y desarrollo de los principios biológicamente activos que pueden llegar a constituir la base de un nuevo medicamento requiere un largo y riguroso proceso de investigación. Y a este aspecto es al que me voy a referir en la presente exposición.

El desarrollo de medicamentos con una base científica se inició a finales del siglo XVIII y fue consolidándose a lo largo del siguiente a medida del avance de las ciencias biomédicas y afines, hasta llegar a presentar una enorme complejidad y perfeccionamiento en el reciente siglo XX. Ahora bien, tal tipo de desarrollo aunque nació en los laboratorios de individualidades geniales, como Pasteur, Cl. Bernard, Paulov, Erlich, Koch,....., pronto quedó vinculado a las empresas que una vez conseguido el nuevo fármaco lo producen en cantidad suficiente para ser manufacturado en forma de especialidades disponibles para ser administradas, esto es, en el seno de los laboratorios farmacéuticos. Así es que en ellos es donde se han obtenido e investigado el mayor número de las entidades que constituyen el actual arsenal terapéutico. Al menos ha sido así hasta épocas muy recientes. De tal forma que se ha llegado a establecer que más del 90 % de los medicamentos han sido ideados, obtenidos, investigados y desarrollados por la industria farmacéutica (Berga, 2000).

«La palabra que quisiéramos emplear para indicar el, posiblemente, mejor medicamento, pero ¡es tan caro! ¡y tan eficaz!, que no se puede comprar, ni siquiera con la voluntad: la paz»

(RAIMON PANIKKAR, *Medicina y Religión*)

ÁREAS DE GENERACIÓN DE MEDICAMENTOS

A este respecto conviene recordar cuáles son las principales áreas de generación de medicamentos. La más antigua que se remonta a los orígenes de la Humanidad ha sido el aprovechamiento de los productos naturales para el tratamiento de las enfermedades. Sin duda esta práctica ancestral, tiene su origen en etapas anteriores a la fijación de la especie humana pues son otras muchas especies animales, principalmente las más evolucionadas, las que practican también la búsqueda en la Naturaleza de paliativos a sus dolencias. Esta singular conducta se ha presumido que es puramente instintiva pero ¿cómo puede interpretarse hoy día los comportamientos supuestamente regidos por los instintos?; lo que hasta ahora así se ha denominado, actualmente se interpreta como conductas establecidas, esto es, como potencialidades codificadas en el genoma, de lo que se deduce que la búsqueda de medicación, en las situaciones patológicas, debe tener una base genética.

La época de la medicación naturalista, puramente empírica, abarca la historia entera de la Humanidad desde antes de la especiación hasta el presente ya que aún es la base terapéutica de muchas culturas tradicionales, a lo que se añade el que también en la cultura científica y técnicamente más desarrollada se sigue encontrando en los productos naturales una inagotable cantera de sustancias de interés terapéutico.

Y hay más, el ser humano en su desarrollo científico ha desentrañado el por qué los contenidos de ciertas plantas tienen propiedades curativas ya que han sido analizadas y en su constitución se han encontrado determinadas moléculas, bien caracterizadas, que son capaces de reaccionar con estructuras constitutivas de la organización de los animales superiores, y por tanto de la especie humana, produciendo en ellas modificaciones que pueden ser

destructivas —los venenos— o, contrariamente, restablecedoras del buen funcionamiento de órganos con disfunciones: los medicamentos.

Este hecho, filosóficamente casi inexplicable, de que sustancias del Reino Vegetal cuyas biofunciones en las plantas nada tienen que ver con las estructuras y funciones del Reino Animal, puedan a su vez actuar sobre estructuras de éste en forma beneficiosa, es el que ha inducido a nuestra especie a imitar tan maravillosa coincidencia. A tal fin se ha propuesto no sólo aprovechar tales sustancias, sino que al haber desarrollado la Humanidad la capacidad de crear nuevas entidades por medio de procesos químicos en los que se manipulan y reorganizan los átomos combinándolos de maneras originales llegando así a obtener moléculas que hasta ese momento no habían jamás existido en el cosmos, mediante este proceso, casi taumatúrgico, se ha dedicado el ser humano a crear productos que de forma semejante a los existentes en las plantas también sean bioactivos y con propiedades de reaccionar con los organismos animales modificando en sentido positivo sus funciones.

Esta es la etapa de la obtención de principios activos por medio de síntesis química que comienza prácticamente a finales del siglo XIX, de lo que es un venturoso y centenario ejemplo el Ácido Acetilsalicílico —la popular Aspirina— del que en 1997 se ha celebrado con solemnidad sus cien primeros años, con múltiples y merecidos homenajes ya que su uso es masivo e incluso se da el caso de que sus indicaciones terapéuticas se van aumentando con el tiempo; es curioso el destacar en este medicamento que, a diferencia de la casi infinita documentación que se precisa en la actualidad para registrar un nuevo principio activo, la cual abarca toda clase de pruebas pre-clínicas sobre su actividad, mecanismo de acción, toxicidad, cinética y metabolismo, etc... lo que representa un enorme consumo de material biológico y de animales de experimentación, en cambio, en la patente de este ya centenario principio activo (US Patent, 1900) figuran únicamente dos pruebas biológicas, una de ellas efectuada con un sólo ratón y la otra con sólo una rana.

La etapa de la síntesis química se fue desarrollando lentamente en la primera mitad del siglo XX hasta producirse un gran incremento en la segunda mitad en la que durante varias décadas el número de fármacos de origen sintético descritos, admitidos, comercializados y usados en clínica ha significado una verdadera explosión que ha permitido un espectacular avance en la terapéutica con la aparición de grupos farmacológicos como los antidepresivos, neurolépticos, alfa y beta bloqueantes, antagonistas de calcio, an-

tihistamínicos, quimoterápicos, e incluso, antibióticos (muchos de ellos de síntesis o semi-síntesis), los cuales han llegado a controlar e incluso a casi erradicar patologías; otros muchos grupos terapéuticos se han enriquecido con productos de síntesis, que hoy día constituyen los medicamentos de elección en una amplísima gama de enfermedades.

Si bien, las aportaciones anuales de la síntesis química al arsenal terapéutico son cada vez más reducidas, lo cual se debe a dos factores: la multitud de grupos farmacológicos que han sido profusamente explorados y para los que ya se han conseguido fármacos de gran eficacia y, por otra parte, a la cada vez mayor cantidad de estudios y más complicadas y costosas investigaciones que hoy día se requieren para la aceptación de un nuevo principio activo.

Es una realidad que desde las décadas de los sesenta y setenta en los que la producción de nuevos medicamentos estaba basada principalmente en la síntesis química, hasta la actualidad, el descenso del número de los que aparecen quinquenalmente es manifiesto, como se aprecia en la siguiente Tabla IV:

TABLA IV. *Producción quinquenal de nuevos fármacos*
(M. Ylla-Català «El Farmacéutico», 1991. Drug Launches, IMS, 1999)

<i>Período</i>	<i>N.º de nuevos fármacos</i>
1961-65	431
1966-70	413
1971-75	388
1976-80	277
1981-85	278
1986-90	236
1991-95	215
1996-99*	170

*Incompleto

Así todo, en la actualidad sigue siendo una importante fuente de nuevos fármacos la síntesis química, a lo que hay que añadir las sustancias producto de la semi-síntesis, es decir, aquellas que provienen del aislamiento de un principio bioactivo contenido en un producto natural pero que luego es mo-

dificado químicamente para conseguir una mejora en sus características terapéuticas, bien de eficacia, de seguridad o de farmacocinética.

Otra fuente de importantes medicamentos son los sueros y vacunas; éstas nacieron con la vacuna anti-variólica de Jensen en los últimos años del siglo XVIII, habiendo sido precisamente ésta la que ha conseguido la gloria de haber erradicado un azote de la Humanidad tan grave como ha sido la viruela. En estos casos se parte de material biológicos como son los microorganismos (virus o bacterias), que son siempre objeto de manipulación, bien para atenuar su virulencia, bien para inducir respuestas inmunes cuyos componentes son utilizados como tratamientos o en terapias preventivas.

A todo esto se ha sumado una nueva cantera de gran importancia para el descubrimiento de nuevos medicamentos que era desconocida hasta hace relativamente poco tiempo: la biotecnología y la ingeniería genética. Pues es bien sabido que en las últimas décadas el desarrollo de estas metodologías ha abierto un horizonte casi infinito de posibilidades de estudios de biología molecular que resultan básicos en farmacología y bioquímica celular, los cuales permiten la comprensión de las funciones vitales a los niveles aludidos; de esta manera se llega a conocer la etiología de las enfermedades y por tanto encontrar dianas biológicas sobre las que pueden actuar nuevos agentes terapéuticos; todo lo cual da paso a formas de medicación más racionales y a principios activos novedosos.

Asimismo, estas técnicas están permitiendo la obtención de un sin fin de moléculas biológicas activas como productos de diagnóstico o herramientas útiles en investigación.

A veces la producción se realiza en formas tan sorprendentes como en las llamadas bio-granjas en las que tales productos se consiguen en gran cantidad por ordeño de animales domésticos transgénicos en cuyo genoma se ha introducido el gen de la proteína deseada conjuntamente con otro que le confiere una selectividad de secreción láctea.

Por otra parte, la creación de estirpes de animales transgénicos y gen-deficientes (los conocidos con el anglicismo *knock out*) constituye una ayuda inestimable a la investigación biomédica al permitir crear modelos experimentales de patologías humanas para el estudio del tratamiento de las mismas; estos modelos al ser de una más sólida base etiológica —por ser genética— aportan una información de mayor valor predictivo.

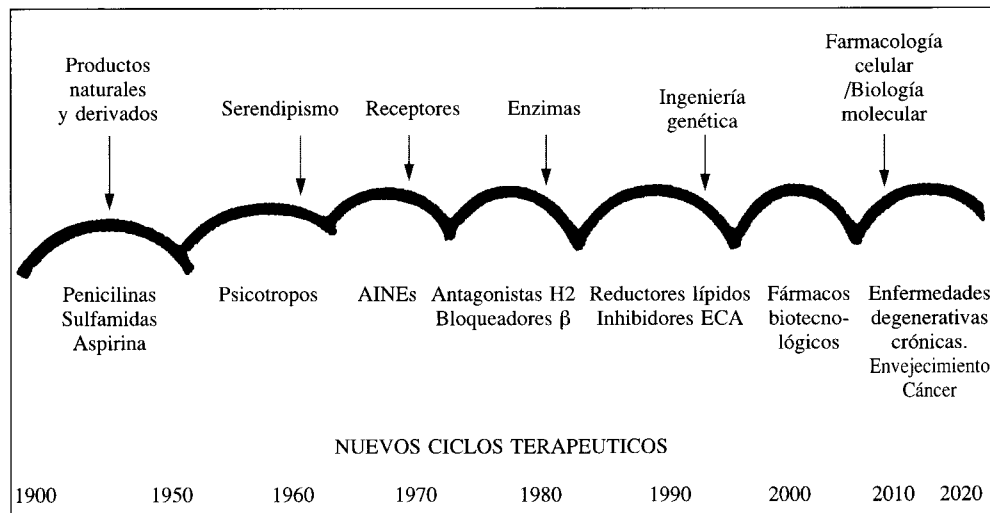
Sin duda una de las aplicaciones de la biotecnología y la ingeniería genética más sugestiva y prometedora es la instauración de la terapia génica que va a dar lugar al tratamiento, no ya de los síntomas de las enfermedades, sino de sus propias causas, así como a la vectorización de los fármacos a la biofase específica donde deben actuar, disminuyendo de esa forma la dosificación de xenobióticos y sus efectos sistémicos, por lo tanto reduciendo el peligro de los efectos secundarios indeseables y de toxicidad, siempre inherente a cualquier tipo de medicación.

Precisamente, el reciente hallazgo, de resonancia mundial, de la caracterización del genoma humano abre las posibilidades de tratamientos genómicos preventivos y hasta el de una terapéutica verdaderamente individualizada.

Este apartado puede resumirse recordando las tres fuentes importantes de obtención de nuevos fármacos: a) Productos naturales; b) Síntesis química; c) Biotecnología e ingeniería genética.

En la siguiente Tabla V se representa, en forma aproximada, el proceso que se ha venido dando en el próximo pasado siglo y en lo que se supone será en el primer cuarto del actual, relativo a la búsqueda de nuevos fármacos, atendiendo a sus fuentes de origen y a las principales líneas de investigación:

TABLA V. Cronología de la innovación de fármacos
(Lechman Brothers Pharmaceutical Research, 1998)



«En el área concreta de la investigación biomédica, al reto intelectual implícito en toda tarea investigadora se une también, de forma cada vez más apremiante, el desafío de convertir esos nuevos conocimientos en beneficios para la salud y la atención médica de los ciudadanos, de la forma más rápida y eficaz posible.»

(FEDERICO MAYOR MENÉNDEZ, *Investigación y siglo XXI*)

ACTIVIDAD INVESTIGADORA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La labor investigadora de la I.F. se nutre, pues, de las referidas canteras de nuevos principios activos. Inicialmente, la industria farmacéutica afrontaba todas las fases de la invención de los nuevos productos en el seno mismo del laboratorio. Esta forma clásica de investigación intramuros (esto es, en el interior de la propia Industria Farmacéutica) ha perdurado hasta las últimas décadas del siglo XX (Hosta A, 1993), si bien, esta situación ha ido cambiando debido a que el desarrollo de los nuevos productos exige un cada vez más profundo conocimiento de los mismos, como:

- mayor definición de su estructura química, incluida la quiralidad, y descripción de metodías analíticas, tanto de la materia prima como su determinación en fluidos biológicos
- perfil completo de actividades farmacodinámicas y sus posibles efectos secundarios
- establecimiento de unos márgenes de seguridad para lo que se requieren prolongados y complejos estudios de la toxicidad, que abarcan tanto pruebas agudas como crónicas (de años de duración), efectos sobre la reproducción y gestación, inducción de tumores y alteraciones genómicas, y otras específicas, todo lo cual viene estrictamente regulado en la Unión Europea por las Directivas 75/318,319 y subsiguientes
- descripción de los procesos de incorporación del producto al organismo receptor y la evolución que sufre en el interior del mismo, en individuos normales y patológicos
- explicación de cuál es el mecanismo molecular por el que el potencial fármaco incide en las funciones vitales

- comprobación detallada de su efecto terapéutico y cuantificación de su eficacia
- conocimiento de las posibles interacciones con otros fármacos a los que pueda ser asociado en el uso clínico
- estudio de la estabilidad físico-química de la molécula, en diferentes condiciones ambientales
- acondicionamiento en una o varias formas farmacéuticas y determinación de su biodisponibilidad
- otras investigaciones, según el tipo de fármaco obtenido y su posible aplicación, necesarias para el mayor y más profundo conocimiento de la sustancia que puede llegar a ser administrada a multitud de seres humanos y por tanto con una importante trascendencia social
- y, por descontado, los prolongadísimos ensayos clínicos, en sus diferentes fases, los cuales son, obviamente, efectuados fuera del laboratorio farmacéutico.

