Aclidinio, nueva molécula de investigación española con proyección internacional

Jorge Gallardo Ballart

Presidente de Almirall

Toma de posesión como académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia. Sesión científica celebrada el 18 de abril de 2013.
An. Real Acad. Farm. Vol 79, N° 2 (2013), pag. 358-382

Excelentísimo Señor Presidente

Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos,

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores,

Señoras y Señores:

Deseo que mis primeras palabras, como Académico de esta Real Academia Nacional de Farmacia sirvan para expresar mi agradecimiento a todos los miembros que integran esta honorable corporación, por este nombramiento que sin duda constituye uno de los hechos más importantes de mi vida profesional.

La calidad científica y humana de los Muy Ilustres miembros de esta Real Academia, hace que por una parte me sienta honrado por haber sido admitido en ella, a pesar de mis modestas cualidades, y por otra me motiva para colaborar y apoyar las tareas propias de la Academia en cualquier momento y en todo lo que me sea posible.

Sin ánimo de personalizar mis agradecimientos, quisiera expresar mi más profunda gratitud al Excmo Sr Dr. Juan Tamargo al que admiro por su cualidad humana y al que reconozco su gran aportación científica como farmacólogo que ha contribuido al desarrollo de la Farmacología en nuestro país, y del que hemos aprendido a dar valor científico-práctico a la investigación de nuevos medicamentos.

Debo entender que con este nombramiento, esta Ilustre Corporación ha deseado una vez más expresar su reconocimiento a la tarea técnica y científica que la Industria Farmacéutica desarrolla y que ya ha reconocido en otras ocasiones,

con el nombramiento de los Muy Ilustres representantes que me han precedido como miembros de esta Academia y con quienes ahora tendré un motivo más para reforzar nuestra amistad y cooperación.

La labor que en el transcurso de 47 años he llevado a cabo en el campo farmacéutico, ha estado siempre vinculada a nuestra empresa familiar, Almirall. Es por ello que en estos momentos comparto la alegría, y también el mérito de este honor que recibo, con mi padre Antonio Gallardo Carrera (Fundador de Laboratorios Almirall) que confió en el desarrollo de la industria farmacéutica, como uno de los motores de progreso para nuestro país , que desgraciadamente ya no está con nosotros, y con mi hermano Antonio que ha estado a mi lado a lo largo de toda mi trayectoria profesional, compartiendo esfuerzos y responsabilidades. Permítanme que también agradezca a mi madre, a mi esposa, Mª Angeles, y a mis hijos que con su apoyo permanente son una ayuda y estímulo constante. Finalmente no quisiera acabar el capítulo de reconocimientos de gratitud sin recordar a todos los colaboradores de Almirall, que tanto han hecho y hacen para el buen desarrollo de la actividad farmacéutica, ya sea en el ámbito nacional como en el internacional y a todos los amigos y compañeros de la Industria Farmacéutica, los cuales con su presencia en este acto constituyen la afirmación de una verdadera amistad.

Si bien, la elección de un tema para este discurso de ingreso, que presentase suficiente contenido farmacéutico, me ha supuesto una serie de "aproximaciones sucesivas", el escoger el título "Aclidinio, nueva molécula de investigación española con proyección internacional" ha estado motivado por dos razones principales: la primera porque personalmente creo que la investigación de nuevos medicamentos es una de la actividades profesionales que más me motiva y apasiona, y la segunda porque considero que la aportación de un nuevo fármaco, como es el caso de aclidinio, con reconocimiento internacional , es el colofón de un trabajo multidisciplinar en el que intervienen farmacólogos, médicos, galénicos, etc. y que en este caso concreto ha representado un esfuerzo de más de 12 años , que se ha visto recompensado en el año 2012 con la aprobación de su registro por parte de las autoridades sanitarias de Europa y Estados Unidos. Permítanme pues, que comparta alguna de mis vivencias con Udes.

INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Antes de centrarme en el tema del discurso, quisiera hacer unas referencias al sector de la Industria Farmacéutica que con su compromiso con la sociedad , contribuye a la mejora de la salud y de la calidad de vida de la población, y quiero aprovechar este foro para expresar un reconocimiento público a empresarios, creadores de una industria farmacéutica autóctona, permanentemente comprometida con la sociedad y con los avances de la farmacia.

También tengo en estos momentos un recuerdo muy sentido hacia la persona del Dr. Juan Manuel Reol Tejada (e.p.d.), antiguo Presidente de esta Academia y con el que tuve el placer de colaborar en diversas actividades relacionadas con la Industria Farmacéutica a la que siempre defendía, aportando criterio y sentido común con una amplia visión estratégica.

Tras estos reconocimientos a nivel empresarial nos podemos preguntar: ¿Es posible aunar los objetivos de desarrollo económico de una empresa con una actuación social responsable? La respuesta es sí y, de hecho cada vez más empresas se están dando cuenta de lo importante que es adaptar su gestión y sus estrategias al nuevo paradigma de hacer frente al impacto social de su negocio.

El sector farmacéutico, como sector de alto valor añadido y comprometido con la sociedad ha sido pionero en la incorporación de nuevos criterios, tanto en su gestión como en su estructura y cultura empresarial. Las iniciativas con las que se implica se toman de acuerdo a principios de transparencia, ética y progreso económico y social, y esto se traduce con actividades concretas, muy especialmente con un compromiso en la tarea dirigida al descubrimiento de nuevos medicamentos.

La aportación de nuevos medicamentos ,es una realidad permanente que ya los farmacéuticos de antaño tenían presente cuando incorporaban sus conocimientos y criterios de innovación en la preparación de fórmulas magistrales en sus farmacias, contribuyendo con ello a los avances de la terapéutica y la galénica.

Prevenir enfermedades, restablecer la salud y mejorar la calidad de vida de los enfermos son objetivos primordiales, y ello se consigue innovando e investigando nuevas herramientas terapéuticas para dar respuesta a las necesidades de los pacientes, profesionales sanitarios, y administraciones.

Mantener la confianza de todos estos colectivos en el valor de la investigación, es uno de los principales retos y más valiosos activos a los que la industria quiere dar respuesta con la aportación de rigor y nivel científico.

COMPROMISO Y VOCACIÓN INVESTIGADORA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En España los laboratorios que destacan por su vocación investigadora y confían en ella destinan una parte importante de sus recursos económicos (10-15% de sus ventas) al desarrollo de planes y estrategias de I+D.

Debemos recordar que el máximo exponente del esfuerzo investigador en nuestro país es precisamente la industria farmacéutica, por delante de sectores tales como el aeronáutico o el de las telecomunicaciones, y prueba de ello es que a lo largo del año 2012 invirtió en España más de 970 millones de euros en I+D, lo que representa el 19% del gasto total en I+D llevado a cabo por el conjunto de sectores

industriales en nuestro país. Además, dio empleo a más de 4400 personas destinadas específicamente a este fin.

Por otra parte, el compromiso de la industria farmacéutica con la I+D también queda reflejado con otros hechos. A modo de ejemplo, quisiera recordar la importante aportación anual que en concepto de tasa las empresas ingresan al Estado, para financiar parte de la investigación pública de nuestro país.

