Excmo. Sr. Director
de esta Real Academia de Farmacia,
Excmos. Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Permitidme que sean mis primeras palabras de agradecimiento por la posibilidad que me dais en el día de hoy, de incorporarme a esta Real Academia de Farmacia como Académico de Número, recibiendo la medalla n.º 37, que con tanto honor llevó en su pecho, muy cerca del corazón, mi querido profesor y admirado colega, el Excmo. señor don Enrique Gutiérrez Ríos.

Esta fecha quedará entre mis vivencias más queridas. No sólo por el reconocimiento de la enorme responsabilidad que supone el poder participar en vuestros quehaceres en esta Real Academia, sino también, y muy especialmente, porque me habéis dado la oportunidad de comprobar que en estos largos años de vida profesional he tenido la enorme fortuna de encontrar un buen número de amigos que comparten conmigo y mi familia este día de alegría.

Permitidme también que haga partícipes de este nombramiento a mis maestros y compañeros en las tareas de investigación. Los resultados de un trabajo universitario es el fruto de ilusiones y esfuerzos de muchas personas, que han colaborado conmigo en los distintos temas que compenen mi currículum profesional.

Quiero hacer también partícipe en estos momentos de alegría a mi familia. Sin su cariño, comprensión y apoyo habría sido muy difícil mi investigación.

* * *

Pertenezco a una generación que sabe reconocer el valor de un maestro, como elemento insustituible en la formación de los investigadores y, en general, de los profesionales de cualquier especialidad.

Algunos de estos maestros están en esta Real Academia, en sus personas deseo dejar patente mi agradecimiento a los que me ayudaron a querer a la universidad y a las ciencias farmacéuticas. Otros están ya en el cielo, y les mando mi oración sentida. Recuerdo ahora a los Excmos. señores don Ramón Madroñero Peláez, don Enrique Gutiérrez Ríos y don J. M.ª Albareda Herrera, que fueron inolvidables profesores en la Universidad de Madrid y en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

* * *

Desde mis primeros años de universidad me interesó el medicamento y su entorno, por eso es fácilmente entendible que mi dedicación a la farmacia se plantee en el inicio de mi vida profesional. Así, al completar mi licenciatura en 1965 fui admitido por el porfesor Fernández-Alvarez, mi mas querido y admirado maestro, para trabajar en el diseño y síntesis de inhibidores de monoamino oxidasa, como agentes psicotrópicos potenciales. Completada mi tesis doctoral en 1967 me incorporé a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, en donde todavía desarrollo mis tareas profesionales.

Comprenderéis que a estas alturas de la vida puedo afirmar que mi identificación por la farmacia y la profesión farmacéutica es completa.

* * *

Me resulta muy emocionante en estos momentos comentar la figura impresionante de don Enrique Gutiérrez Ríos, anterior poseedor de esta medalla. Permitidme que acuda a algún recuerdo personal.

Deseo situar mi relación con el profesor Gutiérrez Ríos en tres épocas de mi vida.

Como estudiante, don Enrique, para mi siempre fue don Enrique, representaba un modelo en el conocimiento de la materia y de su dedicación al alumno. En aquella época, avanzados los años sesenta,

don Enrique alcanzaba las máximas responsabilidades en la administración universitaria. Eran tiempos complicados pero apasionantes en el acontecer de la universidad. Descubrí en él a la persona que sabe dialogar y convencer, comprender y ceder en ocasiones. Participé como representante estudiantil en muchas reuniones que contaban con el profesor Gutiérrez Ríos como máxima autoridad académica. Eran reuniones en las que no siempre las opiniones se expresaban con delicadeza. Planteábamos reivindicaciones, quizá no muy oportunas, que reclamaban nuestro temperamento juvenil. Don Enrique demostraba siempre unas dotes especiales de persuasión, propias de quien tiene ideas claras que sabe mantener con firmeza en lo esencial.

En los años setenta participé con don Enrique en una jornada sobre futuro y sentido de la investigación científica. Me correspondió participar con él en alguna mesa redonda, me di cuenta que su pensamiento científico tenía solidez y consistencia fuera de lo normal. Propio solamente de personas muy singulares.

En los últimos años coincidí con él en esta Real Academia. Vi en él al académico entusiasta, al joven jubilado, que tiene grandes proyectos para el futuro, un afán generoso por trabajar en esta institución, siempre desde la perspectiva de su enorme categoría científica y humana.

He querido dar aquí una instantánea personal de mi relación con el profesor Gutiérrez Ríos. Quiero dejar también en estos momentos una breve semblanza de sus logros científicos.

El profesor Gutiérrrez Ríos fue catedrático de Química Inorgánica en las universidades de Granada y de Madrid, de las que además fue vicedecano y decano, respectivamente. Fue rector magnifico de la Universidad Complutense, presidente de la Real Sociedad Española de Física y Química, presidente del Consejo Nacional de Educación y Consejero del Reino.

Entre sus distinciones, pueden destacarse el premio individual de investigación del Patronato Juan de la Cierva en 1948 y los premios Francisco Franco del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en 1967 y el de José M.ª Albareda de 1967. Se le concedió la Gran Cruz de Alfonso X el Sabio. Por último, citar en este apartado su nombramiento como doctor *Honoris causae* por la Universidad de Granada.

Pero la personalidad científica del profesor Gutiérrez Ríos está más allá, con ser mucho, de los datos anteriormente reseñados.

Desde su estancia en Granada supo crear una auténtica escuela de investigadores, que luego continúa en Madrid con su trabajos sobre silicatos laminares y mas concretamente en la formación de compuestos interlaminares. Más adelante desarrollará un brillante trabajo de investigación con los estudios de hidroxisales y sales mixtas, con los estudios de absorción de sólidos, de descomposición térmica de materiales y con trabajos en las estructuras de compuestos inorgánicos y organometálicos.

La figura del Excmo. señor don Enrique Gutiérrez Ríos está en la historia de las ciencias químicas. Para sus discípulos y alumnos su luz de sabiduría y hombría de bien persistirá en nuestro entendimiento para siempre.

1. LA INVESTIGACION EN LA RELACION UNIVERSIDAD EMPRESA

La observación atenta del planteamiento urbanístico de las ciudades dice mucho del sentido que tienen las instituciones para sus ciudadanos.

Un paseo por una ciudad medieval permite identificar en su corazón las organizaciones políticas, como el *Ayuntamiento;* las económicas, como el *mercado;* las de la cultura, como la *Universidad,* y las del espíritu, como la *Catedral.* Ciudades como Heidelberg, en Alemania, son buen ejemplo de lo que decimos. Santiago de Compostela o Salamanca, en España, son también una buena referencia para este comentario.

Cuando los españoles descubrieron América se fundaron ciudades con el esquema general de la llamada Cuadrícula Hispana, que responde al mismo plateamiento general. Lima, en Perú, y Santo Domingo, en República Dominicana, son ejemplos también a considerar con este fin.

En el siglo XIX la industrialización cambia completamente las estructuras sociales. La ciudad no crece alrededor de la universidad y de las instituciones económicas. Parece que por un movimiento centrífugo estas instituciones son lanzadas a las periferias, físicamente, como un signo de lo que mas adelante será también un distanciamiento en los objetivos y los fines.

En el siglo XX entre la universidad y la empresa, incluida la empresa farmacéutica, se da una separación paradójica. La universidad forma cuadros directivos e investigadores para las empresas, pero cuando éstos se integran en aquéllas, se rompen los lazos de unión con el *alma mater,* al menos en el aspecto mas genuino de una y otra institución, la investigación.

Sólo por excepción se pueden encontrar ejemplos de relación entre las dos instituciones, y cuando aparece se debe más a motivaciones y afectos personales que al interés real de la universidad y de la empresa.

La situación empieza a cambiar en la segunda mitad de este siglo. En la actualidad el futuro de las dos instituciones se ve íntimamente ligado, hasta el punto que en muchos casos dependerá de la eficacia de esta relación su supervivencia.

Pero las personas y también las instituciones se asocian para un fin. Puede establecerse, sin ninguna duda, que es en la investigación científica donde en la actualidad se centra el nexo de unión de unos y otros. Sobre la trascendencia de esta relación vamos a tratar en las próximas páginas.

En la universidad, la investigación es el aglutinante de todo su quehacer. En la búsqueda de los saberes y en su transmisión se define un fin último. La empresa farmacéutica, por otra parte, es posiblemente el primer ejemplo de actividad industrial, en la que la investigación aparece como algo imprescindible. Y es que el producto farmacéutico moderno, con independencia del origen de su descubrimiento, precisa de importantes acciones investigadoras, hasta situarlo en el mercado, para poder ser utilizado por el enfermo.

El descubrimiento del futuro medicamento, su preparación y efectos, la seguridad del mismo en los animales y en el hombre, son consecuencia de el esfuerzo y calidad con que se ha realizado su investigación.

Es nuestro objetivo establecer a lo largo de este discurso que es en la investigación donde se encuentran las posibilidades y el sentido de la relación entre universidad y la industria farmacéutica.

1.1. La investigación científica en la relación universidad empresa

La nueva sociedad, la que se está construyendo cara al tercer milenio, se estructura en torno a la investigación científica.

Puede afirmarse ya que el liderazgo de esta nueva sociedad va a residir en las instituciones relacionadas con la investigación.

Estudiar las formas en que puede establecerse la relación entre la universidad y la empresa basadas en la investigación científica se justifica por las valiosas aportaciones que pueden hacer al bien de la comunidad donde se desarrollan y a la sociedad en general.

Pero la reflexión sobre el papel de la investigación en la relación entre la universidad y la empresa obliga a una búsqueda previa de sus orígenes.

Al menos en nuestro país esta colaboración formal se inicia en los años sesenta. Pueden considerarse anticipadoras las reflexiones en 1961 del profesor Lora Tamayo (1) cuando se refiere al especial interés despertado por el tema tanto en la empresa como en la universidad.

Este interés puede traducirse en resultados prácticos para todos y especialmente para los beneficiarios. En este mismo trabajo el profesor Lora Tamayo indica que "el interés de esta cooperación no depende solamente de la industria, sino también de la confianza que la universidad pueda inspirar en sus actuaciones". Se estaban dando las primeras claves para hacer posible la citada relación.

La historia de la relación universidad empresa en España de una manera formal puede considerarse que empieza en 1971 (2) con el Primer Coloquio Universidad Empresa, organizado por la Cámara de Comercio de Madrid y dirigido a las empresas.

La primera reunión conjunta universidad empresa se realizó en 1972. La creación de la primera Fundación Universidad Empresa se concretó en 1973 con el objetivo de "fomentar y desarrollar los cauces de conocimientos, diálogo y cooperación entre la universidad y la empresa del área de Madrid, actuando como centro de coordinación y ordenación para las empresas que deseen establecer relaciones especiales con la universidad y buscando los medios de comunicación mutua para enfrentarse con sus problemas respectivos, defendiendo a través de la colaboración los problemas que afecten a la sociedad de su entorno y que puedan depender de la misma".

En nuestro conocimiento se trata de la primera declaración de principios en la relación universidad empresa en la que se reconoce la función social de las dos instituciones. Posiblemente algo que estaba en la mente de todas las personas que las componían.

En 1974 se celebró el primer seminario universidad empresa en Europa (3). En esta reunión el profesor Torroja, vicerrector de la Universidad Complutense, hacía en la presentación de la reunión el siguiente diagnóstico de la relación universidad empresa: "Es una realidad, una triste realidad, que las empresas y la universidad nos hemos desconocido y, hasta casi diría, nos hemos tratado con cierto desdén mutuo, dando por sentado que el diálogo entre nosotros, universitarios y empresarios, no tenía razón de ser y ni tan siquiera merecía la pena intentarlo".

En la clausura del coloquio el profesor Mayor Zaragoza concretaba la situación mirando al futuro: "Ninguna nación puede permanecer por mucho tiempo tributaria de los resultados de una actividad creadora en el campo científico realizado en el exterior, pero cuya influencia experimenta necesariamente, sin poner en peligro su propia personalidad nacional. El auténtico motor de las empresas multinacionales lo constituye su formidable aparato de investigación científica y técnica, y el único camino que se presenta a la concurrencia internacional, para las otras empresas, es el de alcanzar el mismo nivel en calidad en algunos aspectos específicos de su desarrollo científico y técnico".

Por primera vez se indican los pasos para hacer posible, de una forma real, la deseada relación: *La formación de personal investigador, preparado y cualificado.*

Se comenta igualmente algo que luego se demuestra fundamental en la relación universidad empresa, *la demanda social,* que se indica depende de la educación científica de la población y del funcionamiento del sistema que facilite a las empresas el trabajo en la necesaria investigación.

En 1975 se creó el Centro para el Desarrollo Técnico e Industrial (C.D.T.I.), que actuará como organismo intermedio entre la universidad y la empresa, para facilitar la transformación de la investigación de la primera, en innovación por la segunda, en beneficio de la sociedad.

En 1981 aparecen los planes concertados de investigación que posibilitan la relación entre la universidad y la empresa.

En 1985 se promulga la ley de Reforma Universitaria (LRU) y se publica el Anteproyecto de Ley de Fomento y Coordinación de la Investigación Científica y Técnica "Ley de la Ciencia".

Las líneas maestras de actuación para el fomento de la relación universidad empresa iban a ser (2):

— Aportación por parte de la universidad de información científica.
— Desarrollo en la universidad de cursos especializados para postgraduados.
— Evaluación por la universidad de consultas sobre temas específicos.
— Fomento y desarrollo de la investigación por la universidad en colaboración con la empresa.
— Centralización en la adquisición de instrumentos y equipos científicos con aplicación común con la industria.
— Subvención por la empresa de la investigación aplicada.
— Asesoramiento de la universidad en materia de nuevas tecnologías.
— Utilización de las instalaciones empresariales para entrenamiento y formación práctica de los universitarios.

El punto de partida de España en los años sesenta para las relaciones universidad empresa lo fue también en cierta manera para otros países, que pudieron consolidar antes esta interacción, como consecuencia de la situación en que se encontraban sus universidades, desde el punto de vista tecnológico (4).

De que el fenómeno es universal puede ser ejemplo, que en el año 1966 en los Estados Unidos de Norteamérica se realizó una encuesta sobre empresarios jovenes en relación con su actitud con respecto a la universidad. En los resultados se refleja la "desconfianza y el recelo entre las dos instituciones".

No es de extrañar, por tanto, que en los años siguientes estas primeras inquietudes se materializen en instituciones cuya preocupación central es el acercamiento entre las mismas y la determinación de las posibles formas de colaboración. Así aparecen las primeras fundaciones con la Industrie-Université en Bélgica, la Asociación Entreprise et Progress de Francia y la Fundación Universidad-Empresa en nuestro país, entre muchas otras de todo el mundo.

La búsqueda de la más estrecha colaboración entre la universidad y la empresa tiene como objetivo el intentar unir esfuerzos, para encontrar soluciones a las posibles dificultades e interrogantes que ambas institu-

ciones afrontan. Y es que encarnadas en la sociedad aparece un horizonte común, que antes se enfrentaba por separado y ahora precisan de una decidida colaboración.

La universidad debe desempeñar múltiples papeles en la sociedad al no ser solamente una escuela de formación o un instituto de investigación, sino también un centro de difusión y vivencia de valores.

La empresa tiene su principal objetivo, al menos en la empresa privada, en al obtención de beneficios justamente alcanzados, para lo cual cada vez necesitará más de la calidad de sus productos y servicios.

Puede parecer necesario plantearse ahora el *qué espera* una institución de la otra.

La pregunta así formulada pudo tener sentido en otros tiempos. En la actualidad los términos de la cuestión están cambiados y deben traducirse por el *qué puede* hacer una institución por la otra.

* * *

En 1980 Klefer (5) realiza un análisis de las relaciones entre la universidad y la empresa, y en ella se ve que están básicamente enfocadas a la investigación, de forma que se empieza a descubrir la enorme importancia que tiene los recursos aportados por las empresas para la realización de investigación en las universidades. Cuestión especialmente importante si se piensa que con anterioridad las universidades únicamente recibían esta aportación de los gobiernos.

La relación entre universidad y empresa tenía en equellos momentos iniciales, los años sesenta, para nuestro propósito, reticencias derivadas, entre otras, por los conflictos estudiantiles que no podían garantizar la continuidad de los trabajos, por el temor a la pérdida del secreto profesional e incluso por el reconocimiento de que una parte de los intereses en esta relación se centra únicamente en una posibilidad para la disminución de impuestos.

Las posibilidades de colaboración entre la universidad y la empresa son muy amplias. Pero lo importante es que se consiga, de forma estable y decidida, mas allá de las formas.

1.2. El proceso de investigación

Las *ciencias experimentales* comprenden todas aquellas disciplinas cuya función es describir y explicar los distintos aspectos del mundo natural (6).

Las tecnologías incluyen las disciplinas cuya función es lograr el control y el cambio en el mundo natural. En la actualidad, la tecnología tiene su base en la observación y en la experimentación derivadas de la investigación científica.

Las *humanidades*, cuya función es humanizadora, buscan agudizar la mente del ser humano y sensibilizarlo tanto para la belleza y la armonía de la vida como para sus tragedias y sus disonancias.

Aunque las tres empresas intelectuales se encuentran ampliamente interrelacionadas entre sí, ha surgido una relación especial de dependencia entre las ciencias y las tecnologías.

Por otro lado, las tres empresas, que atraen a un tipo de personalidad distinto, tienen un vínculo común, la búsqueda de la verdad.

El contenido de los conocimientos de cada uno de estos grupos de disciplinas está creciendo continuamente, y quienes trabajan en ellos están preocupados de la búsqueda de las informaciones que se van produciendo, cuyo conocimiento saben que les afectan, por ser imprescindibles para el entendimiento de los respectivos materiales, objeto de estudio en cada caso.

Cuando esta búsqueda es sistemática, ordenada, sigue ciertas normas, y pone las bases para la nueva experimentación, que supone a su vez aproximaciones a la verdad, se está realizando investigación.

* * *

Existen innumerables definiciones de lo que es la investigación. Desde las más elementales como las de E. Ander-Egg (7), donde se dice que, "la investigación es un camino para conocer la realidad, mediante el descubrimiento de verdades parciales". Best (8) considera la investigación "como un proceso formal sistemático e intensivo para llevar a cabo el método científico de análisis".

Una investigación sistemática desemboca generalmente en una especie de reseña formal de los procedimientos y en un informe de los resultados y conclusiones.

La investigación es, por tanto, un proceso reflexivo, sistemático, controlado y crítico que permite descubrir nuevos hechos y encontrar datos, relaciones o leyes, en cualquier campo del conocimiento humano.

No se puede decir que haya garantía de que determinada investigación pueda producir una información interesante, pero los procesos de investigación científica están mas cerca de lograrlo que cualquier otro método conocido por el hombre. Y es que la investigación se orienta a la búsqueda de respuestas, que luego puede o no hallarlas.

Debe considerarse, por otro lado, una característica muy importante de la ciencia moderna: la de tratarse de un proceso no finalizado.

Así en tanto que la ciencia antigua tenía la característica de algo completo, en donde la noción de progreso no era esencial, la ciencia moderna progresa hacia el infinito (9). En realidad, puede afirmarse que la investigación científica de los últimos tiempos produce más incógnitas, cuantas más explicaciones cree encontrar para los hechos que observa.

Justo es decir, no obstante, que aunque la investigación no proporcione respuestas finales a las cuestiones en que se encuentra comprometida, si desarrolla un esfuerzo constante para conseguir explicaciones parciales y procedimientos que aumenten la probabilidad de exactitud en las respuestas.

La investigación transcurre desde la concepción de un tema a la acumulación de datos, para llegar a la elaboración de un informe y la aplicación de los resultados.

De esta forma, la objetividad es una característica básica de la investigación. La reflexión serena implica la distinción entre valoración y análisis, la tarea del investigador no es sino explicar y describir.

La investigación, por otra parte, y como antes se indicó, recoge los nuevos conocimientos que aparecen en las fuentes primarias. Pero no es característico de la investigación el reorganizar lo ya conocido, aunque

esto puede ser valioso para la ciencia. La investigación exige comprobación y verificación, no sólo elaboración de ideas.

La investigación debe ser lógica, empleando todas las pruebas posibles para el control crítico de los datos recogidos y de los procedimientos empleados, los datos se deben expresar en términos cuantitativos en la medida en que esto es posible. La indicación de la metodología utilizada, documentando las referencias bibliográficas y expresando los resultados registrados con la mayor objetividad, conduce a las conclusiones y a las generalizaciones (7).

Por sus objetivos (7) la investigación puede clasificarse en:

1. *Avance en el conocimiento de un fenómeno,* con el propósito de formular un problema de investigación con mayor precisión o para poder explicar nuevas hipótesis.

2. *Descripción de las características,* de determinado proceso o situación.

3. *Determinación de la frecuencia,* con la que algo sucede o con la que algo se haya asociado o relacionado.

4. *Comprobación de una hipótesis,* en relación causal entre variables.

La definición del tema investigación es muy importante. Incluye los objetivos a través de un enunciado claro, dejando establecida la hipótesis de trabajo que deberá estar presente durante todo el proceso. Las tomas de decisión deben en la medida de lo posible, estar previstas desde el principio, de manera que no se redacten, bajo la influencia de los resultados obtenidos. Es importante igualmente establecer las limitaciones que pueden encontrarse durante la investigación y que pueden afectar al desarrollo del trabajo.

Selltiz (9) considera como regla fundamental en la presentación de resultados, proporcionar toda evidencia significativa para la investigación tratada, sean o no acordes con los resultados esperados por el investigador.

El escritor científico no es libre de elegir qué aspectos incluirá y cuáles dejará fuera de la vista de los efectos que desea producir, aunque

debe hacer una cierta selección entre lo que considera relevante y significativo.

Es necesario plantearse, por otra parte, la necesidad de la difusión de los resultados de la investigación. El informe final forma parte esencial del proceso investigador y es tarea primordial. La comunicación de los resultados de la investigación es trascendental para el avance de la ciencia (10). Teniendo presente que tantos más detalles referentes a técnicas enfoque general tendrá el informe, cuanto mayor sea la discrepancia con respecto a las hipótesis y prácticas al uso (11).

La necesidad de la interdisciplineidad, especialmente importante en la investigación farmacéutica, implica plantear con eficacia la división del trabajo, manteniendo abierta la posibilidad de conexión con el resto de las especialidades y con las otras razones del saber clave del movimiento interdisciplinar.

1.3. Significado del término relación

Según definición de María Moliner (12) en su *Diccionario del uso del Español,* relación es la situación que se da entre dos cosas cuando hay alguna circunstancia que las une en la realidad o en la mente.

La Real Academia Española en su Diccionario dice que relación viene del latín *ralatio-onis,* que significa acción o efecto de referir o referirse la primera con la segunda, conexión, correspondencia de una cosa con otra...,

Martín Alonso dice que el uso más frecuente del vocablo ha venido a ser a partir del siglo XVIII, siendo su significado más común el que se refiere a conexión correspondencia y comunicación.

Nosotros consideramos la relación como la situación de correspondencia y comunicación entre personas o cosas unidas en la realidad por una circunstancia, que entre las instituciones a que nos estamos refiriendo es la investigación.

El fundamento de las relaciones entre la universidad y la empresa está apoyado en *el motivo, el objeto* y *el origen.* De las tres, a nuestro entender al que más peso tiene es el origen, que para las dos instituciones es la sociedad.

La necesaria división del trabajo dentro de ella se establece en la búsqueda del bien común en base a la libertad y a la responsabilidad. El objeto de esta relación es el hombre, y el motivo, la búsqueda de su mejora personal.

En resumen, la relación universidad empresa puede definirse como la situación real que se da entre las dos instituciones de manera que favoreciendo su comunicación se aumentará el conocimiento mútuo, a la vez que se impulsan de esta manera su desarrollo, teniendo como fundamento, la búsqueda de la mejora personal de los hombres que las integran, en beneficio de la sociedad en la que tienen su origen (13).

1.4. Responsabilidad social de la universidad

Como dice Alvaro D'Ors (14), aunque otras instituciones tienen la responsabilidad de la transmisión y difusión de conocimientos, la universidad es el lugar normal para investigar la verdad. Por eso en tanto que en los institutos se imparten conocimientos, en la universidad deben vivirse como una propia creación.

Se puede servir el interés general de modo que éste quede perfilado en un objetivo bien concreto (15). En la universidad el interés se hace patente de forma inequívoca. Por eso es esencial su relación con los valores de la iniciativa privada.

Y es que la universidad es el más claro instrumento de renovación y perfección de la vida social desde el punto de vista de los valores humanos.

Así en una consideración material, que no por ello necesariamente materialista, es evidente que de la universidad han de salir los medios y los recursos tecnológicos del futuro, además de los dirigentes de la empresa.

No debe olvidarse, sin embargo, que la universidad debe de conjugar los aspectos materiales de la vida con la defensa de los eternos valores del espíritu. Siguan Soler (16), refiriéndose a la enseñanza universitaria, dice que ha de conseguir conjugar la ambición honesta de progreso individual con el sentido de responsabilidad social, de otro modo se corre el peligro de que al ser la formación predominantemente profesional, ésta se haga asocial.

Es importante no olvidar que toda formación humana es esencialmente una formación moral, un aprendizaje de la propia responsabilidad, que con una sólida formación ética y social nos permitirá desempeñar correctamente el papel que tiene reservado en la sociedad.

López Medel (17), hablando de la responsabilidad social de la universidad como institución, dice: "la responsabilidad como concepto moral, ético o jurídico afecta normalmente a las personas como consecuencia de su libertad".

La reflexión anterior puede aplicarse también por analogía a las instituciones o a los entes que sin tener corporeidad traducen un fenómeno, una idea de empresa, que toma cuerpo y vida en ella misma.

El concepto de responsabilidad como cualidad intrínseca a una institución es más amplio y expresivo porque la universidad es de los entes necesariamente obligados, y no de los favorecidos, sino de los responsables.