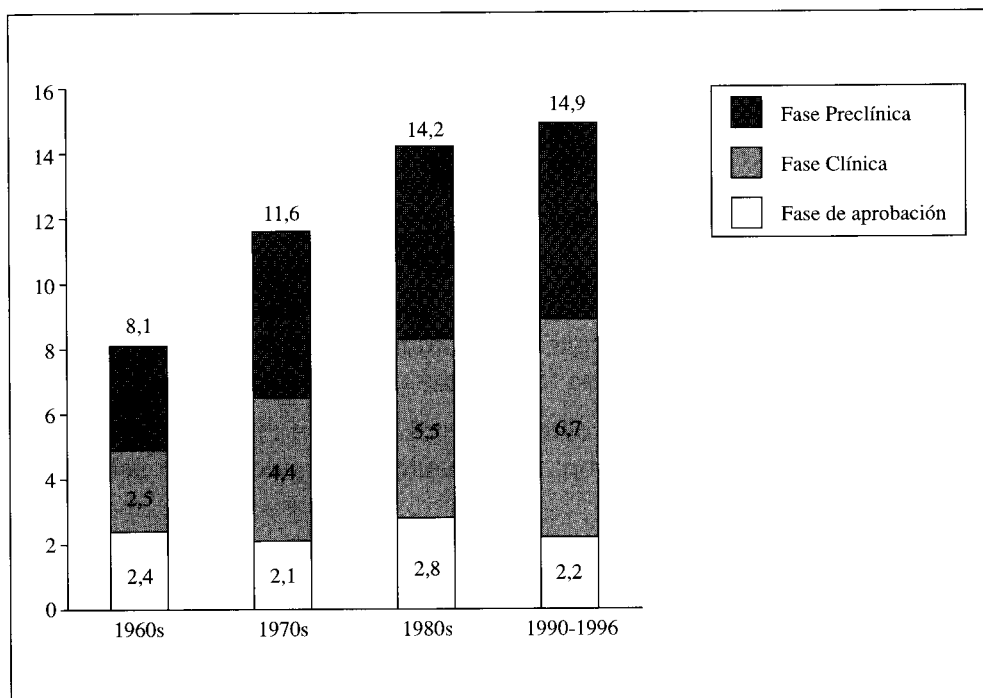
De hecho, los estudios que son necesarios haber realizado antes de poder someter el producto a la aprobación de las Autoridades Sanitarias se han ido incrementado de manera espectacular, no sólo por las mayores exigencias administrativas siempre en aumento, sino también porque la implementación de la tecnología al servicio de la investigación está permitiendo profundizar en los estudios hasta límites insospechados, por lo que los científicos pueden llegar a una definición y conocimiento del verdadero valor del fármaco muy superior que en décadas anteriores. Este desmesurado aumento de los tiempos de investigación se esquematiza en la siguiente Tabla VI.

En consecuencia, a medida que se multiplicaba la complejidad de los estudios a realizar, fueron saliendo del interior del laboratorio diversas áreas o aspectos de la investigación, pues es evidente que no pueden sostenerse centros o departamentos dentro de la propia industria que abarquen todos los tipos de estudios necesarios.

Así es cómo se fue acudiendo, por ejemplo, a servicios analíticos de instituciones públicas o privadas, para la definición de las moléculas obtenidas; además, se instauró la modalidad de establecer contratos con centros de investigación especializados en los distintos campos, exteriores al laboratorio, para que éstos lleven a cabo proyectos de investigación de algunas fases del

TABLA VI. Incremente de los tiempos de investigación de fármacos

(Tifts Center for the Study of Drug Development, 1998)



desarrollo de los productos; incluso, se crearon instituciones de servicios de investigación a terceros, es decir, empresas independientes cuya finalidad es realizar determinados aspectos de la investigación de fármacos por encargo de los laboratorios farmacéuticos que los precisen, de lo que son ejemplos los institutos dedicados a estudios de toxicología experimental, cuyo volumen de trabajo, infraestructuras necesarias, personal especializado y demás se fue haciendo imposible el mantener intramuros de la propia empresa farmacéutica.

Más obvio todavía es el aspecto de los ensayos clínicos que deben ser realizados en instituciones hospitalarias, como fue desde un principio, pero aún en este terreno ha habido una importante evolución: cuando los ensayos clínicos no estaban regularizados con las actuales exigencias que les dan el preciso rigor científico y ético, e incluso, cuando eran menos abundantes en número al haber menor cantidad de sustancias objeto de investigación y principalmente por no requerirse la abundante casuística que hoy se precisa, pues

bien, en esas circunstancias la elaboración del proyecto de investigación clínica, los contactos y selección de los servicios clínicos que iban a realizarla así como el seguimiento de los resultados, se llevaba a cabo desde una estructura interna del laboratorio, que solía denominarse departamento médico o científico; en cambio, en la actualidad tal departamento se vería desbordado por la cantidad de funciones que debería realizar, por lo que ha nacido un tipo de empresas intermedias entre el laboratorio promotor de la investigación y los servicios clínicos que la realizan, tales empresas que se conocen con las siglas CRO (*Clinical Research Organization*), son las encargadas de la monitorización de los ensayos clínicos y funciones concomitantes.

De esta forma, en líneas generales, se han ido desplazando los trabajos de desarrollo de nuevos fármacos al exterior de los laboratorios que sí conservan la elección de las líneas de investigación y muchas veces también el diseño y síntesis de las series de productos, las primeras fases de selección de aquellas moléculas que merecen un ulterior desarrollo y, por supuesto, la dirección, seguimiento, discusión de datos y su interpretación de todos los estudios que se llevan a cabo extramuros del laboratorio promotor.

Tal situación que se viene produciendo habitualmente desde no hace mucho más de dos décadas, naturalmente no ha sustituido totalmente la investigación intramuros, pero sí es una clara tendencia que ha cambiado por completo el panorama de los departamentos de Investigación y Desarrollo (I+D) en el interior de la industria farmacéutica, en los que el cambio está siendo todavía más profundo desde el momento en que se introduce la robótica en las primeras fases de la génesis y selección de los nuevos principios bioactivos.

Efectivamente, la fase de diseño y síntesis, que implicaba un equipo de especialistas en procedimientos químicos convencionales, está derivando en expertos en idear y construir aparatos que automáticamente sean capaces de verificar microtécnicas de química combinatoria en diminutos pocillos en los que se sintetizan varios productos a la vez que son luego separados y analizados también de forma automática, recogiendo todos los datos en una memoria informática que muestra al investigador qué productos son los obtenidos y cuál es su estructura molecular.

Así mismo, la larguísima fase de la selección de cuáles de los productos sintetizados muestran un mayor interés, que se hacía pasando las se-

ries de sustancias obtenidas a través de una larga batería de pruebas biológicas que antiguamente tenían que realizarse *in vivo* (Giráldez A y Romero A, 2001) —trabajo lento y que precisaba una gran infraestructura, la cual incluía un amplio y complejo animalario—, éstas fueron sustituidas por metódicas *in vitro* con las indudables ventajas de una mayor rapidez en la obtención de resultados, menor gasto de producto, espacio más reducido, instrumental menos costoso, infraestructura sencilla y demás ventajas (Castell JV et al.,1992); pues bien, también la fase de selección se está automatizando mediante robots que son capaces de enfrentar los productos provenientes de la química combinatoria a un sin fin de modelos experimentales de bioquímica y farmacología molecular, de cuyos resultados se deduce no sólo las propiedades farmacodinámicas de las nuevas sustancias, sino su mecanismo de acción. Este sistema denominado Selección de Alto Rendimiento o, en inglés, *Hight Throuput Screening* (HTS), se ejecuta con una rapidez en otros tiempos impensable ya que un sistema robotizado puede aportar al día hasta de 30.000 resultados, lo que no resiste la menor comparación con los métodos convencionales que se aplicaban hasta ahora.

Más aún, este sistema se ve ya superado con el llamado ultraHTS mediante el cual se consiguen en una jornada hasta un millón de resultados, lo que equivale a cribar diariamente más de 100.000 sustancias; de esta forma, por ejemplo, en 1998 un sólo laboratorio ha seleccionado unos 12 millones de productos candidatos a ser cabezas de serie para el desarrollo de nuevos medicamentos (Díez Monedero E, 2001).

Por otra parte, hay que tener presente que respecto al descubrimiento de productos naturales de acción terapéutica, también las modalidades han cambiado, ya que después de un largo periodo en que primaba la búsqueda de nuevos fármacos por la vía de síntesis química, hasta el punto de casi olvidar al fabuloso laboratorio que es la Naturaleza, ante la declinación del rendimiento del número de productos de síntesis que llegan a incorporarse al arsenal terapéutico, se ha vuelto la mirada al inmenso mundo verde —por desgracia en peligro de desaparición de miles de especies vegetales—, pero los muchos estudios que se están haciendo de la composición y propiedades de la flora, no siempre son promovidos por laboratorios concretos sino que ha surgido otra modalidad consistente en que tales estudios sean la base de programas y planes de desarrollo financiados con fondos públicos en unos casos o de sociedades de ámbito no empresarial, como son los programas Tramil (Farmacopea del Caribe, 1997),

o el CITED, el cual involucra al área ibero-latinoamericana pues su finalidad es el estudio de la flora de Centro y Sudamérica, incluyendo el Caribe, o los Planes anti-SIDA y anti-Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer USA (Monge A, 1996).

Mayor alejamiento de la investigación intramuros está siendo la tendencia actual de explotar la nueva e inmensa cantera de posibles nuevas entidades terapéuticas, que es la biotecnología y la ingeniería genética —como se comentó anteriormente— cuya investigación no siempre tiene lugar en el seno de la propia industria farmacéutica sino en los centros públicos, por medio de contratos, o bien, en empresas particulares fundadas con la exclusiva finalidad de investigar productos de posible utilización en terapéutica, los cuales una vez patentados son ofertados a la industria para su ulterior desarrollo; bien es verdad que, en ocasiones, tal tipo de empresas biotecnológicas se sustentan de contratos con la industria farmacéutica o, incluso, ésta participa del capital social de la empresa.

Cansado de palabras (y también de silencios)
Cansado de evidencias (y también de misterios)
Tu horizonte está lejos

(LUIS FELIPE VIVANCO, *Antología poética*)

CARACTERÍSTICAS DE LA INVESTIGACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Aunque como queda dicho, en la actualidad el panorama ha cambiando drásticamente, quisiera resaltar algunas de las características propias de la investigación que se ha venido practicado tradicionalmente intramuros de los laboratorios farmacéuticos, y lo haré por cuatro razones, a saber: la primera, es que se trata del ambiente y el clima de trabajo que he vivido a lo largo de prácticamente toda mi vida profesional; en segundo lugar, porque pese a los cambios antedichos, todavía intramuros de los laboratorios farmacéuticos se investigan muchos aspectos del desarrollo de nuevos fármacos; la tercera es una razón de peso, pues los resultados de la investigación en la industria farmacéutica nacional que más adelante glosaré, fueron en su mayoría obtenidos bajo las circunstancias que seguidamente serán comentadas; y finalmente, aunque la modalidad vigente más extendida es la de investigación extramuros por contrato, ésta no deja de compartir algunas de las peculiaridades a las que nos referiremos.

Una de las características específica de toda investigación de nuevos fármacos es que se trata de un trabajo plenamente científico en sus planteamientos, sus métodos y la interpretación de los resultados que se obtengan, pero simultáneamente comparte una característica esencial que no conviene que el investigador olvide en ningún momento: es, asimismo, un trabajo de importante redundancia social, pues se trata de la búsqueda de productos cuya finalidad es la lucha de la Humanidad contra el dolor y la enfermedad, lucha en la cual se está venciendo cada vez en más batallas.

Le cabe a uno la profunda dicha de haber practicado su profesión con un único norte, con una brillante estrella polar la cual le indicaba que su quehacer diario debía apuntar al beneficio de la salud pública, a la eleva-

ción del nivel de calidad de vida de la sociedad y hasta a salvar, si ése fuera el caso, a individuos de muertes prematuras evitables.

Una segunda característica que comparte con otros muchos tipos de investigación es el aspecto pluridisciplinar dado que la complejidad que exige el desarrollo completo de una sustancia de aplicación en terapéutica es tan amplia que se precisa de equipos formados por expertos en muy diversas áreas de la ciencia: tanto de versados en procesos químicos como biológicos, físicos, estadísticos, bioquímicos y farmacólogos moleculares, así como especialistas toxicológicos, fármacocinetistas, galénicos, médicos, expertos en garantía de calidad, ingenieros, informáticos, economistas, y otros muchos aspectos y profesiones que forman un extenso abanico de personal investigador, auxiliares, documentalistas, secretariado y cuanto llega a constituir un verdadero equipo multidisciplinar.

Por otra parte, ante el continuo adelanto de la ciencia y la tecnología se requiere prioritariamente una constante dedicación a la formación continuada que supone en muchos casos dominar la casi irrefrenable tendencia de los experimentadores, que es precisamente ésta: el experimentar para obtener tal o cual resultado anhelado (Roberts D, 1989); pero ello puede ir a veces en detrimento del estudio continuado, la actualización de los conocimientos, la puesta al día de la bibliografía, las horas de biblioteca, etc...

A este respecto y con harto sentimiento, debo formular algunas críticas, pues en mi vida profesional desarrollada en diversas industrias farmacéuticas he podido constatar con profundo desagrado la miopía de muchas empresas que han dado una exclusiva priorización a que el personal investigador permanezca en el laboratorio dando diariamente resultados, pues juzgan con palmaria cortedad de miras que las horas de biblioteca, los cursos de formación, la asistencia a congresos y otras reuniones científicas son obstáculos al poder alcanzar prontamente objetivos marcados con excesivas ansias de rapidez.

Y es que la investigación en la industria farmacéutica tiene otra característica a mi juicio nada positiva: se trabaja bajo una presión constante, se exigen —muchas veces sin una razón que lo justifique— resultados a muy corto plazo. Se esperan siempre datos favorables. Cualquier dilación para asegurar la calidad y el rigor en el trabajo corre el riesgo de ser interpretada como descuido o una precaución innecesaria. Con frecuencia, se pretende que el desentrañar el problema de una actividad biológica inesperada o

el poder comprender cuál es el mecanismo molecular que confiere actividad biológica a una sustancia, se resuelva satisfactoriamente con facilidad y prontitud. Cuando, en realidad, la mentalidad debe ser siempre la contraria: el único objetivo del investigador es la búsqueda de la verdad, la exactitud en sus determinaciones, el hallazgo seguro y repetible, la interpretación razonada hasta el extremo. Por el contrario, la presión a la que se somete a los científicos no sólo con respecto al tiempo en la obtención de resultados, sino en lo favorable de éstos es una dificultad que pesa sobre el investigador con riesgo de devaluar la calidad de su minucioso trabajo y con el peligro de someterlo a una tensión interior que desvíe su concentración hacia preocupaciones diversas a su cometido científico. Los que hemos tenido responsabilidad sobre grupos de trabajo, debíamos añadir a nuestras funciones específicas una más, difícil y desagradable, consistente en frenar hasta un justo punto lo que se nos presenta como urgencias, y en cambio, transmitir sosiego, concentración y rigor científico a nuestros colaboradores.

A todo ello hay que añadir una circunstancia también dificultosa para el investigador intramuros del laboratorio y es la versatilidad que se le supone. Recuerdo mis impresiones en los primeros congresos farmacológicos a los que asistí, desde la industria; estas impresiones eran de verdadera envidia hacia los científicos de los centros públicos de investigación ya que ellos seguían sus propias líneas de trabajo, tenían sus campos bien definidos, se concentraban en unas pocas sesiones de su especialidad y se notaba, de una reunión a otra, cómo habían ido progresando, profundizando en su tema, madurando en sus conceptos, siendo pioneros en sus aportaciones al campo científico de su interés. En cambio, al farmacólogo de la industria se le presentaba la dispersante situación de que debía asistir a sesiones de temática muy diversa, pues el laboratorio estaba interesado en distintos campos terapéuticos; pasado el tiempo entre dos reuniones uno constataba que en lugar de haberse enraizado en un tema propio había tenido que diversificarse cambiando la línea de trabajo o simultanear varias a la vez, pues en la empresa se había cortado una determinada área de investigación que era sustituida por otra, o bien, se habían introducido problemas como cuñas puntuales que se precisaba resolver sin abandonar los trabajos en curso, y, por supuesto, siempre con premura.

Otro aspecto nada positivo son los aludidos cambios en las líneas de trabajo, los cortes en investigaciones avanzadas que se han discontinuado, los resultados que una vez conseguidos han perdido interés para la empresa. Cuando se mira hacia atrás ¡cuánto trabajo bien realizado, que luego ha sido

abandonado!, incluso ¡cuánto producto desarrollado por equipos de tipo químico, biológico y médico, que han sido objeto de patentes y aún de registros y que luego han permanecido sin utilización! Y, no digamos, de los miles de informes, memorias, borradores de publicaciones y protocolos que estarán —si aún existen— abandonados en un almacén. Los cambios de intereses de mercado, de momento oportuno, o por la aparición de otro producto, o cualquier otra circunstancia extracientífica, así lo han determinado.