Además hay que destacar que este compromiso también se traduce con otras muchas acciones, tales como el aumento constante de colaboraciones con las Universidades, Centros Públicos de Investigación y Parques Científicos, el esfuerzo permanente en la formación de sus científicos, las mejoras de infraestructura o en la creación de centros de I+D de alta tecnología, como el que tiene Almirall, el cual por su características y recursos destinados, constituye el mayor centro de I+D de una industria farmacéutica en España.

Por tanto, la oferta de nuevos medicamentos va a estar condicionada fundamentalmente por la industria farmacéutica con vocación científica, que cree que la investigación además de ser una responsabilidad social, también representa una garantía de futuro a nivel empresarial.

El desarrollo de esta vocación investigadora va acompañada de un aumento de la complejidad actual en I+D debido a que los organismos reguladores son cada vez más exigentes a la hora de conceder la autorización de comercialización de los medicamentos, solicitando bases de datos mayores para confirmar la eficacia y verificar la seguridad y ello se ha traducido en un aumento del número promedio de pacientes en los ensayos clínicos, con una prolongación de los tiempos de desarrollo del fármaco (10 a 12 años), así como un mayor número de fracasos en las últimas etapas de investigación, lo que contribuye al elevado coste (800-900 millones de euros) que representa lanzar un nuevo medicamento.

Con todo lo expuesto creo que es obvio considerar que la complejidad de la I+D y el elevado nivel de exigencia reguladora requiere de un gran esfuerzo, tanto económico como tecnológico, y que a pesar de ello Almirall, le destina una parte importante de sus recursos.

ALMIRALL: EMPRESA ESPAÑOLA COMPROMETIDA CON LA I+D

Almirall fue fundada en el año 1943 en Barcelona, y en el 1944 inició su actividad industrial y comercial. En los años 70, comenzó su actividad de I+D.

En su evolución, Almirall se ha transformado en una compañía farmacéutica multinacional, considerada en la actualidad como la primera empresa farmacéutica nacional.

En la actualidad, Almirall dispone de 13 filiales repartidas entre Europa, México y Canadá, 3 centros de I+D, 5 centros de producción y una plantilla global de más de 3000 colaboradores de los que mas de 500 se dedican a la I+D.

Para cumplir con su objetivo en I+D ,Almirall ha definido una estrategia basada en tres pilares:

1. **Tecnologías punteras y profesionales excelentes**
2. **Foco terapéutico claro y definido**
3. **Desarrollo integrado de productos**

El éxito de esta estrategia queda avalado por los resultados de los que hablaré más adelante, y de la cartera de proyectos que en la actualidad están en fase avanzada de desarrollo ,y que es la más extensa y prometedora de la historia de la Compañía.

Para afrontar los retos del futuro, Almirall dispone de infraestructuras como su Centro de I+D en Sant Feliu de Llobregat (Barcelona), inaugurado por el Rey Don Juan Carlos I en el año 2006, que cuenta con una plantilla de más de 400 colaboradores (farmacéuticos, químicos, biólogos, médicos y otros especialistas altamente cualificados).. Este centro de 27.500 m^2 supone la mayor inversión hecha en I+D por la industria farmacéutica y actualmente es un centro de referencia a nivel nacional en investigación biomédica.

Además, Almirall dispone de un centro de excelencia en tecnología inhalatoria ubicado en Bad Homburg (Alemania), donde trabajan más de 100 expertos en innovación galénica para la administración de fármacos por vía inhalatoria. Almirall cuenta también con un equipo de 40 profesionales ubicado en Reinbek (Alemania) que está focalizado en la I+D dermatológica.

El equipo de I+D centra sus esfuerzos en la identificación y el desarrollo de nuevos fármacos en áreas terapéuticas estratégicas que combinan una necesidad médica no cubierta con una patofisiología subyacente común, tal como las enfermedades respiratorias, alteraciones dermatológícas y trastornos gastrointestinales **.**

Para centrarme en el título de este discurso voy a referirme solamente a la investigación en el área respiratoria.

OBJETIVO CIENTÍFICO Y NECESIDAD TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

Definición de la EPOC

Las guías GOLD (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), son unas guías consensuadas por las sociedades médicas más importantes en el ámbito respiratorio que definen la EPOC como una:

"*enfermedad evitable y tratable, con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad de la condición de algunos pacientes*".

Su componente pulmonar se caracteriza por una limitación del flujo aéreo, el cual no es completamente reversible. Dicha limitación del flujo aéreo es, generalmente, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas o gases nocivos.

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud ,250 millones de personas en todo el mundo padecen la EPOC. En 2009 más de 5 millones de personas murieron por esta enfermedad, lo que supuso el 4,8% del total de las defunciones registradas en aquel año . Se estima que en España la padece el 10.2% de la población entre 40 y 80 años y representa el 2% del presupuesto sanitario anual.

La OMS pronostica que en el 2030 la EPOC será la causante del 7,8% de todas las muertes y del 27% de las muertes relacionadas con el tabaco, solo superada por el cáncer (33%) y por las enfermedades cardiovasculares (29%). En este contexto es de destacar que el riesgo de cáncer de pulmón, que es el más frecuente entre todas las neoplasias, y el de la enfermedad cardiovascular, aumenta significativamente en quienes padecen EPOC.

Además de estas cifras de mortalidad se prevé que su prevalencia también aumente hasta bien entrado el siglo XXI debido a que hoy en día hay más personas que fuman que en cualquier otro momento de la historia de la humanidad y a que los cambios demográficos asociados al envejecimiento de la población favorecen el incremento de la prevalencia de la EPOC.

Tradicionalmente ha existido una carencia secular de datos epidemiológicos sobre las enfermedades respiratorias en general, y sobre la EPOC en particular, lo que explica en gran medida la desproporción entre la magnitud del problema y su bajo impacto en la opinión pública, así como la reducida percepción de la necesidad y urgencia de paliar el problema. Además la EPOC es, debido **al** infradiagnóstico, un ejemplo claro de que el problema podría ser mayor del objetivado debido a un efecto "*iceberg*".

Patología

Los síntomas característicos de la EPOC incluyen disnea (falta de aire) crónica y progresiva, tos y producción de esputo, que se manifiestan sobretodo en relación al esfuerzo, pero que al avanzar la enfermedad se pueden hacer manifiestas y continuas, incluso en reposo. Esta enfermedad afecta profundamente la calidad de vida del paciente y produce una gran discapacidad. Además, a pesar de que la EPOC es principalmente una enfermedad pulmonar, también presenta manifestaciones sistémicas significativas. Los pacientes con EPOC corren mayor riesgo de padecer enfermedades concomitantes como enfermedad cardiovascular, diabetes, atrofia muscular y osteoporosis.

El diagnóstico de la EPOC y la clasificación de su gravedad se pueden establecer de forma sencilla, mediante una prueba de espirometría, disponible en la mayoría de hospitales y centros de salud. Se clasifica como "leve", "moderada", "grave" y "muy grave", basándose en el cociente entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) por el sujeto, en relación a los valores teóricos que le corresponderían al mismo, según su edad, talla y sexo Esta prueba se realiza siempre tras la administración de un broncodilatador de acción rápida, que permite reflejar el grado de obstrucción bronquial en las mejores condiciones posibles (tras el broncodilatador).