Cuando la universidad olvida esta dimensión social y responsable su acción, su pensamiento, su vida y su presencia dejan de ser universitarios, aunque sean más o menos pedagógicos, más o menos útiles, más o menos buenos.

Puede afirmarse, de acuerdo con Fontan (18), que "la naturaleza del fenómeno universitario consiste en la feliz y mantenida conjunción de tres características: la universidad como *comunidad de maestros y escolares;* la universidad implica la teoría y la práctica es decir la *ciencia y la profesión;* la universidad como una *institución social delimitada y aparte que al mismo tiempo está presente en la entraña de la vida colectiva".*

Sin embargo, en gran número de escritos se habla de la universidad como de una especie de isla o ciudad amurallada. Cuando este aislamiento se produce es causa de asfixia y esterilización (19).

La formación universitaria no puede limitarse a la transmisión de conocimientos, sino que además tratará de desarrollar la capacidad de aprender a encontrar soluciones a problemas nuevos, a buscar, a crear.

La universidad forma al universitario por medio de la experiencia progresiva de la responsabilidad real. De esto modo inicia su proceso de adaptación a la vida, antes y no después de su salida de la universidad.

Por esto, la primera responsabilidad que hay que darle al universitario es la de su propia formación; antes de dirigir un grupo o una institución debe aprender a dirigirse a sí mismo.

Los fines de la universidad deben analizarse, encuadrándolos en el contexto de la vida social, porque —como decía Ortega— es ella misma un trozo de vida social, su fin debe ser en consecuencia la capacitación para cumplir debidamente la misión que cada uno tiene en la vida.

De la universidad se espera primariamente que forme profesionales. Al menos éste era el planteamiento tradicional. Sin embargo, la actividad profesional de la universidad hacia fuera se presentaba siempre como secundaria; era una tarea casi vergonzosa a la que la mayoría de las veces se acudía por necesidades prácticas.

Hoy se sabe que la misión profesional de la universidad actual debe ser considerada abiertamente y no con el recelo con el que tradicionalmente se consideró. La manera de superar los inconvenientes de la profesionalización en la universidad no será nunca negando la realidad, sino aceptando y queriendo las cosas en su plenitud, buscando los caminos necesarios para superar los posibles inconvenientes, que necesariamente han de surgir. Quizá en la universidad se ven muchas veces su destino a la creación intelectual, de forma que se considera con reservas todo cuanto supone interferencias por una actividad profesional. Y es que la diferencia entre la creación intelectual y el servicio profesional no es pequeña. La primera es juzgada en función de la verdad. El segundo es función de criterios socialmente operativos, lo que implica en consecuencia que los principios que dominarán en la universidad dentro de este contexto, serán los de eficacia y de calidad.

1.4.1. *Atención a las necesidades sociales*

Sería baldío ponderar en este momento el sentido social de la universidad. Es algo que simplemente está en el ambiente, y es que la universidad da a la sociedad la cultura, la investigación, el proceso técnico y científico, además de los cuadros de gobernantes, de investigadores, de profesionales y de educadores. No es presuntuoso decir que una sociedad será al cabo de los años, lo que su universidad hay sido un cuarto o medio siglo antes.

No está justificada en la actualidad una universidad social con individuos dedicados a la contemplación egoista de la verdad que luego no están dispuestos a compartir con otros.

La universidad cumplirá mejor su misión manteniéndose no desgajada de la sociedad, sino comprometiéndose con ella y sirviéndola. Es el momento de la iniciativa personal y de imaginación.

Es necesario señaler, como dice Gómez-Antón (20), la diferencia entre necesidades y demandas.

Al hablar de *necesidad* nos estamos refiriendo a la carencia de algo. *Demanda* es, por el contrario, una referencia a que determinadas personas están dispuestas a gastar una parte de los medios de que disponen a cambio de ciertos bienes o servicios.

La universidad debe cumplir su función social de acuerdo a sus fines y a las necesidades de la sociedad, cuidando pero no accediendo necesariamente a las demandas de grupos aislados que pretenden que la universidad les satisfaga para su propio beneficio.

Cuando se apela al fin social de la universidad debe considerarse que ésta debe tener una preocupación de escala mundial, sin contraponerlo, por otra parte, con una intuición muy concreta para detectar los problemas más inmediatos y a veces particulares del país en que se encuentra situada (21).

En el momento que estamos viviendo, recortar o restringir esta visión universal de los problemas sería absurdo.

La universidad debe estar al servicio de la sociedad, entendiendo que la sociedad no es ni el estado, ni una clase social dirigente, sino toda la comunidad en el sentido más amplio (22).

Así se puede advertir que las universidades pueden ser contempladas, sobre todo y de forma expresa, como instrumentos para la tansformación social en su más noble sentido. Para muchos es éste su fin esencial.

La universidad puede intervenir en el desarrollo de los países de tres maneras:

— Como *componente,* puesto que la educación en sí misma le lleva al hombre a ser más.

— Como *condicionante,* en cuanto a que la educación crea un clima sin el cual el desarrollo tampoco es posible.
— Como *causa motora,* por cuanto el conocimiento científico induce muy directamente al desarrollo de un país.

1.5. Responsabilidad social de la empresa

La tendencia a exigir de las empresas cada vez mayores responsabilidades en el área de lo social puede ponerlas en situación muy precaria por lo que supone de costos adicionales.

Por esto es muy importante desde el principio aclarar qué se entiende por responsabilidad social de la empresa. Por lo que puede suponer añadir a sus responsabilidades propias otras que no le corresponden.

La empresa moderna es, indiscutiblemente, un producto del progreso tecnológico, siendo éste a la vez la fuerza que la impulsa con más intensidad (23).

Por otra parte, la empresa es la institución que más ha contribuido al crecimiento de la sociedad, a la vez que también le corresponde el haber provocado los más grandes cambios en la vida social, consecuencia del progreso tecnológico.

En todo caso hay que ser muy cuidadoso en comentar la responsabilidad a noticias e informaciones presentadas por personas no especializadas. Y es que el grado de aprobación social con que cuenta una empresa puede llegar a afectarla en su futuro. La sociedad en general espera un papel más activo de la empresa a la hora de resolver sus problemas sociales (24).

1.6. Funciones y objetivos de la empresa

Si se considera la opinión de Friedman (25), la única responsabilidad de la empresa es el logro del mayor beneficio posible para los accionistas.

Nosotros pensamos que además se deben considerar intereses de empleados, clientes y público en general. En todo caso sí parece interesante tener en cuenta que la empresa no es una ideología, sino más bien un instrumento de acción y un recurso para generar riqueza.

Preciso es considerar que pocas posibilidades de éxito tendrá una empresa si su atención no está centrada en el benéfico y la rentabilidad (26). Debe matizarse en todo caso que sobre la idea central de producir bienes y/o servicios y de obtener beneficios, éstos deberán ser consecuencia de un cumplimiento estricto de las leyes de los hombres y de Dios. En esto encontrará las bases de su responsabilidad social.

En la historia se ha escrito de diferentes formas sobre la responsabilidad social de la empresa; así A. de Villenueve en 1853 (27) se refería a ésta diciendo que "era un egoísmo el que la industria se centre en su provecho exclusivo, pues traería tras de sí la ignorancia, la inmoralidad, las dolencias, la imprecisión la miseria y, en fin, la rebelión de los obreros. Todo lo contrario sería sí la industria se hermanaba con la sociedad, la caridad, el bien y tenía sumisión a las leyes civiles y morales".

Pero de hecho las primeras demandas sobre la función social de la empresa las tenemos en los años sesenta, cuando se advierte por todos los medios de comunicación que la empresa debe tener continuamente abiertas sus facultades sensoriales para advertir cualquier cambio sobrevenido a la sociedad, ya que en ella se justifica su creación y su existencia.

Si algo se ha hecho patente en los últimos tiemps es que la relación entre *objetivos económicos* —creación de riqueza— y *objetivos sociales* —satisfacción de necesidades— dista mucho de ser trivial.

Pueden obtenerse beneficios en actividades perjudiciales para la sociedad. Por eso los sociólogos dan a la función de la empresa enfoque diferente a los economistas, diciendo, por ejemplo (28), que sus funciones son prestar un servicio a las personas ayudándolas a satisfacer necesidades de aspecto material. A esto se le puede llamar *eficacia.* Ayudar a las personas a realizar un trabajo adecuado a su capacidades se puede llamar *actividad.* Ayudar a las personas a encontrar sentido a su actividad se puede llamar *unidad.*

El beneficio en la empresa es, pues, condición necesaria pero no suficiente, porque el todo social no se reduce a la dimensión económica ni ésta es una parte aislable del todo.

1.7. Fundamentos de la Responsabilidad social de la empresa

La opinión de que el empresario solamente busca el lucro y las ganancias debe de borrarse de la mente. Por la misma razón podría pensarse que éstos son también los fines que persiguen el médico, el abogado y, en general, cualquier persona que realice un ejercicio libre de su profesión. Y es que frecuentemente nos movemos por sentimientos que muchas veces son insuficientes para asegurar un buen orden social. Pero los sentimientos no pueden suplantar a la razón.

Lo importante son los valores concretos que tienen las personas que producen el proceso de dirección. La importancia del empresario queda siempre patente, pero tiene una significación muy singular en función de la naturaleza del producto; el medicamento, en la empresa farmacéutica.

Se puede hablar, por tanto, de *responsabilidad social del empresario.* Cuando después de definir funciones y objetivos los trata de realizar de la mejor manera posible.

Es, por lo tanto, sumamente importante el sentido de la responsabilidad que tangan los hombres que se encuentran en el vértice de la empresa.

La responsabilidad la entendemos en el sentido que indica Ferrer (29-), como la propia de los actos de un ser libre en virtud de la cual se da cuenta de ellos.

Pero no es conveniente olvidar que la responsabilidad es fruto de la libertad. A nadie puede pedírsele responsabilidades de lo que no decidió libremente.

Como la libertad es individual, la responsabilidad final también lo es. Y este aspecto debe tenerse presente constantemente. La responsabilidad de los actos y de la acción empresarial también es individual esencialmente, o es del individuo o no es de nadie. Con independencia de que además los actos lleven anejos algún tipo de responsabilidad comunitaria que regularán las leyes.

El bien común, al que debe tender la actividad del empresario, es un bien humano, exigido por la naturaleza social del hombre para su propia perfección.

Debe tenerse muy presente que la responsabilidad social de una empresa, más que en las leyes, está registrada en la conciencia de los hombres. Aunque parezca paradógico, una responsabilidad universal con frecuencia elimina la responsabilidad individual.

2. LA INVESTIGACION EN EL MEDICAMENTO

La investigación propiamente dicha sobre el medicamento se produce de forma paralela al desarrollo de la Química Orgánica y de las Técnicas Instrumentales (30, 31).

Los medicamentos pueden ser considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX. Y es que la vida del hombre moderno se encuentra, en mayor o menor medida, relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta la muerte.

La investigación moderna en el medicamento supone estudiar una larga serie de fases, que van desde su diseño hasta los procedimientos de marketing; en un larga investigación, en la que van a estar implicados un gran número de personas de muy diferentes especialidades.

2.1. Coordinación general de un programa de investigación

La coordinación de un programa de investigación en medicamentos reconoce una serie de condicionantes que se deberán tener siempre presentes para el buen éxito (32, 33).

Planificación de la acción

La planificación de la acción a realizar en la investigación del medicamento precisa cubrir una serie de etapas y responder a distintas preguntas.

La planificación debe empezar por la definición de un plan de actuación que considere una serie de problemas que deben de ser evitados.

Terminará en el registro del producto cuando esto sea posible, consecuencia de los resultados habidos en la investigación.

Plan de actuación

1. *Metas.* Se trata de definir con claridad el *porqué* y el *para qué* de una determinada acción investigadora que va a conducir a la preparación de un medicamento. Se trata de definir con claridad, por ejemplo, el porqué y el para qué de proponer un trabajo en antibióticos, o en productos OTC o en Chagas, etc.

No siempre es fácil la contestación a esta pregunta. En todo caso es imprescindible para poder continuar trabajando.

2. *Objetivos.* Se trata de contestar fundamentalmente al *qué* y al *cuándo* de una acción investigadora.

La contestación a estas preguntas supone decidir sobre una actividad que va a ocupar la acción de una parte de la empresa durante un tiempo determinado, y solamente se podrá contestar en función de informaciones multidisciplinares, que van desde el marketing a la información bibliográfica básica.

3. *Estrategias.* En este momento se pretende contestar a preguntas más concretas sobre el desarrollo del proyecto de investigación. En cierta forma se está preparando el trabajo que ya se sabe va a ser iniciado porque ha pasado las primeras decisiones de empresa.

Es necesario contestar a una serie de preguntas que van a permitir concretar la acción. *Dónde* se realizará la investigación, *quién* se va a responsabilizar del trabajo, *cuánto* va a costar el programa que se inicia...

La investigación científica en muchas ocasiones se rodea de una aureola de "libertad", entendida como una acción que no acepta responsabilidad, en base a la incertidumbre de los resultados. La verdadera libertad en la investigación científica reconoce la necesidad de presentar un programa al que ajustar la acción. Este programa considerará también las posibles modificaciones que el desarrollo experimental aconseje. Asumiendo en todo caso la necesidad de la opinión de terceros para autorizar cualquier modificación.

4. *Recursos.* Un programa de investigación, reconoce la necesidad de unos recursos que lo pueden hacer posible. En la investigación del medicamento, por otro lado, estos recursos son normalmente muy importantes, hasta el punto que el desarrollo completo de un producto se hace imposible para la gran parte de las empresas farmacéuticas.

En la definición de los recursos es muy importante concretar qué parte de los mismos corresponden a fondos propios y qué, por lo tanto, se pueden cuantificar —en cantidad y en disponibilidad—, y qué parte de estos recursos son de procedencia ajena y, en consecuencia, quedan sometidos a la decisión de terceros. La necesidad de apoyos de la Administración debe ser considerada de forma importante.

5. *Evaluación.* Toda acción investigadora debe ser evaluada. De la misma forma que lo es cualquier otra actividad humana.

En el caso de la investigación científica universitaria esta evaluación se realiza fundamentalmente por los editores de las revistas a las que se envían los trabajos de investigación resultantes de la investigación realizada. En el caso de la investigación industrial, la evaluación se realiza por los resultados obtenidos en la comercialización o no del producto resultante.

Las dos situaciones tradicionales son simplificaciones de lo que se entiende por evaluación de un proyecto de investigación, que considera fundamentalmente el cumplimiento del programa previsto en los términos en que se acordó antes de comenzarlo, en el momento en que se logró la autorización para comenzar el trabajo. Considera también las desviaciones habidas durante el transcurso de la acción. Por esta razón es tan importante que se hayan cumplido con precisión los apartados anteriores.

6. *Auditoría.* En la investigación científica la palabra auditoría puede parecer absolutamente innecesaria. No lo es, puesto que, como hemos justificado, los fondos con los que se realiza la investigación científica en las universidades viene de la sociedad, ésta, a través de la Administración, apoya las acciones de investigación en el medicamento. Si se considera que el medicamento tiene como destinatario último a la persona parece necesario que todos los esfuerzos realizados en el tema sean auditados para garantizar, por aquel que dio sus fondos, el buen uso de los bienes que se han puesto en juego.

* * *

En y durante la planificación de la acción investigadora se pueden presentar una serie de problemas que es importante evitar para lograr el mejor fin (32).

1. *Compromisos a largo plazo.* En los programas de investigación debe de considerarse con mucho cuidado los términos relativos a los plazos que se establecen. Se trata de lograr períodos de tiempos razonables en los que sea posible realizar la planificación que se ha propuesto en el anterior apartado.

Los compromisos a corto plazo son poco eficaces porque la investigación científica reconoce una inercia en la obtención de resultados, consecuencia de la necesidad de familiarizarse con los métodos productos e instrumental por parte de los investigadores. También con el propio tema de trabajo.

Los compromisos a muy largo plazo tampoco suelen dar buenos resultados. Un plazo de tres años con posibilidad de prórrogas anuales puede considerarse adecuado para el fin que se propone en la investigación del medicamento.

2. *Posibilidad de una ruptura.* No es frecuente que se considere en los proyectos de investigación la posibilidad de una ruptura. Sin embargo, muchos proyectos se liquidan durante su realización. Por razones científicas, por resultados no deseados y por muchas otras razones. Es de gran importancia el tener prevista tal eventualidad, ya que en el proyecto se implican personas, afanes investigadores, compromisos con terceros...

3. *Dificultades de comunicación.* Fundamentalmente hay que referirse a las posibilidades de comunicación con no técnicos.

En un proyecto de investigación participan no solamente los investigadores, que pueden ser multidisciplinares. También participan no técnicos, a los que puede resultar difícil hacer entender consideraciones técnicas sobre la marcha de un proyecto de investigación, que en sus primeras fases al menos reconoce un vocabulario muy especializado.

La planificación de una acción investigadora que tiene como base el medicamento termina al menos en la fase de introducción, con el registro en la Administración.

Con frecuencia se ve esta fase muy lejos del momento del comienzo de la investigación propuesta. La realidad es que si no se tiene en cuenta desde el principio esta circunstancia, se corre el peligro de que alguna parte de la investigación no reúna las condiciones que se espera para su admisión por los organismos que deben autorizar el medicamento. En otros casos puede ser necesario alguna prueba complementaria, imprescindible para el registro, que puede realizarse con facilidad en el transcurso de la investigación científica y con dificultad después.

* * *

Planificada la acción de la investigación, se hace necesario plantear la *realización del programa.*

Fundamentalmente la realización de un programa de investigación sobre el medicamento debe contemplar los siguientes apartados.

1. *Estructura.* La investigación en medicamentos reconoce, entre otras, dos tipos de estructuras:

1a. *Horizontal,* en la que los diferentes investigadores realizan su labor por especialidad, sin intercomunicarse en profundidad con los de otras áreas a donde mandan productos y se devuelven resultados. Simplemente.

1b. *Por áreas terapéuticas,* en donde los equipos se integran por el tema de trabajo, con independencia de su formación o aspecto de la investigación que abordan. En este caso el equipo es responsable de toda la investigación, desde los aspectos de síntesis a los de metabolismo. El diseño estructural y los resultados biológicos son discutidos en común por todos los participantes.

Los dos esquemas admiten matizaciones, su implementación en las empresas depende en cierta forma de la historia y del tamaño de la institución. En la universidad tradicionalmente se ha venido trabajando con una estrategia horizontal, con servicios separados. En los últimos años se está posibilitando la integración de departamentos para ir a la formación de equipos por desarrollo de productos.

2. *Sistemas de comunicación.* Suele resultar difícil establecer los sistemas de comunicación entre los participantes en el proyecto de investigación.

Para resolver este problema es importante la organización del trabajo bajo normas, como las buenas prácticas de laboratorio, que desde el principio establecen no solamente lo que hay que hacer, sino también el movimiento de documentación y productos por los participantes. El desarrollo de los procedimientos *standart* de operación también pueden facilitar mucho las cosas.

La comunicación entre los miembros del equipo debe ser amplia y sincera, sin ninguna limitación. Debe incluir la determinación de líneas de actuación y prioridades. La forma de resolver los problemas. Establecer los criterios con los que se van a tomar las decisiones necesarias durante la investigación.

3. *Dirección.* Cualquier proyecto de investigación debe tener un director reconocido y aceptado por los participantes. Sin una dirección efectiva la realización de un proyecto de investigación se hace imposible.

La misióm fundamental de un director de proyecto, será hacer cumplir lo acordado. Admitiendo que fundamentalmente es realizar una dirección por excepción, debe tenerse en cuenta una serie de circunstancias que pueden producirse.

Tal es, por ejemplo, la influencia de agentes exteriores sobre los planteamientos iniciales, que pueden hacer desviar los objetivos acordados. Especialmente importante es este aspecto de la investigación científica, donde los resultados de la investigación pueden hacer aparecer interesantes observaciones muy motivadoras para investigadores, acostumbrados a trabajar con profundidad y dedicación en las cosas.

Otro grupo de acciones que deberá resolver el director del trabajo corresponde a la necesidad de crear un ambiente investigador de cooperación entre los participantes. Por extensión resolver los problemas que se puedan presentar entre personas.

Los aspectos financieros son también de preocupación muy directa del responsable del proyecto. Se trata de obtener recursos y de distribuirlos adecuadamente entre los grupos que participan en el proyecto.

Finalmente, el director del proyecto deberá estar alerta sobre la responsabilidad de problemas previsibles que se van a detectar en su desarrollo. Se trata de tener en consideración las consecuencias de falta

de investigadores, de recursos materiales... Muy especialmente deberá considerarse en este momento la previsión de rutas alternativas de salida a resultados no deseados en la investigación.

2.2. Motivación de un equipo de investigación

La motivación de un equipo de investigación en medicamentos requiere unas condiciones particulares que les diferencia claramente de aquellas que se usan en otro tipo de tareas (34, 35).

En la investigación sobre medicamentos, la persona es siempre el centro del proyecto. Es importante considerar esta circunstancia si se pretende tener algún resultado en los programas. Hasta tal punto es importante esta premisa, obvia por otro lado, que debe renunciarse a cualquier acción si no se tiene resuelto el factor humano.

Todas las personas se sienten motivadas por la obtención de resultados positivos, consecuencia de su trabajo. En este sentido es importante establecer un sistema que permita medir el éxito en la investigación. Y en la medida de lo posible tener prevista la recompensa.

Cualquier motivación para una acción requiere de una condición básica para hacerlo posible. La comunicación, entendida como fundamento de la acción, que va mucho más allá de la simple toma de conocimiento de resultados, supone la preocupación por conocer también las cosas que afectan a la persona, porque éstas necesariamente acabarán afectando al trabajo que se propone.

La investigación científica reconoce el trabajo programado, de dar cuenta de éxitos y fracasos, de trabajar, en definitiva, de acuerdo con el manual. También debe dejar sitio importante para la iniciativa individual, que debe considerarse, con independencia de que la decisión final sobre la misma, sea aceptada o no.

Los estímulos para la investigación en el medicamento pasan tambiém por el reconocimiento del "cliente", la otra parte, el patrocinador. La investigación en el medicamento, cuando es de cierta entidad, vendrá acompañada de compromisos para empresas o Administración. Puede ser altamente estimulante para los investigadores sentirse involucrados en un proyecto importante que reconoce una asociación con un laboratorio de prestigio o con una acción patrocinada importante.

El proyecto de investigación va a ser realizado por un equipo, con un lider reconocido. La conclusión final a este apartado puede resumirse en que todos los participantes deberán:

— *Interesarse por el proyecto.*
— *Conocer y respetar el programa comprometido.*
— *Hacer lo que se ha decidido hacer previamente.*
— *Trabajar a un buen ritmo.*
— *Llegar al final.*

2.3. Estrategia en el descubrimiento de nuevos fármacos

El hallazgo de nuevos fármacos precisa de una estrategia en los equipos de investigación. La idea de que los medicamentos se descubren por azar nunca fue válida. Hoy mucho menos.

Aunque forzoso es reconocer que en algunos ambientes de la sociedad al descubrimiento del medicamento se le rodea de un ambiente en el que parece que los resultados son simplemente fruto de la casualidad. Nada más incierto.

A título orientativo se pueden definir al menos ocho etapas, grandes fases, que incluyen muchas acciones diferentes, para ir desde el objetivo a la innovación (37).

1. *Definición del objetivo*

Hemos considerado con anterioridad la importancia que tiene la definición del objetivo en la investigación farmacéutica. No es reiterativo volver a insistir en estos momentos, aunque sólo sea por lo frecuente que aparece en centros investigadores un trabajo sin objetivos. A veces lo que pasa en realidad es que se están considerando objetivos que no tienen mucho que ver con los explicitados.

2. *Selección de la molécula líder*

Esta selección, en la actualidad, debe hacerse en base a consideraciones bioquímicas. Los mecanismos biológicos son los que mejor van a orientar el diseño de los nuevos compuestos.

La selección de la sustancia líder deberá incluir aspectos estructurales y acciones biológicas con actividades relativas.

En la definición del líder se omiten algunas veces aspectos básicos, aparentemente triviales, que luego van a resultar definitivos para la viabilida del proyecto. Considérese, por ejemplo, la importancia que se le da a aspectos tan aparentemente simples como puede ser la solubilidad de la molécula.

Sin embargo, una reflexión sobre este tema llevará a concluir que la insolubilidad de un compuesto le puede hacer inviable en determinadas formas farmacéuticas. Las determinaciones biológicas pueden verse igualmente comprometidas por esta circunstancia. Qué decir de aspectos como la absorción, estabilidad...

3. *Formación de un equipo cooperativo interdisciplinar*

La investigación en el medicamento reconoce la cooperación de personas con muy diversas formación. Desde matemáticos a médicos, desde farmacéuticos a biólogos, químicos y veterinarios.

En todo caso, la palabra clave para este apartado es la de cooperativo. Resulta muy difícil llegar a ningún sitio con personas que no están dispuestas a cooperar.

En la investigación sobre el medicamento hay que considerar la posibilidad de trabajos de muy diferentes entidades. Todo trabajo es valioso en sí mismo, pero en algunos casos la investigación toma un sesgo más repetitivo y tedioso, aunque sea imprescindible. Se consideran, por ejemplo, las determinaciones analíticas y los ensayos biológicos iniciales. Sin embargo, cualquier resultado posterior será consecuencia de estos trabajos iniciales.

4. *Aplicación de ensayos biológicos relevantes*

Los ensayos biológicos a que sean sometidos los compuestos preparados deberán ser lo suficientemente significativos como para poder determinar si interesa o no la continuación con su estudio. Si problemático es continuar el trabajo, investigando lo que no merece la pena ser investigado, según lo protocolos iniciales, también es un grave error

dejar de trabajar en un producto importante que no presentó actividad en un ensayo mal diseñado.