En otros muchísimos casos la razón sí es científica y es que por mucha investigación preclínica que se haga de un nuevo fármaco, la última palabra la tienen, y con razón, las pruebas clínicas, especialmente en la Fase II; por eso, cuando éstas se están realizando en los correspondientes servicios hospitalarios, los responsables de todos los trabajos preclínicos, químicos, biológicos, galénicos y demás, así como todos cuantos han intervenido en ellos, mientras están empeñados en su trabajo diario, están a la vez pensando en cuáles serán los resultados clínicos de los productos que han alcanzado dicha fase; es como si todo el equipo suspendiera la respiración (en sentido figurado, por supuesto), esto es, estuviera expectante durante los meses o años que tardan en llegar las noticias de «cómo va tal producto»; pues es demasiado frecuente que después de miles de horas de trabajo de equipos numerosos durante hasta una decena de años o más, resulta que el potencial fármaco no responde a la expectativa en él depositada y ¡¡debe ser abandonado!!: trabajo realizado en balde, entusiasmo y dedicación huera, experiencias sin interés de ser publicadas. A esto yo le he llamado muchas veces: la investigación oculta de la industria.

De ahí, que hasta épocas relativamente cercanas, el ser investigador en la industria era prácticamente trabajar en el anonimato, pues se consideraba inútil el publicar unos resultados que no habían llevado a una sustancia al éxito; incluso, el redactar cualquier trabajo científico que no fuera en apoyo directo de un determinado producto de la empresa, era tenido como un mal empleo del tiempo; un ejemplo claro y rotundo al respecto es que en las patentes de las nuevas sustancias no aparecía el nombre de los científicos del laboratorio que las habían trabajado, elaborado y redactado, sino que eran firmadas por el director general de la empresa o cargos semejantes; afortunadamente esta práctica ocultista se fue abriendo y transformando en el sentido de que aunque la propiedad industrial de una novedad sea, obviamente, del laboratorio en cuyo seno es creada, pero la propiedad intelectual ya actualmente rinde justicia a los científicos principales responsables del descubrimiento.

A todo ello se añadía un temor exagerado e injustificado al quebrantamiento del secreto industrial, es decir, a que fueran desvelados datos y procesos que pudieran ser aprovechados por otros laboratorios, actitud que, sin duda, provenía del escaso conocimiento de los cauces internacionales de protección de la propiedad industrial.

Se vivía en un ambiente muy cerrado, aislado de los necesarios intercambios científicos con otros profesionales, pues como ya fue comentado anteriormente, cualquier ausencia del puesto de trabajo para asistir a cursos de formación o consultas con especialistas, incluida la participación en congresos y jornadas, era considerada un dudoso empleo del tiempo de dedicación al trabajo de laboratorio.

Por supuesto, el que los jóvenes científicos de la industria farmacéutica pudieran confeccionar con el producto de su trabajo, excluidos evidentemente los datos confidenciales, una tesis doctoral que les permitiera alcanzar el correspondiente reconocimiento académico, era práctica casi inalcanzable, cuando en realidad es de estricta justicia que quien haya adquirido la suficiente madurez científica y destreza profesional pueda acreditarlo ante la Sociedad; únicamente el decidido esfuerzo, casi yo diría personal, de los responsables de departamentos de investigación, dentro del laboratorio, que eran conscientes del beneficio que se le hace a los jóvenes valores e inclusive al propio laboratorio, al proponerles, dirigirles y conseguir que obtengan el merecido título de doctor, lograba el buen fin de tal cometido; aunque las mentalidades han ido evolucionando y hoy día no existen limitaciones tan coercitivas como en tiempos pasados, todavía es difícil acceder al título de doctor como fruto del trabajo cotidiano en el laboratorio de una empresa farmacéutica. Y es que, además, la anteriormente comentada presión del trabajo diario es lo que hace pronunciar a los científicos de la industria la frase ¡tantas veces repetida! de: «en la industria no hay tiempo para escribir». Al respecto, son bienvenidos los planes establecidos por la Administración de ayudas a jóvenes doctorandos para que realicen sus tesis en empresas privadas, que serán comentados más adelante en el Apartado de *Ayudas de la Administración*.

Es cierto que en la actualidad varias de las circunstancias antes comentadas han variado, pero eso mismo ha precisado en muchos casos una reconversión de las funciones del investigador de la industria farmacéutica, en el sentido de abandonar quehacer experimental y adoptar otras funciones, como puede ser monitorizar trabajos preclínicos realizados extramuros, ve-

lar por la garantía de calidad de los trabajos, tanto los realizados dentro como los de fuera, atender a asuntos legales de las exigencias cada vez más bajo normativas internacionales, ... y nuevas funciones que surgen por la evolución de las modalidades de la investigación de nuevos fármacos.

En cuanto a medios materiales, en cambio, por lo general los departamentos de investigación de la industria farmacéutica han gozado de una dotación excelente, en muchos casos pionera, que no sólo facilita y da rigor al trabajo del investigador, sino que le aporta como valor añadido un sano orgullo profesional de poder participar o ser usuario de novedades instrumentales o de infraestructuras idóneas convenientemente diseñadas a las necesidades del equipo; por poner un ejemplo, las instalaciones dedicadas a la producción y mantenimiento de los animales de experimentación —tema que a mí personalmente me ha atañido particularmente— en muchos casos han sido modélicas (Van Zutphen LFM, 1999; Zúñiga J et al, 2001).

También es ventajoso el hecho de que la utilización del diverso instrumental que se dispone en cualquier sección del equipo, sea accesible a la totalidad del mismo, pues al tener toda la división de investigación y desarrollo unos objetivos comunes, todo cuanto recurso de que se disponga está al servicio de todas y cada una de las partes del equipo investigador, evitando por completo los compartimentos estancos.

Algunos de los aspectos comentados a lo largo del presente capítulo fueron tratados, en su día (final de los años ochenta), en el Seminario-Debate que la Sociedad Española de Farmacología organizó con el título de *Identidad, Formación y Perspectivas de los Farmacólogos Experimentales en España*, que tuvo lugar en el entonces Ministerio de Industria (Roberts D, 1989; Erill S, 1989).

Pasar y retener y estar colmado,
Contar y recontarle a la esperanza
La historia que se hace poso a poso

(DIONISIO RIDRUEJO, *Poesías*)

ETAPAS DE LA EVOLUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN LA INDUSTRIA ESPAÑOLA

Aunque titulo así este apartado, no quiero hacer una detallada descripción de la evolución, en términos de datos numéricos de inversiones, número de investigadores, cuantía de gastos en I+D, distribución de los mismos por funciones, diversos tipos de empresas farmacéuticas innovadoras, comparación de tales parámetros con otros sectores de la economía, ... pues de todo ello existen excelentes publicaciones, tales como el resumen anual que publica Farmaindustria (Industria Farmacéutica en Cifras), así como artículos de revistas, y libros, y muy especialmente el discurso pronunciado en esta Real Academia por el Exmo. Sr. Juan Manuel Reol (1991), precisamente en ocasión de su ingreso como Académico Numerario, o los que fueron pronunciados en la Real Academia de Barcelona —hoy, de Cataluña— por el Exmo. Sr. José Esteve (1979, 1987), en diversas oportunidades.

Lo que me propongo es únicamente dar una visión rápida que pueda ayudar a enjuiciar lo que constituye el objetivo principal de este discurso, que es la relación y comentario de cuál ha sido y está siendo el resultado de la investigación en nuestra industria farmacéutica.

Para ello, debo recordar el dato fundamental y penoso del retraso secular de la investigación en el sector farmacéutico nacional, del que no despertó hasta pasada la mitad del siglo que acaba de concluir. Es bien conocido que mientras en otras naciones a partir de finales del siglo XIX los laboratorios farmacéuticos creaban sus propios productos, lo que constituía la base principal de su producción, nuestra industria, salvo excepciones, se dedicaba a beneficiarse de las innovaciones ajenas y consagraba sus principales —si no exclusivos— esfuerzos únicamente a la formulación, producción y comercialización.

Esta larga etapa de indolencia llega hasta los años sesenta y aún los setenta en los que las sucesivas crisis del petróleo de aquella década tienen como consecuencia indirecta el producir el comienzo de una verdadera criba en la que desaparecen gran número de los laboratorios únicamente comercializadores, pero por otra parte, estimula a aquellos pocos que ya a mitad de los sesenta (y algunos, antes) se había percatado de que la única forma de perdurar era intentar aportar entidades terapéuticas originales y habían iniciado en tal sentido un cierto arranque modesto, lento e incierto, con la creación de departamentos de investigación, reuniendo equipos de científicos acreditados e instaurando las infraestructuras y dotación de instrumental que les permitían sus condiciones económicas.

La verdad es que en esos pocos casos no sólo les movía la visión de futuro que les impelía a tan audaz aventura, sino que un componente importante de tal actitud era la vocación profesional de sus directivos, en muchos casos ellos mismos profesionales del medicamento, incluso en ocasiones, herederos de tal mentalidad.

El inicio, como no podía ser de otra forma, fue lento y tortuoso, con no pocas desorientaciones y buscando la obtención de productos sencillos que denotaban escasa creatividad, pero eran el intento de despegue; en muchos casos los objetivos consistían en reunir en una misma molécula dos principios activos ya conocidos, de acción concomitante o complementaria; o bien, el modificar muy ligeramente una molécula de reconocida utilidad terapéutica buscando, o pretendiendo encontrar, alguna ventaja respecto a la sustancia original que venía a servir de cabeza de serie.

Tal práctica, en realidad, es —y sigue siendo— habitual en muchos centros internacionales de desarrollo de nuevos fármacos y si se realiza con verdadero fundamento científico, en muchos casos ha dado —y continúa dando— espléndidos resultados que han aportado al arsenal terapéutico productos de gran utilidad los cuales han aventajado en gran medida al producto cabeza de serie de que partían. Por lo tanto, en principio no es una estrategia equivocada, pero para que pueda alcanzar resultados exitosos debe cumplir la condición mencionada de realizar las variaciones moleculares con una sólida base teórica y no fiando el resultado al azar.

Con el correr de los tiempos los pocos laboratorios nacionales que habían emprendido ese camino fueron mejorando sus instalaciones, aumentando el equipo humano, orientando sus líneas de trabajo con mayor fun-

damento científico, y en general madurando, lo que les llevó a conseguir ya algunos resultados positivos que aparte de su interés económico —en lo que en esta presentación no voy a entrar, pues no es terreno que me incumbe— fortalecieron la moral de directivos e investigadores estimulándoles en el empeño de conseguir novedades más logradas de auténtica utilidad terapéutica.

Pero este desarrollo de los centros de investigación en el interior de la industria farmacéutica nacional, que corría paralelo a una verdadera modernización de las instalaciones y sistemas de producción, tuvo, en no pocos casos, un efecto negativo para la consolidación de un sector farmacéutico nacional que aspirara a poder alcanzar presencia internacional, como lo exigían los nuevos tiempos; ese factor negativo fue que el hecho de haber dotado al laboratorio de un notable nivel tecnológico, llegó a llamar la atención de empresas extranjeras de mayor potencial económico en un momento en que el flujo de capitales ya no reconocía fronteras, lo que permitió —y sigue permitiendo— formular tentadoras ofertas de compras que coincidían con momentos de dificultades en el mercado del sector, lo cual ha llevado a que aquellos directivos escasamente vocacionados hacia la creación y logro de empresas innovadoras, se dejaran seducir y entregaran sus empresas al mejor postor. Sobrevino, entonces, una nueva criba, en este caso entre los laboratorios que habían iniciado el camino, repito, largo, difícil e incierto, de la investigación.

Se produjeron, así, una serie de ventas injustificadas de laboratorios nacionales cuya capacidad técnica y productiva, la eficacia de sus equipos de investigación así como el interés de los resultados que estaban consiguiendo, e incluso su posición en el mercado, les hubiera permitido alcanzar el nivel crítico de competitividad, naturalmente con el esfuerzo que requiere toda consolidación de una empresa.

Las transformaciones que ha experimentado la industria farmacéutica han sido tan rápidas que se ha llegado a la actual situación, no ya de unos casos esporádicos, sino de un verdadero vendaval de compraventas, fusiones y nuevas superfusiones, que en muchos casos son producto del prurito en ascender en la escala de importancia en el sector; dichas transformaciones han cambiado completamente el panorama industrial de tal forma que están conduciendo a una peligrosa concentración en unas pocas empresas que van a constituir un verdadero oligopolio, lo cual puede ser perjudicial —como está ocurriendo en otros sectores— para el equilibrio social.

De hecho, la primera consecuencia de tal movimiento de concentración ha sido, no sólo en España sino a escala internacional, la desaparición de muchos centros de investigación y, por otra parte, unido a otras diversas causas ha contribuido al espectacular encarecimiento de las nuevas especialidades que llegan al mercado.

Resumiendo estos apartados relativos a las actuales características de la investigación de medicamentos, de una forma esquemática se deben considerar: a) las consecuencias del vértigo de las fusiones; b) la realización de trabajos extramuros; c) la incorporación de la automatización a los que se realizan en el propio laboratorio; d) el nacimiento de las empresas de biotecnología y e) los programas mundiales de búsqueda de productos naturales de aplicación terapéutica.

Aún siente el dulce, fatigoso peso
de las alas que se abren como rosa
una invisible y otra perezosa.
Quiere volar y está triste por eso.

(GERARDO DIEGO, *Ángeles de Compostela*)

ESFUERZO INVESTIGADOR DE LA I.F. NACIONAL

Pero, a partir del inicio del despegue investigador hasta la actualidad ¿cuáles son los nuevos principios activos que han aportado los laboratorios españoles al arsenal terapéutico? Éste es sin duda el parámetro exacto, la valoración más rigurosa. Dadas las características y circunstancias antes esbozadas y a lo largo de los periodos y etapas mencionados, pasemos a contestar a la pregunta cuya respuesta dará la justa clave de cuál ha sido el empeño investigador de la industria farmacéutica nacional. Pero no tanto en términos numéricos, como ya queda advertido, de cantidades invertidas, gastos afrontados, cuantía y calidad de los equipos humanos de investigación, enumeración y tamaño de los laboratorios implicados, número e impacto de las publicaciones aparecidas, etc..., sino en términos de los resultados obtenidos. Incluso, tal enumeración se realizará sin particularizar ningún nombre de laboratorios o de marcas comerciales, evitando así cualquier malinterpretación propagandística, sino simplemente intentamos medir ese esfuerzo por lo más objetivo: las moléculas desarrolladas.

Es cierto que las nuevas entidades desarrolladas por nuestra industria no han alcanzado el mismo grado de utilización, ni mucho menos, pues es obvio que en la etapa inicial se conseguían productos de menor interés que los que actualmente son obtenidos, pero aquí vamos a considerar todos aquellos que han alcanzado, bien un registro nacional o europeo, como los cubiertos por patentes, los que han sido reconocidos por la Organización Mundial de la Salud mereciendo la concesión por parte de dicho organismo de Denominación Común Internacional (DCI), hasta aquellos que han llegado a ser admitidos por la FDA norteamericana o incluidos en la Farmacopea Europea y por tanto en la Real Farmacopea Española, lo que viene a ser indiscutiblemente el *desideratum* para cualquier nuevo fármaco.

Incluso, se hará caso omiso de si los productos han llegado o no a la comercialización, pues esta importante circunstancia no depende en muchas ocasiones del valor y calidad intrínsecos de la sustancia, sino de condiciones de oportunidad comercial, exigencias del mercado, posibilidades económicas y otros aspectos extracientíficos.

Se impone, pues, un repaso forzosamente rápido por las limitaciones de tiempo y espacio, de los principios activos creados y desarrollados en nuestro país; somera descripción que se limitará a exponer los fármacos por grupos farmacológicos, con mención de su estructura química, actividad farmacodinámica y aportación novedosa que los caracterice, y por supuesto su indicación terapéutica, sin abordar, en cambio el grado de utilización conseguido: comercialización, volumen de producción o de ventas, éxito en el mercado, difusión internacional, etc... y, como ya se expresó, omitiendo el dato del laboratorio investigador propietario de la patente o registro.

Pero antes de comentar los resultados positivos obtenidos quiero incluir en el haber investigador de la industria, lo que he venido a denominar como: Investigación Oculta.

«Pero en la realidad brutal de los acontecimientos, ¿no fracasan muchas cosas que hubieran debido triunfar? Un flor que aborta. Una experiencia que no sale. Un pan que se quema en el horno...»