El paciente con EPOC leve , tiene una ligera limitación de flujo de aire; los síntomas de tos y producción de esputo pueden o no estar presentes, y el individuo, generalmente no tiene conocimiento de que la función de sus pulmones es anormal. La EPOC moderada se caracteriza por el empeoramiento de la limitación de flujo de aire, lo cual provoca falta de aire al hacer esfuerzos, y también puede presentarse tos y producción de esputo. A medida que la EPOC progresa y se vuelve grave, la limitación del flujo de aire empeora al igual que la dificultad para respirar, se reduce la capacidad de ejercicio, aumenta la fatiga y existe una mayor frecuencia de exacerbaciones. La EPOC muy grave se puede asociar con la insuficiencia respiratoria crónica. A medida que se agravan los síntomas en la EPOC, así como la frecuencia de las exacerbaciones, la calidad de vida del paciente se ve afectada de manera importante.

Frente a esta patología la investigación en EPOC debe incluir los siguientes objetivos:

1. **Alivio de los síntomas**
2. **Mejora de la tolerancia al ejercicio.**
3. **Mejora del estado de salud.**
4. **Prevención de la evolución de la enfermedad.**
5. **Prevención y tratamiento de las complicaciones.**
6. **Prevención y tratamiento de las exacerbaciones.**

7. **Reducción de la mortalidad.**

Los broncodilatadores son fundamentales para el tratamiento sintomático de la EPOC y se pueden administrar para aliviar los síntomas agudos o como tratamiento de mantenimiento para la prevención o reducción de los síntomas. Las guías terapéuticas recomiendan el uso regular de uno o más broncodilatadores de acción prolongada. En la actualidad se utilizan broncodilatadores tales como los agonistas beta$_2$, los antagonistas muscarínicos, la teofilina o alguna combinación de estos fármacos.

Elección del broncodilatador

La terapia depende de la disponibilidad y la respuesta individual en términos de mejora de los síntomas y la tolerabilidad. Los nervios parasimpáticos son la vía neuronal predominante en el origen de la broncoconstricción de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el principal componente reversible en la EPOC. Los mecanismos colinérgicos son también importantes en la regulación de la secreción de las glándulas submucosas, que se halla incrementada en la EPOC. Los nervios parasimpáticos ejercen su efecto broncoconstrictor y el incremento de la secreción de moco a través de la activación de los receptores muscarínicos en el músculo liso bronquial y las glándulas submucosas, respectivamente. El bloqueo de estos receptores muscarínicos con antagonistas de larga duración proporcionan un beneficio clínico en EPOC, regulando la secreción mucosa y reduciendo la contracción de la musculatura bronquial, minimizando con ello el uso de recursos sanitarios y reduciendo el impacto que tiene la enfermedad sobre las instituciones sanitarias y la sociedad.

Diana farmacológica

Actualmente, hay cinco subtipos de receptores muscarínicos conocidos (M_1-M_5). La musculatura lisa bronquial contiene receptores M_1, M_2 y M_3.

Los receptores M_1 se localizan en los ganglios parasimpáticos en las vías respiratorias facilitando la neurotransmisión a través de estos ganglios. Los receptores M_1 se encuentran también expresados en poca densidad en las glándulas submucosas de las vías respiratorias humanas. Los receptores M_2 se encuentran en las fibras musculares lisas y no parecen tener un papel directo en la contracción. Los receptores M_3, son los que median la contracción del músculo liso en el tracto respiratorio y la secreción de moco, por lo que son un objetivo importante para el alivio sintomático de la EPOC. En consecuencia, en las vías respiratorias, la principal acción de los antagonistas muscarínicos es la broncodilatación y la reducción de la secreción de moco a través del bloqueo de los efectos de la acetilcolina liberada por sistema nervioso parasimpático.

Los tratamientos disponibles para el tratamiento de la EPOC

Desde los años 70 se han utilizado los fármacos antagonistas inhalados de corta duración para el tratamiento sintomático en pacientes con EPOC como primera línea de tratamiento y se conoce que son broncodilatores seguros y eficaces. Una limitación de estos agentes es la necesidad de una dosificación frecuente (que en algunos casos llega hasta a 6 veces al día). En la actualidad existen cuatro broncodilatadores de larga duración que están disponibles para los pacientes con EPOC; un antagonista muscarínico de acción prolongada (tiotropio), y tres $ß_2$-agonistas de larga duración (formoterol, salmeterol e indacaterol). La EPOC es, por tanto, no sólo una enfermedad con una alta prevalencia y con morbilidad y mortalidad significativas, sino también con limitadas opciones de tratamiento.

Es bien conocido que el tratamiento con antagonistas muscarínicos puede ocasionar efectos secundarios que dependen del nivel de exposición sistémica, y que el tratamiento con agonistas del receptor $ß_2$ puede inducir efectos cardiovasculares indeseables.

Parece evidente por tanto que el manejo de la EPOC puede ser mejorado a través del desarrollo de nuevas moléculas que proporcionen beneficios terapéuticos adicionales y que reduzcan al mínimo los efectos secundarios no deseados y los riesgos del tratamiento, especialmente en pacientes de edad avanzada que padecen otras patologías y que se encuentran sometidos a polimedicación.

PROCESO DE INVESTIGACIÓN DEL PROGRAMA ANTIMUSCARÍNICO .DE LA IDEA A LA INNOVACIÓN

En este contexto, en el año 1996, tras un minucioso análisis de las necesidades de los pacientes de EPOC, Almirall inició un programa de investigación basado en la búsqueda de un antagonista muscarínico específico de larga duración , que cumpliera una serie de premisas identificadas como necesidades médicas no cubiertas.

Las tres premisas básicas fueron

1. **Mejorar el control de los síntomas de la enfermedad desde el primer día de tratamiento, y asegurando un control de los síntomas a lo largo de 24 horas.**
2. **Fármaco con bajos y transitorios niveles plasmáticos así como con un metabolismo 'limpio' que evite interacciones medicamentosas, para poder emplearlo en pacientes polimedicados.**
3. **Desarrollar un dispositivo de inhalación para mayor comodidad de los pacientes y mejorar el cumplimiento en la toma de la medicación.**

Para la obtención de un producto que cumpliera estas premisas básicas se decidió diseñar moléculas con propiedades antagonistas de los receptores muscarínicos con elevada afinidad y largo tiempo de residencia en los receptores M_3, pero con una estructura susceptible de rápida hidrólisis plasmática y que cumpliera los requisitos para ser administrado con un inhalador de polvo seco y multi-dosis.

Esto nos permitiría proporcionar una larga duración de acción broncodilatadora en el órgano diana y una mejora en la comodidad de los pacientes en la gestión del tratamiento, además de un mayor cumplimiento en la toma de la medicación y control de los síntomas.

Disponer de un compuesto que además de ser potente y con larga residencia en el receptor M_3, tuviese una estructura susceptible de ser hidrolizada nos permitía, que todo aquel compuesto no unido al receptor bronquial, al pasar a la circulación sanguínea se rompiera rápidamente en dos metabolitos inactivos. De este modo se evitaba la exposición plasmática al producto activo y se minimizaban los efectos secundarios debidos al propio mecanismo de acción fuera del pulmón. Esta cualidad también sería decisiva para la combinabilidad del compuesto con otros medicamentos, dado que la capacidad de interacción medicamentosa en el organismo era mínima debido a la nula exposición el compuesto en el plasma.

La elevada potencia por el receptor M_3 y sus características de inestabilidad plasmática, evitarían la acumulación del compuesto, lo que nos permitiría no estar limitados en la dosis a administrar y por tanto podríamos obtener la eficacia máxima desde el primer día.