El diseño del ensayo tiene especial importancia en estos momentos, si se considera el costo de la experimentación en el mundo de los medicamentos, que no permiten cometer errores en el diseño de las pruebas. Igualmente importante es considerar que la utilización de animales, base fundamental todavía de la experimentación de medicamentos, debe tender al empleo de la mínima cantidad de éstos.

5. *Variaciones cuidadosamente diseñadas*

Las variaciones que se deseen realizar en las estructuras propuestas deben modificarse en razón de una estrategia perfetamente prevista.

Las modificaciones realizadas sobre las moléculas deberán permitir establecer las correspondientes corelaciones estructura química actividad biológica, después de realizar los correspondientes estudios de actividad.

6. *Determinación del significado de los resultados*

Los productos obtenidos en la evaluación biológica de los productos preparados son algo más que un simple número de referencia. En algunas ocasiones un resultado aparentemente poco importante puede encerrar un distinto mecanismo biológico. En otras, un resultado notable puede no tener significado cuando se somete a una evaluación estadística.

7. *Confrontación de los resultados obtenidos con las referencias*

Se trata de obtener un compuesto con una actividad determinada, y para curar la enfermedad, la bondad del compuesto no es opinable, simplemente se remite, en la mayoría de los casos, a resultados.

La referencia a compuestos de actividades conocida será definitivamente importante para la evaluación de la bondad de la experimentación utilizada.

8. *Utilizar modelos refinados para futuras estrategias.*

Los resultados obtenidos inicialmente no tienen por qué llevar al producto más activo. Lo normal es que sea necesario afinar las estructuras iniciales con base en la información obtenida. Esta operación será necesario realizarla en todo momento. Incluso después de que el producto se encuentre en el mercado. Siempre sobre la base de que puede encontrarse un compuesto mejor que el último.

2.4. Panorama histórico de los métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos

El arsenal terapéutico del que actualmente dispone la humanidad se ha desarrollado a partir de un número pequeño de prototipos, que en la *Química de Medicamentos* se reconocen como *cabezas de serie.* En la búsqueda de estos prototipos, así como en sus modificaciones que permiten llegar a compuestos más eficaces y con menos efectos secundarios se encuentran el objetivo de la *Química Farmacéutica.*

Aunque la utilización de compuestos con capacidad de restablecer la salud perdida, modificar la conducta..., se conoce desde la antigüedad, los medicamentos con el sentido y forma en que lo conocemos actualmente son relativamente recientes, productos de este siglo y más concretamente de los últimos cincuenta años.

La historia del descubrimiento de los fármacos se encuentra íntimamente relacinada con el desarrollo de las ciencias experimentales en general y de la química orgánica en particular, al menos hasta los últimos veinte años, en que se produce la explosión de los métodos biológicos. Con el conocimiento de la estructura de los compuestos orgánicos primero los métodos sintéticos y la aparición de las técnicas instrumentales después se produce el gran desarrollo de los medicamentos tal y como se conocen en la actualidad. Finalmente el conocimiento interno de las estructuras biológicas y el rápido manejo de datos está permitiendo mejores y más rápidas aproximaciones a la naturaleza de los receptores.

La utilización de plantas y minerales con fines terapéuticos se conoce desde la antigüedad. Drogas que contienen compuestos activos, como la afedrina, el *ma huang,* fueron utilizados en las civilizaciones chinas hace más de cinco mil años. Plantas que contienen compuestos como

escaridol con propiedades antihelmínticas se utilizaron con diferentes nombres en distintas civilizaciones, tal es, por ejemplo, el té mejicano o el *Chenopodium anthelminticum* de los romanos. Las civilizaciones indoamericanas utilizaron también las plantas en la curación de enfermedades. Así en la "Corteza peruana", Pelletier y Coventou fueron capaces de extraer la quinina en 1823. La utilización por las mismas civilizaciones de las hojas de coca como estimulantes y de los hongos sagrados por los aztecas son ejemplos del uso de drogas en las civilizaciones de la antigüedad (31).

* * *

En la civilización occidental la influencia ejercida por Hipócrates en la utilización de compuestos metálicos y por Galeno (131-200 d.c.), considerando los compuestos de origen vegetal como elementos esenciales en la recuperación de la salud, crean un ambiente para la ciencia. El concepto de pureza de las drogas utilizadas está presente desde el principio y se manifiesta tanto por la preparación de las sales metálicas utilizadas como por la precisión con la que se acude en la clasificación de las plantas. Desde los primeros tiempos en la investigación de medicamentos se tiene clara la relación entre una estructura química pura y una acción biológica.

La medicina árabe tiene un objetivo que intelectualmente es muy interesante. Se trata de encontrar la "piedra filosofal", el "elixir de la vida", un compuesto con capacidad para remediar el mal. Este planteamiento tiene dos consecuencias prácticas: en primer lugar, la utilización de plantas pasa a un segundo lugar sustituida por los metales, siendo el antimonio un elemento fundamental; la segunda consideración está en la posibilidad de intervenir sobre los compuestos utilizados para mejorarlos y adecuarlos a las necesidades. Es la época de los alquimistas, entre los que sobresale Peracelsus (1493-1541), que enfrenta la utilización de sales metálicas a las plantas.

El siglo XVII está marcado por la medicina vegetal. Se ha producido el descubrimiento de América por los españoles y estudiado los especímenes y las innovaciones facilitadas por los exploradores, también se han organizado las primeras expediciones científicas. La droga más representativa de esta nueva era es la corteza del árbol de la quina. La relación entre los efectos biológicos de las plantas y una precisa clasificación botánica (Linnaeus 1707-1778) y el intento de relacionar la acción de la droga con los diferentes órganos y sistemas biológicos (Cullen 1712-1790) va a dominar el pensamiento científico del siglo XVIII.

En el siglo XVIII el descubrimiento más representativo es la digital (Withering 1741-1799) en el tratamiento de la hidropesia, que aún se utiliza en el fallo cardíaco congestivo.

El siglo XX púede entenderse como el comienzo de la era de los medicamentos. Debe valorarse adecuadamente que los primeros hallazgos están relacionados con la anestesia. Oxido nitroso (Davy 1778-1829), éter etílico (Long 1815-1875), cloroformo (Simpson 1811-1870). Por lo que supone una movilización de esfuerzos en la resolución de un problema terapéutico como es el dolor. También es importante en este siglo considerar el comienzo de la utilización de productos orgánicos de síntesis en la terapéutica. Y así son productos de síntesis representativos en este período: antipirina (Knorr 1883), aspirina (Dreser, 1889) y barbital (E. Fischer y Mering 1903).

Se purifican los extractos vegetales y se realizan las primeras aproximaciones estructurales. Y es que, como se indicó anteriormente, la introducción de nuevos productos en terapéutica iba a ir pareja al desarrollo de la Química Orgánica. El aislamiento de la morfina (Sertüner 1806), de la atropina (Mein, Geiger y Hesse 1833) y de la quinina (Pelletier y Dumas 1823) son ejemplos del inicio de un nuevo planteamiento en la investigación de las drogas de origen vegetal.

A finales del siglo XIX aparece la obra de una de las grandes figuras de la química farmacéutica: Paul Elirlich (1854-1915), que puede considerarse como el fundador de la quimioterapia. Su planteamiento intelectual, que tan enorme beneficio ha supuesto para el estudio de los medicamentos, se asienta posiblemente en el ambiente investigador de la gran química centroeuropea. Los planteamientos de este gran investigador son válidos en la actualidad, con las modificaciones propias del progreso científico. Así, al reconocer que las reacciones químicas que van a tener lugar en las células son decisivas para determinar las relaciones entre estructura química y actividad biológica, llevó a plantear el concepto de receptor. Una de las piedras angulares del pensamiento científico para el desarrollo de medicamentos.

A partir de este momento puede considerarse el comienzo de la revolución terapéutica de la que resulta muy difícil destacar resultados, innovaciones y avances intelectuales. Si el siglo XIX se inició con la síntesis de aspirina (Dreser 1899), la síntesis de la adrenalina (Stol y Dakin 1904), del salvarsan para el tratamiento de la sífilis (Ehrlich 1910), las primeras síntesis de sulfanilamida (Gelmo 1908), que necesi-

taría de algunos años para demostrar su actividad bacteriostática (prontosil; Mietzsch, Kerer, Domagk 1934); la introducción de fenobarbital en epilepsia (Fischerf y von Mering 1912), la consideración de la heparina como anticoagulante natural (McLean y Howell 1916), la determinación de la función de acetilcolina como mediador en la transmisión nerviosa (Loewi 1921), el aislamiento de la insulina para el tratamiento de la diabetes (Banting y Best 1921), la introducción de los alquilbarbitúricos como hipnóticos (Shonle y Dox 1923), el aislamiento de vitaminas y productos de metabolismo secundario con actividad biológica (Vitamina C; Szent-Györgye, Zilva 1927, hormonas esteroideas, Butenandt, Marian, Doisy 1928 Vitamina D_2 y D_3, Windaus, Rosenheim, Reerink 1920-1931), que en los años siguientes se sintetizaron; el descubrimiento de los primeros antiestamínicos (Bovet y Staub 1937), los primeros péptidos con actividad antibiótica (Waksman y Dubos 1939), la demostración de la actividad bactericida de la penicilina y su manufactura (Florey y Chain, 1940), que abrió la era de los antibióticos, son ejemplos del desarrollo de la *Química Farmacéutica* en la primera mitad del siglo XX.

En los años siguientes la introducción masiva de compuestos de síntesis, la utilización del tratamiento de datos en el diseño de medicamentos y en el establecimiento de relaciones cuantitativas entre estructura química y actividad biológica y, por último, el estudio de compuestos obtenidos por manipulaciones biotecnológicas están dominando la investigación en este campo.

Es en este período, por tanto, cuando se introducen un gran número de medicamentos. La investigación experimental que los soporta es escasa, al menos desde nuestra óptica y posibilidades actuales. Por otra parte, las áreas terapéuticas que interesan en esta primera mitad del siglo son pocas.

2.5. Búsqueda de nuevos medicamentos

Establecida una breve historia de la investigación sobre el medicamento, puede ser interesante plantear una aproximación a una de las áreas más interesantes en su investigación: La búsqueda de nuevas estructuras activas (38). Las aproximaciones que en este punto pueden plantearse sirven de referencia a otras especialidades, como la *Farmacocinética*, la *Farmacodinamia*...

C. Hansch, uno de los investigadores más importantes en diseño de medicamento —utilizando relaciones estructura química-actividad biológica—, en la reunión IUPAC-IPHAR sobre el tema empleaba el siguiente símil, aplicado al diseño de medicamentos: "Es como intentar conocer una ciudad sin haber estado nunca antes en ella. Se puede disponer de información sobre su clima, su historia, sus habitantes..., pero cualquier descripción exacta no será posible sin haber estado allí. Y aun después de haber estado se pueden dar versiones diferentes de una misma realidad, dependiendo de las diferentes variables en que se realizó la visita".

Describir lo que le puede pasar a un medicamento desde su adminitración hasta su salida del organismo será siempre una aproximación. Sin conocer exactamente estas interacciones, solamente se medirán sus efectos y no será posible la definición de la llave adecuada que interaccione con el mecanismo deseado.

Establecida la dificultad de diseñar lo que Ehrlich en 1909 denominaba "bala mágica", la cuestión previa que puede plantearse es la oportunidad y la necesidad de investigación en nuevos medicamentos (39).

La consideración del número de enfermedades que carecen de terapia adecuada. La aparición de otras nuevas para las que la terapia medicamentosa es claramente insatisfactoria, tales como las virales, SNC, cáncer... Las demandas sociales referentes a la seguridad de los medicamentos, tratando de esta manera de reducir riesgos asociados al consumo. Son algunos ejemplos que justifican el esfuerzo en el descubrimiento de nuevos productos.

* * *

En la actualidad, como en el siglo pasado, el descubrimiento de una estructura nueva es consecuencia de la observación inteligente y del azar. Si bien es necesario advertir inmediatamente que el azar en este caso tiene una clara relación con la preparación del investigador.

En los últimos años se ha desarrollado una sistemática en la búsqueda de los nuevos cabezas de serie, que, a la larga, siempre dará mejor resultado que el puro azar.

Una forma tradicional de búsqueda de un nuevo cabeza de serie es la *síntesis orgánica.*

Durante los trabajos de síntesis se preparan un elevado número de estructuras que en algunos casos incluso se corresponden con sistemas inéditos no descritos antes en la bibliografía. Cuando es posible puede resultar de interés someter a estos nuevos compuestos a un ensayo biológico ciego, con el fin de poder detectar en las nuevas estructuras algún tipo de actividades biológicas.

La aplicación del método anterior al descubrimiento del nuevo cabeza de serie sólo será posible si se realiza con un cierto grado de dirección por lo que respecta a la actividad biológica deseada.

Tal es la forma de trabajo de los llamados "cazadores de estructuras", que responden a empresas que poseen métodos fiables y sencillos de evaluación biológica de compuestos en una actividad determinada. El método de trabajo de estas empresas consiste fundamentalmente en la localización de centros de investigación con una actividad interesante en la síntesis orgánica, a los que se les oferta la posibilidad de ensayarles los nuevos compuestos preparados en una área determinada de la biología. Solamente cuando aparece un producto activo de interés para la empresa promotora se formalizan los correspondientes contratos de desarrollo, ya sobre los productos que han demostrado actividad.

Este tipo de actividad investigadora necesita de empresas con grandes posibilidades de coger riesgos en investigación.

Un ejemplo clásico de cómo la síntesis por la síntesis puede llevar al descubrimiento de productos activos fue la introducción de las piridazonas en la terapia cardíaca. En esta ocasión la empresa farmacéutica BASF estaba interesada en el estudio de las posibilidades de síntesis en el proceso de Reppe con aceltilenos.

En concreto se trató de la utilización de 2-butino-1,4-diol en su reacción fosgeno primero y luego con hidractinas. El estudio biológico de los 18 compuestos sintetizados llevó a encontrar un efecto antihipertensivo en estas estructuras.

El método de trabajo en esta ocasión fue estudiar una síntesis nueva, considerando sus posibilidades y sus limitaciones. Sin olvidar el estudio biológico con carácter amplio de todos los compuestos.

Otro ejemplo reciente ha sido la introducción en terapéutica de los compuestos mesoiónicos.

Estos compuestos, que, por otra parte, presentan algún problema sintético y serios problemas en su asignación estructural, captaron en la pasada década el interés de los químicos orgánicos y también de los farmacólogos, que vieron en las referidas estructuras nuevas e interesantes posibilidades.

En la actualidad compuestos como la morsidomina se encuentran en vías de ser introducidos en la terapia.

* * *

Otro ejemplo interesante de cómo se puede utilizar esa metódica puede ser el trabajo de Sternbach, que condujo a la síntesis de diazepinas (40).

La historia del descubrimiento de las benzodiazepinas es todo un tratado de Química Farmacéutica, en donde se encuentran prácticamente todos los problemas y obstáculos que es necesario sortear para la obtención de un producto de interés en medicina. Por su ejemplaridad vamos a tratar este descubrimiento con una cierta extensión, en el buen entendimiento, que no deseamos hacer, dada la naturaleza de este trabajo, un estudio de Química Farmacéutica en sus más clásico sentido.

Se trataba de estudiar un tipo de estructuras relativamente nuevas por aquella época, las 3,1,4-benzoxadiazepinas.

Durante el trabajo de síntesis se descubrió la formación de 3-óxidos de quinozalina, en lugar de las esperadas benzoxadiazepinas.

Cuando se prepararon series relacionadas con la estructura base, en un intento de encontrar relaciones estructura química y actividad biológica, se detectó la formación de un nuevo sistema, que más tarde se identificó que correspondía a un ciclo de benzodiazepina. La formación del nuevo heterociclo es consecuencia de una transposición imprevista.

La evaluación biológica del nuevo sistema llevaría más adelante al descubrimiento del Librium.

Se había encontrado un nuevo heterociclo, que correspondería a uno de los cabezas de serie más importantes de los últimos tiempos. El trabajo había comenzado en 1950 buscando nuevos tranquilizantes.

Cuando Stenbach justifica su investigación, indica que disponía de dos posibilidades: la modificación de los compuestos existentes o la investigación de un nuevo tipo de tanquilizantes.

El descubridor de las benzodiazepinas consideró más atractiva esta segunda posibilidad, y elegió compuestos que deberían reuinir las siguientes características:

1. Corresponder a estructuras relativamente poco exploradas.
2. Ser relativamente accesibles.
3. Presentar la posibilidad de realizar en ellas gran cantidad de variaciones y transformaciones.
4. Presentar algún problema químico interesante.
5. Tener un cierto "look" de estructuras activas.

El trabajo de Sternbach se inició en estructuras con las cuales tenía cierta experiencia las benzoheptoxacinas (41). El profesor Sternabach había trabajado en estos compuestos en la Universidad de Cracovia durante su tesis doctoral.

Con este ejemplo de un acontecimiento tan importante como el descubrimiento de las benzodiazepinas queda establecida la importancia del trabajo de doctorado en las universidades en conexión con la aplicación en los laboratorios farmacéuticos.

En aquella época el ambiente científico parecía estar muy influenciado por el estudio de los agentes con actividad como colorantes, pero nada hacia presagiar en estas estructuras un posible interés biológico.

Los trabajos de Sternbach se apoyaron en compuestos obtenidos en 1891 por Auwers y von Mayenburg (42) en el tratamiento de oximas derivadas de amino o acetaminoacetofenona con la llamada mezcla de Beckman. La estructura de los compuestos obtenidos fue "definitivamente" establecida en 1924 (43).

Cuando Sternbach, continuando sus trabajos de doctorado, se propuso trabajar en un laboratorio farmacéutico, partiendo de aminocetonas accesibles comercialmente, sustituidas en el anillo de benceno, con el fin de esplorar las posibilidades de la serie y grupos amino en cadena lateral unida al anillo de oxaheptadiazina, se encontró que los productos que obtenían no eran los esperados, sino más bien estructuras relativas a 3-óxidos de quinozalinas (44), según hemos comentado con anterioridad.

Aparece en este momento una cuestión que permanentemente va a ser tenida en cuenta en la investigación en general y en la farmacéutica en particular.

¿Cuando puede considerarse como definitiva la adquisición de un conocimiento? La contestación es fácil si se tiene en cuanta que las ciencias experimentales son simplemente aproximaciones a una realidad que no está esperando para explicarla, pero que nunca podermos poseer. En el largo camino que cabe esperar para el conocimiento y la comprensión de las cosas, simplemente, se están dando los primeros pasos.

En el fondo, aunque paradójicamente parezca lo contrario, nuestra situación para la comprensión del universo, situado el objetivo en el fin último, está prácticamente a la misma distancia que desde el comienzo de la humanidad.

El trabajo de investigación de Sternbach se interrumpió en 1955, al no encontrar actividad bilógica en los compuestos preparados.

Cuando en 1957 se toma la decisión de destruir los compuestos sintetizados, con el fin de realizar una limpieza completa del laboratorio y dejar paso también en el espacio físico a los nuevos temas, se encontraron los restos de una reacción de una quinozalina con metilamna.

Antes de tirar el compuesto, unos pocos miligramos, se envió para su estudio biológico al departamento de farmacología. Sin demasiado entusiasmo en razón de los resultados que se habían obtenido con anterioridad para el resto de la serie.

En esta ocasión las noticias fueron my distintas, ya que el responsable de los ensayos biológicos, el doctor L. Randall, encontró unas extraordinarias e inusuales propiedades en los estudios como tranquilizantes y sedativos. Las pruebas demostraron una magnifica relajación muscular y sedación en los animales estudiados... La ausencia de propiedades hipnóticas aparecía como otra propiedad interantísima de estos nuevos compuestos. El producto, que además tenía una toxicidad muy baja, se demostraba como un medicamento potencial del máximo interés (45).

Nuevamente parece necesario hacer algún comentario sobre lo anteriormente relatado. La casualidad parece haber jugado un papel decisivo

en el descubrimiento de un medicamento, como en tantos otros ejemplos.

Sin embargo, una lectura y reflexión atenta de lo que se ha expuesto, nos dirá inmediatamente que la casualidad, que había actuado indudablemente, solamente resultó productiva, porque sobre el problema se encotraban investigadores de valía, conocedores de su oficio. A la vez que equipos preparados coordinados y dispuestos para sacar adelante el problema.

El descubrimiento de las benzodiazepinas no habría sido posible sin un trabajo multidisciplinar. Y es que esta es otra de las características de un trabajo experimental, como antes se ha comentado, en ciencias farmacéuticas y en concreto en el descubrimiento del medicamento.

Pero la historia del descubrimiento de las benzodiacepinas tiene todavía muchos otros aconteceres que es necesario comentar.

Cuando los químicos dirigidos por el doctor Randall estudiaron la estructura del compuesto de tan singulares características biológicas se encontraron con una nueva sorpresa, y era que la molécula no parecía responder a lo esperado en la espectroscopia Ir y UV que se utilizaba en la época para la identificación de productos.

Estudios de análisis químico, fundamentalmente los correspondientes a la degradación de la molécula, llevaron a la conclusión de que se encontraban ante un sistema heterocíclico nuevo.

Por los datos obtenidos se concluyó que se estaba frente a una 1,4-benzodiazepina. El siguiente esfuerzo fue dirigido hacia el estudio del mecanismo de la reacción por el que se había producido el nuevo compuesto. Esta investigación se consideró imprescindible para iniciar la preparación de una larga serie de compuestos derivados de la nueva estructura de tan apasionantes propiedades.

Nuevamente lo inesperado iba a tener un importante papel en el descubrimiento del medicamento. El azar había vuelto a tener su importancia en el descubrimiento de las benzodiazepinas. Lo importante es que, como científicos profundos, los científicos de la Roche, que era la empresa para la que estaba trabajando el doctor Sternbach, reconocieron la necesidad de explicar y profundizar en los mecanismos por los que se habían producido finalmente los compuestos inesperados.

Parece necesaria una reflexión nuevamente sobre el carácter básico o aplicado de la investigación científica.

En los acontecimientos anteriormente relatados aparece un resultado aplicado que hace imprescindible la investigación básica para poder continuar el trabajo de investigación. En este caso la preparación de nuevas series de derivados conducentes a una optimización de la actividad.

Y es que finalmente el dualismo clásico de investigación pura, investigación aplicada, aplicando criterios de bondad para uno u otro tipo, consideramos que se encuentra completamente superado en la actualidad. Hoy debe hablarse de buena o mala investigación, de actividad que cumple un fin social o no, y esto con independencia de la clasificación clásica de aplicada o pura.

Consecuencia de la novedad e interés de los productos preparados se presentó una patente en el mes de mayo de 1958 (46).

En dicha patente se solicitaba la propiedad de compuestos relacionados con la estructura de 2-amino-1,4-benzodiazepin 4-oxidos con diversos sustituyentes en los anillos de benceno y fenilo. La patente se concedió en 1959 sin mayor dificultad.

La profundización en los estudios biológicos y la facilidad con que pudieron ser realizados los estudios en fase I, como anxiolíticos de los nuevos compuestos, llevó a presentar al mercado el Librium, 4-óxido de 7-cloro-2-(metilamino) 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.

Se debe considerar que el período de tiempo transcurrido desde el primer estudio biológico a su introducción en el mercado farmacéutico fue solamente de dos años y medio. Tiempo extraordinariamente corto para lo que era usual en la época.

Probablemente este tiempo sería imposible para un registro en la actualidad, en donde la espera entre la presentación y la aprobación se puede multiplicar por cinco, respecto al que acabamose de indicar. Excepción, acaso, podría producirse en compuestos de máximo interés por el área terapéutica que considera, como es el caso del SIDA, en que un producto de buen perfil terapéutico tendría un rápido registro.

Como el mismo doctor Sternbach reconoce, el tiempo récord de registro también fue posible gracias al entusiasmo y dedicación de todo el equipo de investigadores que participaron en el proyecto. También fueron importante, para este fin, los buenos resultados obtenidos en clínica y la "favorable actitud de la FDA".

Necesario es subrayar ahora la importancia de los gobiernos en las facilidades para el registro de un producto. La trascendencia económica de la decisión, que implica la autorización para el consumo de un medicamento, no necesita comentarios. La importancia para obtener un retorno de capital invertido en la investigación depende en gran manera de la prontitud de una autorización. Que razonablemente se concederá, una vez obtenidos los datos de investigación pertinentes, en razón del grado del desarrollo de la ciencia en cada momento.

No menos importante es considerar que los resultados finales de la investigación, el medicamento al fin, queda protegido mediante la correspondiente patente de invención. Esta patente tiene validez por un número de años, limitados en el tiempo, de manera que las empresas tienen el deseo razonable de acortar en lo posible el tiempo que queda comprendido entre la patente y la puesta en el mercado del medicamento.

Con el descubrimiento del producto y la determinación de su actividad biológica no se termina la investigación, que en realidad en los productos farmacéuticos va a durar lo que dura el producto en el mercado.

Aspectos como estabilidad, solubilidad..., son del máximo interés para que el compuesto pueda ser finalmente utilizados por el enfermo.

En el caso concreto del Librium, cuando se decidió preparar una forma de jarabe con el mismo se encontró con que el producto era *amargo, insoluble* e *higroscópico*. En principio tres características que hacen temblar a los químicos farmacéuticos cuando se presenta alguna de ellas en los productos que preparan.

En el caso que nos ocupa, como, por otra parte, es habitual en el trabajo de modificación molecular de moléculas activas, el compuesto se sometió a un programa de farmacomodulación. Los resultados del programa fueron el poder determinar qué parte de la molécula era responsable del sabor amargo y, lo que es más importante, sacar con-

clusiones respecto a la parte esencial de la misma para la actividad que se está estudiando.