(PIERRE TEILHARD DE CHARDIN, *El fenómeno humano*)

INVESTIGACIÓN OCULTA

Concepto

Bajo semejante título quiero agrupar el enorme esfuerzo investigador en busca de nuevas entidades farmacológicas, que con el paso del tiempo desaparece debido a muy diversas razones: la más habitual es el no haber conseguido que de las series de nuevos productos sintetizados alguno de ellos mostrara la actividad, la potencia, la mejora cinética o la disminución de efectos secundarios que se pretendía al diseñar las moléculas objeto de estudio; o bien, por una decisión de la dirección de la empresa de cambio de línea de trabajo; o porque durante el prolongado periodo de tiempo que precisan las diversas etapas de investigación pre-clínica, hubiese aparecido algún producto de otra compañía de similares características al que se estaba estudiando por lo que éste pierde interés; sin olvidar la circunstancia producida con tan excesiva frecuencia de que la empresa investigadora ha sido absorbida, fundida o vendida a otra, con el drástico cambio que inevitablemente se produce de estructuras, criterios, directrices, objetivos, necesidades, y sobre todo líneas de investigación.

En todo caso, es sobradamente conocido el hecho de que el aporte de una novedad terapéutica representa el haber estudiado un número enorme de productos de entre los cuales pudo seleccionarse y desarrollarse sólo uno que alcanza el uso clínico.

La proporción que clásicamente se estableció hace años de que una nueva sustancia bioactiva que llegaba a ser un medicamento de uso clínico provenía del estudio de, al menos, otros 10.000 productos, se ha disparado con el tiempo, de forma que la relación que posteriormente se adujo fue de 1/20.000, pero hoy día no puede ni ser calculada tal proporcionalidad, es-

pecialmente con el advenimiento de la química combinatoria y la selección de alta eficacia automatizada mediante robots, pues de tal manera se obtienen miles de productos en cortos periodos de tiempo, de los que la inmensa mayoría son inmediatamente descartados.

Si bien, por experiencia, cada vez que se han manejado esas cifras de proporción entre el producto exitoso y los que han quedado desechados, uno piensa, o mejor, sabe, que tales cálculos además de burdamente globales, son aleatorios, y que en la práctica un buen equipo humano e instrumental idóneo de diseño, puede alcanzar un objetivo deseado con series mucho más reducidas de productos.

Pero tales cálculos y proporciones lo que sí vienen a dar testimonio es de la ingente cantidad de trabajo bien realizado que no se da a conocer o aparece marginalmente en alguna publicación. Aquí se puede aplicar la popular y socorrida imagen de la «punta del *iceberg*», en que unos muy pocos productos exitosos son los únicos que se hacen aparentes.

Por lo tanto, resulta de justicia que al exponer los logros de la I+D conseguidos por la I.F. española, se tenga en cuenta, además, el empeño investigador que representa esa base sobre la que se sustentan, que he venido a denominar como investigación oculta.

Dado que la mayoría de los estudios biológicos pre-clínicos de los productos que son desechados no suelen ser objeto de publicaciones o presentaciones públicas, razón por la cual se puede decir que quedan en el anonimato, no es posible el que sean aquí recogidos y comentados, además de que el pretender hacerlo, caso de que se dispusiera de los datos, tendría que ocupar un espacio de una impensable magnitud.

Mi experiencia personal

Por las razones antedichas, me limitaré a citar algunos ejemplos de mi experiencia personal referentes a líneas de trabajo en las que he tenido oportunidad de participar, y en no pocos casos ser el responsable del equipo investigador que desarrollaba la parte biológica pre-clínica.

Así es, que recuerdo con nostalgia por la lejanía en el tiempo, pero sobre todo por el entusiasmo y los años de dedicación que supusieron el des-

arrollo de una larga serie de betabloqueantes de potencial actividad antianginosa, sustancias derivadas de fenoxi-propanol (Badía A, Ibáñez A, Giráldez A, 1976) que se mostraron *in vitro* con suficiente actividad (Ibáñez A, Giráldez A, Badía A, 1973), por lo que fueron estudiados sus efectos sobre la dinámica y el metabolismo cardíacos en perro anestesiado y a tórax cerrado siguiendo una técnica novedosa en aquellas remotas fechas; trabajos realizados en colaboración con la Universidad de Valencia, que dio lugar a la correspondiente publicación en la Revista Española de Fisiología (Esplugues J, Morcillo E, Badía A, Giráldez A, Bello R, 1978).

De la misma época, y con no menor entusiasmo, me es grato traer a colación las series de antioxidantes derivados de alfa-tocoferol con la finalidad ¡en aquellos tiempos! de conseguir una protección de la degradación senil, que eran remitidos a Moffet Field (Ca) donde el profesor Jaime Miquel, entonces director del Departamento de Biología de la NASA, sometía las sustancias al modelo experimental de longevidad de la *Drosophila melanogaster* (Fleming y Miquel, 1986), mediante los cuales conseguíamos espectaculares resultados al prolongar la vida media de las colonias en más de un 20%, debido a su acción anti-oxidante cuyo efecto se ponía de manifiesto al evitar los depósitos intracelulares de lipofuscina, como se evidenciaba por microscopía electrónica, lo que dio lugar a diversas publicaciones.

Casualmente, en distintos centros de investigación de la I.F. y en tiempos diferentes, me fue dado el tener que llevar a cabo prolongados estudios de selección, definición del mecanismo de acción y determinar el amplio perfil farmacológico de series de sustancias de potencial actividad antiulcerosa; y digo casualmente, no sólo porque se trataba de productos de estructura química diferentes, obtenidos por distintos equipos químicos, sino porque en un caso fueron diseñados con intención de alcanzar un fármaco antiulceroso, esto es, se trataba de una selección dirigida a tal objetivo, mientras que en el segundo caso se produjo el fenómeno denominado con el simpático término inglés de «*serendipity*» —simpático pues hace referencia al cuento infantil inglés del Reino de la Casualidad cuyo nombre era «*Serendip*»—, tan frecuente en investigación biológica, sobre todo si el científico a cuyo lado pasa el hada de la Casualidad, ha tenido sus sentidos abiertos y ha percibido su suave aleteo cuando se le acercó.

Pues, efectivamente, en aquella ocasión se trató de que el equipo de diseño había conocido por una publicación de Prof. V. Darías (Académico Correspondiente de esta Real Academia) las actividades anti-inflamatorias

y analgésicas de un producto natural que se denominó Lyndleyina; pues bien, con miras a conseguir un fármaco con dichas actividades, pero partiendo de una cabeza de serie totalmente novedosa como era semejante producto natural, idearon obtener series de derivados de Lyndleyina, que mejoraran sus propiedades. Debí, por tanto, someter los productos sintetizados a la Selección (*Screening*) propia del mentado grupo farmacológico de los anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos; si me hubiera limitado a realizar únicamente las pruebas de actividad convencionales al uso, la investigación hubiera sido un rotundo fracaso: tales productos fueron muy débilmente activos, sin interés ninguno en el campo farmacológico de los anti-inflamatorios. Pero, como es bien sabido, un defecto propio de los anti-inflamatorios no esteroides, es su actividad ulcerogénica al inhibir los mecanismos de defensa mucosal, provenientes éstos en su mayoría de la actividad de las prostaglandinas. Ello me movió a incluir en las primeras pruebas de selección, la valoración del poder gastrolesivo de los nuevos productos, en lugar de dejar tal determinación para más adelante, en el estudio toxicológico; la sorpresa fue que no sólo no eran ulcerogénicos, sino que se mostraron como potentes protectores de la aparición de úlceras gástricas en todos los modelos experimentales en los que fueron estudiados, lo que dio lugar a que el equipo químico obtuviera varias generaciones de derivados en los que cada vez se iban hallando sustancias de mayor actividad antiulcerosa; y, más aún, después de una larga y muy interesante investigación, pudimos definir que actuaban por un mecanismo de acción entonces poco conocido como era una propiedad «*prostaglandin-like*», ya que eran capaces de estimular de forma específica los receptores prostaglandínicos mucosales (Giráldez A, 1986).

Tan interesantes resultados fueron cortados abruptamente por la venta del laboratorio nacional que había llegado a ese aporte farmacológico, a una multinacional que poseía en el mercado un potente antisecretor por lo que no le interesaba desarrollar otro tipo de antiulcerosos que pudieran competir con él. De todo aquello quedó únicamente una serie de patentes internacionales (García-Junceda MT, Giráldez A, y col., 1982a) y numerosas comunicaciones a congresos (Gómez-Parra y col, 1984; Giráldez y col., 1985; Prieto P, y col., 1985; Muncharaz L, y col., 1985; Prieto P, Giráldez A, 1986; Giráldez A, y col., 1986), pero no dio tiempo para que aparecieran las publicaciones que estaban en preparación. Se trataba de series de piperazinas-di-sustituidas, por tanto, de estructura química absolutamente original en el área de los antiulcerosos y, además, de la entonces singular propiedad citoprotectora.

En la otra ocasión, anterior en el tiempo, en que interviene en el mismo tema de fármacos antiulcerosos, se trataba de derivados de lauril-ureas, de cuyos estudios sí quedó constancia en diversas publicaciones (Bruseghini L, y col., 1983), pero también esta investigación quedó truncada por desaparecer el centro de investigación donde se estaba llevando a cabo.

Un tema muy interesante que también desarrollamos, en otra ocasión, hasta que la empresa decidió discontinuarlo en este caso por motivos extra-científicos, fue la aplicación de una cola quirúrgica, que nos suministraba el Instituto de Macromoléculas de Kiev, de la entonces U.R.S.S.; se trataba de un poliuretano que se polimeriza al reaccionar extemporáneamente con una sustancia desencadenante.

En curiosas experiencias demostramos su inocuidad y su ausencia de rechazo, al tratarse de un producto biológicamente inerte, que no interfería con las funciones fisiológicas de los órganos en los que se aplicaba; por ejemplo, seccionando ambos riñones, por el eje apical, de animales de laboratorio, y reconstruyéndolos mediante la cola en estudio, cuyas siglas de investigación eran KL-3, se comprobó en el post-operatorio que ninguna de las funciones renales de filtración glomerular, excreción o reabsorción tubular, ni la composición y volumen de la orina, se veían alteradas (Giráldez A, et al., 1987).

En otro proyecto, tuve ocasión de colaborar con el equipo de biotecnología del Centro de Investigación de la empresa en que trabajaba, en experiencias encaminadas a obtener una vacuna antigripal, mediante anticuerpos monoclonales aplicados por vía nasal; ello me dio la oportunidad de acudir al modelo experimental del desarrollo de gripe en el hurón (Madroñal J y Giráldez A, 1982), animal sensible a los virus de la gripe con aparición de síntomas superponibles a los del proceso gripal humano, cosa que no se da en otras especies animales de uso común en el laboratorio; de aquellas experiencias salió mi preferencia en usar al hurón como modelo en otros terrenos fisio-farmacológicos, como por ejemplo, en los estudios de mucus respiratorio, realizados con nuestra técnica original, de la que se hace referencia más adelante al hablar de la prenil-cisteína (Giráldez A y Gras J, 1978; Giráldez A, y col., 1986).

Otras diversas líneas menos productivas fueron abordadas como: el desarrollo de anoréxicos (Bermejo P y col., 1977); de antihistamínicos (Queralt J y col., 1976); de antibióticos (Castells I y col., 1975); o los in-

evitables —por las razones que más adelante serán comentadas— estudios de anti-inflamatorios (Giráldez A y de Vera N, 1975; Beascoa E y col., 1997) y otras varias.

Aparte de esos ejemplos más significativos podría añadir multitud de trabajos secundarios que constituyen el quehacer diario paralelo a los proyectos más importantes de investigación: estudios encaminados a justificar científicamente nuevas especialidades que necesitan ser registradas en el Ministerio de Sanidad, así como estudios de absorción y cinética de principios activos incluidos en las especialidades; éstos dieron origen a que desarrollara una técnica propia que tuve que ingeniar para poder estudiar la velocidad de absorción intestinal en cerdo no anestesiado (Giráldez A, y col., 1982b) o el estudio de la absorción transalveolar de un preparado de administración inhalatoria (Raich A y Giráldez A, 1965; Sánchez-Lucas JG y Giráldez A, 1966).

Por otra parte, en muchos casos fue preciso prestar colaboraciones puntuales a otros centros de investigación que lo solicitaban, como universidades, por ejemplo, la de Navarra sobre el tema de productos antihipertensivos (Monge A, y col., 1986), o el CSIC, en el de relajantes musculares (Corral C, y col., 1987) y de analgésicos (Giráldez A, y col., 1989).

«Toda sociedad se compone, en alguna medida, de dos tipos humanos, de dos mentalidades. Los que se definen por sus obras, es decir, por los que «hacen»; y los que se definen por el puesto que ocupan, es decir, por donde «están».»

(LORENZO GOMIS, *La ciudad a medio hacer*)

PRESENCIA DE INVESTIGADORES DE LA INDUSTRIA EN LA COMUNIDAD CIENTÍFICA

Desde la década de los sesenta, a medida que se fueron creando Departamentos de I + D en la I. F. española, cada vez ha venido siendo mayor la presencia de sus investigadores en el contexto científicos nacional. Buena prueba de ello es la importante participación que tienen en las sociedades y asociaciones científicas relacionadas con tal actividad, como puede apreciarse en la siguiente Tabla VII:

TABLA VII. *Participación de investigadores de la industria en sociedades científicas*

<i>Colectivo</i>	<i>N.º socios</i>	<i>Socios en Departamentos de I+D de la industria</i>	<i>%</i>
AEFI	1.700	119	7
AMIFE	460	447	97
SECAL	297	94	32
SEF	598	149	25
SEFC	220	39	19
SEGCIB	136	84	62
SEQT	350	70	20
SET	418	23	5

AEFI: Asoc. Esp. Farmacéuticos de la Industria. AMIFE: Asoc. Médicos de la Industria Farmacéutica Esp.. SECAL: Soc. Esp. Ciencias de Animales de Laboratorio. SEF: Soc. Esp. Farmacología. SEFC: Soc. Esp. Farmacología Clínica. SEGCIB: Soc. Esp. Garantía de Calidad en Investigación Biológica. SEQT: Soc. Esp. Química Terapéutica. SET: Soc. Esp. Toxicología.

En más altas instituciones, como son las Reales Academias de Farmacia, se observa que en la de Cataluña la presencia de científicos de la industria viene a ser de 13 sobre un total de 44 Académicos de Número, esto es, casi un 30%; mientras en la nacional, integrada en el Instituto de España, es de 4 sobre un total de 48, lo que equivale aproximadamente a un 8%.

Se da la circunstancia, incluso, que en la génesis de varias de esas agrupaciones ha sido decisiva la iniciativa tomada por integrantes de la industria; tal es el caso, por ejemplo, de la Sociedad Española de Farmacología, cuya fundación fue inspirada por el Prof. Francisco García Valdecasas quien propuso la idea a los que nos habíamos especializado en la Escuela de Farmacólogos Profesionales, por él dirigida, que estaba orientada precisamente a formar profesionales para la industria, hasta el punto de que la idea inicial venía a ser algo así como constituir una Asociación de antiguos alumnos de dicha Escuela como bien lo manifiesta el título con el que inicialmente se fundó: Asociación de Farmacólogos Profesionales. Los que intervinimos en todo el proceso, en seguida tomamos conciencia de que había que extender el colectivo a todos los farmacólogos de la nación, por lo que rápidamente se modificó el título, que pasó a ser el de Asociación Española de Farmacólogos, el cual con el tiempo fue nuevamente cambiado pasando a ser el actual de Sociedad Española de Farmacología.

Cayó sobre mi persona la responsabilidad de desempeñar la Vice-Presidencia de la Comisión Gestora que puso en marcha el proceso, y luego el ocupar el mismo cargo en la primera Junta Directiva de la entonces Agrupación Española de Farmacólogos.

Recuerdo aquel tiempo de gran actividad e ilusión para conseguir crear dicho colectivo, dotarle de lo inicialmente más imprescindible y, sobre todo, lograr agrupar a todos los farmacólogos del ámbito nacional tanto experimentales como clínicos; estos últimos con el tiempo, a medida que fueron creciendo en la Asociación, se desgajaron de ella fundando la Sociedad Española de Farmacólogos Clínicos.

