

17 J. Elguero,  
Premio Galeno 1996. 7 de Noviembre de 1996, Real Academia Nacional de Medicina

"Premio Galeno 1996", 7 de Noviembre de 1996, Real Academia Nacional de Medicina, c/Arrieta, 12 - Madrid, a las 20,00 h.

Excmo. Sr. Ministro de Sanidad y Consumo,  
Excmo. Sr. Presidente de Honor de la Real Academia de Farmacia,  
Autoridades, queridas compañeras y compañeros:

### 1. El Premio:

Hoy estamos reunidos aquí para celebrar dos premios:

El PREMIO GALENO AL MEDICAMENTO: a favor del Losartan y

El PREMIO GALENO A LA INVESTIGACIÓN: a favor del Centro de Investigación en **Farmacobiología** Aplicada (CIFA), que la Editorial Garsi, del grupo Masson, tan generosamente concede. Es bien conocido que los premios **honran** a los que los **reciben**, **prestigian** a quienes los **conceden** y **dignifican** la tarea de quienes componen los **jurados**. Estoy convencido que los dos "**Premio Galeno 1996**" reúnen todas esas características positivas y, que, por lo tanto, es para mí un gran honor y una gran satisfacción estar hoy entre todos ustedes.

### 2. Consideraciones generales:

No tengo la intención de pronunciar una conferencia "magistral" sino de reflexionar, en un plazo breve de tiempo, sobre investigación farmacéutica vista por un químico orgánico.

*Bueno, eso de breve no lo debo decir yo, lo deberían decir ustedes al final si así les pareciese.*

Me gustaría empezar comentando tanto el medicamento como el centro de investigación que han sido distinguidos con los premios Galeno.

### 3. El Losartan:

En primer lugar, quisiera decir unas palabras acerca del **Losartan**. Yo soy un químico orgánico y dentro de la química orgánica, gran parte de mi tiempo la he dedicado a una de sus ramas: la química de los heterociclos. Así es que yo he visto al Losartan con los ojos de un químico heterocíclico. Otros, un médico, un farmacólogo, un bioquímico, lo verían de otra manera: **cuando es bueno**, un medicamento es como una piedra preciosa con muchas facetas.

La química médica que condujo al descubrimiento del Losartan se inició basándose en los análogos peptídicos de la Angiotensina II, si bien esto fue reemplazado rápidamente por la investigación de una serie de moléculas no peptídicas incluidas en las patentes de la literatura y que se habían descritas como antagonistas de la Ang II. Partiendo de derivados del ácido imidazolacético descritos por los Laboratorios Takeda, compuestos que tenían una muy débil unión al receptor de la Ang II, los científicos de la DuPont, encabezados por el **Dr. Timmermans**, llevaron a cabo un estudio de derivados del imidazol, un heterociclo de gran relevancia biológica, hasta llegar al Losartan que posee, además del imidazol, otro heterociclo de la misma familia, el tetrazol, que en forma de sal potásica, mimetiza un ácido carboxílico (**bioisosterismo** es el término que en química médica se usa para definir la relación entre dos grupos funcionales diferentes que poseen propiedades biológicas análogas). El producto resultó ser el primer antagonista de la angiotensina II (subtipo AT<sub>1</sub>) y que además posee efectos **uricosúricos** y **anti-protein-úricos** con apenas efectos indeables a nivel de **tos inducida**, lo cual le hace ser el fármaco de elección en el tratamiento de la hipertensión.

#### 4. El CIFA:

Me es muy fácil hablar del CIFA, ya que es hablar, en gran medida, de mi amigo el Profesor Antonio Monge. En 1986 la Universidad de Navarra se propuso la creación de un centro que tuviera como objetivo la colaboración con la sociedad y las empresas farmacéuticas en la **invención**, la **búsqueda**, la **investigación** y el **desarrollo** de medicamentos más potentes y selectivos pero también más seguros.