Se encontró que el sustituyente en posición 2 era el responsable del mal sabor del compuesto (47). A la vez, en estos estudios se encontró que el N-óxido, que se consideraba imprescindible para la actividad que se buscaba, no tenía en realidad mayor importancia; más bien, por el contrario, su supresión suponía un aumento en la actividad final del compuesto. Por aquellos momentos se determinó que en realidad la única parte esencial de la molécula para la actividad que se estaba midiendo era el sistema de 1,4-benzodiazepina con un átomo de cloro en la posición siete y un fenilo en la posición dos.

Nuevamente las hipótesis iniciales se presentaban inexactas, y el equipo de investigadores debía de ir ajustando sus planteamientos de trabajo a los resultados experimentales que se iban obteniendo en los laboratorios.

No es de extrañar que a partir de este momento se plantease un amplio programa de investigación conducente a determinar la parte de esta molécula, que en realidad aparecía como resposable, de la actividad que se estaba estudiando.

Resultado del trabajo anterior fue la preparación del 3-hidroxi derivado (Oxazepan), que fue descubierto por los investigadores de Wyeth, presentándose la patente en 1965 y registrándose con el nombre de Serax.

Por su parte, el equipo de Sternbach, llegó al 7-cloro 1,3-dihidro 1-metil 5-fenil-2H- 1,4-benzodiazepin 2-ona (Valium) significativamente más potente que el clorodiacepoxido inicial.

Con la obtención del Valium se inició un trabajo biológico conducente a la determinación de las actividades que podían ser valor en el nuevo compuesto.

La aproximación anterior plantea un trabajo de investigación que en su metodología es bastante coincidente con otros casos.

Se trata de desarrollar las siguientes fase:

1. Descubrimiento del producto activo, cabeza de serie.
2. Estudios de farmacomodulación conducentes a la determinación

de la parte esencial de la molécula para la actividad que se esta midiendo.

3. Entre los productos obtenidos por farmacomodulación determinar aquellos que superan al modelo.
4. Búsqueda de nuevos compuestos activos que mejoren el interés del compuesto inicial no solamente por presentar una mejor actividad, con menor toxicidad, sino también porque el producto final presenta una actividad complementaria, que no se encontraba en el compuesto inicial.

Resulta interesante considerar que para el registro del diazepan fue necesario un tiempo dos veces superior al que fue necesario para el registro de la primera benzodiazepina. La originalidad en la obtención del cabeza de serie había tenido su recompensa.

Cuando Sternbach comprueba el éxito de este segundo compuesto inicia la expansión del programa sintético, a la vez que se produce un notable crecimiento de los grupos de química y de biología.

¿Solamente el interés clínico hizo posible el crecimiento de los departamentos investigadores? Se puede afirmar que no. Pese al interés terapéutico de los últimos hallazgos, el crecimiento solamente fue posible como consecuencia del rendimiento económico obtenido en la venta de los preparados.

Nuevamente aparece un motivo de reflexión. ¿Es posible la investigación en el medicamento sin un rendimiento económico de los resultados? Es esta cuestión difícil de contestar, pues aunque el medicamento es un bien social, no es menos cierto que no es posible la puesta en el mercado de los mismos si las empresas no obtienen beneficios que permitan una justa recompensa a los esfuerzos del trabajo y capitales invertidos.

No es esta cuestión menor, y debe tenerse muy en cuenta cuando se plantea un trabajo de investigación bien sea en la empresa, bien en los departamentos universitarios que se unen a la empresa farmacéutica en la aventura del descubrimiento de un nuevo compuesto con actividad biológica, capaz de hacer recuperar la salud perdida,

En pocos años la investigación en benzodiazepinas creció de forma impresionante, primero para determinar la parte activa de la molécula y después para modificarla (48). No es nuestro objetivo realizar aquí

ningún comentario sobre los sustituyentes y estructura esencial para la actividad planteada. Sirva simplemente dejar clara la evidencia del esfuerzo investigador desarrollado en este campo con el comentario del propio doctor Sternbach, con ocasión de la recogida de su premio en Medicinal Chemistry en el 16th Medicinal Chemistry Symposium en Kalamazoo, Michigan, junio de 1978, "se han presentado sobre el tema 1600 patentes y 12.000 publicaciones".

De entonces a ahora se ha continuado investigando de forma muy activa sobre las 1,4-benzodiazepinas. El número de publicaciones se ha multiplicado. También las posibilidades de aplicación de los nuevos derivados.

La historia que hemos comentado no terminará mientras cuntinúe siendo la benzodiazepina un producto de prescripción por los médicos.

* * *

En otros casos la historia no tiene la misma facilidad para llevar a cabo la innovación, que es el objetivo final. Tal puede ser el caso de las cefalosporinas.

En esta ocasión la investigación empieza en 1945 con el descubrimiento en Italia por el doctor Brotzu de una cepa de *Cephalosporium acremonium,* que contenía diversos antibióticos.

Los organismos fueron enviados a Sir William Dunn en la escuela de Patología de Oxford, en donde el grupo de Abraham aisló trés tipos de antibióticos de estructura diferentes; uno de ellos correspondía al heterociclo de la penicilina (Penicilina N), con diferencias en los sustituyentes en posición 6, los otros correspondían a las cefalosporinas C y a las cefalosporinas P1-P5. De todo el grupo, el más interesante correspondía a la cefalosporina C, que presentaba un amplio expectro de actividad.

Los trabajos se continuaron después entre 1948 y 1953 en la Universidad de Oxford, en Inglaterra. De 1953 a 1959 la investigación pasa a la empresa farmacéutica y se realiza un trabajo de investigación conjunto entre Oxford y Gláxo.

De 1959 a 1964 aparecen los trabajos correspondientes a desarrollar en Japón por la firma Fujisawa y en USA por los laboratorios Eli Lilly.

La primera cefalosporina que se introdujo en el mercado internacional lo fue en 1964. La primera formulación oral en 1969.

Fueron necesarios veinticinco años de investigación para poder disponer de la primera cefalosporina oral. Poner en consideración en estos momentos la importancia de un buen sistema sobre patentes que contemple la dilación en el tiempo entre el descubrimiento y la puesta en los mercados es innecesario.

* * *

Muchos otros ejemplos podrían plantearse en el desarrollo de los nuevos medicamentos. El reconocimiento internacional más importante es el que se ha producido como consecuencia de la concesión del premio Nóbel de Química a Sir James W. Black en 1989.

Al doctor Black se le concedió tan alta distinción por sus trabajos en compuestos de dos áreas terapéuticas bien diferentes. Los antagonistas a los β-receptores de adrenalina y los antagonistas a los receptores H- de histamina. Trabajos que realizó para dos empresas diferentes: ICI en el primer caso y SK&F en el segundo.

Quizá el testimonio más directo de las circunstancias que hicieron posible el descubrimiento se encuentren en el discurso del propio doctor Black con ocasión de su reccepción del Premio Nóbel en Estocolmo (50). En ambos casos el trabajo se plantea como consecuencia de la toma en consideración de elementos clínicos, terapéuticos, fisiológicos y farmacológicos.

En la concreción del trabajo aparecen nuevamente las bases para el descubrimiento:

1. *La idea,* que suele ser individual. Si bien apoyada en experiencias y reflexiones de la comunidad científica, además de las propias. Basada en la observación.
2. *El planteamiento de la acción,* que se realiza en base a conocimientos mecanísticos.
3. *La aceptación del plan por parte del promotor.*
4. *Formación de un equipo mutidisciplinar.*

El plan del doctor Black suponía "encontrar un antagonista de los receptores β, del que se espera sea capaz de reducir el ritmo cardiaco,

tanto en en situaciones de reposo como de ejercicio. En la esperanza de que este compuesto sea capaz de reducir la susceptivilidad de los pacientes de angina de pecho".

Cuando en 1964 plantea a SK&F su nueva idea, lo hace en los mismos términos que con anterioridad a ICI. En este caso se trata de "encontrar un nuevo tipo de compuestos con selectividad por los receptores β de histamina".

El primer planteamiento llevó al *propanolol,* el segundo a la *cimetidina.* En razón de la importancia de los dos productos indicados puede considerarse que en pocas ocasiones se ha dado un Premio Nóbel con mayor justicia.

* * *

Otra vía para la obtención de nuevos cabezas de serie ha sido tradicionalmente, y continúa siéndolo en la actualidad, los modelos encontrados en los *productos naturales.*

Se trata de establecer la estructura química del compuesto responsable de una acción biloógica, hallada en lo que se conoce tradicionalmente como medicina popular.

Nuevamente la observación atenta del investigador preparado va a tener un papel fundamental en el descubrimiento de la mueva estructura.

Pero los productos naturales han despertado el interés de los investigadores no sólo por el efecto biológico encontrado, sino también porque en éstos se encuentran estructuras nuevas, que tanto por su complejidad como por su variedad superan ampliamente las posibilidades de imaginación de los químicos médicos, comprometiendo en muchos casos las posibilidades técnicas de los laboratorios de síntesis.

Determinada finalmente la estructura, es muy frecuente el estudio de actividades biológicas en el nuevo compuesto.

2.5.1. *Descubrimiento de una cabeza de serie en plantas*

De entre los productos de metabolismo primario y secundario, los alcaloides han sido los compuestos que han proporcionado un número más importante de cabezas de serie (31, 51).

1. *Alcaloides*

Alcaloides del OPIO. La morfina se aisló por Sertürner en forma pura en 1805. En 1832 Robiquet aísla codeína. Su estructura correcta fue determinada por Gulland y Robinson en 1923. La papaverina se aisló en 1848 (George Merck). Se obtuvo a partir de las aguas madres que quedan después de la extracción de morfina a partir del opio. Fueron necesarios sesenta y nueve años (1848-1918) para descubrir sus propiedades espasmolíticas en músculo liso. A partir de su síntesis por Mannich en 1927 se prepararon un gran número de derivados en un intento de encontrar nuevos compuestos sin los efectos secundarios del opio. El verapamilo, un agente antianginoso, es uno de los compuestos que resultaron de aquella investigación y puede considerarse un análogo en cadena abierta de la papaverina.

Alcoloides de la CINCONA. Emetina, aislada de las raíces de ipecacuanha *(Cephaelis ipecacuanha)* por Pelletier y Megendie en 1817; estricnina *(Strychnos nux vomica),* por Pelletier y Caventou; cafeína de las semillas del café aislada por Runge en 1819, y quinina, de la corteza de la quina, son ejemplos importantes de este grupo de compuestos.

Especialmente importante ha sido el esfuerzo desarrollado en el diseño de análogos de la quinina que mantengan la actividad antimalárica, fruto del cual ha sido la introducción de nuevos compuestos, como cloroquina o primaquina. Pensando que la estructura base responde a un sistema de tetrahidroquinoleina, Koenings y Fischer prepararon análogos simplificados, como Kairdina A, que se introdujo como antipirético. Su toxicidad llevó a Knorr en 1884 a preparar análogos que en realidad tenían una estructura muy diferente de la esperada, pues responderá a N-fenilpirazoles.

El primero de estos compuestos fue la fenazona, que llevó más adelante a la amidopirina, tres veces más activa, utilizando como antipiretivo analgésico y antireumático y retirado del mercado en 1930 por producción de agranulocitosis. La investigación en nuevos derivados llevará más adelante a la fenilbutazona, que se introdujo en 1952.

Alcaloides de las solanoceas. La atropina, aislada en 1831 por Mein de las estructuras de Belladona, llevó a Ledenburg a la preparación sintetizada en 1880, que aparece como alternativa en la oftalmología, consecuencia de su más corta duración de acción.

Con el mismo planteamiento a partir de la cocaína, *(Erythroxylon cocas)* ensayado como analgésico local por Niemann en 1860, se prepara la eucaína menos irritante.

El estudiio de la actividad de fragmentos condujo a la preparación de ésteres aromáticos que llevaron al descubrimiento de la procaina que puede considerarse como el primer sustituto de cocaína con mejores propiedades anestésicas locales.

Del Ergot *(Calviceps purpurea)* se va a aislar ergotoxina por Barger y Carr en 1905 y más adelante se separarían otros alcaloides, como ergometrina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), que se preparó en 1943, siendo reconocido como un potente halucinógeno por Hofmann. El descubrimiento de la actividad de este último compuesto se produjo de forma accidental por la ingesta inadvertida de trazas de la amida en la manipulación de laboratorio.

La actividad psicotrópica del LSD ha estimulado en los últimos años la preparación de un elevado número de derivados de esta molécula.

Curare. La tubocurarina, obtenida por King en 1935, que llevó a estudiar, por un lado, los éteres fenólicos, como la gallamina por Bovet en 1945. Este compuesto presentó una gran actividad, produciendo una rápida pérdida de sentido y una breve duración de acción. En la modulación de las estructuras derivadas de la tubocarina se descubrió el decametonio, un potente agente bloqueante neuromuscular.

Efedra. Efedrina, aislada por Nagai *(Ephedra vulgaris)* en 1897, presenta una potente actividad simpaticomimética. Su dificultad de extracción llevó al estudio de la anfetamina, un compuesto originalmente sintetizado en 1887. La anfetamina y sus análogos ha demostrado una gran eficacia como potentes estimulantes centrales y supresores del apetito.

Rauwolfia. Se encontraron propiedades hipotensoras y sedativas en los extractos de Rauwolfia serpertina que llevaron más adelante al aislamiento de la reserpina.

La reserpina ha sido modelo para la preparación de un elevado número de compuestos con actividades anthipertensivas.

2. Glicosidos

No han sido frecuentes los glicosidos como modelos para la búsqueda de cabezas de serie. Sí han estimulado, sin embargo, los estudios de biogénesis y metabolismo, de transporte y de solubridad.

La digoxina de Digitalis Lanata es un glicosido cardíaco de amplio uso, hoy desplazado por los cardiotónicos de la nueva generación. Puede presentarse como prototipo del tipo de compuestos que se considera en este apartado.

3. Otros.

Puede considerarse una gran variedad de compuestos de muy difícil clasificación.

Como uno de los ejemplos más representativos, que ha supuesto la preparación de centenares de derivados y representa a un producto líder en terapéutica, puede considerarse la salicilina.

La salicilina se aisló de la corteza del sauce *(Spirea Ulmaria)* por Leroux en 1829. Solamente en 1874 Maclagan le encontró aplicación terapéutica, introduciéndolo para el tratamiento de la fiebre reumática después de demostrar que un metabolito suyo, el ácido salicílico, tenía enorme eficacia en el tratamiento del reumatismo, a la vez que se reconocía sus propiedades antipiréticas. De sus derivados, el más importante fue la aspirina, resultado de su acilación, introducido en 1898 por Hoffmann.

2.5.2. *Descubrimiento de una cabeza de serie en mamíferos*

Las hormonas de mamíferos constituyen uno de los más importantes grupos de prototipos de drogas para la preparación de agentes terapéuticos de utilidad. La dificultad principal para su aislamiento reside en que solamente se van a encontrar en muy pequeñas cantidades en los organismos.

Los primeros experimentos se van a plantear considerando los extractos de tiroides, médula, pituitaria y ovarios. Así, Randall logró aislar en 1914 unos cristales de la hormona de tiróides que luego se identificó como toroxina.

La adrenalina en 1901 fue aislada por Takamine. Inicialmente se utilizó como hemostático y como vasoconstrictor capaz de prolongar la acción de la procaína.

El descubrimiento de la adrenalina llevó a la preparación de la isoprenalina, que abrió las posibilidades de investigación en análogos con actividad oral, con resistencia a la desactivación metabólica.

Los extractos pancreáticos, iniciados en 1889 con el descubrimiento de Minkowski y van Mering de que la excisión del páncreas produce la muerte de los perros por diabetes, fue uno de los acontecimientos más importantes de la química médica. La purificación de la insulina en 1922 por Banting y Best y su posterior cristalización por Abel en 1926 puede considerarse como un paso decisivo para el estudio de los peptidos activos.

En las hormonas sexuales femeninas y masculinas, las de las corteza adrenal, las neurohormonas..., se encuentran ejemplos muy próximos de esta brillante investigación, que se inicia en los años veinte con los trabajos de Butenandt, Marian y Doisy fundamentalmente y que se continúa hasta nuestro días, con los derivados y análogos esteróideos.

En las protaglandinas descubiertas en 1934 por Van Euler se detecta la posibilidad de reducir la presión de la sangre y de estumular el músculo liso. Estos efectos impulsaron la investigación en el descubrimiento de su estructura, que realizó Bergstrom en 1958 y en la determinación de análogos estructurales, inhibidores de su formación..., que hoy aparece como una línea abierta en la que es todavía difícil concretar su alcance. El estudio de estos compuestos derivados del ácido araquidónico pueden considerarse como un buen modelo de la manipulación estructural en ácidos grasos de gran significado en los inhibidores de agregación plaquetaria, en la inflamación y en la presión arterial, entre otros.

2.5.3. *Vitaminas*

El trabajo en vitaminas se inició con la vitamina A, cuya estructura determina Karrer en 1933. Más adelante el descubrimiento de riboflavina, nocotinamida, piridoxina y biotina del complejo vitamínico B y posteriormente la identificación de la vitamina B_{12} en un brillante trabajo de aislamiento e identificación del ácido ascórbico fue determinada

por Hirsten en 1933, aislado por King en 1932. Las vitaminas D, con sus propiedades antirraquitismo, tienen su origen en los trabajos iniciados en 1921 por McCollum del aceite de hígado de bacalao. La vitamina E fue aislada en 1936 por Evans. El α-tocoferol y finalmente la vitamina K soluble, fundamental para la coagulación de la sangre, se detectó en la alfalfa por Almquist. Más tarde Dam y Karrer la aislaron como vitamina pura en 1939.

Las vitaminas son otro tipo de compuestos de importante actividad biológica, aisladas de animales y plantas que han servido de estímulo para la preparación de un elevado número de análogos y para superar los problemas derivados de la puesta a punto de los necesarios métodos sintéticos de los productos naturales.

2.5.4. *Los antibióticos*

Pocas variedades de Penicillium son capaces de excretar penicilina, por esta razón solamente a la fortuna puede referirse la circunstancia de que los trabajos de Fleming en stafilococos se realizasen en relación con una investigación de Penicillium notatum que posee tal propiedad (49). Chain y Florey, en Oxford, a la vez que Moyer prepararon la penicilina en 1940. Más adelante Wintersteiner en 1943 identifica la estructura preparada por los investigadores de Oxford. A la vez en los Estados Unidos se preparaba la penicilina G., que difiere del producto preparado en Oxford y que abre las posibilidades de farmacomodulación molecular.

Parece natural deducir que el intermedio crítico en este punto debería ser el 6-aminopenicilanico. La circunstancia de que este ácido sea posible obtenerlo por fermentación a partir de los trabajos de Batchelor en 1958 abrió el camino a las manipulaciones en la estructura y en la obtención de las sustancias de semisíntesis.

Los trabajos de Brotzu en Cephalosporium acremoniun que supusieron la identificación de la cefolasporina C con un espectro de acción superior a la penicilina es otro hallazgo importante en el desarrollo de los antibióticos.

La estructura de las cefalosporinas es muy similar a la de las penicilinas, pero presenta resistencia a la penicilinasa. Los trabajos de Morin en la producción industrial del ácido 7-aminocefalosparinico a partir de

cefolasporina C abrió el camino a los cefalosporinas de semisíntesis, recorriéndose un camino que había sido abierto previamente con los derivados de ácido penicilánico.

En la historia de los antibióticos puede citarse también el descubrimiento de la ciclosporina A, que, aunque resulta muy tóxico como antibiótico, Borel descubrió su enorme eficacia como agente inmunosupresor, siendo posiblemente el impacto más importante en el trasplante de órganos.

Otro paso importante aparece a partir de 1934 con los trabajos de Dubos en la observación de que probablemente los microorganismos patógenos depositados en el suelo podrían ser destruidos por organismos presentes en el propio suelo. Así aparecen los compuestos de los actinomicetos. Uno de los compuestos más interesantes en este punto puede ser la streptotricina aislada de Actinomyces levendulae, con alta toxicidad renal, pero que activó la investigación en antituberculosos, llevando en 1944 al aislamiento de la streptomicina de Streptomyces griseus. De esta aproximación otro ejemplo importante puede ser el cloroanfenicol, aislado en 1947 de Streptomyces Venezuelae.

2.6. Diseño en el desarrollo de medicamentos

Si la observación, la síntesis y los productos naturales han sido las vías fundamentales de acceso a nuevos cabezas de serie, la modulación de las estructuras conocidas sigue otras pautas.

Es necesario indicar inmediatamente que la farmacomodulación, que así se conoce esta aproximación, no es una cuestión menor. Lograr modular una estructura, como hemos indicado antes, para obtener compuestos de menor toxicidad, de acción más prolongada o con menos efectos secundarios es cuestión siempre importante.

Tradicionalmente la farmacomodulación se ha venido realizando como consecuencia de observaciones previas en los efectos producidos por pequeñas modificaciones estructurales. Un homólogo superior o inferior de una cadena carbonada, una contracción o expansión de ciclo. La restricción de un giro. La sustitución de átomos. Modificaciones del carácter ácido o básico en una molécula, entre otras posibilidades.

Un momento importante en el diseño de medicamentos lo propició A. Burger (52), con la consolidación del isosterismo y el bioisosterismo originalmente introducido por Langmuir.

Conceptualmente se trata de considerar que si las propiedades químicas de un átomo son consecuencia de la estructura electrónica de las capas más externas, dos átomos con la misma disposición electrónica externa tendrán también las mismas propiedades químicas. Este es, por ejemplo, el caso de los halógenos. Se trata ahora de considerar que las acciones biológicas, en definitivas cuentas reacciones químicas, serán también consecuencia de la constitución electrónica de la capa más externa.

Pasar de considerar átomos a grupos funcionales y estructuras más complejas es inmediato. Considerar otras propiedades como el efecto estérico y el inductivo de átomos y grupos atómicos es una consecuencia lógica.

2.6.1. *Diseño estructural*

En los años sesenta aparece una aproximación importante debida a C. Hansch, que, de alguna manera, marca las futuras tendencias del diseño estructural. Se demuestra que propiedades físicas, como el coeficiente de reparto, pueden estar relacionados con una acción biológica.

Esta aproximación, que se basa en los trabajos de correlación de Hammett y Burkhardt en 1937, no era nueva, pero se plantea con un pensamiento distinto (53, 54, 55).

Intelectualmente, se trata de considerar que un coeficiente de reparto octanol-agua puede estar relacionado, por ejemplo, con la distribución de un medicamento en la barrera hemato-encefálica.

De otra parte, se empieza a utilizar los ordenadores en el tratamiento de los resultados y aparecen con cierta comodidad la posibilidad de establecer relaciones cuantitativas entre estructura química y actividad biológica (QSAR). Se trata ahora de encontrar relación entre actividades biológicas y diferentes parámetros que se suponen están implicados en la respuesta encontrada. Son, por ejemplo, los coeficientes de reparto estericos, iónicos..., entre otros.

Con estos parámetros, que se pueden medir en el laboratorio, de las estructuras sintetizadas, y determinada la actividad biológica, se encuentran ecuaciones lineales o no que relacionan estos datos, determinando así coeficientes y términos independientes de las ecuaciones. El ajuste matemático puede realizarse gracias a los sistemas rápidos de cálculo de que se dispone en la actualidad.

Establecidas las ecuaciones, que serán polinómicas y multiparamétricas, para los compuestos preparados. Un compuesto nuevo tendrá la actividad biológica, en principio, deseada si tiene los parámetros fisicoquímicos que satisfagan a la ecuación encontrada con los términos anteriormente estudiados de la serie.

De este esbozo inicial, los QSAR se han desarrollado extraordinariamente, y relaciones entre actividades biológicas y propiedades fisicoquímicas, como corrimiento químico en RMN, absorción en cromatografía preparativa..., han sido establecidas con seguridad. En la actualidad el método puede considerarse rutinario. (56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63).

En los primeros años de la pasada década aparece una nueva metodología, que hoy esta plenamente establecida. Se trata del diseño de medicamentos por ordenador (CADD).

Se incluyen en este tratamiento cualquier aplicación de procedimientos basados en ordenador, dirigido a establecer relaciones estructura-actividad. Se considera la *Modelización Molecular* y los *Gráficos Moleculares,* que implican representación generación y manipulación de estructuras en tres dimensiones, incluyendo comportamiento químico y propiedades físicoquímicas de las estructuras.

La identificación de conformeros y el cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas, por ejemplo, son armas poderosísimas en el diseño de productos. La predicción de moléculas activas se plantea ahora en base a la construcción de gráficos moleculares de los nuevos compuestos que mimeticen lo conocido (64, 65, 66).

El diseño de medicamentos, pese a los avances producidos, es todavía en su parte más importante una ciencia empírica. Como decía W.O. Foye (67), refiriéndose a la química farmacéutica, "es posible que esta situación continúe hasta que las matemáticas y la física la conviertan en una ciencia exacta, aunque mucho más insípida".

3. SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN DEL MEDICAMENTO

Hast bien avanzado el siglo XX, el descubrimiento de los productos farmacéuticos y la investigación que los hace posible reside fundamentalmente en la empresa farmacéutica. Los trabajos que permiten la innovación farmacéutica se realizan prácticamente en su totalidad intramuros, en la empresa, y esto fundamentalmente por razones de confidencialidad y de suficiencia.

La situación en estos últimos años del siglo XX ha cambiado completamente, se introducen menos productos en el mercado, las áreas terapéuticas son más diversas y, lo que es más importante, el soporte de la investigación científica de calidad y en profundidad es imprescindible.

La investigación farmacéutica no puede realizarse en exclusividad dentro de las empresas. Aparacen las empresas de servicios para resolver problemas concretos, y la universidad como el lugar de referencia para realizar investigación.

En estos días la situación en la relación universidad-empresa, en lo que se refiere a la investigación farmacéutica, es una realidad que se va consolidando. Puede afirmarse que la práctica totalidad de las empresas farmacéuticas tienen relación con la universidad para resolver algún problema de investigación o por necesidades de instrumentación. También es frecuente la búsqueda en la universidad de ideas para la innovación farmacéutica, y no sólo en el nuevo compuesto, también en su formulación, en nuevas aplicaciones...

