

## **Innovación de medicamentos en un nuevo milenio**

ANTONIO MONGE VEGA

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia*

### **RESUMEN**

Los medicamentos son el bien más querido por la sociedad. Son productos de los que nadie quiere prescindir cuando los necesita. La cuestión que se plantea en este siglo XXI es la de por dónde puede dirigirse la innovación en nuevos compuestos que mejoren los que se están utilizando, a la vez que se encuentran otros para enfermedades no tratadas, en estos momentos. La solución no es fácil y deben considerarse aspectos económicos del desarrollo de la ciencia y también éticos.

En los últimos años del pasado siglo XX, la palabra investigación se entendía por la sociedad como un marchamo de calidad sobre cualquier actividad realizada por el hombre. Poco a poco ha ido imponiéndose otra expresión que completa a la investigación. Nos estamos refiriendo a «Investigación, Desarrollo e Innovación» (I+D+I). Se entiende que las actividades y hallazgos en el campo de la investigación deben terminar en la innovación, como un signo del interés de la investigación. En este año, tan repleto de efemérides, se puede recordar como se insiste en los medios de comunicación que las bombas atómicas sobre Japón de 1945 o la aventura espacial son innovación, consecuencia de la investigación. Sirva también la reflexión anterior para concluir que la investigación puede tener en la innovación consecuencias de muy distinto orden en lo social, económico... y también en lo ético.

Con todo, la actividad humana en la que se reconoce mayor trascendencia innovadora de los resultados de la investigación, se refiere claramente a todo lo relacionado con la salud. La vida es lo más importante que tiene el hombre.

La contribución de los medicamentos para evitar perder la salud, o para recuperarla cuando se pierde, es indiscutible, baste mirar al incremento en la esperanza de vida, en el pasado siglo XX, y a la mejor calidad que tiene el hombre, en estos momentos, en su lucha con la enfermedad y sus secuelas.

Pero este siglo XXI aparece con luces que deslumbran, y con retos que es preciso resolver en el camino hacia delante de nuestra sociedad.

La industria farmacéutica, el gran sector de la I+D+I de los medicamentos, se encuentra perpleja en unos casos, y desorientada en ocasiones, en lo que se relaciona con su actividad a futuro. Algunos de los grandes retos a los que se enfrenta eran previsibles, a la vez que consecuencia de la brillante actividad de la última mitad del siglo XX.

No es posible, en esta reflexión, hacer cosa diferente a señalar, indicar o mostrar algunos retos que deben ser resueltos, en la esperanza de obtener más y mejores medicamentos.

La situación actual está marcada, entre otras cosas, por la caducidad de las patentes en importantes compuestos de un buen número de laboratorios farmacéuticos. El siglo pasado fue el siglo de oro del medicamento. La sociedad pasó de no tener medicamentos para casi nada, a tenerlos para casi todo. Esos productos protegidos por patentes están viendo caducada su exclusividad y, lo que es peor, las compañías farmacéuticas no encuentran, en muchos casos, sustitutos que les permitan mantener la actividad empresarial, y muy especialmente, la investigadora. En diez años, los gastos de investigación se han triplicado, en tanto que el número de nuevas entidades permanece constante.

La innovación farmacéutica está también claramente determinada por las políticas de control de gasto farmacéutico de las sociedades, a la vez que por el muy razonable incremento en costos que garanticen la seguridad. No es cuestión menor la circunstancia de que la empresa farmacéutica se encuentra como en un escaparate en

el que cualquier medio la enjuicia, ensalza o vitupera, de forma que las presiones morales y legales tienen una dimensión especial, muy distinta a la de cualquier otra actividad.

Los avances tecnológicos en el conocimiento de las enfermedades están obligando a estrategias nuevas para mejorar la actividad, que conduzca al objetivo final que es la innovación.