El CIFA se puso en marcha con el apoyo decisivo de las instituciones, Ministerio de Industria y Energía, Ministerio de Sanidad y Consumo y Gobierno de Navarra. Gracias a estas ayudas se construyó un nuevo edificio dentro del campus universitario y se adecuaron los espacios para poder realizar una serie de tareas que no podían ser planteadas en los departamentos de la Universidad (animalarios, quirófanos, unidad de Fase I, GLPs [las Buenas Prácticas de Laboratorio, que en caso del CIFA han sido reconocidas de validez internacional],...).

En estos ocho años el CIFA (dos se dedicaron a la búsqueda de fondos y construcción del edificio) ha tenido una intensa actividad:

a) a nivel del medicamento: cáncer, SIDA, otros virus, SNC, cardiovascular,...

b) a nivel de países: América, Europa, Japón. En España, la mayoría de los grandes laboratorios. Se ha hecho un esfuerzo muy especial con América Latina (dentro del Programa CYTED "Síntesis de moléculas bioactivas. Análogos de productos naturales de origen Iberoamericano").

c) Publicaciones, tesis doctorales, conferencias dadas por científicos de CIFA atestiguan de la calidad y esfuerzo allí realizado.

d) No se ha descuidado la formación de especialistas a través de los proyectos de investigación y del **Master en Investigación y Desarrollo de Medicamentos**.

Detrás de un tal proyecto hay una persona o grupo de personas que son capaces de renunciar a una parte de su tiempo (que suele ser el bien más escaso) para hacer realidad un sueño: hacer funcionar en España un centro de tales características.

#### 5. El futuro de la química orgánica en la investigación farmacéutica:

Voy a pasar ahora a expresarles mis opiniones acerca de lo que he llamado "**El futuro de la química orgánica en la investigación farmacéutica**".

Hay un sentimiento generalizado entre los químicos que trabajan en las empresas farmacéuticas, en empresas auxiliares del sector, o en departamentos e institutos de química médica o farmacéutica que el papel de la química orgánica está declinando y **tiende** a ocupar un papel subalterno frente a la biología molecular.

Evidentemente esta preocupación tiene una base real y toda una serie de indicadores lo confirman: decisiones de los responsables de investigación de las empresas, publicaciones del sector tanto en revistas profesionales como en revistas científicas, conferencias en congresos (explícitas o indirectas, viendo los temas priorizados),...

No se trata de ser corporativo, los químicos no lo somos; si nuestro papel en el mundo del medicamento ha decaído, mejor reconocerlo y buscar alternativas profesionales. Pero creo que puede ser útil que reflexionemos juntos sobre esa cuestión examinando a algunos aspectos.

1) ¿Cuál es el papel de las Ciencias de la Salud en la Sociedad? La colaboración de químicos, farmacéuticos, biólogos y médicos a lo largo del siglo XX ha conseguido tres cosas extraordinarias: disminuir la mortalidad infantil, prolongar la vida y mejorar la calidad de vida. Como suele ocurrir, las cosas positivas tienen asociadas indisolublemente consecuencias negativas. La **disminución de la mortalidad infantil** ha tenido como consecuencia la explosión demográfica, la **prolongación de la vida** ha resultado en el envejecimiento de la población y la aparición masiva de enfermedades degenerativas (cáncer, Alzheimer, artrosis). Sólo el tercero, **mejora de la calidad de vida**, parece no tener consecuencias negativas pero choca con el segundo pues sucede que la prolongación de la vida se consigue, a menudo, al precio de una disminución de su calidad. Yo creo que estas cuestiones, por muy alejadas que parezcan de nuestra práctica cotidiana, no deben ser

eludidas. Son cuestiones delicadas, con una fuerte carga ética y religiosa, pero están íntimamente relacionadas con nuestras profesiones. A los químicos, que están muy al principio de la **cadena**, puede parecer que les afecta menos, pero también nuestra elección de temas de investigación acaba por traducirse en alguno de los problemas antes mencionados. Si un químico decide trabajar sobre **inmunosupresores** está tomando posición sobre el uso de órganos animales para ser transplantados a humanos.