Otra agrupación científica iniciada por el colectivo de los que ejercíamos en la industria es la Sociedad Española de Ciencias de Animales de Laboratorio, lo cual fue motivado principalmente por el gran impulso en la modificación de los arcaicos animalarios que tuvo lugar en la industria far-

macéutica, ya que ésta al modernizar sus instalaciones generales, para poder ser competitiva, encontró el momento oportuno de dotar sus estabularios de la infraestructura, las instalaciones y el funcionamiento que cumplieran con todos los requisitos de la legislación internacional, imprescindibles para surtir a los Departamentos de investigación de reactivos biológicos —animales de laboratorio— de la calidad que se precisa para que sean válidas las pruebas que con ellos se lleven a cabo.

Asimismo ha ocurrido con la Sociedad Española de Garantía de Calidad en Investigación Biológica (SEGCIB), en este caso también por haber sido los laboratorios farmacéuticos los primeros en España de sentir la necesidad de realizar la autoauditoría interna de la calidad de su propia investigación, creando las Unidades de Garantía de Calidad que velan por la correcta aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) (Sabater Tobella J, 1988; Bermejo P, 1988) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Vallvé C, 1990), requisitos que también han llegado a ser imprescindibles para dar validez a los trabajos que avalan un nuevo producto ante las Agencias Reguladoras.

Buena prueba del interés de los técnicos de la industria en la implantación de las BPL y GMP (de Correcta Fabricación) ha sido la incorporación de este tema, desde un principio, a los cursos y las publicaciones de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), que culminó en el IX Encuentro de dicha sociedad, cuyo contenido se recogió en un libro del que se hicieron varias ediciones (AEFI: IX Encuentro, 1988).

Por otra parte, el parámetro más usual para medir la producción científica de un colectivo es la bibliometría que manifiesta el número de publicaciones emanadas del mismo, en revistas de prestigio. Como se recoge en la siguiente Tabla VIII —referida únicamente a publicaciones del área de farmacología—, el aumento de publicaciones de la I. F. española ha tenido un notable incremento en los años más recientes. Hay que tener en cuenta que los trabajos relativos a sustancias provenientes de la industria pero que por la actual modalidad de investigación contratada con centros públicos y hospitales han sido estudiados en éstos, por lo tanto no aparecen en los datos bibliométricos como producción científica del sector industrial, lo cual supone que el número de publicaciones generado por la actividad investigadora de los laboratorios farmacéuticos es, en realidad, superior a las cifras que aparecen en el estudio cuyos datos se recogen.

TABLA VIII. *Número de publicaciones de la I. F. española en el periodo 1991-1999*
(Cindoc, 2001; García-Jover y col., 1994; Bordons y col., 1996)

Quinquenio 1980 - 1984.....	93
Quinquenio 1985 - 1989.....	113
Trienio 1991-1993	133
Trienio 1994-1996	129
Trienio 1997-1999	180

De hecho, en la organización y participación en reuniones científicas: congresos, simposios, jornadas, talleres y demás, la presencia activa, y muchas veces promotora, de investigadores de la industria es constante desde hace muchas décadas, tanto en eventos nacionales como internacionales.

Otro aspecto que está vinculando de forma muy efectiva y fructífera el colectivo de investigadores de la industria con el resto de la comunidad científica, es la actual modalidad —ya comentada— de los programas concertados entre la industria y los centros públicos, lo que fomenta el continuo intercambio de conocimientos, la planificación conjunta de los proyectos, la mutua utilización de tecnología, la discusión en la interpretación de resultados y la común redacción de publicaciones.

Todo lo cual se ve potenciado por los planes del Ministerio de Educación y Ciencia dirigidos a fomentar tal tipo de interacciones, mediante la dotación de ayudas y becas para estancias cruzadas, es decir, de personal científico o técnico de la universidad y el CSIC en la industria privada, con objeto de aportar sus conocimientos y experiencias, o bien, de personal de esta última en los centros públicos para aumentar su formación o adquirir especializaciones, de los que se hace mención más adelante en el apartado de *Ayudas de la Administración*.

Sin olvidar que tales vínculos, especialmente los programas y proyectos compartidos, están siendo un considerable aporte del sector privado a la investigación pública que durante largas épocas estaba soportada casi únicamente por consignaciones procedentes del Presupuesto Nacional.

Precisamente, durante largos años la investigación pública también se sustentó en parte gracias a la financiación que prestaba la I. F. a través de

la modalidad que se denominó el «Descuento Complementario», hasta su desaparición en la década de los ochenta.

Al importante apoyo de la I. F. a la investigación sanitaria en los hospitales, que representa la realización de ensayos clínicos y otras modalidades, hay que añadir el que científicos industriales formaban parte, en ocasiones, de las Comisiones del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) evaluadoras de los proyectos presentados. Personalmente, tuve el honor de pertenecer a una de ellas durante cuatro años.

Incluso en la docencia, la presencia de personal no propiamente académico sino de la industria queda patente con la figura de los Profesores Asociados procedentes del sector privado que aportan su experiencia a departamentos universitarios; al menos ésta fue la idea inicial de su creación, si bien, con el tiempo tal figura se ha ido desdibujando.

También en la docencia, existen cátedras en algunas universidades sostenidas por laboratorios farmacéuticos o por colectivos profesionales como la AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria) o AMIFE (Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica Española), lo cual se ha visto potenciado con la apertura de universidades privadas muy receptivas a este tipo de colaboraciones.

Por supuesto, el colectivo de investigadores de la industria colabora muy estrechamente con la Administración, especialmente con los Ministerios de Sanidad y Consumo, el hasta hace poco denominado Ministerio de Industria y Energía e incluso con el de Educación, en este caso, por ejemplo, formando parte de las Comisiones de Especialidades; estas colaboraciones se llevan a cabo no sólo desde las asociaciones profesionales cada vez que éstas son requeridas por la Administración, sino incluso de manera personal, de lo que es un claro ejemplo el apoyo y abundante participación en la elaboración de las Farmacopeas Europea y Española.

Efectivamente, desde que en 1991 se creó la Consejería Técnica de Farmacopea, en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la cual al desarrollarse pasó a ser la División de Farmacopea y Formulario, ha sido constante la presencia de científicos de industria farmacéutica tanto en la Comisión Nacional de Farmacopea, como en los Comités de la misma y en los Grupos de Trabajo de expertos.

«*Ordinatio rationis ad bonum comune ab eo qui curam comunitate
habet promulgata*»

(STO. TOMÁS DE AQUINO, *Summa Teologica*)

AYUDAS DE LA ADMINISTRACIÓN

La financiación de la investigación en la I.F. nacional, obviamente ha sido fundamentalmente a cargo de los propios laboratorios, pero en un esbozo de la trayectoria y desarrollo de dicha actividad investigadora, incluidos sus logros y resultados, se cometería una gran injusticia si no se expusiera —y yo me atrevo a subrayar: si no se agradeciera—, la parte que en la financiación ha tenido, y continúa teniendo, la Administración.

En efecto, desde la década de los sesenta y en la siguiente, constituyeron un incentivo para la investigación del sector privado los llamados Planes Concertados que ofrecía el Ministerio de Educación y Ciencia.

Pero más adelante, la preocupación de la Administración por estimular e impulsar la investigación en el sector farmacéutico se concreta a mitad de los años ochenta en un gran esfuerzo denominado Plan de Fomento de la Investigación en la I.F. Podría preguntarse cuáles fueron las causas que indujeron a la Administración a llevar a cabo tal empeño en aquel momento; pues bien, éstas quedan claramente expuestas en el texto publicado por el Ministerio de Economía e Industria, de aquél entonces, que lleva por título el nombre del mismo Plan de Fomento (1986), de cuya Introducción extraigo algunos párrafos, que entre otras razones aducen las siguientes:

“Los argumentos anteriores tendrían escaso valor para justificar una acción de fomento de la investigación en la industria farmacéutica, si no existieran unas condiciones mínimas que garantizaran su viabilidad. En este intento no se parte de cero: una treintena de empresas farmacéuticas que operan en España y absorben del orden del 40% del mercado español, destinan a I+D unos importantes recursos y

poseen una dotación de medios humanos y materiales aceptables, que permite pensar en su despegue tecnológico inmediato. A su vez, la importancia y magnitud del mercado farmacéutico español, quinto en Europa y séptimo mundial, proporciona una base fundamental para dar salida a los nuevos productos de origen nacional y rentabilizar así las grandes inversiones que requiere este proceso innovador.

Las dos circunstancias anteriores, junto a la, aunque descoordinada, importante infraestructura científica de nuestro país en disciplinas soporte de la investigación farmacéutica, capaz de cubrir en muchos ámbitos las demandas del sector industrial, permite albergar fundadas esperanzas de alcanzar un nivel tecnológico del sector farmacéutico que propicie un desarrollo sectorial próximo al existente en los países industrialmente avanzados, consolidando una industria nacional autóctona con una participación importante en el mercado nacional y con un grado cada vez mayor de penetración en mercados exteriores.”

y más adelante:

«En conclusión, este Plan pretende aportar al sector los tres ingredientes necesarios para que pueda desarrollarse la investigación farmacéutica en España:

1. Un marco que reduzca la incertidumbre de las empresas investigadoras, a través de convenios.
2. Los recursos financieros para acelerar el crecimiento de la inversión y el gasto en I+D.
3. Un mecanismo, a través de la incorporación de este Plan a un Programa Nacional de los previstos en la Ley de Ciencia y Tecnología para que la capacidad de generar ideas que existe en nuestros centros públicos de investigación se ponga al servicio de la industria de los medicamentos.»

En la práctica este Plan de Fomento tuvo la virtud, entre otras, de coordinar todas las ayudas y estímulos que la Administración prestaba a la I.F. a través de diversos organismos estatales financiadores de tales acciones, de forma que se

creó una denominada «ventanilla única» para tales organismos que incluyó a la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), al organismo autónomo denominado Centro para el Desarrollo Industrial (CDTI) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) de la Seguridad Social.

Conviene, en este punto, tener en cuenta cuáles eran en tal momento, que se puede considerar de auténtico arranque de la investigación en la I.F. nacional, los resultados hasta entonces conseguidos por el esfuerzo investigador de los laboratorios.

Resultados de la I+D de la industria farmacéutica española (hasta 1985)

1. Número de principios activos originales.....	34
2. Número de registros en España.....	167
3. Número de registros en EE.UU., Japón y U.E.	37
4. Número de registros en otros países.....	65
5. Número de patentes en España.....	1.016
6. Número de patentes en EE.UU., Japón y U.E.	819
7. Número de patentes en otros países	676
8. Cobros por cesión de tecnología en 1984 (MM. pts.).....	1.320

(Ministerio de Industria y Energía, 1986)

Al inicial Plan de Fomento que venimos comentando, siguieron los Planes Farma I (1991-1993), II (1994-1996) y III (1997-1999) de semejantes características y a éstos sucedió la Acción Pro-Farma convocada en el año 1999, con el objetivo de establecer una clasificación rigurosa del grado de desarrollo de las distintas empresas investigadoras a fin de potenciar aquellas más cercanas al nivel deseado de competitividad.

A dicha convocatoria acudieron 61 solicitantes que una vez evaluados fueron catalogados de la siguiente forma:

- 7 de ellas fueron excluidas por no alcanzar el nivel mínimo exigible
- 2 quedaron pendientes de valoración hasta aclarar algunos puntos con las compañías solicitantes

- las 52 solicitudes restantes fueron calificadas en tres categorías:
 - Grupo A: aquellas empresas con actividad I+D y planta industrial; en él se incluyeron 36 compañías, que a su vez, se clasificaron en cuatro Subgrupos según la calidad del cumplimiento de los requisitos exigidos, y lo fueron de la siguiente forma:
 - 7 empresas se consideran Excelentes
 - 8 lo fueron como Muy Buenas
 - 11 como Buenas
 - 10 como Aceptables.
 - Grupo B: correspondió a las empresas con actividad de desarrollo tecnológico y planta industrial, que no alcanzaban la masa crítica para la realización de investigación básica, comprendió 11 empresas.
 - Grupo C: en el que se incluyen las empresas con algún tipo de actividad investigadora en el país, pero sin planta industrial, por tanto, con fabricación por terceros, en él figuraron 5 empresas.

Los datos correspondientes a cada uno de los Grupos y Subgrupos se halla en la siguiente Tabla IX en la que figuran: la Inversión efectuada en el área de I+D; el Gasto habido en dicha actividad y el porcentaje que ello representó respecto a las ventas anuales de especialidades de prescripción; asimismo, el Gasto producido en Patentes y, por último, el número de personal dedicado a I+D en la empresa (Ministerio de Ciencia y Tecnología, Acción Profarma, 1999).

En la Tabla X se halla la distribución de los Proyectos presentados y admitidos, según la Categoría de Desarrollo a que se refieren, dividiéndose en investigación: Molecular, Clínica, Galénica, de Procesos, o de otros Varios tipos, incluso unos pocos figuran como Sin Información. Aparte de totalizarse cada una de estas Categorías, se distingue en ellas cuántos corresponden a empresas Nacionales y cuántos a Multinacionales y los respectivos porcentajes que representan respecto a los correspondientes totales.

TABLA IX. Resultados Plan PROFARMA. Convocatoria 1999
(Cantidades expresadas en millones de pesetas)

<i>Empresas</i>		<i>Inversión</i>	<i>Gasto I+D</i>	<i>% Gasto I+D/Ventas*</i>	<i>Gasto Patentes</i>	<i>Personal I+D</i>
Calificación (n.º)						
<u>Gasto A</u>						
Excelentes	(7)	6.933	15.803	9,39	130	1.009
Muy buenos	(8)	7.531	10.368	7,79	40	559
Buenos	(11)	4.622	7.144	7,18	37	411
Aceptables	(10)	8.857	6.431	5,78	18	318
Total parcl.	(36)	27.943	39.716	med. 8,00	225	2.297
<u>Grupo B</u>						
D+planta	(11)	2.588	2.216	8,73	32	
<u>Grupo C</u>						
I+D sin planta	(5)	2.511	4.490	11,4	3	
<u>Otros</u>						
Excluidas	(7)	977				
Pendientes	(2)	262				
TOTAL	(52)	34.281	46.422		260	

*De prescripción

TABLA X. Distribución de Proyectos
Según Categoría de Desarrollo

<i>Categoría del Desarrollo</i>	<i>Empresas</i>		<i>Total</i>	<i>%</i>
	<i>Nacionales</i>	<i>Multinacionales</i>		
Molecular	30	33	63	16,6
Clínico	23	191	214	56,3
Galénico	25	30	55	14,5
Procesos	6	4	10	2,6
Varios	12	10	22	5,8
Sin información	9	7	16	4,2
Total	105 (27,7%)	275 (72,3%)	380	100

Los más significativos comentarios que suscita esta Tabla son: a) el número de proyectos sobre desarrollo de nuevas Moléculas (63) viene a ser semejante al de proyectos de desarrollo Galénico más el de Procesos (65) estando en ambos casos muy equilibrado el número de ellos provenientes de empresas Nacionales y Multinacionales; b) destacan los proyectos relativos a investigación Clínica (214), produciéndose un gran desequilibrio entre los Nacionales (23) y los Multinacionales (191).

En el año 2000 (orden del 7 de marzo) se regularon las bases, régimen de ayudas y la gestión del Programa de Fomento de la Investigación Técnica (PROFIT), que está incluido en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica para los años 2000-2003 (Plan Nacional, 2000). El programa PROFIT está conformado en áreas científico-técnicas entre las que se encuentra el Programa Nacional de Biomedicina que, a su vez, abarca entre otras la Acción Profarma.

En la convocatoria de esta Acción Profarma para el año 2000 se presentaron 58 solicitudes que fueron clasificadas con los criterios anteriormente expuestos y cuyos resultados se resumen a continuación (Ministerio Ciencia y Tecnología, Acción Profarma, 2000) (Tabla XI).

