

LA INDUSTRIA Y LOS MÉTODOS ALTERNATIVOS

Joan-Albert Vericat
Noscira, SA
Avda de la industria, 52
28760 Tres Cantos (Madrid)
jvericat@noscira.com
www.noscira.com

La industria química, farmacéutica, cosmética, agroquímica, veterinaria, alimentaria, para poder avanzar económicamente, debe encontrar nuevos productos, activos y carentes de efectos indeseables y, lógicamente, que lleguen a comercializarse lo más rápido posible.

La investigación es muy costosa, en tiempo y dinero. Al mismo tiempo, las empresas son como seres vivos, o crecen o mueren; es muy difícil que una empresa se mantenga en una situación confortable y tranquila. Para crecer hay que encontrar nuevos productos o nuevos mercados. La competencia es feroz, las dificultades son cada vez mayores, sea por que es cada vez más difícil encontrar productos interesantes, o sea por que las Autoridades aumentan los requerimientos de seguridad de los nuevos productos.

Si consideramos la industria farmacéutica, en particular cada vez es más difícil encontrar dianas terapéuticamente interesantes. Los años de trabajos para demostrar la seguridad de los nuevos medicamentos son muy largos. Se dice que se necesitan de 10 a 15 años en llevar una nueva molécula al mercado. Así, en muchas ocasiones, cuando una nueva molécula llega al mercado ya está pasada de moda, bien sea por la presencia de un producto de la competencia, o por el desarrollo de compuestos de sustitución de la propia compañía que mejoran las propiedades del compuesto original.

En esta situación de competencia, cada empresa establece estrategias de búsqueda de productos que le permitan sacar el máximo provecho posible de sus recursos humanos y tecnológicos, es decir, ser lo más eficaz posible.

Inicialmente, las estrategias de búsqueda de nuevo productos requieren la toma de varias decisiones estratégicas, muy importantes para decidir que se deberá hacer en cada momento:

1) El objetivo intrínseco del producto: La enfermedad que se desea combatir; el nuevo material industrial para un determinado trabajo; el nuevo cosmético con el objetivo de lograr una mejora importante en un aspecto estético; etc.

2) El objetivo intrínseco del producto determinará las condiciones de uso del mismo. En el caso de la industria farmacéutica, habrá que decidir si el tratamiento que se busca es sintomático o modificador de curso de la enfermedad, si se trata de un tratamiento puntual o crónico, si la forma de administración puede ser complicada o debe ser obligatoriamente simple, etc. Para cada tipo de industria deberán definirse las condiciones de uso.

3) La innovación es en sí misma un aspecto de gran importancia. Lo nuevo tiene mucho riesgo; lo conocido o de eficacia demostrada, tiene menos riesgo. Por otro lado, la innovación presenta mucho más valor añadido y, por ende, más capacidad de avance

tecnológico, cota de mercado y ganancia económica, y, por tanto, éxito industrial frente a los competidores.

Sea cual sea la estrategia utilizada, los factores más importantes para encontrar un buen producto son el azar (quizás en primer lugar) y las ideas. Como suelen decir los presidentes y directores generales de las compañías que dirigen en muchos de sus discursos inaugurales o de final de año, el capital más importante de una empresa lo constituyen las personas. Es decir, sea cual sea el avance tecnológico del que se dispone, sólo el científico o el tecnólogo capaz de diseñar un screening de alta capacidad adecuado o de tomar la delantera a otros en el conocimiento de una necesidad determinada, y con la intuición y el coraje necesarios para defender un nuevo concepto podrá aumentar las posibilidades de encontrar una nueva sustancia útil y económicamente importante.

La experimentación en sistemas biológicos es una necesidad intrínseca en la búsqueda de nuevos productos. Sea por que los nuevos productos van a tener un impacto directo en el ser vivo (medicamento, cosmético, producto veterinario, pesticida, etc.) sea por que el ser vivo de forma indirecta va estar en contacto con el nuevo producto por su uso industrial (nuevos materiales para construcción, materiales para automóviles, pinturas, etc.), es necesario poder estudiar los efectos positivos y negativos.