Es de importancia observar la separación entre operaciones químicas y farmacéuticas, a fin de determinar claramente el negocio en cada una de las actividades. Tal es el caso de ICI al segregar las operaciones farmacéuticas en Zeneca. Las técnicas de gestión también han cambiado sustancialmente, de forma que la organización del trabajo se hace en función del proyecto, lo que da una gran flexibilidad a las compañías con la consecuente pérdida de profundidad en el tratamiento de las cosas, así como en el del establecimiento de las líneas científicas. Las actividades de la I+D+I del medicamento ya no pueden hacerse en su totalidad en la compañía y su consecuencia más inmediata es acudir al «outsourcing», de forma que no es descabable plantear el futuro de la empresa farmacéutica, como el de una oficina desde donde únicamente se concretan actividades que se hacen fuera.

La deslocalización de la información y la facilidad para obtenerla por medios electrónicos está llevando a considerar términos de «benchmarking» o imitación creativa, con pautas nunca antes consideradas. Lo que antes era simplemente copia, ahora se traduce en mejora sobre la base de lo existente.

La consecuencia del panorama que se ha esquematizado se encuentra en que en los próximos años la investigación va a estar muy dirigida a la mejora de los medicamentos existentes, con preferencia a innovaciones netas. Esta mejora es importante cuando el objetivo que se propone así lo es. Tal es el caso de resolver asuntos relacionados con la toxicidad o la biodisponibilidad.

En lo que se refiere a nuevos productos, éstos serán consecuencia del mejor entendimiento de los mecanismos biológicos por los que se produce la actividad, así como por el descubrimiento de nuevas dianas, consecuencia de la información recibida de los avances en la biología molecular.

Un ejemplo muy concreto se puede plantear en el caso de la terapia anticancerosa. Se ha pasado de la primera época, que empieza en los cuarenta del pasado siglo, con los agentes intercalantes de DNA, con las mostazas nitrogenadas, los primeros antimitóticos... a una segunda época, en que se empiezan a entender las bases moleculares de la enfermedad, permitiendo a los químicos farmacéuticos sentar las bases para un diseño racional de fármacos, en razón de bases estructurales y cuyo reto fundamental se establece en la diferenciación entre células tumorales y normales. La investigación camina hacia una medicina cancerosa, personalizada, que considera las anormalidades moleculares, responsables de la iniciación tumoral y de su progresión. La situación actual es de optimismo, como se plantea en Inglaterra, proponiendo la posibilidad de conquistar el cáncer en dos generaciones ([www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)), que de alguna forma coincide con la apreciación de A. C. Von Eschenboch, del NCI en USA, que anuncia su objetivo de eliminar el sufrimiento y la muerte relacionada con el cáncer en los alrededores de 2015 (*Nat. Rev. Cancer*, 2001, 4, 820-828). Aunque, algunas voces son más prudentes, como la de C. Leaf, que publica en *Fortune* (2004, 149.6, 76-78) las razones por las que se ha perdido hasta ahora la batalla sobre el cáncer, a la vez que propone qué se puede hacer para ganarla, en una reflexión, también política, sobre los esfuerzos derivados de la batalla declarada en USA contra esta enfermedad a partir de las propuestas de Richard Nixon en 1971.

Los mensajes que recibe la sociedad respecto a esta enfermedad son positivos. Así, se plantea la Genómica, como la segunda edad de oro en el desarrollo de compuestos con actividad anticancerosa. P. Workman, *Mol. Biosyst.* 2005, 1, 17-26; o como se escribe en *The Economist*, en su editoial, de 16 de octubre de 2004 (99-101). *Beating Cancer*: «Aunque no se espera la curación del cáncer, la gente podrá vivir con él, como, por ejemplo, con la diabetes», o como se señala también por C. Leaf en *Fortune*, 2004, 149.6, 76-82: «Por qué hemos pedido la batalla contra el cáncer y qué podemos hacer para vencerla».