TABLA XI. *Resultados Plan PROFARMA. Convocatoria 2000*
(cantidades expresadas en millones de pesetas)

<i>Empresas</i>	<i>Inversión</i>	<i>Gasto I+D</i>	<i>% Gasto I+D/Ventas*</i>	<i>Gasto Patentes</i>	<i>Personal I+D</i>	
Calificación (n.º)						
Gasto A						
Excelentes	(7)	9.828	19.064	9,2	263	1.032
Muy buenos	(7)	10.690	12.840	7,5	99	644
Buenos	(8)	4.025	6.938	8,51	54	344
Aceptables	(15)	8.110	10.414	4,0	16	488
Total parcl.	(37)	32.653	49.256	med. 7,3	342	2.508
Grupo B						
D+planta	(11)	3.365	2.329	8,5	20	
Grupo C						
I+D sin planta	(5)	5.804	5.744	7,3	13	
Otros						
Excluidas	(5)	1.051				
TOTAL	(58)	42.873	55.962		375	

*De prescripción

En esta convocatoria 2000 la distribución de los proyectos en cuanto a su aspecto investigador, ha sido la siguiente:

TABLA XII. Distribución de Proyectos
Según Categoría de Desarrollo

<i>Categoría del Desarrollo</i>	<i>Empresas</i>		<i>Total %</i>
	<i>Nacionales</i>	<i>Multinacionales</i>	
Molecular	144	298	14,4
Clínico	233	1.094	43,1
Galénico	215	106	11,0
Procesos	298	113	13,4
Pre-clínico	370	207	18,7
TOTAL	1.260 (40,8%)	1.818 (59,7%)	100

La comparación de los resultados de ambas convocatorias indica una serie de tendencias: a) El número de empresas que han solicitado ser incluidas en la Acción Profarma ha permanecido prácticamente constante (52 → 58); b) En la segunda convocatoria las inversiones se incrementaron (34.281 → 42.873 mill. pts.) y el gasto en I + D (46.422 → 55.962 mill. pts.), ambos muy por encima del IPC; c) El número de proyectos presentados por las empresas nacionales aparentemente fue más de 12 veces superior en la última convocatoria (105 → 1.260), si bien ello es debido a que en esta ocasión los proyectos se presentaron más parcelados que en la anterior convocatoria; d) Del total de proyectos, el porcentaje de los nacionales frente a los de multinacionales, prácticamente se duplicó (27,7% → 40,8%); e) El gasto en patentes se acrecentó en casi un 50% (260 → 375 mill. pts.).

A la vista de los datos presentados se concluye que las ayudas prestadas por la Administración a la I. F. están alcanzando los objetivos propuestos consiguiendo que las empresas investigadoras del sector se vean potenciadas en su empeño, a cuyo fin están dedicando, como media, entre el 8-11% del total de sus ventas (Palacios JM, 2000).

Quedan por comentar, brevemente, los Programas del actual Ministerio de Ciencia y Tecnología que promueven la formación de investigadores en

el seno de la Industria y la dotación a ésta de científicos especializados. Se trata de:

1. Programa de Movilidad de Investigadores y Tecnólogos (MIT) que facilita al personal de los Organismos Públicos de Investigación (OPIs) el efectuar trabajos en la Industria y Centros Sin Ánimo de Lucro; fundamentalmente está dirigido a alumnos de Tercer Ciclo que pueden realizar su tesis doctoral en el sector privado. Concretamente, en la convocatoria del año 1999 se concedieron 165 becas a doctorandos, de los cuales aproximadamente el 50% fueron acogidos por la I.F. Dichas becas se tramitan a través de las Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRIs) de las Universidades.
2. Programa de Incorporación de Doctores a Empresas (IDE): en el periodo 1997-2000 a través de este programa se han incorporado a empresas privadas 720 doctores, siendo absorbidos por la I. F. alrededor del 25% de ellos.

SÓCRATES: «Soy un maestro singular, a lo que parece, porque no puedo hacerme entender. Voy a ver, siguiendo el ejemplo de los que no tienen facilidad de expresarse, si puedo hacerte comprender mi pensamiento presentándotelo, no en general, sino en ejemplos sucesivos.»

(PLATÓN. *La República*)

RESULTADOS

Para ser consecuente con el título del presente Discurso debemos exponer lo más importante de la investigación de la I.F. nacional, esto es, los resultados que se han conseguido, o sea, los principios activos que han sido ideados, obtenidos y desarrollados —al menos en gran parte— en España. De una forma global se pueden distinguir dos etapas claramente diferenciadas en sus objetivos, aunque no en el tiempo: la primera sería la inicial en la que se acusa una importante limitación en sus miras, que apuntan a alcanzar un registro nacional que permita la comercialización para el mercado interior, y eventualmente la posibilidad de exportación a países poco exigentes, de menor desarrollo que el nuestro; en un segunda fase la propuesta es llegar a entidades terapéuticas de nivel internacional merecedores de patentes en los países más adelantados, con registros multi-estados europeos y, eventualmente, admitidos por la FDA norteamericana; siendo un dato importante el reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual les confiere la llamada Denominación Común Internacional (DCI), que confirma el nombre genérico propuesto por el laboratorio; naturalmente, con el tiempo, la aspiración de todo producto activo constitutivo de especialidades farmacéuticas es el llegar a ser incluido en las distintas farmacopeas, y en nuestro caso como nación integrante de la Unión Europea, fundamentalmente en la Farmacopea Europea.

Hay que hacer notar, sin embargo, que no todos los productos que han sido reconocidos por la OMS con la Denominación Común Internacional han llegado luego a ser comercializados y por tanto no se han incorporado al arsenal terapéutico, debido a que muy diversas razones de variada índole pueden haber causado el que su fabricación y comercialización no fuera aconsejable u oportuna, como ha sido comentado anteriormente; pero el susodicho reconocimiento por parte de la OMS es ya suficiente garantía de

que se ha llegado a tales principios bioactivos con todo rigor científico fruto de prolongada investigación tanto química como biológica y clínica.

Inversamente, algunos de los productos que serán glosados, después de su utilización en clínica se han visto obligados a ser retirados del mercado por la aparición de efectos indeseables, dato éste que no debe motivar un juicio negativo sobre la investigación farmacéutica, pues la presencia de imponderables es casi imposible de erradicar y más aún teniendo en cuenta la complejidad y amplitud del desarrollo de un nuevo fármaco y su posterior aplicación a millares de individuos de muy distintas características y sensibilidades (Domínguez-Gil A, 1999). De hecho, no es excepción el que sean retirados medicamentos procedentes de las industrias multinacionales de mayor prestigio, como lo sucedido recientemente en los meses próximo pasados. En tal sentido, un estudio llevado a cabo conjuntamente en Estados Unidos, Reino Unido y España ha puesto de manifiesto que entre los años 1974-1993 han sido retirados por motivos de seguridad entre el 3-4% de los nuevos productos introducidos durante ese periodo (Bakke OM y col., 1995).

Pues bien, en la presente disertación se recogen los medicamentos de investigación nacional que han sido merecedores del susodicho reconocimiento de la OMS, sin entrar a distinguir cuáles de ellos llegaron a ser comercializados, ni si los que lo fueron han obtenido o no un notable éxito terapéutico, ni mucho menos al grado de aceptación comercial que hayan podido suponer o el volumen de ventas anuales; pero cada uno de los que aquí se recogen representó en su momento un ingente esfuerzo investigador, una importante apuesta por parte de la empresa donde se obtuvo y desarrolló, amén de una cuantiosa inversión, dato éste en el que no se entrará, como ya fue antes advertido, puesto que existen al respecto las fuentes sólidamente documentadas que han sido anteriormente citadas.

El comentario de los principios activos de origen nacional que se realizará a continuación se hará por grupos farmacológicos citando —obviamente— el nombre genérico, el mecanismo de acción mediante el cual opera el fármaco y alguna otra característica. Para el lector interesado, anexo al texto escrito encontrará en fichas individuales de cada producto otros datos como: la fórmula química del producto, el laboratorio investigador, la categoría terapéutica, las patentes de que ha sido objeto, algunas de sus características específicas, significando aquellos productos que han sido ya incluidos en la Farmacopea Europea o están en vías de ello, y la bibliografía más representativa, especialmente de las etapas iniciales del desarrollo, que

suelen corresponder a los trabajos realizados intramuros del laboratorio. La bibliografía aparece al final de la ficha de cada uno de los productos, para facilitar la búsqueda de la información pertinente.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Nadie ignora la extrema complejidad del Sistema Nervioso Central, sus múltiples actividades y la importancia capital de sus funciones, de lo que se desprende que las patologías derivadas de sus alteraciones sean extremadamente complicadas, de muy diversa índole y con manifestaciones tanto orgánicas como psíquicas, muchas de ellas de acusada gravedad.

A ello se añade la dificultad, para su estudio, de que las disfunciones causa de tales patologías tienen muy diferentes etiologías, afectan a vías o centros nerviosos de gran diversidad y son debidas a mecanismos completamente distintos, nada simples y muchos de ellos aún poco conocidos.

Por todas estas circunstancias la búsqueda y obtención de nuevos fármacos aplicables a las enfermedades neuro-psíquicas resulta tarea de extrema dificultad. Aparte de eso, el estudio biológico pre-clínico presenta los inconvenientes de que debe realizarse mediante modelos experimentales en animales de laboratorio que puedan reproducir con suficiente idoneidad la enfermedad mental o nerviosa que pretende ser estudiada. Pero si resulta muchas veces difícil la interpretación de las situaciones y comportamientos humanos afectados por tal tipo de dolencias, se comprenderá la dificultad de reproducirlos en animales no humanos, lo que no obstante resulta imprescindible para estudiar en ellos las sustancias potencialmente activas.

Hoy día, sin embargo, se cuenta con técnicas de farmacología molecular con las que puede valorarse la eficacia de un nuevo producto sobre los mecanismos desencadenantes de las aludidas disfunciones, pero eso siempre y cuando estos mecanismos sean perfectamente conocidos, circunstancia difícil de alcanzar.

Pese a la complejidad del estudio de los medicamentos activos sobre el Sistema Nervioso Central, se han presentado un amplio número de ellos provenientes de la investigación nacional, que abarcan muy diversos campos, de lo que puede valer como ejemplo los que a continuación se comentan.

Como antipsicóticos se cuanta con la Abaperidona derivado de benzopirano fluorado, de alta afinidad por receptores dopaminérgicos tipo D₂ y D₃ y moderada por los D₁ y D₄. Todavía con siglas de investigación se encuentran el E-5826 citrato modulador de receptores de glutamato y ligando de receptores σ . Así como el QM-7184, bloqueante de receptores dopaminérgicos del estriado y de alta afinidad por los α -adrenérgicos de cortex y estriado.

De acción antidepresiva son la Sifaprazina y Delfaprazina, sin parentesco químico con los antidepresivos tricíclicos conocidos pero con un similar perfil de actividades bioquímicas y farmacológicas. La Omiloxetina viene a ser un metabolito activo de la Paroxetina, pero presenta además actividad *per se* como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Aún en fase de experimentación está el E-5332 clorhidrato de novedoso mecanismo de acción.

Mayor es el número de ansiolíticos, tales como: el Pivoxazepam, del grupo de las benzodiazepinas y la Tiadipona, que estimulan la actividad de las vías gabérgicas cerebrales. De muy distinta estructura y mecanismo de acción es el Lesopitrón diclorhidrato agonista de receptores 5-HT_{1A}, lo mismo que el F-8910; mientras que el LY-354740 debe su acción al hecho de ser un potente agonista de receptores metabotrópicos de glutamato.

Del grupo de las ortopramidas —bloqueantes dopaminérgicos— se han obtenido la Cinitaprida de efecto gastro-pro-cinético, propiedad que comparte con el Clebopride, del mismo grupo, pero que añade una intensa actividad antiemética. También antiemético, es el Lerisetron pero debido a ser antagonista de receptores 5-HT₃.

Como estimulantes del apetito se han empleado la Dihexazina y Metopina que son derivados de Ciproheptadina; como alertizantes, los derivados de α -cetoglutarato de piridoxina Piriglutina y Dromia; de acción antimigrañosa son el Almotriptán y la Dotarizina que actúan por vía serotoninérgica.

Incluso, se ha introducido un producto de actividad noótropa denominado Adafenoxato que viene a ser un compuesto de adamantina y ácido p-cloro-fenoxi-acético.

AUTACOIDES

Los fármacos hasta ahora enumerados se refieren a sustancias que interaccionan con los mecanismos de transmisión neuronal, pero existen otros ti-

pos de interacción entre células no nerviosas las cuales sintetizan y liberan sustancias que difunden hasta otras células del entorno y tienen, por tanto, una acción local. Tales sustancias denominadas genéricamente Autacoides o Mediadores Celulares, constituyen un mundo enorme de compuestos de muy diversos grupos químicos, tipo de funciones, mecanismos de actuación y lugares de formación, como son: aminas biógenas tales la Histamina o la Serotonina; derivados del ácido araquidónico, como Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos; la enorme variedad de péptidos que van desde los liberados en el aparato cardiovascular, las Atriopeptinas y las Angiotensinas, hasta los Neuropeptidos, los cuales actúan muchos de ellos como transmisores o cotransmisores a nivel central; las Endorfinas y Encefalinas, de actividad opioide; así como las quininas, de las que la más notoria es la Bradiquinina; sin olvidar las sustancias liberadas por células del Sistema Inmune, la amplia gama de Linfoquinas; y otros factores como el Quimiotáctico, el Activador de Plaquetas (PAF) o los diversos Factores de Crecimiento.

El autacoide cuyas funciones fisiológicas se conocen desde más antiguo es la Histamina que interviene en procesos patológicos muy comunes como el de la inflamación, fenómenos de hipersensibilidad tipo anafiláctico o en el asma bronquial. Por eso han interesado en gran manera en terapéutica aquellos medicamentos capaces de modular o reducir los efectos de la Histamina. Efectivamente, un grupo farmacológico importante es el de los anti-histamínicos, que con el tiempo venieron a denominarse como anti-H₁, a medida que se han ido subdividiendo los tipos de receptores a través de los cuales actúa la Histamina. Por su importancia, la Industria Farmacéutica ha buscado, y conseguido, varios grupos químicos de sustancias antihistamínicas.

La industria nacional no ha sido ajena a esa línea de investigación, por lo que se han obtenido compuestos de diversos usos, como la Ebastina de aplicación sistémica, la Alinastina de uso tópico, la Mapinastina dimaleato de indicación como antiasmático, la Rupaditina que añade a su efecto anti-H₁ el ser antagonista del PAF o el F-7946, todavía en vías de desarrollo.

APARATO CARDIOVASCULAR

Sabido es que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las primeras causas de muerte en la especie humana; tanto las coronariopatías

as que pueden dar lugar al angor, así como desencadenar arritmias e insuficiencia cardiaca, con consecuencias como el infarto de miocardio o la muerte súbita; por otro lado, la hipertensión arterial involucrada en los episodios cerebrovasculares, es hoy día una de las enfermedades más frecuentes en los países occidentales, calculándose que llega a tener una prevalencia en la población de entre un 10 al 20% (Gil B, Rodríguez M., 1991), situándose en España precisamente cerca del 20% (Rodríguez-Contreras R, López RM., 1991); de todo ello se deduce la importancia de los fármacos orientados a actuar sobre el sistema cardiovascular. En estos campos han aparecido interesantes fármacos desarrollados por la I. F. nacional.

Entre los compuestos anti-hipertensivos antagonistas de calcio, se encuentra el Furidipino y la Oxodipina ambos derivados de 1-4-dihidropiridina; este último, la Oxodipina, es más selectivo de los canales de calcio de las células vasculares que de las cardíacas; por tal selectividad resulta un potente antihipertensivo; su unión a canales de calcio es preferente en los de tipo L a los que se une con alta afinidad, pero también actúa en canales de tipo T; es 10 veces más activo en los canales de calcio dependientes de potencial eléctrico, que sobre los que dependen de receptor; en cambio, no modifica la entrada pasiva de calcio ni la movilización endocelular del ión; frente a otros antagonistas de calcio del mismo grupo químico posee la ventaja de carecer de la acción cronotrópica positiva propia de dicho grupo, la cual es precisamente uno de los efectos indeseables de tales fármacos; por otra parte, acorta los potenciales de acción cardíacos y experimentalmente protege del infarto de miocardio reduciendo su extensión.