El momento clave para este cambio en la profundización de la investigación del medicamento se produce en los años sesenta, a raíz del desastre de la Talidomida (68). Es el momento en que los gobiernos

deciden intervenir en profundidad para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Aumentan las exigencias para el registro, con la necesidad de la investigación experimental como motor imprescindible.

La investigación en las ciencias farmacéuticas es costosa, y para las exigencias y necesidades de los nuevos tiempos se precisa un nuevo tipo de empresa que se caracteriza por una dependencia absoluta de la investigación fundamental, de factores relativos a la propiedad industrial y por la política de licencias.

3.1. Situación actual y perspectivas en la investigación de medicamentos

La investigación en medicamentos es un fenómeno que afecta a la sociedad entera. Por esta razón su futuro está firmemente ligado a los impactos que la enfermedad produce en la sociedad, así como el aprecio que se sienta por esta actividad profesional. La investigación en productos farmacéuticos no es, por tanto, algo que pueda quedar en la actividad discreta de un investigador. Necesita medios que vienen de la sociedad y sus resultados afectarán a la sociedad entera.

En consecuencia, la primera pregunta que cabe hacerse es la de si la sociedad en los momentos actuales acepta la investigación de nuevos medicamentos.

En el pasado, el medicamento se consideró como un arma decisiva para la lucha contra la enfermedad. Se veía con estima y eran considerados con admiración los investigadores que ocupaban su vida en tan nobles actividades. Ejemplos como los de Fleming son paradigmáticos.

En la actualidad, la ciencia ha pasado a ocupar un lugar de privilegio en la sociedad. Se ha constituido en punto de referencia de gran número de actividades. Incluso se utiliza el adjetivo de científico como equivalente de bueno en lo absoluto, sin considerar que la bondad es una cualidad del ser que no tiene nada que ver con las ciencias experimentales.

Por otro lado, estamos viviendo una inflación en los conocimientos científicos. Y aunque se estiman los resultados en lo que tienen de útiles,

no se considera como se debe el esfuerzo y la inteligencia que los ha hecho posibles. Los fracasos son motivo de críticas, a veces muy duras, consecuencia probablemente de no tener una idea clara del papel que debe de ocupar la investigación. Y de sus dificultades.

Y es que en una sociedad como la actual, con un planteamiento muy pragmático, se evalúan los resultados, pero cuesta reconocer el mérito del trabajo bien hecho en el fracaso cuando se produce. Consecuencia del desconocimiento de que nadie puede dominar lo que no creó.

En el caso concreto del medicamento, esta situación ha llevado a que en él se vean sus posibilidades, pero se magnifiquen los riesgos y los costos.

Y es que parece difícil admitir la existencia de una actividad que no implique riesgo. Incluso se admite en situaciones como la conducción de automóviles la certeza de un número estadístico de accidentes mortales.

Sin embargo, esta situación no se admite en el caso del medicamento y basta un accidente para que el producto tenga serias dificultades de permanecer en el mercado. Con independencia de su bondad, demostrada en la curación de la enfermedad.

En todo caso, y para afrontrar este problema, se establecen medidas sociales que intentan reducir los riesgos asociados con el consumo de medicamentos. Y medias legislativas, con requerimientos más estrictos en la aprobación de nuevos productos para el consumo público.

Naturalmente que cualquier decisión tiene su contrapartida, que en este caso es la necesidad de ensayos preclínicos y clínicos más extensos y profundos.

También es interesante acudir a la consideración estadística de los riesgos que se están considerando. Por ejemplo, el riesgo de envenenamiento por alimentos puede establecerse en un fallecimiento por 870.000 personas; por accidentes aéreo este riesgo se estima en uno por 500.000. En el caso de fumadores, uno de cada 600 fallecerá por relación directa con el tabaco.

Son numerosísimos los medicamentos en los que no se conoce relación directa alguna de fallecimiento en relación con el tratamiento.

El problema de los costos afecta también de forma importante a la opinión pública, de manera que, por un lado, se pide una investigación de calidad y, por otro, no se reconoce la necesidad de afrontar los gastos producidos.

Merece la pena considerar en este punto la situación actual en relación con la utilización de animales en la experimentación. Es paradójico, pedir seguridad a los medicamentos que son utilizados por el hombre, a la vez que se ponen dificultades para la utilización de animales en la experimentación preclínica de medicamentos.

Algunas consideraciones deben hacerse inmediatamente. Los animales deben de ser tratados con la debida consideración, aunque sólo sea por el aparecer como huellas del camino ontológico por el que fue creado el hombre.

En este sentido, la experimentación en animales con productos farmacéuticos deberá realizarse garantizando las mínimas molestias para el animal, asegurando su sacrificio en condiciones de anestesia para aquellos casos en que no sea posible su recuperación.

Pero estas cuestiones relativas al cuidado de los animales durante su investigación van asociadas a la delicadeza misma de la investigación científica, que reconoce precisión y cuidado en la utilización del material que se utiliza. También en los animales, que son mucho más.

En el momento actual, una pregunta que se plantea la sociedad en relación con el medicamento es la de si se tienen ya suficientes medicamentos, para qué seguir investigando en determinadas enfermedades.

Este planteamiento es falso desde su inicio. No hay suficientes medicamentos para ninguna enfermedad, por la simple razón de que los organismos vivos y las circunstancias que los mantienen son desconocidos. En consecuencia, la probabilidad de haber llegado a obtener el medicamento que afecte de forma específica y sin ningún tipo de reacciones secundarias a todos y cada uno de los organismos a los que se puede aplicar es simplemente iluso.

Un ejemplo puede explicar lo que aquí se indica. Si se considera el automóvil, nadie estaría dispuesto a afirmar que nos encontramos ante el último modelo por haber encontrado ya la excelencia definitiva. Por otro lado, cuando se vuelve la vista atrás en este tema, nos encontramos

con que los modelos de coches producidos hace algún tiempo son distintos a los actuales, de forma que los nuevos han incorporado mejoras que los hacen más confortables, de menor consumo...

¿Por qué no hacer el mismo razonamiento con los medicamentos?

Puede ser también muy interesante hacer un recorrido histórico al descubrimiento de los medicamentos que nos den pistas para el futuro, en razón del impacto que supusieron en su momento para la sociedad.

La mortalidad por infecciones, por ejemplo, varió decisivamente con la intervención del medicamento. Así, la mortalidad por encefalitis antes de la introducción de las sulfas podía establecerse en un 93 por 100. Otras enfermedades, como la endocarditis y el cólera, pasaron de unos procentajes de 100 por 100 y 50 por 100 de fallecimientos a 30 por 100 y 5 por 100 como consecuencia de la aparición de los antibióticos.

Otro parámetro importante a tener en cuenta como consecuencia de la aparición de los medicamentos puede establecerse en la consideración de la esperanza de vida. Se ha pasado de cuarenta y siete años a principios de siglo a setenta y cinco años en la actualidad.

Bien es verdad que los medicamentos no son la causa única de este gran aumento en la esperanza de vida, pero es indiscutible que es una de las causas más importantes.

Quizá una idea de lo que queda por hacer, y de que posiblemente la solución de los medicamentos no pueda ser única sino asociada a otras estrategias, como el tipo de vida, puede ser la consideración de que la muerte por enfermedades infecciosas y parasitarias, en el mundo occidental, han pasado de un 20 por 100 a principios de siglo a un 0,5 por 100 en la actualidad, las enfermedades asociadas al tipo de vida han aumentado considerablemente.

Motivos para la reflexión puede ser igualmente el caso del cáncer, que ha evolucionado del 12 al 22 por 100 en lo que va de siglo. Posiblemente este dato deba de verse asociado al de la esperanza de vida, que al ser mayor permite la aparición de enfermedades y degeneraciones en organismos que antes estadisticamente no sobrevivían.

Debe considerarse igualmente el caso de las enfermedades cardiovasculares, que han pasado del 15 por 100 a prácticamente el 50 por 100

en lo que va de siglo, para dejar patente la importancia del estilo de vida en relación con la enfermedad.

De enorme importancia es igualmente la posible evolución del SIDA.

Otra consideración importante puede hacerse en relación con los medicamentos y las enfermedades desde una valoración cuantitativa.

Así puede considerarse que se dispone de aproximadamente diez mil medicamentos, con tres mil productos activos, de los que se usan normalmente cuatrocientos. Pero es que se han descrito alrededor de treinta mil enfermedades, de las que son tratadas con medicamentos aproximadamente diez mil, siendo claramente insatisfactoria la terápia para una serie importante de éstas, tales como las virales, SNC, cáncer...

Los *objetivos para los nuevos medicamentos* son constantes y pueden sumarizarse en:

a) Erradicar la enfermedad.
b) Reducir la severidad y complicaciones de la enfermedad.
c) Sustituir la cirugía por medicamentos.
d) Reducir los tiempos de hospitalización y de paro laboral.

Definidos los objetivos de los nuevos medicamentos, se hace necesario definir los que corresponden a la investigación científica que los van a producir.

En este sentido será muy importante investigar la causa de las enfermedades, para poder producir los medicamentos que erradiquen las causas.

No se trata solamente de aliviar los síntomas, con ser muy importante.

El planteamiento que se propone considerará las bases bioquímicas de las enfermedades, en razón del desarrollo actual de las ciencias biológicas.

Cuando se considera la investigación en medicamentos hay que tener en cuenta que, además del diseño, se debe incluir la búsqueda de actividades, la administración y los procedimientos de producción.

Especial importancia está teniendo en estos últimos años los medicamentos obtenidos por técnicas, incluidas dentro de la amplia denominación de biotecnología. Son ya importantes los compuestos que responden a tal origen. Posiblemente esta tendencia irá en aumento en un futuro.

El estudio de los procedimientos de producción para estos medicamentos tendrá un carácter transcendental en el momento de poder determinar su importancia real en la terapéutica.

* * *

Para completar este apartado puede ser importante comentar las prioridades en la investigación de medicamentos para los próximos años.

Al menos en Europa, estas prioridades son:

— Cáncer.
— SIDA.
— Envejecimiento.

En Japón, por ejemplo, dentro de los programas de investigación frontera para los años noventa aparecen (69):

— Regulación molecular del envejecimiento.
— Laboratorio del proceso de envejecimiento.

El tema del envejecimiento, entendido en su más amplio sentido con las enfermedades asociadas, está claro que será objetivo fundamental para las próximas décadas.

Un listado de las diez actividades en las que se esperan mayores avances para los próximos años incluirá:

— Virus.
— Enfermedades tumorales.
— Enfermedades autoinmunes.
— Trasplantes de órganos.
— Vacunas.
— Enfermedades genéticas.
— Arteriosclerosis.

— Enfermedades reumáticas.
— Enfermedades del SNC y periférico.
— Enfermedades de la piel.

El medicamento del futuro será un compuesto de síntesis de bajo peso molecular, un metabólito de algún icroorganismo, una sustancia endógena producida por ingeniería genética o algo totalmente distinto. Su necesidad es, por el contrario, incontestable.

4. LA COLABORACIÓN UNIVERSIDAD EMPRESA

Por su propio carácter, la universidad debe ser considerada como un bien para el común de la sociedad. Y esto con independencia de la inciativa pública o privada que la dio origen.

Y es que en sus aulas se forman personas que luego se van a incorporar a la sociedad, dispersándose en sus quehaceres profesionales sin ningún otro tipo de limitación, aparte de sus preferencias personales y capacidades intelectuales.

Los saberes, que aparecen como consecuencia de la actividad propia de las universidades, son optenidos como consecuncia de la investigación científica realizada. Esta investigación científica es igualmente patrimonio de la sociedad entera.

Por esta razón, por ejemplo, la universidad reclama siempre como necesaria la publicación de sus resultados, una vez protegidos adecuadamente, cuando se considere necesario.

En los últimos tiempos la universidad esta apareciendo como generadora de saberes que pueden tener utilidad en la empresa. Con la consecuencia posible de producir una rentabilidad económica.

Por esta razón será objetivo muy claro, en la universidad moderna comprometida con el futuro de la sociedad, el cuidar que su atención a los aspectos materiales del progreso queden adecuadamente conjugados con la atención a los valores del espíritu.

Como hemos dicho anteriormente en las aulas se forman profesionales, que primero que nada y ante todo son personas.

Una situación de otro signo puede presentarse cuando se piensa que la universidad solamente atiende a los valores del espíritu, no actuando con rigor en los aspecto más inmediatos de la investigación.

Cuando desde la empresa se ve a la universidad de esta manera, se puede estar próximo al planteamiento de la relación como una simple situación de generosidad sentimental.

Aunque más adelante se analizarán los problemas concretos que observamos en la relación universidad-empresa, queremos ahora, y como marco dentro del cual podemos tratar las cuestiones detectadas como problemas a resolver, reflexionar sobre la idea de la libertad, aplicada a los dos instituciones.

Las relaciones entre la universidad y la empresa solamente son posibles en el marco de la libertad.

Pero la libertad tiene su precio. No puede esperarse obtener algo a cambio de nada. El precio de la libertad, en el tema que nos ocupa, es la responsabilidad de atender a los compromisos concretos que se adquieren en la relación entre las instituciones.

Hacen falta desde la universidad voces lúcidas y audaces que sean conscientes de que las necesidades para cumplir sus fines y objetivos más deseados, solamente se podrán satisfacer desde la libertad, para establecer compromisos.

Solamente en la sobreabundancia de la libertad puede entenderse la responsabilidad, que es lo que hace, en definitiva, que colaboren las dos instituciones.

Solamente un sentido de la responsabilidad social de las gentes que constituyen las instituciones puede hacer que se cumplan los fines que se espera de éstas.

Se escucha en muchas ocasiones que la universidad no tiene por qué atender a investigaciones que están relacionadas con aspectos económicos de la actividad industrial, Se olvida posiblemente que las consideraciones económicas en la vida del hombre no implican necesariamente un planteamiento capitalista o marxista de la sociedad. Sencillamente es ésta una tesis realista.

Por otro lado, la atención de la empresa a las necesidades de la universidad, viéndola como algo que le es propio, se relaciona necesariamente con una firme conciencia de que en esta institución va a encontrar la posibilidad de satisfacer necesidades, que van mucho más allá de las puramente profésionales. Matizado todo por el espíritu que impregna el quehacer universitario.

5. PANORAMA GENERAL DE LA RELACIÓN UNIVERSIDAD EMPRESA EN EL CAMPO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Interesa considerar ahora los problemas asociados a la relación universidad-empresa, centrándonos ahora en el panorama propio de medicamentos. Es decir, centros de investigación farmacéutica y laboratorios farmacéuticos.

Sobre la necesidad de incrementar la relación entre la universidad y la empresa farmacéutica es un objetivo primario en todos los países con el fin de potenciar la innovación industrial.

La enorme complejidad que supone el registro farmacéutico hace imposible realizar toda la experimentación que se precisa dentro del laboratorio farmacéutico. Y esto por muy grande que sea su tamaño y complejas que sean sus instalaciones.

Especialmente importante es esta cuestión cuando se considera que, sobre todo en las etapas más avanzadas de la investigación, como puede ser, por ejemplo, la toxicología, no es posible disponer de métodos, instrumentales e instalaciones preparadas para realizar un estudio que solamente se va a realizar de forma esporádica. En estas ocasiones resulta más económico e incluso más fiable realizar el trabajo fuera del centro, por encargo, a quien esté capacitado para realizarlo.

Cuando el servicio se refiere a una determinación concreta, el encargo se puede derivar hacia una empresa de servicios. Cuando de lo que se trata es de realizar alguna investigación, fundamental o complementaria, el lugar lógico para la colaboración es la universidad.

Por esta razón se comprende fácilmente que todo lo que sea potenciar la investigación universitaria implica la potenciación de la innova-

ción en el marco de los productos farmacéuticos. Los resultados serán buenos para las dos instituciones más directamente implicadas y por extensión para toda la sociedad.

La investigación sobre productos farmacéuticos tiene una componente económica fundamental, como hemos indicado anteriormente. La consecuencia inmediata es que el tiempo de investigación, los plazos para completar un trabajo, deben de reducirse lo más posible. En algunas ocasionese la oportunidad en salir en el mercado puede suponer incluso el no salir nunca por anticipación de las empresas que compiten.

El interés de poner en manos del enfermo el producto que necesita, con la máxima diligencia una vez encontrado la molécula de interés, es de tal importancia que sobra todo comentario. Aunque no está de más recordarlo.

Es, pues, la relación universidad empresa un poco particular en lo que se refiere a plazos para la realización de un trabajo.

Cuántas veces oímos que la investigación científica no necesita de apresuramientos, ni de plazos. Esta observación merece matizarse, si se quiere aplicar a la investigación en el producto farmacéutico y en su relación con la empresa farmacéutica.

La investigación científica, en el mundo del medicamento, como en cualquier otra actividad profesional, es fundamentalmente un trabajo bien hecho.

Pero el trabajo bien hecho reconoce plazos, si no para su conclusión que no siempre será posible, sí al menos para la secuencia de realización en el tiempo de las diferentes operaciones, de manera que el trabajo programado en el tiempo y en los objetivos sea susceptible de una posible crítica por el propio investigador o por otros. Libertad y responsabilidad son nuevamente las palabras clave.

En los últimos años la experimentación farmacéutica se está planteando en base a los procedimientos de buenas prácticas de laboratorio. En esencia, las BPL son simplemente una filosofía de trabajo, que establece la necesidad de hacer precisamente lo que se ha dicho que se deseaba hacer, sometiéndose a la supervisión de terceros.

La implementación de las BPL en las empresas farmacéuticas y en los laboratorios universitarios fue lenta y esta sufriendo una aceleración

en su establecimiento. Una vez superadas las reticencias derivadas de la necesidad de que el investigador deba dar cuentas de su trabajo, el método ha demostrado su bondad, en los laboratorios, de una parte. Y de otra, parece que no van a ser admitidos aquellos resultados que no se hayan obtenido de acuerdo a procedimientos admitidos internacionalmente.

Si se considera que el medicamento es un producto universal se comprende cuanto aquí hemos dicho.

El medicamento apasiona a la sociedad. No se escuchan con indiferencia, cualquier noticia relacionada con el mismo. Un accidente, la noticia de una inesperada actividad en un producto conocido un efecto secundario denunciado..., es seguido con preocupación por toda la sociedad, posiblemente porque todos estamos o podemos estar implicados con el nuevo hallazgo.

El descubridor del producto farmacéutico debe ser motivo de atención y reconocimiento por sus conciudadanos. De justicia será también la posibilidad de obtener una justa recompensa económica por su descubrimiento.

Queremos decir, en fin, que es muy necesario que queden perfectamente definidos en las relaciones universidad empresa la propiedad de los resultados obtenidos en una investigación.

Prácticamente todos los países han desarrollado políticas de patentes. Así en Inglaterra es la Corporación Nacional para el desarrollo de la Investigación la que tiene la responsabilidad y la preferencia para la titulación y aplicación de las invenciones procedentes de la universidad. Las universidades americanas son las encargadas de controlar la propiedad de las invenciones de sus claustros. En otros casos, como sucede en Alemania, son los propios investigadores los que tienen la preferencia en la titulación y gestión de sus patentes.

La tendencia en todo el mundo, también en España, es que la gestión de las patentes sea realizada por las oficinas de transferencia de tecnología, que se desarrolla en cada universidad.,

Se ha estudiado en todos los países la distribución de regalías. En un estudio realizado por la Sociedad de Administración de patentes Universitarias en USA en 1977 se encontró que de 48 universidades consul-

tadas las políticas de participación diferentes eran 23. Los datos indican que es este un tema abierto.

Los porcentajes sobre beneficios para los equipos de investigación varían entre un 15 y un 33 por 100 neto. Es muy importante en este apartado la determinación del porcentaje de la regalía que le corresponde al laboratorio donde se originó la invención.

El trabajo en la universidad es solidario de unas facultades con otras, de unos centros con otros. Establecido esto, parece necesario indicar inmediatamente que los beneficios obtenidos por un trabajo bien hecho o simplemente afortunado deben de recaer sobre aquellos laboratorios que lo han producido.

En esta circunstancia de alto interés motivador para los fines de colaboración universidad-empresa que estamos comentando. Por el contrario, es desilusionante la situación que se produce cuando los resultados de un trabajo que ha supuesto un esfuerzo y muchas ilusiones no recaen directamente sobre el equipo de investigadores, sino que simplemente quedan difuminados entre la macroestructura de la universidad.

Es importante considerar el informe Reimers, sobre Estudios de Mecanismos Dirigidos para la Innovación y la Investigación Universitaria, en el cual se establece que las principales fuerzas motivadoras de los miembros de los equipos investigadores eran:

— La búsqueda de nuevos conocimientos.
— El reconocimiento público de sus méritos.

Aunque los tiempos cambian, y en los diecisiete años de antigüedad que tiene este informe no se dispone de otro más moderno, las cosas no parecen haber variado de forma importante.

Parece que las motivaciones anteriores continúan siendo las responsables de la relación entre la universidad y la empresa para la mayoría de los investigadores. Si acaso ahora debería considerarse que este reconocimiento social también debe tener alguna consecuencia en los ingresos económicos del investigador, que frecuentemente no son importantes.

Con todo lo dicho, puede concluirse que la relación universidad-empresa en la investigación científica tiene grandes posibilidades, con beneficio mutuo.

Algunas conclusiones pueden establecerse en este sentido. A tal fin deseamos proponer el desarrollo de estructuras dentro de la propia universidad que haga posible o al menos faciliten:

— El establecimiento de contratos con los laboratorios farmacéuticos. Mediante la implementación de las oficinas correspondientes.
— Un sistema por el cual se controle la propiedad y explotación de las invenciones.
— Un sistema claro, conocido y generoso de incentivos destinados a los inventores y laboratorios que están dispuestos a participar en la relación.

Cuando se habla de las relaciones universidad-empresa parece que la colaboración se establece únicamente en el trabajo experimental.

No queremos dejar de indicar que esta colaboración puede ser mucho más variada y, en consecuencia, ir más lejos. Algunos ejemplos pueden ser ilustrativos.

En principio es importante establecer desde el principio que hay dos tipos de propiedades, que podemos definir como *propiedad intelectual* y *propiedad económica* de los resultados.

La primera de ellas, la intelectual, debe ser irrenunciable por parte del investigador. Se puede entender que todos los beneficios intelectuales derivados de un descubrimiento deben de reconocerse en aquellas personas que lo han hecho posible.

Queda fuera de uso, por injusta, la práctica de atribuir el invento a la institución, olvidando a las personas.

Y es que las instituciones son, en definitiva, lo que son sus personas, y no al revés. Felizmente esta práctica que comentamos de someter al anonimato a los inventores va quedando en desuso.

No es de extrañar, por lo tanto, que una buena política que potencie la investigación sobre el medicamento deba contemplar aspectos como protección de los resultados, con una buena política de patente, en la que se inclina la forma en que se va a reconocer la propiedad intelectual y la distribución de las regalías.

5.1. La intervención del estado en la relación universidad empresa

Como dice el profesor Millán Puelles en su obra *Universidad y sociedad* (15), "cuando algo es impescindible para la vida social, acaba ciertamente por hacerse, y si acontece que la iniciativa privada no lo hace, más temprano o más tarde corre el estado con ello".

Sobre esta posición de máximos, muy poco deseable en el establecimiento de cualquier relación, entendemos que el estado puede tener una misión muy importante en la relación que venimos comentando "engrasando los rodamientos".

No se trata de que el estado ocupe posiciones que le corresponden a la iniciativa privada, en nuestro caso a la empresa farmacéutica, y a la universidad, con independencia de su origen, público o privado. Más bien se trata de que el estado, que dispone de unos medios, que por otra parte vienen de la sociedad en su conjunto, los utilice en facilitar las cosas y en llegar a donde las iniciativas privadas no pueden.

Un ejemplo puede aclarar lo que venimos diciendo. Cuando la relación posible, detectada en función de necesidades concretas, implica la utilización de instrumental, instalaciones o métodos, de gran valor, y que no están disponibles en las instituciones que comentamos, la relación se hace imposible. Las necesidades superan con mucho los posibles términos en que puede establecerse un contrato de colaboración. Es en este momento, por ejemplo, cuando el estado puede intervenir, facilitando la adquisición del equipo, para que con su instalación en la universidad, entendida como institución, a la que puede acudir la sociedad para sus necesidades, la empresa encuentre la posibilidad de obtener el servicio puntual. La universidad ocuparía un lugar de referencia para otras personas, con la misma necesidad.

El medicamento es un bien fundamental para la sociedad, como estamos manteniendo, pero también es un artículo de consumo, que debe someterse a las leyes del mercado. Bien que de alguna manera un poco especial, con perfiles que le son únicos.

En este sentido, un medicamento puede estar apoyado por los gobiernos en dos aspectos fundamentales: *Precios* y *Registros*.

La política de precios puede estimular definitivamente el esfuerzo investigador de la empresa farmacéutica, de manera que ésta se pueda

mover en el mercado con una gestión de productos propios y no solamente mediante una política de licencias.

Que la industria farmacéutica de una nación sea además una industria investigadora y no simplemente licenciaria es de primerísima importancia: para garantizar la supervivencia de la propia empresa y para elevar el nivel científico de las universidades en la parte en que están implicadas en el medicamento.

Por un lado, el estado es el primer cliente de la industria farmacéutica, por los sistemas de seguridad social que se establecen en todos países. De otra parte, al ser el medicamento un bien fundamental, los estados deben garantizar su posibilidad de adquisición, aun fuera de los cauces establecidos en la asistencia pública. Todo esto se consigue mediante una política de acuerdos entre empresas farmacéuticas y el estado en lo referente al precio final, al consumidor, del medicamento. Un planteamiento sobre este precio final que considere el esfuerzo investigador de la empresa farmacéutica, será altamente beneficioso para la relación entre la empresa y el estado en el ámbito investigador.