Voces muy sensatas como las que se corresponden en USA por el NCI han anunciado su objetivo de «exterminar el sufrimiento y la muerte relacionados con el cáncer para 2015» (A. C. Von Es-

cheboch, *Nat. Rev. Cancer*, 2001, 4, 820-828). En UK consideran la posibilidad de conquistar el cáncer en dos generaciones. [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org).

Es claro que, en estos momentos, para ganar la batalla al cáncer, se confía mucho en la genómica. También en la elucidación de sus bases moleculares.

El primer ataque, fundamentado a la enfermedad, empieza en los cuarenta con el descubrimiento de los primeros agentes intercalantes de DNA, con las mostazas nitrogenadas... La segunda aproximación se basa en el entendimiento de las bases moleculares de la enfermedad, que permite la creación de una plataforma para el diseño racional de drogas, basadas en un mecanismo de acción, que actúan de forma selectiva sobre células malignas. La actual medicina anticancerosa camina hacia una personalización, consecuencia de interactuar con anormalidades moleculares, responsables de la progresión de los cánceres humanos.

Los periódicos económicos se preocupan de la innovación en medicamentos, tal es el caso de *The Economist*, que en su editorial de 16-10-2004 ofrece el siguiente mensaje a sus lectores: «Aunque no se espera la curación del cáncer, la gente podrá vivir con él de la misma forma que con la diabetes». Nuevamente, la investigación, innovación y el mundo de la empresa se reconocen. Los científicos plantean otra aproximación más acorde con su preparación y actividades. Tal es el caso de P. Workman, afirmando que la genómica será la segunda edad de oro en el desarrollo de compuestos anticancerosos (*Mol. Biosyst.* 2005, 1, 17-26).

Está marcado el terreno, los medios de información tienen material para sus publicaciones, pero los hechos son otros. Los científicos observan cosas, obtienen resultados, los ponen juntos y sacan sus consecuencias. Pues bien, los hechos son que los avances en la innovación, consecuencia de estas aproximaciones, cuando los hay, son más lentos de lo que la sociedad esperaba. Es revelador el trabajo de F. Sams-Dod en un review de *Drug Discovery Today* (10.3, 130-147, 2005), donde se hace la siguiente pregunta: «Target-based drug discovery: is something wrong?» del que transcribo el final de su conclusión:

The optimal drug discovery strategy is probably impossible to achieve, but it is relatively simple to reach a drug discovery paradigm that integrates rational drug discovery with a strong physiology and disease focus. The paradigm must not be risk averse, because pharmaceutical R&D is by definition high-risk, but it should balance a high-risk strategy with proper risk and resource management. The paradigm should be data-driven and should favour a «try and learn» approach to produce a high turn-over of projects in the early pipeline, because only by trying can we evaluate a new approach to disease treatment.

El trabajo anterior se puede concluir en tres palabras: «Try and Learn», ni más ni menos que de lo que siempre ha sido y será en las ciencias experimentales y de la vida.

En todo caso, es indudable que las compañías farmacéuticas están invirtiendo de forma decidida en genética, como una forma de encontrar nuevos medicamentos y tratamientos en una medicina personalizada. Tal y como plantea Allen Roses, Vicepresidente de GSK, «the vast majority of Drugs» more than 90 per cent –only work in 30 or 50 per cent of the people», situación que es sobradamente conocida, por ejemplo, en la terapia antidepresiva que es activa solamente en aproximadamente el 30% de los pacientes. Pero permítase plantear la observación de tipo ético. Si, actualmente, el 90% de las inversiones en investigación se planean en enfermedades que afectan al 10% de la población mundial, cómo variarían estos porcentajes, en base a un tipo de medicina como la que se está proponiendo, que, previsiblemente, tendrá un alto coste, teniendo muy claro el legítimo derecho de las empresas a implicarse en aproximaciones que permitan su subsistencia. La pregunta queda hecha. La sociedad sabrá dar una respuesta positiva, pero bueno es alertar sobre el problema.