## 2) El precio de los medicamentos y la investigación académica en química orgánica.

Para situar el problema. Un gramo de oro vale unas 2.000 pesetas en la bolsa de Nueva York, como reactivo químico (pureza > 99,9%) vale unas 20.000 pesetas el gramo.

La epibatidina es un potentísimo analgésico no opiode, nosotros hemos presentado un proyecto que comporta trabajar sobre esa sustancia. Es comercial, en forma de diclorhidrato de epibatidina. El precio de un gramo es de 28 millones de pesetas.

### 1 gr de epibatidina = 14 kg de oro!

La investigación en química orgánica, que se realiza en las Universidades y en el CSIC, implica un colectivo del orden del 1.500-2.000 personas y unos gastos (salarios y becas incluidos) del orden de 15.000-20.000 millones de pesetas al año. .

Naturalmente, como toda investigación, ello supone un progreso del conocimiento y eso no tiene precio. No hay manera más noble de obtener el respeto para un país que gracias a su contribución **científica**. Con todo la admiración que los medallistas olímpicos o los directores de cine me merecen, creo firmemente que nada es comparable a los resultados de la investigación científica para merecer el reconocimiento de la humanidad.

Dicho esto, hay un aspecto no desdeñable de nuestra actividad que debe traducirse en beneficios económicos. ¿Cual es, por lo tanto, la justificación en términos económicos del trabajo de esos miles de personas y esas decenas de miles de millones de inversiones? Pues, sencillamente, los **medicamentos**. Simplificando mucho, sólo los medicamentos tienen un valor añadido suficiente para hacer rentable tanto esfuerzo y gasto.

Conviene recordar que esos 15.000-20.000 millones anuales que se gasta España en investigación **académica en química orgánica**, es una cifra considerable pero que se relativiza si se considera que poner en la calle un nuevo medicamento cuesta en España alrededor de 25.000 millones de pesetas.

## 3) El diseño molecular y la química combinatoria.

Dos son los competidores que tienen los químicos orgánicos en el campo del medicamento. Uno antiguo, la biología molecular, y otro nuevo, las librerías de compuestos.

El primero afecta al diseño y es un progreso considerable que debemos integrar. El problema es que pocas empresas (y menos centros públicos) pueden disponer de manera **confidencial** de la estructura y funciones de una proteína nueva o de un nuevo receptor.

El **diseño....sin duda**, pero debemos reflexionar sobre la historia del Losartan en relación con los antagonistas de la Angiotensina II. El Losartan fué descrito en **1988**. Tiene, como hemos dicho, dos partes: un imidazol (con grupos cloro, butilo e hidroximetilén) y un bifenilo unido al imidazol por un puente CH<sub>2</sub> que lleva en el segundo anillo un tetrazol (en forma de sal potásica).

Los químicos de una gran parte de las empresas mundiales han descrito en sólo 8 años un sinúmero de antagonistas de la Angiotensina II "copiados" del Losartan: han cambiado el imidazol por bencimidazol (**Takeda**), por otros imidazoles (**Nycomed**, **Glaxo Wellcome**), por imidazolonas (**Bristol Myers Squibb**, **Sanofi**), por triazoles (**Searle**), por cinolonas (**Lederle**), por aminoácidos (**Ciba Geigy**), ... Han cambiado el resto "bifenilo con tetrazol" por bifenilo con ácido carboxílico (**Eisai**), por benzoico (**Smith Kline Beecham**), por quinoleina (**Asahi**), por sulfamidas (**Hoesch Roussel** y **Glaxo Wellcome**), por piridina (**Searle**), por oxadiazolonas (**American Home Products**)...

Los ingresos de las empresas no guardan una relación sencilla con la novedad. Ocurre (hay casos célebres) que la empresa que introduce un fármaco original en el mercado (digamos, la que es responsable del **diseño**) no es la que consigue mayores beneficios, sino otra empresa que es capaz de modificar su fórmula para mejorarlo (la parte **química orgánica**).