Siguiendo el estudio de derivados del anterior producto, se seleccionó el denominado Elgodipina que comparte con aquél varias de sus propiedades, pero además resultó de una singular actividad antianginosa por muy variados efectos: a/ su acción relajante de musculatura vascular es selectiva, siendo superior la inhibición de la respuesta contráctil en el territorio coronario que en la aorta. b/ acorta los tiempos del potencial de acción. c/ disminuye el trabajo del ventrículo izquierdo por lo que no aumenta el consumo de oxígeno. d/ al disminuir la resistencia vascular sistémica aumenta el volumenlatido y el índice cardiaco, con sólo un pequeño incremento en la frecuencia cardiaca. e/ aumenta el flujo de las grandes venas del territorio coronario con lo que mejora el funcionamiento del ventrículo derecho. f/ disminuye la depresión de la onda ST del electrocardiograma durante el esfuerzo, lo cual

constituye un típico efecto antianginoso, y como consecuencia prolonga el tiempo de ejercicio. g/ al aumentar el diámetro coronario resulta beneficioso en los casos de hipertensión acompañada de obstrucción de las coronarias. h/ por otra parte, reduce la entrada de calcio en la pared aórtica disminuyendo la presión arterial media, pero sin inducir taquicardia. i/ inhibe la proliferación de la musculatura vascular y j/ presenta muy escasos efectos secundarios.

Precisamente, tuve ocasión de colaborar intensamente en el equipo de investigación que desarrolló estos dos últimos fármacos, razón por la cual me he extendido más en la descripción de los mismos; recuerdo haberme incorporado cuando ya estaba bastante estudiada la Oxodipina, pero pude participar en toda la definición de su perfil farmacodinámico y de sus escasos efectos colaterales; mientras que sí intervine activamente en la selección de la Elgodipina, de entre otros varios productos, y en las primeras etapas de desarrollo hasta llegar a establecer sus peculiares acciones antianginosas.

Desgraciadamente, el huracán de fusiones, compras y absorciones de laboratorios truncó las últimas etapas de la investigación clínica internacional de estos prometedores productos, pese a los excelentes resultados que se estaban obteniendo.

De uso terapéutico como anti-hipertensivo por su actividad diurética es la Besulpamida, una tiazida de perfil farmacológico semejante a la Clopamida.

Otras sustancias vasoactivas, pero por distintos mecanismos de acción son la Oxivina y el Dobesilato, éste relaja la musculatura vascular por un mecanismo endotelio-dependiente debido a que estimula la síntesis de óxido nítrico; una de sus principales acciones es el reducir la permeabilidad capilar y de ahí el que en el territorio ocular mejora la agudeza visual por lo que su indicación preferente es el tratamiento de las retinopatías de origen diabético.

Sustancias de uso antivaricoso por actuar sobre el tono venoso son los derivados de rutina Diosmina e Hidrosmína. Con propiedades antiarrítmicas por un mecanismo de antagonismo de calcio se ha descrito la Pincaínida que actúa también como relajante vascular.

HEMATOLOGÍA

También en el terreno de la hematología se cuenta con productos de investigación nacional dirigidos principalmente a la prevención de trombosis y a los problemas de coagulación sanguínea.

Existen una serie de fármacos antiagregantes plaquetarios de diferentes mecanismos de acción, así: el Trombodipino, de actividad antagonista de calcio; Camonagrel, inhibidor de tromboxano sintetasa con alta afinidad; los derivados del ácido acetilsalicílico Eterilato y Trifusal, este producto al incluir en su estructura un átomo de flúor aumenta experimentalmente de forma notable la potencia antitrombótica respecto al acetilsalicílico; y Plafibride que es un eficaz hipolipemiante, mecanismo por el cual inhibe también la agregación plaquetaria.

Respecto a sustancias de acción hemostática se pueden citar el Persilato de dietilamina y el Etamsilato, el cual se vino usando en terapéutica desde principios de los años sesenta, si bien últimamente ha sido retirado. Por otra parte, de efecto anticoagulante ha aparecido recientemente la heparina de bajo peso molecular Bemiparina sódica.

En cuanto a hemoderivados, existen unas curiosas patentes de obtención y purificación de Seroalbúmina y Gamma globulina humanas mediante electroforesis a escala industrial, patentes que en este caso son de procedimiento.

APARATO RESPIRATORIO

Los principales grupos farmacológicos relativos al aparato respiratorio son —a parte de los tratamientos de enfermedades infecciosas pulmonares, que corresponden al capítulo específico de anti-infecciosos— los agentes broncodilatadores y antiasmáticos, los de acción antitusiva y los expectorantes. Pues bien, en este último campo, que en su día era así denominado: expectorantes, pero que en la actualidad ha derivado más al concepto de mucolíticos, término éste que tampoco es del todo correcto ya que existen mecanismos que intervienen en la depuración del árbol traqueo-bronquial que son diferentes de la lisis del mucus respiratorio (disminución de la viscosidad), tales como la estimulación del transporte ciliar; por ello sería más correcto denominar a los fármacos que activan la depuración respiratoria como

«agentes que actúan sobre el sistema muco-ciliar», nombre que por ser excesivamente largo se simplifica con el más usual de «mucolíticos». Pues bien, en este terreno existen numerosas aportaciones de la I. F. nacional.

Brovanexina: este derivado de la bromhexina, comparte con ésta muchas de sus propiedades mucolíticas y comparte también el hecho de tratarse, en realidad, parcialmente de un pro-farmaco ya que ambos productos dan lugar a un metabolito activo, que en el caso de la Brovanexina se ha denominado: B-227. Una interesante característica, en este caso cinética, de la Brovanexina es que se trata de un fármaco de acción prolongada.

Otro producto del mismo grupo farmacológico es la Prenil-cisteína, que como su nombre indica es derivado de la l-cisteína; posee un tropismo hacia las glándulas secretoras del mucus traqueo-bronquial por lo que induce un notable aumento de secreción; simultáneamente aumenta la actividad del epitelio ciliar, con lo que la velocidad de transporte viene acelerada; en cambio, no modifica la composición bioquímica del mucus, ni tiene efecto propiamente mucolítico.

Me cupo la oportunidad de trabajar largamente en la selección y valoración de actividad biológica de este producto; precisamente al tener que hacerlo mediante pruebas realizadas *in vivo*, comprobé que las que estaban convencionalmente en uso y se aplicaban desde hacía largo tiempo, no eran correctas sino que adolecían de múltiples defectos que desfiguraban los resultados con lo que los datos obtenidos no podían considerarse válidos. Ello me llevó a tener que ingeniar una metodología totalmente original, que ha sido luego adoptada por numerosos autores. La técnica consiste esencialmente en no colocar cánulas endotraqueales —que era lo usual— para la recogida del mucus respiratorio, sino precisamente en construir un tipo de cánulas nuevas que pudieran adaptarse extratraquealmente. De esta forma, además de corregir los defectos de las técnicas anteriores permitía obtener mucha más información por conseguirse un mayor volumen de muestra para análisis; por otra parte, este método presenta la gran ventaja de ser aplicable a los tratamientos crónicos y sobre todo que los estudios se practican en animales conscientes (no anestesiados), lo que constituye un inmenso adelanto respecto a otras técnicas y ahorra el consumo de animales de experimentación.

Además de los citados se han descrito otros varios mucolíticos, tal es el caso de la Guanil-cisteína, de propiedades semejantes al anterior y la

Adamexina, de estructura química muy diferente, ya que se trata de un derivado bromado de o-acetotoluidida.

El Palmidrol en realidad es un producto natural endógeno (concretamente la N-(2-hidroxi-etil)-palmitamida), que ha sido aislado. Previene de las infecciones respiratorias tanto víricas como bacterianas debido a su acción detoxicante natural, ya que produce un incremento inicial de interferón y activación de macrófagos; por otra parte, protege de los efectos secundarios de los quimoterápicos permitiendo así aumentar las dosis de éstos. Aunque el Palmidrol ha sido catalogado como mucolítico antigripal, su mecanismo de acción es de base inmunológica por lo que podría ser también incluido en el apartado relativo al sistema inmune.

De actividad broncodilatadora se han aportado tres derivados xantínicos y por lo tanto inhibidores de fosfodiesterasa: Arofilina, Furofilina y Mepifilina. Mientras que de acción antitusígena se ha usado el Etiaminil, que a su actividad específica une un cierto efecto analgésico.

SISTEMA GASTROENTÉRICO

La úlcera gástrica y la duodenal son patologías sumamente extendidas en la población de los países más desarrollados pues aunque una de sus causas es la presencia de un infectante, el *Helicobacter pylori*, están íntimamente ligadas con las tensiones psíquicas tan abundantes en nuestra sociedad; se calcula que hasta un 10% de la población padece, o ha tenido episodios, de tales patologías. De ahí que en terapéutica es de gran interés disponer de fármacos efectivos y seguros que puedan paliar los efectos de las úlceras gastroentéricas, que con frecuencia cursan como procesos crónicos de difícil remisión. También, pues, en el amplio grupo farmacológico de los antiulcerosos existen diversas contribuciones nacionales, que a continuación se comentan.

Dentro del extenso grupo farmacológico de los antiulcerosos, existen subgrupos de sustancias cuyos mecanismos de acción son claramente diferenciables, siendo el de más antiguo uso terapéutico el de los neutralizantes, entre los que se pueden citar como aportaciones españolas los complejos aluminico-magnésicos Vangatalcita y Almagato, este último además de neutralizar la acidez —especialmente en casos de hipersecreción— y de proteger la mucosa gástrica, es inhibidor de la actividad de la pepsina y evita los reflujos gastroesofágico y duodenal.

Como anti-secretor, de acción bloqueante de receptores H_2 , se cuenta con la Ebrotidina sustancia que presenta otras actividades concomitantes pues actúa sobre el *Helicobacter pylori* y además estimula la proliferación celular a través del factor de crecimiento epidérmico.

Ejemplo de sustancias de actividad citoprotectora por ser estimulantes de la producción de PGE_2 son Trecardina, Dosmalfato y Acexamato de zinc, el cual es a su vez inhibidor de secreciones ácida y de pepsina por lo que se le ha considerado como un antiulceroso de amplio espectro.

Relativos al Sistema Gastrentérico son también otros grupos farmacológicos como: laxantes, los activadores de la motilidad gástrica, antieméticos y protectores hepáticos.

Entre los primeros se encuentra la Sulisatina que es un laxante de acción selectiva en intestino grueso cuyo peristaltismo estimula a la vez que inhibe la capacidad de reabsorción hídrica que se da en dicho territorio. Este producto me trae muy buenos recuerdos pues formé parte del equipo investigador que lo sintetizó y desarrolló; lo seleccionamos de entre una serie obtenida, estudiando los tiempos de vaciado de los distintos tramos del sistema gastroentérico mediante diversos tipos de trazadores, para establecer en qué territorio comenzaba a ejercer su acción; así es que llegamos a demostrar que habíamos logrado el objetivo propuesto de conseguir un producto que pasara inalterado todo el tubo digestivo hasta llegar al intestino grueso donde se hidroliza, debido a la acción de la microflora intestinal, liberando un compuesto difenólico que es el producto bioactivo.

El Clebopride, es un derivado de amino-cloro-benzamida, producto antiemético de acción central, como fue ya comentado en su momento, por ser bloqueante específico de los receptores de dopamina tipo D_2 , pero a la vez potencia la estimulación nerviosa que rige el peristaltismo gastroentérico por lo que su indicación más característica es como regulador de la motilidad digestiva. Indicación que comparte con la Dobuprida, pero ésta se comporta como procinética por un mecanismo distinto ya que no tiene actividad antidopaminérgica.

Pancoprida es también un potente antiemético, pero en este caso por ser antagonista de receptores $5-HT_3$, lo que le confiere, además, una importante propiedad ansiolítica.

Como protectores hepáticos se han usado el Orotato de carnitina y la Impacina.

AGENTES QUE INCIDEN SOBRE EL METABOLISMO

Aunque todos los fármacos inciden de un modo u otro en el metabolismo, pues ellos mismos son metabolizados, desviando así la acción de enzimas hepáticas e incluso, en muchos casos, estimulando el aumento de algunas de ellas lo que da lugar al fenómeno de la inducción enzimática, se consideran en este apartado aquellos cuyo uso terapéutico está dirigido a la corrección de disfunciones en el metabolismo de los glúcidos y el de los lípidos, esto es, las sustancias que constituyen los grupos farmacológicos de los anti-diabéticos y el de los hipolipemiantes. En el primero, han sido obtenidos por nuestra industria:

Glipentida: derivado de sulfanil-urea y por lo tanto empleado como anti-diabético oral, al que se ha encontrado un efecto sobre el metabolismo de glucosa 10 veces superior a la Tolbutamida. Efectivamente, la Glipentida estimula la secreción de insulina por el páncreas, pero además presenta una acción extrapancreática, ya que cuando decrecen los niveles de insulina, perdura su efecto hipoglucemiante; por otra parte, regula la metabolización de la glucosa en el adipocito, pues impide la captación de glicerol por estas células.

Todavía en estudio se está desarrollando un nuevo antidiabético oral, cuyas siglas son VDO52, con propiedades de agonista de receptores PPAR-gamma. Un departamento universitario ha propuesto como antidiabético el Wolframato sódico, tema que está siendo de gran interés por la originalidad de su mecanismo de acción.

En el grupo de los hipolipemiantes, se pueden citar:

En primer lugar un numeroso conjunto de distintos derivados de ácido clofíbrico y por tanto de propiedades parecidas a tal cabeza de serie, con diversas características que singularizan a cada uno de los productos, entre ellos se encuentran: Etofibrato, Tocofibrato, Sitofibrato, Clomag, Benifibraro y Plafibrade, el cual une a las acciones propias de este grupo farmacológico el ser un potente antiagregante plaquetario.

En su día, formé parte integrante del equipo de investigación que desarrolló este producto del cual se estudió primeramente su efecto sobre lípi-

dos sanguíneos y una vez analizado este aspecto, se realizó un muy amplio estudio de otras actividades farmacológicas encontrado que posee un cierto efecto sedante, así como acción antipirética y anestésica local aproximadamente de una potencia 50% respecto la procaína. De mayor interés fue el definir el mecanismo de acción de su importante actividad antiagregante, ya que éste resultó ser debido a su propio efecto hipolipemiente, pues las plaquetas al quedar empobrecidas en colesterol liberan escasa cantidad del Tromboxano A₂, por lo que el Plafibrade ha sido indicado para prevenir las trombosis, como se comentó al tratar del correspondiente grupo farmacológico.

Hipolipemiantes de estructura química distinta del ácido Clofbrico son el Sultosilato de piperazina y el Pirozadil, derivado éste del ácido trimetoxi-benzoico.

Al tratar de los hipolipemiantes resultado de la investigación nacional, es obligado hacer referencia a que la Lovastatina que constituyó una importante novedad al ser el primer fármaco del grupo cuyo mecanismo de acción era totalmente novedoso, al resultar inhibidor HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la síntesis hepática de colesterol; pues bien, este producto ha sido descubierto al realizar un cribado de las propiedades bioactivas de los hongos, por un equipo netamente español aunque al servicio de una multinacional.

ANTI-INFLAMATORIOS, ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS

Uno de los grupos farmacológicos que más ha tentado durante varias décadas a la I. F. de todo el mundo, es el de los Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs) y lo califico de tentador por diversas razones, de las cuales no creo que sea la de menor importancia el que al tratarse de productos que suman a la actividad anti-inflamatoria, el ser analgésicos y antipiréticos, sus aplicaciones e indicaciones son múltiples debido a lo cual representan un muy amplio mercado, por lo que conseguir un nuevo producto activo en tal campo representa una garantía de poder rembolsar la enorme inversión hecha en investigación; otra de las razones que sin duda han sustentado la dedicación, a mi juicio excesiva, a investigar en dicho campo es el que se trata de un grupo farmacológico altamente generoso, esto es: existen muy variadas familias químicas en las que se puede encontrar nuevas sustancias activas a partir de las ya experimentadas y profusamente empleadas en la clínica, que constituyen así cabezas de series; esta facilidad acrecienta la probabilidad de alcanzar el ansiado objetivo de conseguir un nuevo producto farmacológicamente activo

que pueda sumarse al abundante arsenal de AINEs ya existente, compartiendo con ellos su uso en terapéutica; una tercera razón puede ser el que están indicados en procesos muchos de ellos banales, por lo que la extensión de su uso es muy amplia y porque al ser analgésicos se acude a éstos para paliar el gran azote de la Humanidad que representa el dolor, síntoma que acompaña a la gran mayoría de las patologías.

Pues bien, la I. F. española no ha sido ajena a esa tendencia, por lo que han aparecido un buen número de derivados de las diversas familias químicas de anti-inflamatorios.