La otra gran línea de acción, todavía más sencilla y evidente, supone la actuación sobre política de registros.

El registro de un medicamento implica, por un lado, un sistema de documentación que apoye la actividad y bondad de un producto y, por otro, una serie de actos administrativos que conducen al documento final con la autorización correspondiente.

Puede ser interesante, por su autoridad y conocimiento del tema, la opinión de Paul Janssen sobre el problema del registro (70). "Como primera regla con respecto al medio exterior escojo la misma antes mencionada, la libertad, Y, créanme, está en gran peligro. Cuando una sustancia deja el medio protegido dentro de los muros de nuestro laboratorio e intenta ser un medicamento, ya no nos pertence, se transforma en un instrumento para la salud y, por ello, debe pertenecer en cierto modo a la sociedad. Como consecuencia es lógico que la sociedad formule sus exigencias. Pero estas exigencias ¿hasta dónde tienen que ir? Me acuerdo de la historia que vivimos con una crema antiacnética. La evidencia clínica fue clara y abundante. Pero la comisión de registro juzgó que faltaba todavía el ensayo clave: tratar a una serie de pacientes a doble ciego, la mitad de la cara con la sustancia activa y la otra mitad con la placebo. ¡Imaginen a los médicos recetando esos a sus pacientes!

En principio la investigación de un medicamento no finaliza nunca. Siempre se pueden añadir nuevos datos representativos o no. El ejemplo célebre es el de la aspirina. Pero si hay que esperar hasta la última respuesta a la última pregunta, se esperará eternamente. Estoy convencido de que no es coincidencia que en el Nuevo Mundo —y me refiero a los Estados Unidos—, aunque tecnológicamente superavanzado, virtualmente no aporte medicamentos. Asfixió la investigación farmacéutica por medio de una burocracia hipertrófica e incluso hiperplástica. Cuando veo lo que tenemos que preparar para el registro de un medicamento en este país, tengo la impresión de que somos más una industria de papel que un centro de investigación científica".

La opinión del doctor Janssen deja poco paso al comentario, si acaso, la posibilidad de establecer una serie de conclusiones que permitan solucionar los problemas que se enuncian. En este punto, por lo tanto, la intervención del estado, muy fácil por otra parte, tiene una inmediata repercusión en el fenómeno investigador.

5.2. Planteamientos preexistentes

Hemos indicado con anterioridad que la relación universidad empresa corresponde a un fenómeno nuevo, si bien destinado a tener una repercusión amplia en el futuro de las dos instituciones.

Aunque muchos de los planteamientos tradicionales que impedían las relaciones universidad empresa se han quedado efectivamente en el pasado, no está de más considerar alguno de ellos por no estar completamente superados, en ciertos casos, en la actualidad.

Por su interés (71) vamos a comenzar el estudio de este apartado considerando las opiniones que sobre las relaciones universidad empresa surgen de empresas mutinacionales, en una reunión preparada al efecto por el Forum Universidad Empresa en 1981 y que pueden considerarse como un plateamiento, ya histórico, de la situación de que partió el tema de la pasada década.

Respecto a la *Situación de la investigación entre la Universidad y la Empresa en España.*

Se admite por la empresa una escasa relación con la universidad española en materia de investigación, siendo la forma más normal de

colaboración en aquellos momentos la que surge de la comunicación con profesores universitarios que a título individual actúan como asesores de las empresas.

Las investigaciones con claro interés comercial son efectuadas por la empresa con independencia de los centros de investigación.

La causa de esta situación se atribuye a la carencia de estímulos para la empresa en la realización de investigación con la universidad.

Respecto a la *Situación de la Investigación entre la Universidad y la Empresa en los países más adelantados.*

Se reconoce para estos países una mayor colaboración entre las universidades y las empresas en materia de investigación.

Aparecen algunos datos interesante para una posterior aplicación en países como España. Tal es, por ejemplo, reconocer la importancia del título del doctor, quizá como consecuencia de que en algunas universidades este título se alcanza precisamente por trabajos realizados para la empresa.

En las universidades aparece con frecuencia investigadores liberados de trabajos docentes para realizar un mayor esfuerzo en el trabajo de investigación contratado para las empresas.

La consecuencia es que las empresas con frecuencia buscan en las universidades, en donde se produce esta circunstancia, la solución de problemas concretos de investigación.

Respecto a los *Obstáculos que señalan las empresas para su relación con la universidad.*

Se advierte de la falta de medios en la universidad.

Se acusa a la universidad de la falta de una visión práctica, lo que finalmente se manifiesta en el desconocimiento para la solución de problemas concretos. También es consecuencia de esta situación la falta de credibilidad en la empresa y en sus motivaciones de la relación que se establece.

En la universidad se nota falta de organización y estímulo, aun para aquellos departamentos en los que se dispone de medios. Esta situación

lleva a una ausencia de control en el proceso investigador contratado y en la difusión de los resultados.

Es problema para esta relación la dedicación del tiempo del profesorado a labores de docencia y relacionadas, que al tener un carácter prioritario se opone en muchas ocasiones al trabajo comprometido con las empresas que no se les considera.

Hay una clara reticencia por parte de la universidad sobre la empresa.

Respecto a la *Problemática general de la investigación subvencionada y planes concertados de investigación.*

Se presenta la ausencia en España de un análisis de prioridades por parte de la Administración. Carencia de un auténtico control y seguimiento de los proyectos subvencionados. Ausencia de un estudio previo de la viabilidad de los proyectos. La subvención no es necesariamente el motor de la investigación. Necesidad de mayores medios al servicio del control de la investigación.

Se propone que la investigación básica se considere en una gran proporción a fondo perdido por parte de la Administración.

Se juzgan muy positivos los planes a tres bandas: Ministerio, universidades y empresas.

Respecto a los *Estímulos para la investigación universidad-empresa.*

Se proponen desgravaciones fiscales por las investigaciones realizadas. Gratitud de la seguridad social para los recién titulados que cubran puestos de investigaciójn en las empresas. Freno a la importación de tecnología. Carencia en España de los filtros adecuados para esta importación. Necesidad de un estudio adecuado para el establecimiento de barreras selectivas en la importación de tecnología. Mayor comunicación entre la universidad y la empresa y mejor conocimiento de las posibilidades respectivas.

Por la época se proponen una serie de actuaciones para impulsar la investigación conjunta universidad empresa, desde la Fundación Universidad Empresa de Madrid (72):

— Crear planes de cooperación con carácter abierto, con seguimiento y control de los proyectos.
— Establecer programas coordinados de investigación.
— Primar la investigación.
— Potenciar los convenios de investigación entre la Administración y la universidad y la empresa con aportaciones de personal, de experiencias y de instalaciones.

Desde los países desarrollados, por UNESCO en 1979 se presentan los rasgos que van a ser definidores de la relación universidad empresa en los países desarrollados (73).

Se considera:

— El pleno desarrollo de las industrias basadas en la ciencia.
— Las decisiones de dirección empresarial tienen en cuenta una base científica.
— El esfuerzo investigador industrial se concentra en las empresas mecánicas, eléctricas y químicas.
— El esfuerzo investigador se concreta más allá de la universidad, que solamente ocupa a un 20 por 100 del personal en I+D.
— El presupuesto de investigación en la universidad se estima entre un 30 y 50 por 100 del total.
— Se deben de proponer programas importantes de I+D con la investigación como objetivo fundamental.
— La política de ciencia y tecnología se diseña con métodos científicos en la toma de decisiones en contacto integrado con los distintos departamentos.
— Debe realizarse un control parlamentario de la política científica y tecnológica.
— La promoción y la coordinación de la investigación es responsabilidad de instituciones sectoriales (Academias, Fundaciones, Consejos de Investigación,...) que colaboran en la integración de un sistema nacional de I+D.
— La población tiene educación superior en un 30 por 100, lo que supone una rápida penetración de la ciencia y de la tecnología en la sociedad.

Las opiniones anteriores permiten conocer la opinión y propuestas para la relación universidad empresa formuladas en la pasada década. En estos momentos, con la perspectiva de diez años, podemos afirmar que fue un retrato bastante bueno de la realidad, que sus propuestas se

han recogido en gran parte, pero sobre todo se ha encontrado que la situación ha cambiado dramáticamente de forma favorable.

5.3. Dificultades en la relación universidad empresa

Se ha venido acusando a la universidad de hacer siempre planteamientos demasiado académicos en la relación con el trabajo de la empresa. Se trata de algo así como si el universitario sintiera aprensión por considerar los temas industriales en las cátedras, temiendo ser dominado por la superficialidad y el planteamiento poco riguroso.

Esta posición, en la actualidad, no pasa de ser un tópico sin mayor consistencia. La investigación, que avala la calidad de un medicamento, tiene que ser necesariamente buena y profunda. En primer lugar porque así se lo van a pedir los estados. En segundo lugar, y esto es más importante, porque si la investigación no es profunda y de calidad, se puede tener la seguridad de que en poco tiempo la falta será reconocida y el medicamento, en el mejor de los casos, simplemente retirado de los circuitos comerciales.

Se acusa también a la universidad de interesarse por cuestiones brillantes desde el punto de vista académico, sin preocuparse de la posible aplicación o rentabilidad del trabajo que se está realizando. Esta observación merece un comentario.

De entrada, debe dejarse claro que estamos hablando de un contrato de investigación establecido entre la empresa y la universidad. Esto implica para uno y otro la decisión y responsabilidad de cumplir con los compromisos que se adquieren.

Cuestión distinta es la posibilidad de que en la universidad se realicen trabajos de investigación, perfectamente programados, que sin una aparente utilidad práctica, por ser interesante para un laboratorio farmacéutico, sean motivo de acuerdo de relación. En este caso se puede estar buscando la puesta a punto de un método de investigación, instrumental, equipos..., que posteriormente se va a utilizar con fines concretos de interés práctico. O simplemente sondear las posibilidades de una teoría. Campos de máximo interés en la actualidad como el SIDA o el cáncer son ejemplos de trabajos de investigación, objeto frecuente de relación universidad-empresa, que en muchos casos se plantean con el fin de abordar las posibilidades de una aproximación teórica.

Otro grupo de dificultades en esta relación universidad empresa son las que se atribuyen al marco propio de la actividad académica en que se encuentra el departamento responsable de la investigación farmacéutica que se contrata con la empresa (74). Así, se considera que la universidad carece de sensibilidad respecto a los tiempos y aspectos económicos que afectan negativamente a un trabajo de investigación, y esto se manifiesta en el no cumplimiento del calendario de trabajo comprometido.

La anterior consideración merece un comentario que al menos explique las razones por las que puede producirse este tipo de problemas en las relaciones universidad empresa.

En principio se trata de poner en contacto a dos instituciones, que implantadas en la sociedad y habiendo encontrado un motivo de relación, conservan, no obstante, otro tipo de intereses que le son propios.

En el caso de la universidad tiene especial importancia la dedicación, imprescindible, que las cátedras y los departamentos deben a sus alumnos. Lo importante es que basándonos en esta dedicación, que debe ser intensa y eficaz, se sepa dedicar también el tiempo y afanes comprometidos con la empresa. Para esto es imprescindible tener clara la necesidad de la relación que se esta proponiendo, así como el beneficio que va a suponer para todos los implicados. También para los alumnos.

Se trata entonces de disponer medios y organizar tareas. Los medios son los que cada departamento disponga en el momento que se considera. En muchas ocasiones son escasos para el trabajo que se podría realizar. Pero una visión realista del problema considerará esta circunstancia, y entre sus proyectos estará el intentar obtener lo que falta. En ningún caso puede ser obstáculo para esta relación una política de quejas por lo que no se tiene, sino más bien un intentar hacer funcionar aquello de lo que se dispone (77).

La organización de las tareas es también cuestión fundamental, y cuando se trabaja sobre el problema no suele presentar mayor dificultad. Se trata de hacer compatible el trabajo sosegado, de profundidad y reflexión, característico de la investigación científica, con la demanda acuciante del alumno, en sus inquietudes estudiantiles, que en muchos casos son tambieén cuestiones profesionales y personales. La solución al problema pasa por la aceptación de que el profesor universitario tiene que formar profesionales de su disciplina, pero también y sobre

todo ciudadanos honestos que sean útiles a la sociedad. Una distribución, flexible, de horarios suele permitir sin mayor dificultad la dedicación a los dos temas con eficacia y satisfacción.

La palabra clave sigue siendo ahora también la responsabilidad del profesor universitario ante una actividad que libremente ha decidido.

La naturaleza de los problemas que hemos comentado se derivan de una actitud vital de la empresa en el enfoque de sus problemas. Nos estamos refiriendo a la necesidad de la empresa de cuantificar. Se cuantifican costos y tiempos, porque se sabe que van a ser imprescindibles para su actividad. Además de que todo lo cuantificable puede ser más fácilmente controlable.

La decisión de la relación con la universidad, por parte de las empresas, solamente se producirá cuando puedan ser cuantificados costos y tiempos, sobre un plan querido y del cual se medirá la evolución. También en los resultados.

Pero en la relación entre las dos instituciones, la empresa también debe reconocer algunas actitudes que se presentan con frecuencia y que hacen difícil la relación.

Nos estamos refiriendo fundamentalmente a las motivaciones puramente económicas en que se plantea la colaboración por un lado y la falta de objetivos claros por otro.

Las motivaciones puramente económicas es una situación que se presenta con frecuencia en la relación entre las dos instituciones. Por cuestiones que hemos comentado antes, la empresa tiene la necesidad de cuantificar su actividad, lo que al final del proceso se traduce en una cuenta de resultados. Pero la relación con la universidad para que sea eficaz debe ser algo más.

Por un lado, en la universidad se encuentran una serie de posibilidades en formación y trasvase de saberes de extraordinaria importancia y muy difíciles de cuantificar. Su identificación tendrá un gran interés para la empresa. El resultado será difícilmente medible en el tiempo, pero se notará en la empresa, también en la universidad, una mentalidad nueva mucho más abierta y eficaz. Es una especie de sobreabundancia sobre los compromisos contractuales, que, por otra parte, permitirá reconocer las dificultades propias de la investigación y aceptar retrasos

e incluso los fracasos que inevitablemente se producirán en la investigación científica, aunque todo el programa comprometido se realice de forma cuidadosa y con competencia.

Está claro, por otro lado, que, como no suelen ser las motivaciones económicas las que mueven a un investigador para trabajar en la universidad, el planteamiento de una relación con otra institución basada en aspectos meramente económicos, podrá no ser atractivo para los universitarios, en muchos casos.

Nos permitiríamos en este punto adelantar nuestra primera propuesta. *Es necesario deseconomizar las relaciones universidad-empresa.*

Es importante también que la empresa vea en la universidad las características que le son propias a esta situación, de manera que no espere de ella un comportamiento similar al de otra empresa comercial. La universidad no puede transformarse, porque no lo es, en una empresa de servicios. La universidad se mueve más a gusto con planificaciones a largo plazo de la investigación a la que se compromete. En muchas ocasiones la empresa reclama la urgencia del dato, que no será posible a menos que se encuentre establecida una relación intensa y estable que lo justifique. Es por esta razón que será muy importante la selección conjunta de los programas de investigación susceptibles de colaboración. Estos programas estarán basados en las tecnologías de interés mutuo disponibles.

El Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial de España (CDTI) publicó una relación de dificultades para la relación universidad empresa en materia de innovación (78), para los cuales deben buscarse las adecuadas soluciones.

Se detecta, por un lado, excesivas dificultades administrativas que impiden a los departamentos establecer los correspondientes contratos con las empresas farmacéuticas.

Esta situación esta cambiando felizmente, gracias a la modificación evidente de los sistemas burocráticos en la universidad y al establecimiento de sociedades de gestión que hacen posible la relación propuesta, considerando precisamente las características organizativas de las dos entidades protagonistas de la relación. Suelen tener el trato de fundación, lo que les permite ser a la vez sociedades anónimas, que sin ánimo de lucro sirven con eficacia a los intereses de la universidad, a la vez que facilitan la relación con la empresa.

Suelen presentarse también con dificultad para la relación que estamos tratando la constatación de que la universidad no posee infraestructura suficientemente desarrollada para el nivel de investigación que la empresa farmacéutica precisa.

Claramente, en este punto, la solución no está en manos de la universidad exclusivamente. Es en estas circunstancias, como hemos comentado antes, donde los estados deben dar una fuerte ayuda para facilitar las cosas, dotando a las universidades del instrumental, de alto costo, preciso para realizar el trabajo que se propone. A la vez que pone los medios para asegurarse de un correcto funcionamiento y amplia disponibilidad de los equipos. Se trata de poner a los departamentos universitarios en situación de poder dar el servicio que esperan las empresas.

La solución a la programación a largo plazo en las relaciones investigadoras entre la universidad y la empresa se puede realizar mediante el establecimiento de políticas científicas a nivel nacional que incentiven las relaciones que se proponen, primando de alguna manera la inversión en este tipo de acciones a los centros participantes.

Como hemos dicho anteriormente, es necesario que la relación entre la universidad y la empresa se encuentre encuadrada en un marco legal mínimo pero necesario.

Nos estamos refiriendo muy particularmente a la necesidad de establecer acuerdos en lo referente a:

— *Titularidad de patentes,* en las que queden claramente diferenciados aspectos económicos de los intelectuales.
— *Licencias de explotación,* que permita a la universidad tener asegurados sus derechos durante la explotación de los compuestos que ha descubierto.
— *Distribución de regalías,* en donde los investigadores y los laboratorios de investigación implicados encuentren una compensación económica por el esfuerzo y la inteligencia puesta en juego para la solución de los problemas.
— *Derechos de publicación,* en donde quede asegurada la posibilidad de comunicar a la sociedad los descubrimientos, después de haber protegido los intereses legítimos de la empresa patrocinadora, que ha puesto sus medios a disposición de la investigación acordada.

Pueden indicarse también un amplio grupo de dificultades que surgen de planteamientos algunas veces no muy objetivos y en otras como reminiscencias de una actitud proteccionista de tiempos pretéritos.

Por ejemplo, se presentan dificultades, consecuencia de las faltas de subvenciones a la universidad para mantener un ambiente investigador y a la empresa para colaborar en investigación y desarrollo. En el más noble sentido de la expresión, la relación universidad empresa será un proyecto de futuro si la colaboración se establece sobre un principio de interés mutuo. Medible con parámetros que pueden ser determinados.

No excluimos de la posibilidad de relación universidad empresa la donación u otras acciones de carácter filantrópico, que siempre serán bien recibidas por unos y otros, pero creemos que el establecimiento de estas relaciones en el campo de la investigación científica debe tener un planteamiento muy profesional. Como en otros casos, la Administración tiene posibilidades muy concretas de cooperación y movilización.

Dentro de este mismo grupo pueden presentarse las dificultades que parecen derivarse de la mala imagen que tienen en determinados ambientes la relación entre la universidad y la empresa farmacéutica. En este punto la Administración tiene también muchas cosas que decir y muchas posibilidades de actuación.

Es importante, por ejemplo, que las autoridades universitarias y de la Administración científica definan con claridad la importancia que le dan a la relación universidad empresa a la hora de considerar los méritos de un investigador en su promoción personal dentro de la universidad. Es importante también que se determine el valor de las publicaciones en forma de patente en relación con las que aparecen en las revistas más convencionales. Y esto con independencia de que el resultado final se encuentre en explotación o no.

En la actualidad los parámetros por los que se determina el valor de la producción científica de un profesor de universidad no incluye las patentes. Lo que resulta paradójico.

En estas circunstancias, en las que la publicación en forma de patente se valora, se pide una referencia a su situación de explotación como un parámetro de valoración.

Resulta discriminatorio sobre el tratamiento que reciben las publicaciones en revistas, sobre las que no se pide el mismo tratamiento.

* * *

Para completar el cuadro general que hemos desarrollado merece la pena hacer una reflexión final sobre el *soporte último de la investigación universidad empresa farmacéutica en el plano de la investigación científica.*

Hemos visto que en los últimos años se han desarrollado métodos, han aparecido instituciones puente, se ha sensibilizado la sociedad, se han presentado programas de incentivaciones, etc., con el fin de implementar las relaciones entre la universidad empresa en general, y universidad empresa farmacéutica en particular. Todas estas acciones tienen sentido y han contribuido decisivamente a mejorar las relaciones entre las dos instituciones.

Sin embargo, el centro de la relación a que nos estamos refiriendo es *el invetigador.* Nada será posible sin investigadores dispuestos y entusiastas con el trabajo y el proyecto que se propone.

Las Fundaciones, las motivaciones de las instituciones, los medios,... no servirán para nada sin la aceptación del investigador.

En estos años, con la presencia decidida de España en las instituciones europeas y por extensión en las de todo el mundo, las posibilidades de relación universidad empresa han aumentado con un carácter casi explosivo.

Por otra parte, han aparecido un elevado número de personas a las que se les ha encargado desarrollar estas relaciones, gestionar investigación en definitiva, en los distintos foros internacionales, acudiendo a los distintos programas, convocatorias. En definitiva se trata de aprovechar de manera decidida todas las posibilidades que aparecen en la actualidad en torno a la investigación científica.

De nada servirá si no se tiene en cuenta que el gran y prácticamente único protagonista es el investigador, al que deben de facilitársele las cosas para hacer más eficaz su trabajo, el que sabe hacer: la investigación.

Considerando nuevamente la autorizada opinión del doctor Janssen (70), "una regla especialmente preciada es la de construir los proyectos en torno a las personas, y no al revés. Tiene poco sentido entrar en la investigación contra el cáncer, por ejemplo, solamente porque el mundo está ansiando una droga anticancerosa definitiva. La probabilidad de lograrla sería extremadamente reducida. En la ciencia se necesita lo que los anglosajones llaman "know how". Y el "know how" siempre se encarna, a pesar de todos los libros y megabytes posibles, en células grises humanas... Otra regla importante es la libertad. Las estructuras superjerarquizadas no favorecen el intercambio de ideas y de observaciones. Para el trabajo ordenado se necesitan estructuras, claro está, pero tienen que dejar bastante margen a las personas e incluso para actuar".

5.4. Situación actual de la relación universidad empresa

Hoy está completamente demostrado que la innovación, fase final de la investigación, es en gran medida el resultado de actividades de investigación y desarrollo tecnológico.

La transferencia de la tecnología, generada en las universidades y otros organismos públicos de investigación, hacia las empresas no es siempre un proceso sencillo, y esto es así con independencia de la calidad de la tecnología que se oferta o de la importancia de los descubrimientos (71).

El doctor Antonio Cortés, en la Conferencia Europea de Cooperación Tecnológica, comenta los pasos que deben darse para establecer esta relación entre la universidad y la empresa:

— Recogida de resultados de los equipos investigadores.
— Evaluación de los resultados en función de sus posibilidades técnicas y económicas.
— Protección de lo que sea prometedor mediante las adecuadas patentes.
— Estudio del mercado potencial de los resultados que se desean transferir a la empresa.
— Completar los resultados mediante investigación complementaria, diseño de prototipos...

Un programa de actuación como el que se indica está obligado a la creación de oficinas de transferencia de tecnología, que hoy son lugar

común en gran número de universidades y centros públicos de investigación.

En la actualidad prácticamente todas las universidades han creado las correspondientes Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI), que tienen como objetivo:

— La identificación de aquellos resultados que se han producido en la universidad y tienen carácter de transferibles.
— Facilitar la transferencia de aquellos resultados que se consideran interesantes.
— Elaborar con los investigadores las correspondientes patentes y licencias.
— Negociar los contratos de investigación.
— Informar a las empresas de las posibilidades y formas de colaboración con las universidades.
— Detectar lo que se necesita y lo que se desea.

Como indica el doctor Cortés, las OTRI se coordinan a su vez con las Oficinas de Transferencia Tecnología (OTT) y con los Planes Nacionales de Investigación y Desarrollo.

Entre los estímulos planteados para la transferencia de tecnología se han considerado:

— Los programas de intercambio de personal, con una ayuda de la Administración.
— Los proyectos de investigación y desarrollo, que tendrán un carácter claramente competitivo y en el que la Administración también contribuye con un porcentaje importante que puede llegar al 50 por 100 del costo total del proyecto.
— Los programas de estimulación para la transferencia de resultados, que en líneas generales supone incentivar a los departamentos universitarios para elegir líneas de trabajo y preparar los resultados obtenidos para poder facilitar la innovación (PETRI).

El esquema general de trabajo para la relación universidad empresa que se comenta está, por lo tanto, sustentado en una oferta de investigación de los centros públicos, frente a una búsqueda por parte de las empresas. Es ésta la primera parte de la relación, que precisa de un saber estar, en donde la oferta o la demanda pueda ser entendida y considerada.

Establecida la relación entre centro de investigación y empresa se plantea las discusiones preliminares que llevan a establecer un procedimiento de trabajo, que se completa con la firma de un acuerdo de confidencialidad que obliga a ambas partes.

Las firma de un acuerdo de confidencialidad no es cuestión fácil y precisa de ideas muy claras por cada una de las partes. Es necesario asegurar a la otra parte que en caso de no firmarse el correspondiente acuerdo los trabajos posteriores no son cosecuencia de la información recibida con carácter confidencial. La dificultad del tema puede apreciarse en su totalidad si se considera que en muchas ocasiones estos acuerdos se realizan sobre temas en los que se está implicado con anterioridad.

Firmado el acuerdo de confidencialidad, es preciso pasar a una evaluación de las ofertas presentadas por el organismo investigador. En este punto puede ser necesario establecer la necesidad de completar la investigación y plantear aspectos relacionados con el desarrollo. Que en el caso de los productos farmacéuticos será lo más frecuente, ya que no será posible presentar un producto completamente desarrollado en un único centro, de su síntesis a su fase-I, incluyendo, como es natural, aspectos relacionados con la seguridad del producto.