Es así como en febrero de 1999, se identificó un compuesto que cumplía con todos estos requisitos, denominado en aquel momento LAS 34273 (posteriormente bromuro de aclidinio), iniciándose su desarrollo preclínico, farmacéutico y clínico.

La molécula LAS 34273, representaba la culminación de tres años de investigación intensa a lo largo de cual Almirall aplicó por primera vez metodologías de síntesis química en paralelo, también conocidas como química combinatoria, que contribuyeron conjuntamente con la química clásica a la síntesis de alrededor de 1.200 nuevos compuestos. Todos estos compuestos fueron evaluados a través de una compleja cadena de ensayos biológicos y modelos preclínicos novedosos, destinada a la identificación de un potencial fármaco que mostrase los requerimientos necesarios para ser considerado como candidato a desarrollo.

SELECCIÓN DE ACLIDINIO Y PERFIL FARMACOBIOLÓGICO

Aclidinio muestra afinidad **potente y selectiva** por los receptores muscarínicos humanos, mayor selectividad cinética por los receptores M_3 que por los M_2 y de larga duración de acción en modelos preclínicos. El receptor M_3, como se ha mencionado anteriormente, es el subtipo de receptor clave a través del cual se producen los efectos terapéuticos relevantes de los antimuscarínicos: relajantes musculares y broncodilatadores . En consecuencia, la vida media de residencia en el receptor M_3 obtenida para aclidinio sugiere una larga duración de acción *in vivo*.

La interacción de los compuestos con los receptores M_2 es interesante más allá de su posible implicación en la eficacia ,porque la inhibición de los receptores M_2 cardíacos se sabe que induce taquicardia, que es potencialmente el efecto secundario más grave asociado con agentes antimuscarínicos. El hecho de que la residencia de aclidinio en el receptor M_2 sea inferior que la que posee en el subtipo de receptor M_3 es un fenómeno positivo ya que minimiza el potencial efecto taquicardizante de este compuesto con larga duración de acción broncodilatadora.

A nivel experimental la respuesta broncodilatadora de aclidinio fue inicialmente evaluada en preparaciones de músculo liso traqueobronquial de cobayo , así como en muestras provenientes de bronquio humano, en respuesta a agentes broncoconstrictores.. En estos estudios aclidinio mostró una elevada potencia relajante traqueobronquial, tanto en animales de experimentación como en muestras humanas, así como una larga duración de acción .

El efecto broncodilatador de aclidinio también fue evaluado en diferentes modelos animales de experimentación. En todos ellos aclidinio resultó un potente broncodilatador y con larga duración de acción.

Una de las características más particulares y únicas del aclidinio es que a diferencia de otros antagonistas muscarínicos, como el tiotropio, el ipratropio o el glicopirrolato, aclidinio muestra una rápida hidrólisis en el plasma humano, lo que resulta en una exposición sistémica muy baja y transitoria.

El resultado de esta hidrólisis son dos metabolitos desprovistos de actividad, que se traduce en un perfil de seguridad excelente y similar al del placebo.

La mayor selectividad cinética para M_3 sobre receptores M_2, combinada con la rápida degradación en el plasma, tiene implicaciones importantes de seguridad y se refleja en un potencial mínimo de acontecimientos adversos en la práctica clínica .

SELECCIÓN Y DISEÑO DEL DISPOSITIVO GENUAIR®

Tal y como he comentado anteriormente , en el año 1999, y tras un amplio sreening farmacológico ,se seleccionó aclidinio para el tratamiento local de la EPOC en el pulmón de los pacientes,y por lo tanto se requería de un dispositivo de inhalación para su administración

Tecnología de inhalación

La tecnología de inhalación en la industria farmacéutica se utiliza principalmente en 2 áreas terapéuticas: el asma y la EPOC. Ambas dolencias se tratan preferiblemente por aplicación local del fármaco activo en la superficie del pulmón. Esto permite la interacción directa de la medicación con la enfermedad, a la vez que minimiza los efectos secundarios. No obstante, existen retos significativos asociados con la administración de fármacos en el pulmón, pues el cuerpo humano está dotado de un sistema de filtros muy sofisticado para evitar que entren partículas en este órgano sensible.

Sólo partículas muy pequeñas puede alcanzar las partes más dístales del pulmón. Es generalmente aceptado que sólo partículas cuyos tamaños se encuentren por debajo de 5 micras son capaces de ser inhaladas. Por establecer una comparación, si en la arena muy fina de playa encontramos granos sobre las 200 micras de tamaño, para las partículas de inhalación, el tamaño tiene que ser 30 veces más pequeño todavía.

Por lo tanto, los principales retos para la administración de fármacos por la vía inhalatoria son los siguiente:

1. El fármaco tiene que dispersarse en el aire y formar una nube estable de partículas que el paciente pueda inhalar.
2. Las partículas individuales dispersas del fármaco tienen que ser de un diámetro aerodinámico inferior a 5 micras.

La industria resuelve estos problemas mediante el uso de sistemas de dispersión, que generan una fina nube de partículas listas para ser inhaladas por el paciente. Los sistemas de dispersión más relevantes son a) los nebulizadores, (b) los inhaladores de dosis metrada presurizada (MDI, siglas en inglés) y (c) los inhaladores de polvo seco (DPI, siglas en inglés).

Los nebulizadores utilizan una solución o suspensión de partículas de fármaco en agua y generan una nube “húmeda” de partículas finas, que el paciente inhala.

Los MDI a veces también llamado "puffers" contienen el fármaco disperso en un propelente que se licua debido a la alta presión, todo ello en el interior de un cartucho a alta presión. Para inhalar, cuando los pacientes accionan una válvula, se libera una pequeña porción del propelente líquido que contiene el fármaco, éste se

expande rápidamente y genera la nube de partículas finas necesarias para ser inhaladas por el paciente.

El Inhalador de polvo seco es la forma más común hoy en día de los dispositivos de inhalación, contienen el fármaco en forma de polvo finamente micronizado. El paciente respira (inhala) a través del inhalador de polvo seco y así dispersa el polvo contenido en una fina nube que es inhalada. A diferencia de MDIs los inhaladores de DPIs no necesitan de la sincronización entre la activación del inhalador y la maniobra de aspiración, no contienen propelentes químicos y no producen la sensación local de frío tras la inhalación originada por el aerosol.

Necesidad de un nuevo inhalador

Actualmente existen diversos inhaladores de tipo DPIs con variados diseños, características operacionales y rendimiento. Los inhaladores DPIs de dosis única, requieren de una compleja operación (en ocasiones hasta 7 pasos son necesarios para la preparación del inhalador) de rellenado manual con una capsula de gelatina conteniendo el fármaco, que hacen muy compleja y en algunos casos difícil su utilización. Dadas las limitaciones de estos inhaladores existía una clara necesidad de desarrollar inhaladores multidosis de polvo seco que además de simplificar el proceso de medicación y cumpliendo con las más exigentes normativas regulatorias, provean a los pacientes de un completo sistema de información acerca de la correcta toma de la medicacion.