Entre los salicilatos destaca el Fosfosal de acción fundamentalmente analgésica, no inhibidor de prostagandinas sino de fosfodiesterasa; y la forma inyectable Acetilsalicilato de arginina que vino a sustituir a su homólogo derivado de lisina.

En el grupo de las pirazolonas se incluyen: Feclobuzona, Suxibuzona, Cizolitrina, y E-6087.

Derivados del ácido fenil-propiónico son: Butibufeno, Piketoprofén, Lobuprofeno y Dexketoprofeno trometamol.

De los derivados de oxicam, figuró el Droxicam; del ácido fenil-acético, Aceclofenaco y el Diclofeneco digolil; y de los p-aminofenoles, el F-900-T.

En el grupo de los antranílicos, se encuentran: Prefenamato, Flufenamato de bencidamina y Florifenina.

Y de estructuras originales son: Filenadol, Fepradinol e Isonixina. Se está desarrollando un analgésico de actividad agonista sobre receptores μ opiáceos, el VANH-36.

ANTI-INFECCIOSOS

Este amplio grupo en realidad abarca otros bien diferenciados pues los agentes causales de las infecciones son muy diversos, como es bien conocido: virus, bacterias, levaduras, hongos superiores, protozoos, artrópodos y otros parásitos, a lo que hay que añadir el tipo de infestación que representan los priones, que recientemente ha estado de inquietante actualidad.

Las aportaciones españolas que a continuación se comentarán corresponden algunas al dilatado grupo de los antibióticos, cuya importancia a nadie se le oculta, ya que su inicio a mitad de siglo supuso la apertura de un campo terapéutico casi virgen —había ya sido iniciado por los quimioterápicos de síntesis— de incidencia directa sobre los causantes de multitud de enfermedades y procesos infecciosos: las bacterias.

El otro grupo farmacológico en el que existen aportaciones nacionales es el de los antifúngicos, tema en el que en la actualidad se invierten mundialmente grandes cantidades debido al avance de las enfermedades micóticas que se está produciendo; efectivamente, se ha calculado que en los Estados Unidos entre los años 1980 y 1990 se duplicaron las enfermedades fúngicas diagnosticadas; en nuestro país, en los años noventa este tipo de patologías rondaba el 8% de las enfermedades infecciosas (Monteoliva L, 1997).

Uno de los antibióticos más antiguos presentados por la I. F. española a finales de los años cincuenta fue la Nitrofuramina, de indicación como antiséptico del tracto renal, al que siguieron derivados de la penicilina, como la Fibracilina; de meticilina, como el Sarmeticillinam; de cefalosporinas, el Cefetrizol; de ciprofloxacino, como Irloxacino y Cetefloxacino. Hay que hacer mención especial de los antibióticos descubiertos por un equipo totalmente español al servicio de una multinacional pues han conseguido sustancias de la importancia de la Fosfomicina, la Cefoxitina y la Tienamicina, siendo ésta una cabeza de serie completamente original y que a su vez ha dado origen a nuevos derivados de gran interés, como el Imipenem.

Recuerdo con nostalgia, pues personalmente participé en todo su desarrollo, el producto Galampicina: se trata de un antibiótico de uso veterinario indicado en las mastitis del ganado vacuno, ovino y caprino debido a que habíamos introducido un grupo galactóforo unido a la meticilina que le confería un tropismo lácteo. Para su estudio, en una época ya muy lejana, debíamos tomar, en los lotes de cabras, simultáneamente muestras de sangre y de leche en las que determinábamos las concentraciones de antibiótico, a fin de conocer si se había alcanzado el objetivo de una secreción láctea dirigida, lo cual efectivamente se logró (Lázaro A, 1976).

En el grupo de los antifúngicos, los provenientes de nuestra industria son en su mayoría de tipo imidazólico y de amplio espectro entre los que se incluyen: Sertaconazol, Flutrimazol y Eberconazol. De una estructura original, muy distinta, está en estudio el GM-237354.

En cuanto a los antivirásicos, está en estudio en un centro del CSIC el QM-96639 que forma parte de la familia de las TTDs, una nueva línea de inhibidores del virus de la inmunodeficiencia humana causante del SIDA.

SISTEMA INMUNE

El grupo de los fármacos inmunomoduladores es relativamente reciente, ya que el Sistema Inmune, al que algunos han llamado «el sexto sentido» por ser el que reconoce no los objetos exteriores al organismo que se pueden ver, palpar,...sino aquellos que ingresan furtivamente dentro de él; es, por tanto, un sentido interno. Debido al hecho de que sus funciones son interiores y no macroscópicas han pasado inadvertidas hasta que la ciencia se desarrolló suficientemente como para descubrir las y por lo tanto los fármacos capaces de actuar sobre dicho sistema también fueron largo tiempo ignorados. En este terreno también ha habido alguna aportación de la investigación española.

En los años setenta fue patentado en España el Procodazol un compuesto imidazólico de antiguo conocido de actividad analgésica y anti-inflamatoria, pero al que se descubrió que presentaba, además, una propiedad protectora frente a infecciones bacterianas y virales, sin poseer específicamente actividad antibiótica ni antiviral, de forma que fue catalogado como agente inmunoprotector inespecífico.

Más adelante, se presentó el Glicofosfopeptical: este producto natural extraído de la levadura *Candida utilis* está constituido por un polisacárido glucomanano y al igual que el anterior produce la protección de los animales con infecciones bacterianas experimentales; se demostró que ejerce una serie de acciones sobre el sistema inmunológico: estimula la hematopoyesis, aumenta el número y la actividad de los fagocitos, así como la cantidad de linfocitos y su capacidad de producir anticuerpos, activa la migración de polimorfonucleados hacia los lugares inflamados e inhibe la producción de Factor de Necrosis Tumoral.

Personalmente también he participado en el desarrollo de este producto, pero no en su aspecto inmunomodulador, ya que la inmunología nunca ha sido mi especialidad, sino en el estudio de su perfil farmacológico general del que pudimos destacar ciertas actividades colaterales como la anti-inflamatoria y un potente efecto hipolipemiante.

VACUNAS

Existen en España varios centros de investigación de la industria dedicados a la confección de vacunas, tanto para terapéutica humana como veterinaria.

Las vacunas de tipo antialérgico se preparan personalizadas según el diagnóstico individual de cada paciente; pero además se han patentado vacunas de uso generalizado por contener proteínas antigénicas de amplia difusión, causantes de un gran número de las reacciones alérgicas más comunes; en este caso lo importante es que se logre una perfecta titulación del poder antigénico, razón por la cual se han denominado vacunas «estandarizadas» (Nelson, 2000). Un buen ejemplo es la vacuna que está indicada en el tratamiento de la reacción a los ácaros del polvo domésticos, concretamente al *Dermatophagoides pteronyssinus*, la cual contiene las proteínas Der p1 y p2 aisladas y convenientemente encapsuladas en liposomas.

Es de destacar que la «estandarización» de las dosis de capacidad alérgica, en la actualidad se expresa en Unidades de Masa, nuevo concepto que ha superado el ya antiguo de Unidades Biológicas; pues bien, tanto el innovador concepto como el método de cuantificación han sido desarrollados e implantados internacionalmente por un laboratorio nacional.

Vale la pena el reproducir aquí la descripción que se ha dado a este importante tipo de cuantificación: «un extracto alérgico se considerará cuantificado en *Unidades de Masa/ml* cuando se pueda definir que para un total de 100 *Unidades Biológicas/ml* deba tener, p.e.: X $\mu\text{g/ml}$ del alérgeno 1, Y mg/ml del alérgeno 2 y Z mg/ml del alérgeno 3, y los demás alérgenos cuya prevalencia de IgE no supera el 50%, deban estar presentes en el extracto de forma demostrada aunque no cuantificada en *Unidades e Masa*.» (Carreira J y col., 1985-1991).

También en el terreno veterinario se han producido una serie de vacunas originales, para distintos tipos de ganados:

- Caprino, ovino y vacuno: toxoides de cepas de *Staphylococcus*; toxoides de cepas de *Clostridium*; formas inactivadas de *Chlamidia* + *Salmonella*; y de *Micoplasma*.
- Porcino: virus inactivados PRRS; de *Influenza A suina*; de enfermedad de Aujeszky; formas inactivadas de *Bordetella* + *Pasteurella*; de *Erysipelothrix*.

- Cunicula: virus inactivado de la enfermedad hemorrágica (HVD); virus de fibroma de Shope.

ANTITUMORALES

En este difícil tema, esperanza de una buena parte de la población, podemos afirmar que la investigación de la industria española estará pronto de enhorabuena, pues se hallan en experimentación clínica muy diversas clases de productos altamente prometedores.

Decíamos al comenzar, que los fármacos pueden ser obtenidos por tres vías distintas: la síntesis química, los productos naturales y la biotecnología. Pues bien, en esos tres terrenos hay aportaciones nacionales muy valiosas.

Obtenidos por síntesis química: Mitonafile y su derivado menos tóxico Elinafide, compuestos intercalantes del DNA e inhibidores de la Topoisomerasa II, activos sobre tumores sólidos; Amonafide, muy activo en leucemia aguda; y los compuestos derivados de 1,4-bis (amino)benzo[g]ftalazina de gran actividad *in vitro* e *in vivo* respecto a varios tipos de tumores, incluso uno de ellos actúa como antiparasitario frente a *Trypanosoma cruzi* y *Tricomonas vaginalis*. Estos últimos han sido obtenidos en un centro del CSIC.

Derivados de productos naturales, en este caso de origen marino, se hallan en distintas fases de investigación, algunos ya en ensayos clínicos, diversos productos de estructuras químicas muy diferentes y todos ellos completamente originales y de alta eficacia, así la Aplidina, Ecteinascidina-743 (ET-743), Kahalalido F y ES-285, los cuales están causando una verdadera expectativa a nivel internacional.

Procedentes de investigación biotecnológica se están consiguiendo series de anticuerpos monoclonales, algunos anti-idiotipo que inducen respuesta inmune hacia el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, tales los denominados 5A6, 3B6 y 15H8; y otros anticuerpos monoclonales bloqueantes de la actividad funcional de integrinas humanas, lo que induce la apoptosis de las células tumorales, así el Mab 17E6 y el Mab 14D9.F8.

VARIOS

Para otras varias aplicaciones se han obtenido otros tantos fármacos, es el caso del anestésico local Cipcaína, derivado de bupivacaína, en cuya selección y primeras fases de desarrollo intervine activamente; el Di-Propionato de Estilbestrol, estrógeno de uso veterinario; el corticoide dérmico de acción depot Flupamesona; y varios derivados de Amonio Cuaternario del tipo del cloruro de benzalconio, que basan en la propiedad tansoactiva sus efectos germicidas.

También son dignos de mención los reactivos para diagnóstico *in vitro* creados y producidos por una prestigiosa firma española, por ejemplo: Rotagen, para la determinación de rotavirus; Rheumajet CRP y Quantex CRP plus, para la de proteína-C reactiva; Syphagen TPHA, para determinación de *Treponema pallidum*; Toxocell Latex, para la de *Toxoplasma gondii*, etcétera.

«...Porque el tema de la técnica hiere, sin duda, una de las fibras más sensibles del dolor de España, que desde el noventa y ocho han sentido los mejores ánimos patrios. Se ha hablado por los pesimistas o los enemigos, de la incapacidad técnica del Español. Afirmación tan injusta, como históricamente falsa.»

(CARLOS PARÍS, *Mundo técnico y existencia auténtica*)

DISCUSIÓN

Este centenar largo de productos farmacológicamente activos que han sido conseguidos por la investigación de nuestros laboratorios, representan —aún en su modestia— un verdadero empeño por parte de las empresas y los científicos que los han desarrollado, dando lugar a la formación de una masa crítica de investigación aplicada a la terapéutica y al enriquecimiento de la investigación nacional en general; el esfuerzo realizado queda patente si se tienen en cuenta las trayectorias que se han seguido desde unos inicios difíciles e inciertos.

Efectivamente, por un lado, los productos que se han patentado últimamente son de un notable mayor interés que los de décadas anteriores, y más aún, se prevé que en un futuro no lejano sea de importancia el impacto de aquellos que están en vías de experimentación, como ya se ha señalado, tal es el caso de los orientados al tratamiento precisamente de procesos oncológicos.

Tal avance se debe a que se ha pasado de la obtención de productos desarrollados a partir de moléculas bien conocidas, en busca de mejorar algunas de sus cualidades o características, a conseguir verdaderas cabezas de serie que dan origen a diversos productos propios o que pueden ser objeto de derivados *me too* desarrollados internacionalmente por otras empresas.

Por otra parte, se ha seguido la trayectoria que ha tomado la industria farmacéutica internacional, es decir: se pasó de realizar de forma casi exclusiva la I + D en el seno del propio laboratorio, a vincularse permanentemente con la investigación pública y otros centros privados, tanto nacionales como internacionales; este proceso ha significado un aporte de verdadera importancia a la investigación básica del país y ha creado una red de con-

xiones y programas compartidos que enriquece mutuamente a la investigación pública y la privada.

Asimismo, de los iniciales objetivos de conseguir un reconocimiento estrictamente nacional, en forma de registros o patentes locales, se ha dado — ya desde hace un buen tiempo— el paso de lograr una difusión internacional, pues la mayoría de los productos aquí descritos han sido patentados internacionalmente de forma prolija (de lo que queda constancia en las Fichas de cada uno de los productos, que figuran como anexo al texto); son numerosos los que han sido objeto de registros europeos incluso alguno ha sido admitido por la FDA, alcanzando, como se ha comentado, el que ya un cierto número de nuestros fármacos estén incluidos en la Farmacopea Europea y la mayoría hayan obtenido de la OMS su reconocimiento con la concesión de la Denominación Común Internacional.

Estas últimas características quedan reflejadas en la siguiente Tabla XIII en la que se recogen: el número total de productos aquí comentados y los porcentajes de sustancias con patentes nacional e internacionales, con DCI y los comprendidos en la Farmacopea Europea, así como aquellos que se considera como cabezas de serie originales.

TABLA XIII. *Porcentajes de características internacionales de los fármacos de origen español*

<i>Total productos descritos. 142</i>	<i>% sobre el total de productos</i>
Patente española.....	100
Patentes Internacionales.....	89
Cabezas de serie originales.....	15
DCI.....	80
Farmacopea Europea.....	11

Se podrá opinar que los resultados no son espectaculares, pero hay que hacer algunas consideraciones para tener un perspectiva más objetiva. Es un hecho que el número de principios activos que llegan a comercializarse mundialmente por año, son cantidades muy reducidas que vale la pena recordar:

TABLA XIV. *Nuevos principios activos puestos por primera vez en el mercado a nivel mundial*
(Farmaindustria, 1999)

	1995	1996	1997	1998	1999
Europa	20	20	21	10	14
USA	10	10	13	19	17
Japón	10	6	7	3	5
Otros	2	1	1	4	1
Colaboración transnacional			1		2

Bien mirado, por lo tanto, las cifras tienen una apreciación distinta si se tiene en cuenta, por ejemplo, que en el periodo de 1990-1998 la industria europea ha aportado 132 fármacos nuevos, de los cuales 9 han sido investigados en España (Berga P, 2000). Parece, por tanto, que venciendo el retraso secular y superando las dificultosas etapas iniciales, la ansiada consolidación de la investigación farmacológica nacional parece ya asegurada. Lo que concuerda con la tónica general del incremento de la producción científica general de la nación, que ha alcanzado la cota del 2.76% de la mundial, cuando en 1980 sólo estaba en el 1% (Nombela C, 2000). Precisamente, el sector de la I.F. española destaca en el aporte de recursos destinados a I + D, que alcanza entre el 8-11% de sus ventas, respecto a otros sectores considerados punteros como los de la comunicación y la automatización (Palacios JM, 2000).

Por eso, no me resisto a copiar las palabras del Dr. P. Berga en su Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia de Cataluña, cuando concluye:

«Hay suficientes indicios que demuestran el actual empuje innovador de la industria farmacéutica en España, que tanto desde el punto de vista científico como el de gestión, está obteniendo resultados positivos en el descubrimiento de nuevos fármacos. Por novedad y calidad, estos fármacos desarrollados a nivel internacional, cumplen los rigurosos criterios reguladores y de armonización, compitiendo con empresas mucho más grandes, prestigian así el nivel y capacidad de nuestra industria y de sus investigadores.»