En el caso de que la investigación presentada por la universidad estuviese completa y en condiciones para permitir el desarrollo, por las especiales características del producto a considerar se pasaría directamente a la consideración de los acuerdos de licenciatario.

Cuando la investigación objeto del acuerdo precisa de posteriores estudios es necesario identificar el lugar dónde se van a realizar estos trabajos, quién los va a realizar y en qué forma van a afectar a los acuerdos económicos finales.

Si el trabajo de investigación complementario se realiza por el propio centro, lo normal es acudir a una fórmula de investigación contratada con opción de licencia en caso de que los resultados sean comercializables.

Si el trabajo se raliza por el laboratorio farmacéutico, el descubridor da al laboratorio la opción de licencia.

Si el trabajo se encarga a un tercero, lo normal es firmar un acuerdo de colaboración con opción a la correspondiente licencia.

En todo caso, un acuerdo de cooperación debe considerar:

— El objeto de la colaboración.
— Plan de trabajo con definición de investigador responsable.
— Aspectos ecónómicos de la colaboración con definición de plazos. Debe considerarse, personal, fungibles, inventariables, bibliografía, relaciones y gastos generales.
— Aspectos relacionados con la publicación de los resultados y, en general, con la confidencialidad de la investigación.
— Regalías.

El esquema de actuación que se ha decidido en nuestro país es la consecuencia de la constatación de las diferencias que aparecen entre los organismos públicos de investigación y las empresas (72).

Las diferencias básicas entre los establecimientos públicos de investigación y las empresas puede plantearse en la actualidad en los siguientes términos:

— Expansión del conocimiento, frente a la obtención de dinero.
— Objetivos a largo plazo frente a soluciones a corto plazo para problemas tecnológicos preexistentes.
— Oferta de tecnología semidesarrollada frente a una necesidad de tecnología completamente desarrollada, lista para su utilización por la sociedad.
— Publicación de resultados, frente a un tratamiento confidencial de la información.

La industria farmacéutica en estos últimos años se considera como una actividad estratégica por parte de los gobiernos de todo el mundo, y por eso no es extraño que se estén estableciendo políticas de apoyos para los laboratorios farmacéuticos.

Esta política de apoyos en Europa se estableció con un objetivo del mercado interior para 1992. Así en 1987 la CE instauró con la reforma del tratado de Roma (Acta Unica Europea) su propia competencia tecnológica, impulsando la coordinación y cooperación entre países, propiciando la movilidad de las empresas y de la ciencia. Se propuso igualmente el fomento de la invetigación fundamental, que se detecta esencial, a la vez que inviable para las empresas medianas por falta de medios.

Una de las medidas más importantes tomadas en Europa en este sentido fue la integración de la investigación y la tecnología, y así, por ejemplo, en el segundo programa marco (1987-1991) (79) se definen ocho temas clave, en los que se pide la colaboración de las industrias, las universidades y los centros de investigación de los distintos países.

En abril de 1990, el Consejo de Ministros aprobó un tercer programa marco (1990-1994) (80), que se solaparía en parte con el segundo, y en el cual se aplica el principio de subsidariedad en el ámbito de la investigación y el desarrollo, de forma que la Administración pública no debe hacerse cargo de nada que pueda realizar por su parte las compañías privadas. Igualmente se propone que no se lleve a instituciones europeas lo que puede ser resuelto a nivel nacional.

En España, la Administración ha desarrollado un Plan Nacional de Apoyo a la Industria Farmacéutica que ha cubierto el trienio 1990-1992. Los resultados han sido una integración en el mismo de 51 empresas, que han presentado un total de 423 proyectos. Los gastos en I+D de estas empresas fue en el trienio que se considera de 63.418 millones de pesetas, con unas inversiones de 11.707 millones de pesetas. Por otro lado, con la posibilidad de financiación por distintos mecanismos posibles CICYT, CDTI..., se puede afirmar que en España las empresas farmacéuticas están en condiciones de financiar a fondo perdido un 50 por 100 de las inversiones en aparatos y equipos, así como el 20 por 100 del costo de los proyectos que hayan sido concertados con centros públicos.

Los datos que se han presentado con anterioridad dan cuenta del interés que tiene para la Administración la presencia de una buena empresa farmacéutica con una investigación de calidad en el país.

En estos meses se está considerando la segunda etapa del Plan Nacional de I+D, que incluirá el cuatrienio 1992-1995.

Este Plan Nacional desarrollará a partir de 1992 quince nuevos programas temáticos, con el fin de obtener un mayor grado de concentración y de eliminar posible solapamientos. La revisión plantea además la evaluación cada dos años de los resultados obtenidos y la creación de un nuevo eje de actuación: los proyectos integrados. El gasto total de I+D en 1991 se estima en 450.000 millones de pesetas (81).

La investigación farmacéutica está incluida dentro de *Programas del área de tecnologías de la producción y de las comunicaciones,* en el

apartado de Química Fina (Programa de la Comunidad Autónoma de Cataluña). También está incluida en el *Programa del área de calidad de vida y recursos naturales,* en el apartado de Biotecnología y; Salud y Farmacia.

Tendrá incidencia igualmente en el *Programa del área de estudios socioculturales y otros horizontes especiales,* especialmente en el apartado de Información para la investigación científica y técnica y Formación del Personal Investigador.

Para este programa se han presupuestado los dos primeros años de actividad, finalizado este período se evaluarán los resultados obtenidos y se realizará la programación y dotación económica para los otros dos años.

De esta forma el Fondo Nacional cumple el papel de catalizador y dinamizador del sistema de I+D. El crecimiento anual previsto es del 15 por 100. Está previsto superar los 500.000 millones de pesetas como gasto total de I+D para 1992.

La novedad más interesante de esta segunda etapa es la aparición de los proyectos integrados, que permitirán abordar proyectos de gran envergadura, con la participación de los centros, las empresas y la Administración pública.

Siguiendo el resumen publicado recientemente por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (81), se puede sacar conclusiones de la primera etapa del Plan Nacional.

Los objetivos del Plan Nacional de I+D para el período 1988-1990 se han centrado en el desarrollo de los proyectos de investigación, formación, proyectos concertados y consolidación de la red OTRI/OTI.

El total de proyectos de investigación aprobados ha sido de 1.500, por un valor próximo a los 20.000 millones de pesetas, lo que ha permitido realizar una buena actividad investigadora en áreas prioritarias.

También en este trienio se han aprobado 2.000 proyectos de investigación no orientada, con una inversión superior a los 12.000 millones de pesetas. Aproximadamente el 50 por 100 de los investigadores existentes en España realizan sus actividades dentro del marco del Plan Nacional.

Especial importancia ha tenido la promoción de la formación de investigadores, que ha permitido pasar de 3.000 personas dedicadas a la investigación científica en 1986 a 10.000 en 1990.

La I+D de las empresas ha supuesto la integración de 300 proyectos, con un presupuesto de casi 38.000 millones de pesetas, con una aportación al Plan Nacional superior al 45 por 100.

La acción dentro de la red OTRI/OTT ha permitido dinamizar las posibilidades de relación entre universidades y empresas, lo que se concreta en la contratación por estas oficinas de más de 23.000 millone de pesetas y la formación de más de 1.000 becarios.

Es importante también la consideración de los programas PETRI para facilitar la transferencia de resultados que en 1990, sus primeras actuaciones, ha implicado a un presupuestou de 1.200 millones de pesetas, detectando más de 100 procesos o productos desarrollados en centro públicos de investigación.

Es importante considerar también la evolución del sistema de I+D (81). El gasto total en I+D de 1990 se ha planteado en 410.000 millones de pesetas, frente a los 221.000 de 1987 y los 101.000 de 1988. El porcentaje del PIB, a coste de los factores se estima actualmente en 0,9, frente a 0,68 en 1987 y 0,48 en 1983. Este incremento supone una tasa anual a crecimiento constante del 16 por 100, frente a los países de nuestro entorno, que se sitúan en un 8 por 100.

El número de investigadores se ha duplicado entre los años 1982 a 1990. Lo mismo puede decirse de la producción científica, siendo posiblemente el área de las ciencias físicas y químicas donde se ha observado un mayor incremento.

5.5. Los parques tecnológicos como un ejemplo de colaboración universidad empresa

Los procesos de transferencia de tecnología entre la universidad y las empresas se ha realizado normalmente en base a contactos directos de los profesores con los empresarios, y más recientemente, como hemos comentado, mediante las oficinas de transferencia de tecnología.

En los últimos años ha aparecido una nueva posibilidad de transferencia de investigación, y de máxima utilización de los recursos humanos e instrumentales, mediante los llamados Parques Tecnológicos.

Los Parques Tecnológicos aparecen como una consecuencia del crecimiento acelerado del interés de la universidad por transferir a la sociedad sus conocimientos, y por otro de la toma de conciencia, obligada, de las empresas en el sentido de buscar en las universidades ideas y soluciones a problemas que ya no puede resolver entre sus paredes.

La situación anterior está llevando la necesidad de crear sistemas eficaces para la transferencia de investigación.

La proximidad de la universidad a la empresa está planteada también como consecuencia de que dentro de los fines de la universidad ya no pueden plantearse únicamente la búsqueda de la verdad y su transmisión a los alumnos y a los especialistas en los respectivos temas, sino que también ha tomado conciencia de la necesidad de transmitir estos conocimientos a la sociedad entera, que debe de ser su benificiaria.

La situación anterior ha traído como consecuencia que la universidad se preocupe de algo que antes quedaba fuera de sus intereses iniciales, la innovación tenológica. Comprendiendo que de la invención, fruto de la investigación, a la inovación, consecuencia de la tecnología, hay un camino largo y costoso.

La transferencia de tecnología a las empresas se está mostrando como un importante método para el desarrollo de nuevos productos. Por otro lado, es frecuente, en la actualidad, la creación de empresas en base a las nuevas tecnologías, desarrolladas intramuros o fruto de colaboraciones externas.

La consecuencia de lo anteriormente comentado ha sido la creación y promoción de los centros de transferencia de tecnología en las universidades (82).

Las preguntas que parece necesario hacerse son:

¿Para qué un programa de transferencia de tecnología de la universidad a la empresa?

Los programas de transferencia se basarán siempre en un intento de aumentar la competitividad de las empresas mediante la cooperación

con la universidad. Va dirigida fundamentalmente a la pequeña y mediana empresa, que tiene más dificultades de acceso a personal formado y a equipos importantes de los que si dispone la universidad.

¿Qué aspectos fundamentales debe contemplar esta colaboración?

Fundamentalmente debe referirse a cinco aspectos fundamentales:

— *El acceso a los resultados de investigación.*

Aunque la difusión de la investigación es universal, es indudable que la proximidad de las empresas al laboratorio en donde se ha producido la invención será altamente beneficioso para la transferencia de la tecnología producida

La localización en los campus universitarios de centros de investigación industriales facilitará claramente la transferencia de investigación.

— *El acceso a la tecnología que está en condiciones de ser transferida.*

La proximidad, nuevamente, es muy importante para facilitar la transferencia de tecnología. Se trata no solamente de transferir tecnología, sino también de poder utilizar laboratorios e instrumentación que dieron pie a los resultados que más adelante van a ser aplicados.

El desplazamiento puede ser limitante para la utilización del instrumental universitario por las empresas.

— *La proximidad de los investigadores que han producido la innovación.*

La innovación científica es consecuencia de resultados obtenidos con procedimientos y procesos. La posibilidad de que los investigadores, descubridores de la invención, colaboren con la puesta a punto de la innovación consecuente es definitivamente importante para el buen éxito de la transferencia.

Con frecuencia se hace imposible el desplazamiento de los investigadores, frecuente o por temporadas largas, fuera de sus lugares de trabajo y residencia.

— *La asistencia a nuevas empresas.*

Se trata no solamente de considerar a las empresas que surgen como consecuencia de descubrimientos realizados en la universidad, sino también de colaborar con aquellas empresas que inicialmente no tienen ninguna relación con la investigación original de la universidad, pero que están interesadas en disponer del instrumental y los métodos en uso en la universidad de una parte y de contar con el asesoramiento de los profesores de otra.

— *Servicios de apoyo a las empresas.*

Además de la investigación científica, la universidad está en condiciones de apoyar a las empresas en muchas otras áreas, que, en ocasiones, son obligado complemento de las actividades relacionadas con la investigación tenológica.

Se trata de los apoyos a cuestiones relativas al marketing, a los aspectos legales, a las patentes, a la publicidad...

Con pequeñas modificaciones todos los parques tecnológicos que se han construido hasta estos momentos se han planteado de acuerdo a las bases que se han indicado.

Algunos aspectos, definitivamente importantes para el desarrollo de los centros de innovación y de los parques tecnológicos, son los relacionados con el "clima científico y de colaboración".

De otra parte, es frencuente que la elección de las instalaciones se realice cuidando de forma muy precisa los emplazamientos en lugares agradables. Las empresas que se instalan en el parque deben de desarrollar actividades no contaminantes. Normalmente deben destinar una parte de su inversión a los aspectos estéticos de sus instalaciones.

6. ALGUNOS DATOS Y CIFRAS DE LA INVESTIGACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Definida la importancia de la investigación en el desarrollo de nuevos medicamentos y establecida la necesidad de la relación universidad empresa, para poder realizar un trabajo de eficacia en la investigación farmacéutica moderna parece interesante considerar algunos datos cuantitativos sobre el tema que permite ilustrar el esfuerzo que se está realizando a nivel mundial (84).

Durante 1990, la compañía Bristol-Myers Squibb (881 millones de dólares; 8,6 por 100 de las ventas) fue la firma farmacéutica que realizó una mayor inversión en investigación y desarrollo en USA, le siguen Merck & Co. (854 millones de dólares; 11,1 por 100 de las ventas) y Jhonson & Jhonson (830 millones de dóalres; 7,4 por 100 de las ventas). Merecen destacarse esfuerzos como el de la compañía Syntex, en décimo lugar por inversiones en I+D en USA (270 millones de dólares; 17,8 por 100 sobre ventas).

En Europa, cinco compañías superaron los 1.000 millones de dólares en I+D en el pasado año 1990: Bayer (1.433,5 millones de dólares; 6,2 por 100 de ventas); Hoechst (1.394.1 millones de dólares; 5,7 por 100 de ventas); Ciba-Geigy (1.286,4 millones de dólares; 10,1 por 100 de ventas); ICI (1.047,7 millones de dólares; 4,9 por 100 de ventas); Basf (1.039,4 millones de dólares; 4,1 por 100 de ventas).

Como puede comprobarse, el esfuerzo investigador sobre ventas es variable, y si se consideran las 100 primeras empesas en I+D, de las que que eliminan las cinco que más y las cinco que menos invierten sobre cifras de ventas, se encuentra una variación entre el 3,6 por 100 (Teijin) y un 18,6 por 100 (Kyorin), pudiéndose establecer en un 12 por 100 la media.

Si se consideran las cifras de ventas dentro de cada país en relación con el esfuerzo en I+D, se encuentra en primer lugar, dentro de Europa, a Suecia (39,9 por 100), seguida del Reino Unido (36,2 por 100) y Dinamarca (30,4 por 100). En USA el porcentaje es de 15,4 por 100 y en Japón de 14,3 pór 100.

España aparece como uno de los países comunitarios que menos gasta en I+D, si se relaciona con el volumen de ventas, situándose en un modesto 3,3 por 100. Países de referencia para nosotros como Francia (17,5 por 100) o Italia (11,4 por 100) se encuentran muy lejos en esfuerzo investigador.

Los gastos de investigación en España superan los 8.900 millones de pesetas, y el personal investigador se sitúa en 1.700 personas. En Alemania, país líder en la Comunidad Europea en cuanto a gastos de investigación (2.331 millones de dólares; 25,5 por 100 de ventas), emplea 12.600 investigadores. Gran Bretaña ocupa el segundo lugar (1.398 millones de dólares), empleando a 15.800 investigadores. En USA el esfuerzo investigador se sitúa en 5.626 millones de dólares, dedicando a la investigación farmacéutica un total de 37.790 investigadores.

Volviendo a la empresa farmacéutica española, según un informe de Farmaindustria de 1989 (85), se puede dar los siguientes datos, que permiten obtener una idea de tendencia: Para los años 1987, 1988 y 1989, las empresas farmacéuticas investigadoras pasan de 35 a 40; el personal, de 15.112 a 17.195, y en concreto para I+D pasa de 1.494 a 1.911, lo que supone una tendencia al alza muy interesante, viéndose además una clara influencia de los apoyos de la Administración. Los gastos de I+D pasan de 8.424 a 14.818 millones de pesetas. La inversión pasó de 1.318 a 4.925 millones de pesetas. Esta cifra es interesante, especialmente si se relaciona con la inversión global de las empresas, que pasó de 11.740 a 27.621 millones de pesetas.

El esfuerzo investigador que se ha expuesto se ha concretado en un escaparate de nuevos compuestos en las más conocidas áreas terapéuticas, y son un buen número de compuestos los que se encuentran en fase de investigación clínica o comercializados. De Antieméticos (Clebopride) a Vasoprotectores (Dobesilato), de Antibióticos (Ampicilina Benzatina) a Antiinflamatotrios (Suxibuzona), de Vasoprotectores (Droxican) a Hipolipemiantes (Etofibrato) o Tranquilizantes (Pirazepan), Inmunoestimulantes (Procodazol), entre un largo número. En fases de investigación clínica son también numerosos el número de compuestos que

van desde Antivíricos (Bromovinildesoxiuridina), Antiagregantes Plaquetarios (Camonagrel), Antifungicos (Flutrimazol), Antieméticos (Pancopride), entre un elevado número de otros compuestos.

* * *

Hemos querido terminar nuestro discurso con una serie de datos, porque entendemos que para los científicos experimentales los datos tienen un significado muy especial. Y aunque de la investigación farmacéutica y la relación universidad empresa podrían haberse dicho más cosas (86). De la consideración de cuanto hemos dicho se puede sacar importantes conclusiones.

Si desearíamos haber dejado establecido que:

1. *El medicamento es el bien más importante para la sociedad que ha producido este siglo XX.*
2. *Qué el medicamento precisa de una investigación rigurosa y de calidad que solamente puede lograrse en una íntima relación universidad-empresa.*

Esta andadura conjunta que parece haberse iniciado de forma decidida, con base en la invetigación científica, por estas dos instituciones claves para la sociedad moderna, creemos que está llamada a ser la gran aventura para los próximos en el desarrollo de medicamentos.

El beneficio de esta acción conjunta será la sociedad entera, y de ésta muy especialmente los que sufren, los enfermos.

Pocos temas pueden ser más motivadores.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Lora Tamayo: "Investigación e Industria". Real. Soc. Esp. Física y Química. Citado por A. Latorre "Universidad y Sociedad" (ed.). Ariel. Barcelona 1964.
2. "Un análisis de las Relaciones Universidad-Empresa: Realidades y posibilidades". Universidad Autónoma de Madrid (ed.). Madrid 1987.
3. J. M. Torroja: "Universidad Empresa en Europa". Iberico Europea de Ediciones. Madrid 1975.
4. E. Parra Abad: "Universidad Empresa en Europa". Iberico Europea de Ediciones. Madrid 1975.
5. D. Klefer: "Forging new and Stronger Links Between University and Industrial Scientists". Chem. & News. 58, 49, 1980.
6. E. Greenwood: "Metodología de la Investigación Social". (ed.). Paidos Buenos Aires 1973.
7. E. Ander-Egg: "Introdución a las técnicas de investigación social". Editorial Humanitas. Buenos Aires 1971.
8. R. J. Best: "Como investigar en educación". (ed.). Morato. Madrid.
9. C. Selltiz: et al., "Métodos de Investigación en las Relaciones Sociales". (ed.). Rialp, Madrid 1965.
10. A. Alberdi: et al., "Metodología de la Investigación por Muestreo". Euramerica S.A. Madrid 1969.
11. J. Goode, K. H. Paul: "Métodos de Investigación Social". (ed.). Trillas S. A. México 1967.
12. M. Moliner: "Relación" en, "Diccionario del uso del Español". (ed.). Gredos. Madrid 1976.
13. A. López Juárez: "Relación Universidad Empresa". Universidad de Navarra. Tesis Doctoral 1980.
14. A. D'ors: "Papeles del Oficio Universitario". Ediciones Rialp S. A. Madrid 1961.
15. A. Millán: "Universidad y Sociedad". Ediciones Rialp S. A. Madrid 1976.
16. M. Siguan: "Educación y Desarrollo Social". Convivium 22, Barcelona 1967.
17. J. López Medel: "La Universidad por dentro". Juan Flores (ed.). Barcelona 1959.
18. A. Fontán: "Una nueva Universidad Española: El Estudio General de Navarra". Nuestro Tiempo. 77, 1990.
19. J. L. González Simancas: "Universidad y Cambio". EUNSA. 1969.
20. F. Gómez Antón: Facultad de Ciencias de la Información. "Tesis Doctoral". Universidad de Navarra. 1970.
21. A. Latorre: "Universidad y Sociedad". (ed.). Ariel. Barcelona 1974.
22. H. Janne: "L'Université et les besoins de al Societé Contemporaine". AIU. Cahiers 10. París 1970.
23. V. Guzman: "Empresa y Sociedad". ISTMO: Revista de Pensamiento Actual. 118-119, 1978,
24. J. Humble: "La Responsabilidad Social de la Empresa". Cuadernos de Univesidad-Empresa n.º 5. Iberico Europea de Ediciones. Madrid 1975.

25. M. Friedman: "Capitalismo y Libertad" (ed.). Rialp S. A. Madrid 1966.
26. P. Drucker: "The Practice of Management". Willian Heineman Ltd. Londres 1955.
27. A. Villenueve: "Economía Política Cristiana". Imprenta de la Esperanza. Madrid 1853.
28. J. A. Pérez: "Libre Inciativa y Eficacia Social en la Dirección de Empresas". ISTMO: Revista de Pensamiento Actual., 118-119, 1978.
29. J. Ferrer Serrate: "Responsabilida" en "Gran Enciclopedia RIALP". Ediciones Rialp S. A. Madrid 1974.
30. A. Burger: "A Guide to the Chemical Basis of Drug Desing". John Wiley & Sons. Canadá 1983.
31. C. Hansch: (ed.). "Comprehensive Medicinal Chemistry". Pergamon Press 1990.
32. S. R. Hed: "Project Control Manual". Serie in Management. 1988.
33. C. F. Hemmer: "Drug Development". CRC. Press 1985.
34. F. De Armond: "Dirección y Eficacia en la Empresa". (ed.). Labor 1985.
35. L. Reusis: "Un nuevo método de gestión y Dirección". (ed.) Deusto. Bilbao 1978.
36. H. J. Smith: "Drug Desing". Wright. London 1983.
37. H. Koning: "Pharmaceutical Chemistry Today-Changes, Problems, and Opportunities". *Angew. Chem. Int. (ed.). Engl.* 19, 749-761, 1980.
38. A. Monge: "Diseño y Síntesis de Medicamentos". Offarm. 8,35, 1989.
39. K. H. Büchel: Achievments, Problems and Future Aspects of Drug Research. en Trends in Medicinal Chemistry. Mutschler E. and Winterfeld E. (eds.): VCH 1987.
40. L; H. Sternabach: "The Benzodiazepine Story"; J. Med. Chem. 22, 1, 1979.
41. K. Dziewonski, L. H. Sterbach: *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Sci Math. Nat. Ser. A.* 416,1933.
42. K. Auwers: von Meyemburg F. *Chem. Ber.* 24, 2.370. 1891.
43. J. Neisenheimer, A. Diedrich: *Chem. Ber.* 57, 1.715. 1924.
44. L. H. Sternbach, S. Kaiser, E. Reeder: *J. Am. Chem. Soc.* 82, 475, 1960.
45. L. O. Randall: *Dis. Nerv. Syst. Suppl.* 22, 7, 1961.
46. L. H. Sternbach: *U. S. Patent.* 2.893, 992, 1959.
47. L. H. Sternbach, E. Reeder: *J. Org. Chem.* 26, 4.963, 1961.
48. S. J. Childress, M. I. Gluckman: *J. Pharm. Sci.* 55, 577, 1964.
49. S. M. Roberts, B. J. Price: "The role of Organic Chemistry in Drug Research". (eds.): Academic Press. New York 1985.
50. J. W. Black: "Drugs from Emasculated Hormones: The Principle of Syntopic Antagonism (Nobel Lecture)". *Angew. Chem. Int. (ed.). Engl.* 28, 886-894, 1989.
51. A. Burger: "Medicinal Chemistry". Wiley Interscience 1970.
52. A. Burger: "A Guide to the Chemical Basis of Drug Desing". John Wiley and Sons (eds.): 1983.
53. S. H. Unger: "Consecuences of the Hansch paradigm for the pharmaceutical indistry". *Drug Design.* 9, 47-119. 1980.
54. M. Kuchar: "QSAR. In Desing of Bioactive Comounds". J. R. Prous Science (ed.). Barcelona 1984.
55. J. L. Fauchere: "QSAR. Quantitative Atructure-Activity Relationships in Drug Design". (ed.). Alan R. Liss INC. New-York 1988.
56. R. Franke: "Theoretical Drugn Design Methods". akademie-Verlag. Berlín 1984.
57. P. Gund: et all. *Science.* 208, 1425-1431, 1980.
58. W. G. Richards: "Quantum Pharmacology". Butersworths. Boston 1977.
59. A. J. Hopfinger: "Intermolecular Interactions and Biomolecular Organization". Wiley-Interscience. New-York 1977.