Tecnología de inhalación de Almirall: Genuair

Con el objeto de diseñar un nuevo inhalador que cumpliera estos requisitos, en Junio de 2006, Almirall incorporo a su estructura de I+D la empresa Sofotec (ubicada en Bad Homburg, Alemania) para ampliar las capacidades de desarrollo inhalatorio de la compañía. Los 40 años de experiencia de este grupo en el desarrollo de dispositivos de inhalación, junto con el trabajo realizado en el equipo de investigación del Centro de I+D de Sant Feliu, han sido las claves para el éxito del desarrollo de la tecnología de inhalación de Almirall. Dicha tecnología tiene como plataforma el inhalador Genuair® (también llamado Pressair® en los EE.UU.), un inhalador de polvo seco basado en un sistema de reservorio.

Este dispositivo contiene hasta 200 dosis de la medicación en un cartucho dentro del inhalador. El fármaco, finamente micronizado, está disperso sobre las partículas de un material soporte, un excipiente comúnmente usado en la industria farmacéutica, la lactosa.

Antes de la inhalación, el paciente ha de presionar un botón, liberando de este modo una sola dosis de la medicación, que es medida en una cavidad deslizante. Ésta dosis se mantiene preparada en el canal de inhalación para que el paciente inicie la inhalación a través del ciclón.

El polvo dispensado desde el cartucho o reservorio es aspirado por la fuerza inspiratoria del paciente a través del ciclón. El polvo conteniendo el fármaco se desagrega de su vehículo, la lactosa, en fragmentos finos mediante el impacto de las partículas contra las paredes del ciclón y esto resulta en una nube de finas partículas listas para ser inhaladas.

Una vez que el paciente ha inhalado este polvo fino este se deposita en la superficie interna de los pulmones, donde el fármaco puede interactuar con la diana terapéutica pulmonar a la que va dirigida.

Además el inhalador lleva incorporadas una serie de funciones de seguridad e información al paciente, como son el indicador de dosis, el sistema de bloqueo al finalizar su vida útil, y el sistema de prevención de dosis múltiples.

DESARROLLO CLÍNICO DE ACLIDINIO

Ya con el dispositivo seleccionado, en julio de 2006 Almirall inició dos grandes ensayos clínicos globales de Fase III con una dosis de 200 microgramos una vez al día , que incluyeron 1.567 pacientes con EPOC moderada a grave en centros de investigación clínica distribuidos por todo el planeta. Los resultados de estos estudios mostraron que aclidinio mejoraba significativamente la función pulmonar y la calidad de vida asociada a la enfermedad en relación al grupo placebo. Además aclidinio demostró ser seguro y bien tolerado durante el año que duraron los estudio. Los resultados de ambos estudios se conocieron durante el año 2008 , pero desafortunadamente no alcanzaron los valores de mejora clínica esperados para asegurar su competitividad clínica y su éxito comercial, lo cual supuso un tremendo golpe para la moral de la compañía y fue necesario un tiempo de reflexión y de introspección para determinar cuáles habían sido los errores de cálculo que habían llevado a unos resultados imprevistamente menores a los esperados.

Tras varios análisis en profundidad de los resultados de dichos estudios, se llegó a la conclusión que la dosis y la pauta de administración de aclidinio debían ser modificados para obtener su óptimo efecto, ya que las conclusiones de dichos análisis apuntaban a que los estudios habían sido realizados con una dosis sub-optima.

A pesar del revés recibido por los resultados de dichos estudios, Almirall siguió confiando en el producto, y lejos de desfallecer, decidió diseñar un nuevo programa que incluía una serie de estudios para evaluar un nuevo esquema de dosis. Estos estudios se iniciaron en septiembre de 2009. El primero de ellos fue un pequeño estudio de Fase II, en el que se compararon aclidinio contra tiotropio y placebo en una selección de pacientes EPOC .

En este estudio, aclidinio (400 µg /12h) demostró un efecto broncodilatador a lo largo de 24 horas, que fue no sólo estadísticamente superior sino también clínicamente mayor al del placebo. Además, el tratamiento con aclidinio dio lugar a una broncodilatación significativamente mayor que la del tiotropio desde el día 1 hasta el día 15 de tratamiento. Dichos resultados fueron vitales para confiar de nuevo en el potencial de aclidinio. Tras este estudio se iniciaron de nuevo las actividades clínicas destinadas al registro de la nueva dosis de aclidinio en el dispositivo, Genuair®

Almirall y su colaborador norte-americano Forest Laboratories, se embarcaron de nuevo en un extenso programa de desarrollo clínico global para aclidinio 400 µg dos veces al día (BID), que se llevó a cabo en Europa, Norte América y Sudáfrica, e incluía dos estudios de Fase II, tres estudios pivotales de eficacia, tres estudios de seguridad a largo plazo de Fase III y cinco estudios complementarios.

Propiedades biofarmacéuticas y farmacología clínica del aclidinio

Entre los estudios complementarios figuran estudios clínicos para investigar las propiedades biofarmacéuticas del aclidinio, como el estudio sobre su deposición pulmonar, el de la biodisponibilidad absoluta o el estudio de flujo inspiratorio máximo, muy importante para demostrar que incluso los pacientes con broncoconstricción severa son capaces de emplear el dispositivo Genuair® de forma eficaz y segura.

Estudios con biomaterial humano demostraron las propiedades de unión de las proteínas del plasma, su biotransformación y sus interacciones medicamentosas posibles. Los estudios de farmacología clínica proporcionaron información de su farmacocinética y el potencial efecto de la edad o de insuficiencia renal en su metabolismo y farmacocinética. Otros estudios además fueron necesarios para determinar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del aclidinio Así mismo, entre dichos estudios fue preciso llevar a cabo uno de seguridad cardiovascular para descartar el potencial efecto tóxico sobre la conducción cardiaca. Cabe destacar que todos estos estudios dieron unos resultados más que satisfactorios

Eficacia clínica de aclidinio

La eficacia preliminar de aclidinio BID se investigó en dos estudios de Fase II, lo cual permitió determinar su perfil broncodilatador en relación con el del tiotropio y formoterol, dos broncodilatadores bien conocidos y ampliamente empleados en el tratamiento de la EPOC.

El programa pivotal confirmatorio de eficacia de Fase III constó de tres grandes estudios doble ciego, “aleatorizados”, de grupos paralelos y controlados con placebo, los cuales evaluaron dos dosis de aclidinio, 400 µg y 200 µg administrados dos veces al día. Uno de dichos estudios (llevado a cabo en Europa y

Sudáfrica) fue de 24 semanas de tratamiento y los otros dos (llevados a cabo en Estados Unidos de América y Canadá) de 12 semanas de tratamiento. Los diseños de los estudios y la población objetivo de todos ellos fueron similares. Además, tres estudios adicionales de hasta 52 semanas de duración aportaron más datos sobre la seguridad y eficacia mantenida a largo plazo.

Variables de eficacia

Se evaluó un extenso rango de variables de eficacia en todo el programa de desarrollo clínico, ya que existen diferentes objetivos del tratamiento para una atención efectiva de la EPOC dentro de la población diana. Los objetivos del tratamiento que se aplican al desarrollo de un broncodilatador anticolinérgico incluyen: alivio de los síntomas, mejoría del estado de salud, mejoría en la tolerancia al ejercicio, así como la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones.

Las medidas de eficacia que se incluyeron en los tres estudios pivotales fueron:

La función pulmonar, evaluada utilizando las medidas espirométricas de la función pulmonar (FEV_1, capacidad vital forzada y la capacidad inspiratoria, las cuales son medidas bien reconocidas y que se usan de manera frecuente .