En lo que se refiere a **química y la biología molecular**, los químicos deben considerar que la biología molecular es una rama de la química, compleja y por lo tanto, rudimentaria, a la que deben "invadir" pacíficamente.

La **química combinatoria** y las **librerías** de compuestos. A la pretensión de los químicos orgánicos de contribuir al diseño de medicamentos (la parte noble del oficio) le ha salido recientemente otro rival. En lugar de diseñar cuidadosamente una estructura o, ya en la etapa de optimización, en lugar de utilizar una metodología estadística elaborada (matrices óptimas, Simplex, PLS, mínimos cuadrados parciales,...) se trata de preparar simultáneamente una gran variedad de compuestos (combinaciones, **de ahí su nombre**, de una serie de residuos) para ser evaluados "in vitro" por un robot. En vez de elegir cuidadosamente los compuestos a ensayar, sintetizarlos **todos** y ensayarlos **todos**.

Es prematuro para evaluar esta manera de hacer investigación. Lo cierto es que ha despertado un interés extraordinario en todo el sector y aunque es una tecnología cara (tanto el robot de síntesis como el de evaluación biológica) pocas serán las empresas que vayan a renunciar a ello pues se arriesgan a llegar demasiado tarde.

Sea cual sea su éxito, esta tecnología nos obliga a una reconversión. Una puerta se nos empieza a cerrar pero otra se abre. Estas metodologías implican secuencias reaccionales muy selectivas y de muy altos rendimientos que sólo están bien resueltas en síntesis de péptidos. Debemos ponernos a trabajar en este campo, esencialmente el de la síntesis en fase sólida, que ofrece enormes posibilidades y donde los químicos orgánicos son irremplazables.

Cogido entre el diseño biológico racional y el azar combinatorio, el diseño molecular que hemos practicado ve su terreno de aplicación disminuir como la "Piel de Zapa" (la Peau de Chagrin de Balzac). Debemos incorporar estas tecnologías, hacerlas nuestras y, así, evolucionar con ellas.

## 6. Consideraciones finales:

No me gustaría acabar esta intervención sin expresar **mi angustia pero también mi esperanza** ante la evolución del sector farmacéutico en España. La investigación en **química orgánica** en las Universidades españolas y en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas ha alcanzado un nivel comparable a la de los países más desarrollados. Se trata de una investigación muy elaborada, que requiere medios muy onerosos y un personal de alta calidad. Como ya hemos dicho, prácticamente la investigación en **química orgánica** sólo tiene aplicación en la industria farmacéutica. Somos pues firmes defensores de la investigación en las empresas del sector, tanto en las de capital multi-nacional como en las de titularidad española. A las primeras el Estado debe **mimar** para que mantengan e incluso desarrollen sus centros de investigación en España. A nosotros y a nuestros alumnos, el demostrar que nuestros investigadores son competitivos con los de cualquier otro país: **en formación, capacidad de trabajo y creatividad**.

En lo que se refiere a las empresas farmacéuticas españolas no olvidar nunca que son la **joya de la corona** en cuanto a investigación se refiere. Pero, al mismo tiempo, darse cuenta que corren vientos de preocupación entre el personal que en ellas trabaja. Las grandes concentraciones que han ocurrido en el pasado reciente y las que se rumorea que van a ocurrir no pueden dejar de tener incidencia en nuestras empresas. **Si no se pone mucha imaginación, si no se vencen ciertas reticencias, la situación se puede deteriorar irreversiblemente**.

## 7. Conclusión:

En conclusión, hoy es para mi y creo que para la mayoría de nosotros, **un día de fiesta**.

Festegramos a una serie de personas, algunas de las cuales hemos citado nominalmente, por sus éxitos profesionales, pero más allá de los individuos concretos, aquí hoy se festeja públicamente

**la investigación**, tarea a la que muchos de nosotros y, en particular los galardonados, han dedicado toda su vida.