60. A. J. Hopfinger: "Computer Assisted Drus Desing". *J. Med. Chem.* 28, 1134-1139, 1985.
61. J. Topliss: "Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs". Academic Press. New-York 1983.
62. H. Weinstein, J. .P. Green: "Quantum Chemistry in the Biomedical Sciences". New-York Academy of Sciences. New-York 1981.
63. E. C. Olson, R. E. Christoffersen: *ACS. Monogr.* 112, 1979.
64. *Journal of Molecular Graphics.*
65. S. Wold, W. J. Dunn, S. Hellbers: "Drug Desing. Fact or Fantasy". G. Jolles, K. R. H. Woolridge: (eds.): Academic Press. New-Yor 1984.
66. M. Wise: in "Proceedings of the Fifth European Symposium on QSAR". J. K. Seydel: (ed.). Verlag-Chemie. Deerfield Beach. 1986.
67. W. O. Foye: "Principles of Medicinal Chemistry". Lea and Febiger 1981.
68. J. Drews: "Future Pespectives for the Development of Pharmaceutical and Other Halth Industries". *Drugs News & Perspectives.* 1, 7, 1988.
69. M. Gamella, M. Hernández de Felipe: "Nuevas Tecnologías y orden académico Internacional". Fudesco. Madrid 1990.
70. P. Janssen: Discurso pronunciado en el acto de su investidura como doctor "Honoris Causa". Por la Universidad de Granada 1989.
71. *Investigación innovadora.* Fundación Universidad Empres., Madrid 1981.
72. A. Pulido: "Propuesta de actuaciones para impulsar la investigación conjunta universidad empresa". Investigación Innovadora. Fundación Universidad Empresa. Madrid 1981.
73. UNESCO. "An introcuction to Policy Analusis in Science and Technology". Aciences Policy and Studies Documents. 46, París 1979.
74. A. Cortés: *Internacional Technological Cooperation in Europe: Current Trends and Industrial Perspectives for the* 1990's. Conferencia Europea sobre cooperación Tecnológica Internacional en Europa. 1990.
75. C. Scröeder: *Cooperation between Industry and National Research Centers in the FRG.* Conferencia Europea sobre cooperación Tecnología Interregional en Europa. 1990.
76. F. Jaque, A. Rueda, C. Sánchez: *Un análisis de las relaciones universidad empresa.* (eds.): Universidad Autónoma de Madrid. 1987.
77. J. M. Albareda: *Consideraciones sobre la Investigación Científica.* (ed.). CSIC. 1951.
78. *La innovación industrial y las relaciones Industria-Universidad.* CDTIL. Madrid 1980.
79. Diario Oficial C. E. n.º 302., 24, 10, 1987.
80. Diario Oficial C. E. n.º 117,, 8. 5, 1990.
81. Editorial, *Segunda Etapa del Plan Nacional de I×D. 1992-1995.* Política Científica. 26, 1991.
82. A. Klingströn: *Cooperation between Higher Education and Industry.* Uppsala University 1987.
83. C. John Hull: *Technologu Transfer between Higher Education and Industry in Europe.* TII, Luxembourg 1991.
84. Farmatelex. 1990-1991.
85. "La Industria Farmacéutica en Cifras". Farmaindustria 1989.
86. B. Spilker, P. Cuatrecasa: "Inside the Drug Industry". Prous Science (ed.). Barcelona 1990.

DISCURSO
DE CONTESTACION INGRESO
DEL EXCMO. SR. D. ANTONIO MONGE VEGA

por el
Excmo. Sr. D. Perfecto García de Jalón

Excmo. Señor Director
Excmos. Señores Académicos
Señoras y Señores

Constituye para mí un honor y una gran satisfacción el que esta Ilustre Corporación haya depositado en mi modesta persona la confianza para dar la Bienvenida en nombre de la Real Academia Nacional de Farmacia al doctor don Antonio Monge Vega en el día de su ingreso.

Al no ser químico, mi labor de glosar su personalidad científica no resulta fácil para componer una respuesta clara y concisa subsiguiente, para una valoración minuciosa de los numerosos méritos científicos, de la cantidad y calidad de sus trabajos de investigación en el campo de la Síntesis química de medicamentos y del contenido científico del brillante Discurso de Ingreso que acabamos de escuchar. Entiendo que nuestro común amigo e ilustre académico doctor don Gregorio González Trigo era el más idóneo, por ser una persona muy competente para realizar este cometido, al recaer en él la misma especialidad química que la del doctor Antonio Monge, pero debido a las circunstancias que le afectan le impidieron llevar a cabo esta misiva.

Antonio Monge Vega nace en Madrid en 1942, se licencia en 1965 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense y en 1968 obtiene el Grado de Doctor por la misma Universidad.

Antonio Monge, Navarra y su Universidad

Antonio Monge, aunque madrileño de nacimiento, resulta ser un navarro de adopción, puesto que desde hace más de veinticinco años, en aquel antiguo reino, y está científicamente unido a la Universidad de Navarra.

La joven Universidad de Navarra ha sido ubicada en uno de los reinos de más recio valor histórico que precedieron a la constitución de la Unidad Española; sin embargo, con el establecimiento de las Autonomías, se está cayendo en algo que resulta incomprensible, el querer ignorar el verdadero significado de la historia, que en, voz de Alejandro Lenoir, esta es:

"La antorcha de los tiempos, la depositaria de los sucesos, la intérprete fiel de la verdad y la fuente de los buenos consejos y de la prudencia."

El independentismo y autodeterminación, tan de moda en la actualidad, revela un fingido desconocimiento o una torpeza de lo que es la Historia de España; Navarra, al implantar en su escudo representativo "las cadenas", evoca uno de los episodios más entrañables de nuestra historia, como fue el hecho de la liberación de los cristianos encadenados por la victoria de la Batalla de las Navas de Tolosa, acaecida en la provincia de Jaén en 1212 y cuyas cadenas se conservan en Roncesvalles junto al sepulcro de Sancho VII El Fuerte. El pueblo navarro, al cual yo me honro pertenecer, nos sentimos orgullosos de nuestra vinculación a España y de haber contribuido a su unidad.

La Universidad de Navarra, fundada en 1952, debido a la calidad y labor de su Enseñanza y de su Investigación que han venido desarrollando toda una loable colectividad de prestigiosos profesores con una gran formación científica, impregnados de humanismo y de profundas convicciones religiosas, hechos que la han colocado en la primera línea de las universidades españolas.

La nueva visión de la Química de Síntesis

Antonio Monge es un químico que ha dedicado toda su labor científica a la síntesis de medicamentos.

La búsqueda de remedios químicos para restablecer *ad integrum* al paciente de su estado morboso, tuvo su iniciación en la más remota antigüedad y en la Medicina Antigua, en su primer atisbo de medicina científica, fue revelado con el legado Hipocrático de su sin par Postulado: "imitar a la Naturaleza", cuya consecuencia inmediata fue, en primer lugar, lo que posteriormente había de constituir la Botánica Medicinal. Paracelso, en el siglo XVI, enunció el hecho de que las plantas medici-

nales contienen agentes activos, las célebres "quinta esencia" o "principios activos" de las drogas o medicamentos en bruto.

El aislamiento de gran número de principios activos durante el siglo XIX, como el aislamiento de la morfina por Serturner, el de la estricnina, quinina y emetina por Pelletier y Caventou, el de la cocaína por Niemann, etc., constituyeron los primeros pasos del progreso de la Química Orgánica que posteriormente conduciría a la obtención por síntesis de alcaloides y medicamentos.

Durante el siglo XX los avances de la Química de Síntesis han sido tales que todos los principios activos naturales han podido obtenerse mediante la síntesis química, es más, estudiando la relación estructura-actividad han podido modificarse las moléculas químicas de estos principios activos naturales, para lograr la obtención de nuevas moléculas con mayor grado de actividad y eficacia desde un punto de vista farmacológico, con lo cual, el viejo Postulado Hipocrático de "imitar a la naturaleza" se ha visto sustituido por el actual de "Superar a la naturaleza".

Nuestro nuevo académico doctor Monge se halla dentro del mundo de científicos que, como anteriormente dejamos indicado, han dedicado toda su labor de investigación a la Química de Síntesis y son los que han contribuido a superar la máxima de Hipócrates. Para ello se han valido del Diseño estructural del medicamento y del estudio de todos sus correspondientes derivados químicos en relación de su estructura y actividad biológica, así como del estudio de nuevas metodologías del diseño de medicamentos mediante ordenador.

Currículum científico

Antonio Monge, tras doctorarse en la Universidad Complutense en 1968, pasa a trabajar en el Centro Nacional de Química Orgánica del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva", perteneciente al CSIC y, en este centro, tiene una amplia, extensa y larga colaboración con su maestro y director del mismo el doctor don Eldiberto Fernández Alvarez; su primer trabajo es publicado en 1969 en el *Bulletin de la Societé Chimique:* "Preparation des Hydroxi-5-benzyloxi-5-indolyl-2 carbonyl-1 alkil-2 Hidrazinas et etude de leur activité inhibitrice de la monoamine-oxydase", el trabajo publicado en francés lleva las firmas del Excmo. señor don Manuel Lora Tamayo, del doctor Eldiberto Fernández y de nuestro nuevo académico.

De la inmensa actividad investigadora del doctor Monge, dan cuenta sus 119 publicaciones con múltiples y muy diversas líneas de investigación en el Campo de la Química-Farmacéutica de Síntesis, tales como: los inhibidores selectivos de MAO, los antihipertensores y vasodilatadores, los antiagregantes plaquetarios, los inhibidores selectivos de Tromboxano-A_2, la línea de investigación de agentes diuréticos, la de los fármacos inotropo-positivos, la de los agentes anticancerosos en células hipóxicas, la de agentes anti-SIDA como compuestos inhibidores de la transcriptasa inversa, la de los agentes dopaminérgicos, etc.

Todas estas directrices en el campo de la Química de Síntesis son de importante actualidad y resultan originales y del todo atrayentes en un grado tal, que han dado lugar a 15 patentes internacionales propias, a cargo del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" (CSIC) y de la Universidad de Navarra; todo lo cual es constituyente de una prueba fehaciente del rigor científico con el que Monge y su equipo de colaboradores han llevado a cabo la realización de su dilatada y extensa labor experimental.

Labor docente

Antonio Monge fue nombrado en 1967 profesor adjunto de Química Orgánica de la Universidad de Navarra y, a partir de 1978, lo fue como profesor agregado y profesor titulado de la misma Universidad.

Ha impartido cursos académicos de Química Orgánica durante varios años, y actualmente, desde 1972 y desde 1975, respectivamente, imparte los cursos de Química de los Productos Naturales y de Química Farmacéutica. Ha dirigido 41 tesinas de la Licenciatura, todas ellas calificadas de sobresaliente, y ha sido director de 27 tesis doctorales, todas las cuales fueron calificadas de sobresaliente *cum laude,* y a 5 de ellas les fue otorgado el Premio Extraordinario del Doctorado. Además, el doctor Monge, durante el año de 1972, estuvo pensionado en la Universidad de Glasgow.

Nombramientos

Antonio Monge Vega, desde el año 1976, es director del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Navarra y desde 1987 es director del Centro de Farmacología Aplicada de la misma Universidad.

Ha tenido, entre otros nombramientos:

— Presidente de la Comisión de Actividades Culturales de las Facultades de Medicina, de Ciencias y de Farmacia.
— Vicedecano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.
— Presidente de la Sociedad Española de Química Terapéutica durante el período de 1982-1986.
— Es académico correspondiente de la Academia Peruana de Farmacia.
— Socio correspondiente de la Sociedad de Química del Perú.
— Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España.

Es miembro de las siguientes sociedades científicas:

— Real Sociedad Española de Física y Química.
— Chemical Society.
— Societé de Chimie Therapeutique.
— American Chemical Society.
— Federation International Pharmaceutique.

Monge y su relación con la Fundación Universidad-Empresa

De 1972 a 1980 fue miembro de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Excma. Diputación Foral de Navarra, dependiente de la Comisaría de Industria.

Desde 1987 a la actualidad, es vocal de la Junta Directiva de la Fundación Universidad-Empresa de Navarra.

Desde 1987 a la actualidad, es consejero del Instituto Científico y Tecnológico de Navarra.

Desde 1987 a la actualidad, es director del Centro de Investigación Aplicada de la Universidad de Navarra.

Desde 1972 ha realizado numerosos trabajos de experimentación para empresas químico-farmacéuticas.

En la actualidad está implicado directamente como director en Proyectos Internacionales de Investigación que ocupan a 69 investigadores.

Entre los numerosos proyectos de investigación subvencionados como científico responsable, deseamos citar sólo los tres últimos:

— 1989-1991.—Plan Nacional con la empresa Upjohn: "Nuevos agentes con actividad cardiovascular". 37 investigadores y 400 millones de pesetas de presupuesto.
— 1990-1992.—Plan Nacional con la empresa Antibióticos: "Diuréticos de síntesis". 9 investigadores; 50 millones de pesetas de presupuesto.
— 1990-1993.—Plan Nacional con la empresa ICI: "Nuevos agentes anticancerosos". 19 investigadores; 222 millones de pesetas de presupuesto.

Su discurso

El doctor Monge ha glosado su discurso, narrando una serie de cuestiones de reciente novedad y de indudable relevancia, como es la investigación científica en la relación Universidad-Empresa, planteando numerosos aspectos de la más reciente actualidad, tales como la investigación del medicamento y de sus perspectivas del futuro, dentro de un completo y detallado análisis en el campo de los productos farmacéuticos.

Cuando en el siglo XIX se estableció la industrialización, sobrevino un cambio radical en los esquemas sociales y la Universidad que hasta entonces había permanecido aislada dentro del campo de la investigación, se vio obligada al establecimiento de una relación de integración con la empresa, sobre todo a partir de la segunda mitad del siglo XIX. En el discurso de referencia, su autor hace un estudio minucioso del significado de esta relación universidad-empresa acontecida en nuestro país.

Existe una tendencia con miras al futuro, de exigirles a las empresas cada vez mayores responsabilidades en las áreas económico-sociales y, por ello, de un modo semejante, la misión formadora de la Universidad, no puede limitarse a una nueva transmisión de conocimientos, sino que está obligada a ir a un más allá en la búsqueda y hallazgo de soluciones, mediante un amplio y extenso desarrollo por el camino de la investigación experimental y aplicada.

Como bien sostiene Monge, la investigación propiamente dicha sobre el medicamento, se desenvuelve de forma paralela con el desarrollo

de la Química Orgánica y de las Técnicas Instrumentales; ello precisa una coordinación general de un Programa de Investigación con un Plan de Actuación en el cual se incluyan: 1) metas para explicar el porqué y para qué de una determinada acción investigadora encaminada a lograr nuevos medicamentos; 2) objetivos que deberán perseguirse; 3) estrategias para realizar el proyecto; 4) recursos económicos; 5) evaluación de toda la labor investigadora e incluso la instauración de una auditoría a través de la administración, para justificar el uso correcto de los gastos.

La estrategia en el descubrimiento de nuevos fármacos obliga al seguimiento por parte de los equipos de investigación de una serie de frases tales como: Definición de objetivo; Selección de la molécula líder; Formación de un equipo cooperativo interdisciplinar, en el que puedan colaborar personas con muy diversas formación y especialización, desde matemáticos, médicos, farmacéuticos, químicos, biólogos y veterinarios; Aplicación de ensayos biológicos relevantes; Variaciones cuidadosamente diseñadas; Determinación del significado de los resultados; Confrontación de los resultados obtenidos en las referencias, y utilización de modelos refinados para futuras estrategias.

Por nuestra parte, merece una especial detención por la importancia en el descubrimiento de nuevos medicamentos, la aplicación de modernas técnicas para el desarrollo y comprobación de los efectos farmacodinámicos y de los posibles mecanismos de acción.

En el volumen 620 de los *Annals of the New York Academy of Sciences,* editado en 1991, titulado "Windows of the brain", Zapulla y Lefever afirman que la década de los noventa podría denominarse la "década del cerebro" gracias a la aparición de nuevas y variadas técnicas, tales como:

1. Potenciales Evocados.
2. *PET:* Positron Emission Tomography.
3. *P. NMR:* Phosphorus-Nuclear Magnetic Resonance-Spectroscopy.
4. *CAT:* Computerized Axial Tomography.
5. *MRI:* Magnetic Resonance Imagy.
6. *MEG:* Magnetic Electro-Encephalography.

Sin ir más lejos, Pettegrew, 1989, usando las PET y las P NMR, ha podido demostrar que las alteraciones histológicas de la enfermedad de Alzheimer, como las placas seniles (SP) y las marañas neurofibrilares

(NFT) sólo señalan el estado final de la enfermedad, pero con las técnicas aludidas, se demuestran alteraciones metabólicas de la membrana fosfolipídica neuronal (aumento de los fosfomonoésteres y de los fosfodiésteres) antes de que las alteraciones histológicas hagan acto de presencia. Rudin y colaboradores, del Preclinical Research de Sandoz de Basilea, en noviembre de 1991 afirman: "que las mejoras metodológicas en NMR sobre imagen y espectroscopia han adquirido tal importancia que la aplicación de estas técnicas en el estudio funcional y dinámico de los procesos biológicos, permiten evaluar mediante imagen, las cavidades cardíacas, ventrículos cerebrales y sus contornos estructurales, además del estado de la circulación sanguínea regional.

En cuanto al diseño estructural de nuevos medicamentos, lograr modular una estructura química, es un importante objetivo para obtener compuestos de menor toxicidad, con una acción más prolongada y con un grado menor de efectos secundarios. La consolidación del isoterismo y del bioisoterismo fue momento esencial en el diseño medicamentoso, conceptualmente se trata de considerar si las propiedades químicas de un átomo son consecuencia de la estructura electrónica de las capas más externas; dos átomos con la misma disposición electrónica de las órbitas más externas, deberán tener las mismas propiedades químicas y farmacodinámicas.

Con la utilización de ordenadores, existe la posibilidad del establecimiento de relaciones cuantitativas entre la estructura química y las actividades farmacocinéticas y farmacodinámicas. El extenso desarrollo de la relación estructura-actividad biológica, resultó un claro avance en el diseño molecular de los medicamentos. La Modelización molecular y las Gráficas Moleculares mediante ordenador implican representación, generación y manipulación de estructuras en tres dimensiones, incluyendo comportamiento químico y propiedades físico-químicas. La predicción de moléculas activas se plantea ahora en base a la construcción de gráficas moleculares de los nuevos compuestos que mimeticen lo conocido. Pero pese a los grandes avances producidos en los últimos años, el diseño de nuevos medicamentos referente a la química-farmacéutica es todavía, en voz de Foye, 1981, hoy por hoy una ciencia un tanto empírica.

Las perspectivas en la investigación de medicamentos es un fenómeno que afecta a la Sociedad entera, por el simple motivo de que la enfermedad está ligada tanto a los medicamentos como a la Sociedad e intenta radicar en aquellos un aumento en la esperanza de la vida.

El desarrollo en el futuro de nuevos medicamentos, apunta tradicionalmente hacia el objetivo más y más selectivo entre agonistas y antagonistas y de sus respectivos aceptores o sitios de ligazón. Ahora bien, ¿puede ser beneficiosa tan alta y perfecta selectividad? Nuestro comentario a este respecto es que no debemos caer en esta utopía, los problemas farmacoterapéuticos de la Patología resultan mucho más complicados en la realidad, por ello deseamos recoger aquí lo manifestado por Arvid Carlson en 1990:

"La situación clínica en un paciente lleva inherentes complejos sistemas de Adaptación y es totalmente ilusorio reducir su terapéutica a un solo fármaco selectivo, actuando sobre un solo receptor."

Por otra parte, como Erminio Costa ha dejado apuntado en EE.UU., el hecho de que hasta ahora la Farmacología ha sido llevada a cabo en experimentos agudos, cuando numerosas enfermedades (epilepsia, esquizofrenia, depresiones, diabetes, reumatismos, hipertensión arterial, etc.) necesitan tratamientos terapéuticos muy prolongados y éstos son dependientes más bien de la vida media o semivida de los mensajeros-RNA, de las proteínas o de los enzimas formados en el interior de nuestro organismo y no de la vida media farmacocinética o farmacodinámica del medicamento crónicamente administrado. Las respuestas terapéuticas en estos casos vienen a ser el resultado de las modificaciones que, *a posteriori,* producen los medicamentos sobre el sustrato de la enfermedad; en realidad, esto no es más que la consecuencia de la regulación "long term potentiation" que tanta importancia posee actualmente en la explicación de los mecanismos fisiopatológicos, sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central.

Los objetivos perseguidos por la síntesis de nuevos medicamentos son de este modo sumarizados en el Discurso de Monge:

— Erradicación de la enfermedad.
— Reducir la gravedad y las complicadas de la misma.
— Dar preferencia a la Terapéutica farmacológica sobre la Terapéutica quirúrgica.
— Reducir la hospitalización y el paro laboral.

Se recogen también en el discurso que acabamos de escuchar las prioridades de investigación médico-farmacéutica en distintos países, pero que en la Comunidad Europea son:

— Cáncer.
— SIDA.
— Modo de vida.
— Envejecimiento.

En la relación universidad-empresa referente al campo de los productos farmacéuticos, es expuesta la enorme complejidad que supone el Registro Farmacéutico, lo cual hace imposible finalizar toda la experimentación que se precisa dentro de un mismo laboratorio farmacéutico, puesto que esto significa, a nuestro entender, el planteamiento de un conjunto de problemas, todos ellos desprovistos de una solución inmediata como es la cuestión siempre enigmática de la extrapolación desde la Investigación Básica a la Investigación Clínica; dentro de cuya extrapolación se hallan involucrados todos los ensayos pertinentes a la Farmacología Clínica en sus cuatro fases, desde los ensayos iniciales en voluntarios sanos, hasta las fases llevadas a cabo en ensayos multicéntricos, en pacientes pertenecientes a numerosos centros hospitalarios, para ir a terminar en la farmaco-vigilancia tratando de observar las posibles reacciones adversas y las interacciones farmacoterapéuticas que pueden aparecer una vez registrado el nuevo fármaco y puesto a la venta al público.

Por todo lo cual, Paul Janssen, en 1989, llega a afirmar: "En principio la investigación de un medicamento no finaliza nunca", afirmación basada por las dificultades de encontrar *a priori* una relación fidedigna entre estos cinco parámetros: niveles en sangre, efectos farmacodinámicos, interacciones medicamentosas, efectos toxicológicos y respuestas terapéuticas; y como ha dicho nuestro gran historiador Pedro Laín: "Dentro del seno de todo lo real late inexorablemente el misterio".

La relación entre la Universidad y la Empresa es necesario se halle encuadrada dentro de un marco legal, por la precisión de establecer acuerdos referentes a:

— Titularidad de patentes.
— Licencias de explotación.
— Distribución de regalías.
— Derechos de publicación.

En el referido discurso son a su vez tratados con amplia profusión de detalles de Programa de área de estudios socioculturales, dentro del Plan Nacional de Investigación cuyo papel catalizador del Sistema I + D corre a cargo del Fondo Nacional.

Monge, al finalizar tan documentado Discurso, a modo de conclusión deja establecido que:

1. El medicamento es el bien más importante para la sociedad que ha producido este siglo XX.
2. El medicamento precisa de una investigación rigurosa y de calidad que solamente puede lograrse en una íntima relación Universidad-Empresa.

En contraste, antes de terminar y a modo de anécdota, deseo recordar cómo ha evolucionado la metódica y la enorme complejidad del Registro Farmacéutico, al que tanto alarde ha venido haciendo Monge a lo largo de su discurso y que, como es sabido, la duración media de un Programa Farmacéutico I + D de un medicamento original, según los datos actuales se estima en doce-catorce años (Cadórniga, 1991).

Pues bien, hace cincuenta años, cuando en 1942 escribimos la primera revisión en lengua castellana sobre los "Antihistamínicos de síntesis", dada nuestra buena amistad y colaboración científica con aquel eminente químico, discípulo que fue de Ernesto Fourneau y de Willstater y vicepresidente de esta Real Corporación, Excmo. señor don José Ranedo, le rogamos la posibilidad de sintetizar algún compuesto químico semejante en composición al Antergan y Neoantergan (Ròhne-Poulenc), ambos derivados de la etanol-diamina y que en aquellos años acababan de aparecer. Don José Ranedo accedió gustoso a nuestra petición, y tan sólo en muy pocos días, sintetizó el compuesto, que más tarde se denominó "Novargeno", derivado de la Propanol-diamina, el cual nos lo entregó para que realizásemos el primer estudio farmacológico del mismo. Con aquellos modestísimos medios e instrumental de que disponíamos en el Instituto Llorente de la calle Ferraz durante la 2.ª Guerra Mundial, logramos efectuar los ensayos biológicos pertinentes, y dados los escasos requisitos, que se requerían en aquella época, se permitió registrar el Primer antihistamínico de síntesis de cuña española. Por supuesto, los ensayos en voluntarios y las subsiguientes fases de la Farmacología Clínica brillaban por su ausencia, porque en la década de los cuarenta eran totalmente desconocidos.

Pero lo superanecdótico de este inciso que acabo de comentar fue el hecho de una licenciada francesa, Anne Marie Staub, se doctoró en la Universidad de Tolouse, efectuando un plagio completo de los trabajos de síntesis del "Novargeno". Cuando una copia de esta Tesis Doctoral llegó a manos del doctor Ranedo, por vía de esta R. Academia de

Farmacia, don José, con irónica sorpresa, me hacía este comentario: "A usted aún le nombra, pero los nombres de los que realizamos la síntesis química han sido ocultados dentro del más estricto secreto."

No queremos terminar nuestra disertación sin antes recordar algunos rasgos de Antonio Monge como persona, su ética como profesional, su gran afán de adquirir, transmitir y difundir conocimientos, su gran sencillez, su modestia, su bondad y amabilidad, su espíritu reflexivo, amante de la ciencia experimental, con capacidad de colaborar, dirigir y formar equipos de investigación y sus profundas convicciones religiosas hacen de Antonio Monge un científico admirable en todos los sentidos.

Por todo ello, nos felicitamos por el ingreso de Antonio Monge Vega como académico de Número en esta Real Academia de Farmacia y nuestra Corporación puede igualmente congratularse, y en su nombre, y en el mío propio, siento una gran alegría en darle la bienvenida sellada con un abrazo cordial.