El uso de tratamiento de rescate con broncodilatadores de acción rápida (salbutamol) se incluyó como una medida indirecta del impacto en los síntomas

Los resultados de todos los estudios clínicos llevados a cabo ofrecen evidencia de un perfil de producto que se puede resumir en los siguientes puntos:

-Broncodilatación: El efecto principal y más inmediato y directo.

Aclidinio 400 µg administrado cada 12 horas se asocia con efectos broncodilatadores clínicamente significativos que son evidentes a lo largo de todo el día. Dichos efectos, inician dentro de los 30 minutos tras la primera dosis. La broncodilatación máxima se alcanza dentro de las 3 horas después de la dosis y su efecto se mantiene durante todo el periodo de tratamiento.

-Disnea

Un porcentaje estadísticamente mayor de pacientes tratados con 400 µg aclidinio BID tuvieron una mejoría clínicamente significativa en la dificultad para respirar en comparación con placebo.

-Estado de salud específico de la enfermedad

Un porcentaje estadísticamente y significativamente mayor de pacientes tratados con 400 µg de aclidinio BID, en comparación con placebo, experimentaron una mejoría clínicamente significativa en el estado de salud específico de la enfermedad.

-Síntomas diarios, síntomas nocturnos y síntomas matutinos

La administración de 400 µg/12h de aclidinio mostró mejorías estadísticamente significativas en los síntomas diarios como dificultad para respirar, síntomas torácicos, tos y esputo, en la producción nocturna de esputo y en los síntomas nocturnos y matutinos de falta de aliento y tos en relación al placebo.

-Uso del tratamiento de rescate

Con la dosis de 400 µg de aclidinio BID se observaron reducciones estadísticamente significativas ,en comparación con placebo en el uso diario del tratamiento de rescate; una observación la cual refleja las mejoría en los síntomas después del tratamiento con aclidinio.

-Control de las exacerbaciones agudas de la EPOC:

Los estudios mostraron una reducción en la frecuencia de exacerbaciones (aproximadamente del 30%) con el aclidinio que fue estadísticamente significativa, independientemente del método utilizado para su determinación.

Perfil de seguridad

La tolerabilidad del medicamento es un desafío particular para los pacientes con EPOC dado que regularmente experimentan comorbilidades y, por lo tanto, reciben medicamentos concomitantes a menudo. La incidencia general de eventos adversos fue similar en los grupos tratados con aclidinio y en el grupo tratado con placebo. Además, la incidencia de eventos adversos anticolinérgicos posibles individuales fue baja; no se reportó un evento en más del 1.1% de los pacientes tratados con 400 µg de aclidinio.

Además, no se observaron diferencias en los niveles de aclidinio en sangre ni en el perfil de eventos adversos en los pacientes de edad avanzada, ni tampoco en los pacientes con insuficiencia renal, en comparación con el de pacientes jóvenes y sanos.

Dado que aclidinio se metaboliza por escisión química y enzimática en el plasma, no es muy probable que la disfunción hepática altere su exposición sistémica.

Dispositivo de inhalación

Como ya hemos comentado el aclidinio se administra mediante el inhalador Genuair®, del cual se reportó una facilidad de manejo por el 85% o más, de los pacientes en los estudios principales del programa clínico. El fácil manejo de Genuair®puede representar una ventaja sobre los otros dispositivos utilizados con broncodilatadores.

REQUERIMIENTOS REGULATORIOS . ABORDAJE INNOVADOR EN LA PRESENTACIÓN DEL REGISTRO

Además de la complejidad científica y técnica de este desarrollo, otro aspecto del que nos sentimos muy orgullosos es en la estrategia utilizada en la presentación del Registro a las Autoridades Sanitarias, consiguiendo que aclidinio fuera la primera molécula de origen español aprobada por el proceso centralizado.

Compilación del Dossier de Registro

La presentación del dossier de registro para obtener la autorización de comercialización de aclidinio ha sido la culminación de numerosos años de esfuerzo de multitud de personas que cubren todas las disciplinas contenidas en una empresa farmacéutica. El proceso de compilación de lo que se denomina "Dossier de Registro" o "Solicitud de Autorización de Comercialización" empezó con los resultados primarios de los estudios clínicos pivotales, unos 6 meses antes de su presentación a las Autoridades.

Sin embargo, durante todos los años anteriores, y especialmente durante la fase de desarrollo, ha sido necesario pensar que el objetivo último es obtener la autorización para poder comercializar aclidinio y, por tanto, hubo que tener en cuenta los intereses de las diferentes partes involucradas, así como las necesidades de las áreas de marketing y comerciales, considerando las limitaciones impuestas por normativas vigentes y los requerimientos de las autoridades sanitarias. Por lo tanto, el contenido del dossier de registro refleja el fruto de innumerables estrategias, reuniones con autoridades sanitarias, informes y resúmenes que en conjunto justifican el Beneficio/Riesgo del producto.

Durante el desarrollo de aclidinio se elaboraron informes de todos los estudios realizados por las diferentes disciplinas (químico-farmacéuticos, no-clínicos y clínicos) representando más de 1.200 documentos.

En el momento de empezar a compilar el dossier de registro se elaboraron los denominados "Resúmenes" de todos estos datos. Estos documentos son extremadamente importantes dado que es lo primero que leen los evaluadores de los medicamentos. Estos resúmenes tienen que ser interesantes de lectura y compresión y deben discutir de una forma relativamente crítica sobre el beneficio y riesgo del producto. Son tan complejos de escribir que con aclidinio llegamos a tener hasta 25 borradores. Estos resúmenes representan en el caso de aclidinio aproximadamente 4000 páginas . de documentación.

Un documento crítico es la Ficha Técnica, que resume en pocas páginas los aspectos más relevantes del producto, y es la base de lo que se podrá comunicar a la comunidad médica. Cada una de las frases en este documento ha sido fruto de innumerables discusiones tanto a nivel del Equipo de Proyecto, como en los Comités ejecutivos de la compañía.

Una vez elaborados los resúmenes y recopilados todos los informes de los estudios realizados pasamos a una fase imprescindible que es la compilación del dossier de registro propiamente dicho. El dossier (denominado en inglés Marketing Authorisation Application para Europa y New Drug Application si es para aprobación en los EE.UU.) está ordenado de la siguiente forma:

Modulo 1: integra la parte administrativo-burocrática, los certificados de inspecciones y muy importante el prospecto, caja, etiquetas y la Ficha Técnica del producto.

Modulo 2: integra los resúmenes de la parte Químico-Farmacéutica, parte No-Clínica (farmacología, metabolismo, toxicología) y la parte Clínica (estudios clínicos realizados con el producto.)

Modulo 3: informe completo de las características químico-farmacéuticas del producto, tanto del Principio Activo como del Producto acabado.

Modulo 4: compilación completa de todos los informes de los estudios no-clínicos (farmacología, toxicología, farmacocinética, metabolismo,….)

Modulo 5: compilación completa de todos los informes de los estudios clínicos (de Fases I, II y III).

En el pasado, la compilación se realizaba en papel y una vez elaborado el dossier de registro se remitía a las Autoridades Sanitarias con transporte terrestre o aéreo ,significando un enorme esfuerzo de fotocopiado y envío (en ocasiones en Almirall habíamos llegado a hacer hasta 5 millones de fotocopias, debidamente ordenaras en volúmenes y cajas). Para aclidinio, toda la documentación ha sido compilada en formato electrónico, de hecho es lo mismo que se hacía en papel pero ahora siguiendo el concepto de navegación electrónica Hemos pasado de realizar un gran esfuerzo en fotocopias a realizar la compilación electrónica del denominado "Electronic Common Technical Dossier" (e-CTD) siguiendo una guía regulatoria que tiene más de 200 páginas, dejando muy poco margen de maniobra y dependiendo de herramientas de software complejas. El trabajo más delicado en esta fase ha sido generar los hipervínculos entre los diferentes documentos que integran el dossier, de manera que en el dossier europeo de aclidinio tenemos unos 11.500 hipervínculos que en el proceso de Control de Calidad tienen que funcionar al 100%.

Esto significa que, una vez completado el ejercicio de recopilar todos los informes, hacer los resúmenes y tener toda la documentación administrativa, que duró unos 5 meses, se necesitó un tiempo adicional al final del proceso, aproximadamente 1 mes, para realizar la ordenación electrónica del e-CTD.

Asimismo, cabe recalcar que no estamos hablando de ordenar dos o tres mil páginas sino de ordenar en el caso de aclidinio un total de 480.000 páginas que en formato electrónico han supuesto unos 4 Gygabites de información.

Una vez hecho todo lo anterior el e-CTD fue remitido vía mensajero en DVDs a la Agencia Europea del Medicamento, a los Rapporteurs (Países Evaluadores) y a todos las Agencias de evaluación de medicamentos que forman parte de la Unión Europea. En este momento empezó el proceso de evaluación del ratio Beneficio/Riesgo del medicamento para su autorización de comercialización. En el caso de los Estados Unidos el e-CTD se remitió a la FDA donde se siguió un proceso de evaluación específico y completamente independiente del de la Unión Europea.

La evaluación de aclidinio por parte de las Autoridades Sanitarias.

La legislación farmacéutica de la Unión Europea es extremadamente compleja y permite escoger entre diferentes procedimientos, sin embargo en la actualidad para las Nuevas Entidades Químicas se utiliza normalmente el denominado Procedimiento Centralizado a través de la EMA, el cual permite obtener una única autorización de comercialización válida para todos los países de la Unión Europea. Al ser una evaluación unificada que representa al final la opinión de toda la Unión Europea el nivel de exigencia es enorme.

En el dominio público se cree que la EMA es el órgano que evalúa los medicamentos, pero en realidad no es así.y si me lo permiten voy a recordar brevemente los roles de las diferentes entidades que participan en la evaluación:

La EMA facilita la coordinación de la evaluación del medicamento y proporciona sus instalaciones para las reuniones, sistemas de gestión electrónicos, organiza asesoramiento científico, etc.

El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) es quien decide si el ratio Beneficio/Riesgo del medicamento es favorable.

El Rapporteur y Co-Rapporteur: son dos expertos de dos agencias sanitarias representando dos países distintos dentro de la Unión Europea, y son sus equipos de evaluación en las agencias los que realmente hacen la evaluación científica del dossier del medicamento. En el caso de aclidinio los países de referencia que actuaron como Rapporteurs fueron el Reino Unido y Polonia.

La Comisión Europea es quien finalmente emite la Autorización de Comercialización que es válida para todos los estados de la Unión Europea.

Almirall al presentar la solicitud de comercialización de aclidinio tuvo que gestionar todas estas entidades distintas.

La aprobación de aclidinio en Europa ha seguido las pautas del procedimiento estándar que se extiende durante aproximadamente un año (incluyendo el "*clock-stop*" del que se comenta después) y se subdivide en las siguientes fases:

Fase de Validación (aproximadamente 15 días): una vez presentado el dossier de registro la EMA comprueba que el dossier electrónico es realmente navegable, que no hay errores en los hipervínculos y que todos los documentos que solicita la legislación están incluidos.

Fase de Evaluación (210 días): esta es la fase más crítica en el desarrollo y registro de un medicamento. El público en general cree que el procedimiento de evaluación es administrativo y nada más lejos de la realidad. Es en esta fase donde los Rapporteurs evalúan la calidad, eficacia y seguridad del medicamento y donde el CHMP da la opinión de si el beneficio terapéutico es favorable.

El primer hito en esta fase se refleja en el día 120 (D120) donde se recibe una lista de preguntas muy extensa y numerosas recomendaciones de cambios en la Ficha Técnica del medicamento. En el caso de aclidinio se recibieron 150 preguntas. En ese momento y dependiendo de la dificultad de las preguntas se dispone del denominado "*clock-stop*" que puede prolongarse entre 1 y 3 meses para preparar el Dossier de Respuestas. Cuando se presenta este Dossier de Respuestas el procedimiento continúa desde el denominado día 121 (D121) hasta el día 210 (D210), donde el CHMP da la opinión final. En el caso de aclidinio Almirall fue capaz de preparar el Dossier de Respuestas en dos meses.

Fase de traducciones y emisión de la Autorización Definitiva de Comercialización (60-90 días aproximadamente): en esta fase se realizan y revisan las traducciones a todas las lenguas de la Unión Europea (actualmente 23 idiomas distintos) de la Ficha Técnica y el material de acondicionamiento (cajas, prospectos, etc.). Asimismo la Comisión Europea evalúa la opinión científica del CHMP sobre el medicamento, el cual pasa por distintos comités para emitir definitivamente el certificado de autorización final.

Es importante destacar que el día más importante es el D210 dado que es el momento donde el CHMP decide sobre la autorización del fármaco. En el caso de aclidinio el D210 fue el 25 de mayo del 2012 y el 20 de Julio se autorizó oficialmente la comercialización.

En el caso de la FDA el procedimiento es distinto, menos burocrático y calendarizado pero no menos dificultoso e intenso. De hecho una particularidad de la FDA es que previa a la autorización se exponen preguntas relacionadas con el ratio Beneficio/Riesgo, eficacia y seguridad a un panel de expertos. En este caso la División de Pneumologia de la FDA tiene el denominado PADAC (Pulmonary Allergy Advisory Comité) compuesto por unos 15 miembros. Este comité se reúne

durante un día entero y responde a las preguntas mencionadas en base a una votación. Esta votación es crítica para la consecuente decisión de la FDA en cuanto a la autorización del fármaco. Estos comités son absolutamente públicos e incluso se pueden seguir por internet en el portal de la FDA. En el caso de aclidinio esta reunión tuvo lugar en 23 de Febrero del 2012 con una votación favorable a la aprobación de aclidinium de 12 a 2. El 23 de julio se recibió la autorización.

Al disponer del Certificado de Autorización para aclidinio acabó un largo trayecto de esfuerzo de muchísimas personas y también de la compañía por las inversiones realizadas.

Es importante comentar que la fase del registro de aclidinio no acabó con la Unión Europea y los EEUU, ahora está continuando en el resto del mundo.

INTERNACIONALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS

Patentes y publicaciones

Almirall protege los resultados de su investigación mediante los instrumentos habituales de propiedad industrial e intelectual, en particular patentes y marcas, que solicita internacionalmente en mas de 70 paises.

El aclidinio está protegido por diez familias de patentes y solicitudes de patentes que reivindican aspectos específicos del fármaco, como su estructura química, su formulación galénica, sus indicaciones clínicas o sus combinaciones con otros fármacos. A su vez, el dispositivo inhalador Genuair® está protegido por tres familias de patentes.

Almirall ha licenciado las patentes y marcas que protegen al aclidinio inhalado a varios *partners* internacionales que colaboran en el desarrollo y comercialización del producto en todo el mundo.

CONTRIBUCIÓN DE ALMIRALL EN LA INVESTIGACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Para finalizar, en Almirall decimos que nuestra mejor tarjeta de presentación son los resultados obtenidos en I+D. Si bien en este discurso de ingreso a la Real Academia Nacional de Farmacia he hecho enfásis en el aclidinio como nuestra última aportación al arsenal terapéutico, los resultados del constante esfuerzo e inversión en el descubrimiento de fármacos innovadores y de valor añadido, quedan avalados por la historia . Almirall es el laboratorio español que más ha contribuido a los resultados de la I+D española con los siguientes 8 productos fruto de la I+D propia; cleboprida, almagato, piketoprofeno, , cinitaprida, aceclofenaco , ebastina , almotriptán y aclidinio.

Actualmente, más del 45% de las ventas de Almirall proceden de productos generados a partir de la investigación que realiza.

Es el laboratorio farmacéutico español que más recursos dedica a I+D y tal como les he comentado la compañía invierte más del 20% de las ventas netas y de la plantilla a actividades de I+D.

En 2012, la inversión en I+D supuso un gasto de 160 millones de Euros, una de las cifras más altas del sector y un claro ejemplo del compromiso de la compañía con el avance de la medicina, la innovación y la tecnología, especialmente en los tiempos actuales en los que la compañía ha mantenido la inversión en I+D.

Así pues, en la actualidad Almirall es una de las empresas españolas que más aporta al conjunto de la I+D de toda España, representando más de un 3% de la toda la I+D de la industria en nuestro país. Ello posiciona a la compañía como la primera farmacéutica española en inversión en I+D y entre las 20 farmacéuticas europeas según el ranking europeo, *EU Industrial R&D Investment Scoreboard*, realizado por la Comisión Europea que realiza un estudio de las 1.000 compañías que más invierten en investigación y desarrollo.

CONCLUSIONES

La responsabilidad social de la industria farmacéutica es una realidad permanente, donde el compromiso con la investigación de nuevos medicamentos, el respecto con el entorno y la actitud hacia la sociedad (principalmente pacientes) convergen en un compromiso global irrenunciable, que constituye la razón principal del sector; la salud y la vida.

La industria farmacéutica ha desarrollado tratamientos para la mayoría de las principales enfermedades. Sin embargo, continúa siendo muy necesaria la investigación en medicamentos novedosos. Los crecientes problemas de resistencia a los medicamentos disponibles, la falta de medicamentos preventivos y curativos para algunas de las principales enfermedades, tales como el asma o la EPOC, señala la necesidad de realizar continuos esfuerzos en I+D, no sólo para mejorar el espectro actual de las terapias y tratamientos ,sino también para crear nuevos medicamentos que puedan abordar las necesidades siempre crecientes de la salud.

La compañía farmacéutica Almirall tiene asumido su compromiso con la sociedad y es por lo que dedica grandes esfuerzos a la I+D de nuevos medicamentos , siendo la empresa española que mas moléculas de investigación propia tiene, tanto en el mercado nacional como en el internacional.

Aclidinio es una nueva molécula diseñada, investigada y desarrollada por, Almirall, para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Aclidinio es un compuesto de acción prolongada, perteneciente a una familia de moléculas conocidas como "antagonistas de larga duración de los receptores muscarínicos" (LAMA), que se administra dos veces al día a través de un novedoso inhalador de polvo seco, desarrollado también por Almirall llamado (Genuair®).

Los estudios preclínicos han demostrado que aclidinio es un antagonista potente y competitivo de los receptores M_3 sobre los de tipo M_2. Aclidinio tiene una larga residencia en los receptores M_3 y los resultados de los estudios preclínicos y clínicos primarios en sujetos sanos indican que el aclidinio proporciona una protección duradera contra la broncoconstricción. Esto ha sido confirmado durante todo el completo desarrollo clínico con pacientes de EPOC moderada a grave, demostrando que produce broncodilatación sostenida a lo largo del tratamiento, así como una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes. En el plasma humano, el aclidinio se hidroliza rápidamente en dos metabolitos inactivos principales. La exposición sistémica de aclidinio es muy baja y transitoria, hecho muy consistente con un excelente perfil de tolerabilidad-

El 20 de Julio del 2012 la Comisión Europea autorizó oficialmente la comercialización de aclidinio en Europa con las marcas Eklira y Bretaris y el 23 de Julio hizo lo mismo la FDA para los EEUU , con la marca Tudorza.

La autorización de aclidinio en Europa representa la primera Nueva Entidad Química de origen español autorizada por la vía centralizada y en Estados Unidos representa la segunda NCE autorizada por un laboratorio español (la primera fue almotriptan un producto para la migraña también descubierto y desarrollado por Almirall).

A pesar del compromiso asumido por la industria farmacéutica para continuar con los esfuerzos en I+D, lo cierto es que en nuestro país la inversión en este terreno se está desacelerando. Según datos de la encuesta anual de Farmaindustria, en el ultimo año ha disminuido la aportación de recursos económicos destinados a la I+D y ello es debido principalmente a las repercusiones económicas derivadas del copago, las rebajas de precios, la aplicación del nuevo sistema de precios de referencia y a la política de genéricos. Además estas medidas debilitan la confianza en España, como centro de producción en I+D farmacéutica provocando la pérdida de atractivo como país receptor de inversiones estratégicas. Otros aspectos como la intervención de precio (recordemos que España es uno de los países con los precios más bajos de Europa), las exportaciones paralelas, la falta de incentivos a la I+D o el difícil reconocimiento de la propiedad intelectual y de la marca también son factores que representan un problema añadido para las empresas que quieren crecer internacionalmente.

Dada la importancia de la I+D como motor económico e indicador del nivel de desarrollo nacional, el Estado no puede permitirse el lujo de desincentivar la inversión dedicada a esta actividad, en la que el sector farmacéutico tiene un peso importante. Es por ello que el sector necesita de un marco socio-económico estable y predecible que favorezca y reconozca la I+D, por lo que tanto la Administración como la industria farmacéutica están obligadas a entenderse y encontrar el equilibrio entre los intereses de ambas partes, a través de una política de precios alineada con la europea y garantizando una protección de la innovación que permita un retorno de los esfuerzos e inversiones realizadas y elimine el diferencial que separa a España respecto de Europa.

Para terminar ,quisiera agradecer una vez a más el que esta Real Academia Nacional de Farmacia me haya brindado la oportunidad de leer el discurso de ingreso como Académico Correspondiente "presentando en sociedad" a la nueva molécula de la I+D de Almirall, aclidinio, como prueba del esfuerzo, ilusión y nivel de innovación con el que la industria farmacéutica y en este caso Almirall está comprometida con la sociedad.

Creo que las aportaciones científicas del Departamento de Investigación de Almirall, constituye posiblemente la llave para la supervivencia del laboratorio, que quiere contribuir con su aportación, a una mejora en la calidad de vida de la humanidad.

Muchas Gracias