Aquí nos encontramos con una situación muy interesante: Hay ensayos que hay que hacer por la normativa, para que nos autoricen el uso y comercialización del nuevo producto. Curiosamente, estos ensayos se hacen tarde en el proceso de I+D del nuevo producto. Incluso se hacen cuando el nuevo producto se ha llevado a escala semi-industrial, con lo que los costes incurridos son muy elevados. Si el producto, por la razón que sea, no supera las pruebas que se deben realizar en la fase de desarrollo, lógicamente su uso no estará autorizado y se perderá toda la inversión realizada. Desde el punto de la competitividad industrial, esa pérdida no es lo peor; lo más catastrófico es la oportunidad perdida, el tiempo perdido que ya no es recuperable.

Y aquí es donde entran de forma muy importante los métodos alternativos. Pero aquí conviene hacer un interludio necesario: ¿Es el concepto de métodos alternativos un concepto adaptado a la industria? Intentando ser un poco conflictivo con los lectores, diríamos que en absoluto. Lo que sucede realmente es que los métodos in Vitro (celulares, cortes de órganos, modelización, etc.) son una necesidad absoluta para el mantenimiento de la competitividad de la industria, diseñando aproximaciones experimentales que eviten que se pierda el dinero invertido; en otras palabras, intentando que los productos que entran en desarrollo industrial tengan más y mejores oportunidades de llegar a comercializarse.

Por todo ello, en sectores como cosmética y farmacia, los métodos in Vitro se han instaurado sin esfuerzo, siendo estas industrias motores en la búsqueda de nuevos métodos y, sobre todo, en el saber usarlos de forma pragmática a la toma de decisiones. Desde el inicio de estos métodos, algunos de los avances más importantes se han llevado a cabo gracias al esfuerzo industrial (para seguir siendo conflictivos, pensemos que las industrias son "seres egoístas", que no desean perder tiempo ni dinero. En otras palabras, lo peor que puede pasar es establecer un sistema de selección de productos interesantes y que luego caigan igualmente en el proceso y no lleguen al mercado. La industria necesita, quiere y trabaja para que los métodos sean relevantes y se usen de

forma adecuada. Si no lo hace así, la industria fracasará, perderá competitividad y entrará en crisis.

Podemos pues concluir que la industria ha sido motor en el establecimiento de los métodos alternativos. Sin embargo, no todo han sido éxitos. Donde la situación se estableció y triunfó desde el principio fue en la farmacología in Vitro en el sector de la industria farmacéutica/veterinaria así como en la cosmética. A medida que se lograron clonar receptores y dianas en líneas celulares adecuadas, la búsqueda de compuestos activos se volvió muy fácil, aumentando la capacidad de estudiar nuevas moléculas, llegándose poder analizar miles de moléculas por semana.

Por el contrario, la búsqueda de efectos secundarios, de toxicología, se ha desarrollado con altibajos. Y ahí, siguiendo con el interés de ser conflictivo, la industria ha sido en parte responsable de ello. En ocasiones, la capacidad económica de la industria le permite lanzar actividades de forma muy rápida y acelerada, con tiempos muy cortos; vaya, lo que definiríamos como con gran eficacia. Así, se establecieron departamentos de métodos in Vitro, donde se disponían de modelos que intentaban representar todos los órganos y sistemas del cuerpo; se hicieron grandes inversiones, se obtuvieron gran cantidad de resultados, pero en muchas ocasiones no sirvieron para nada. Al final de los 80, muchos de estos departamentos fueron redimensionados en el mejor de los casos ya que las aproximaciones experimentales seleccionadas no eran capaces de permitir la toma de decisiones adecuadas. Pero esta crisis permitió que se aprendiera a utilizar esta tecnología in Vitro, se optó por definir formas de trabajar, por diseñar experimentos adecuados, por aplicar las tecnologías en aproximaciones ex vivo, promoviendo el mejor uso de los animales. Se estudiaron los éxitos y los fracasos; se definieron aspectos en los que la predicción es muy elevada y otros en los que es más difícil. Todo ello ha llevado a una situación en la que todo se encuentra mezclado, los métodos in Vitro, con los métodos in vivo, con la modelización, etc.

Somos conscientes que hay aspectos que están muy lejos de poderse estudiar con métodos alternativos. Pensemos en los mecanismos complejos de la neurodegeneración y de la neuroregeneración; son procesos que in vivo suceden muy lentamente y que son muy complejos; ahí debemos mejorar en las aproximaciones in Vitro. Pero es cierto que en muchos casos, hemos logrado avances importantes; quizás el ejemplo más importante son los ensayos de mutagénesis in Vitro que llevan muchos años en las normativa.

Y ya terminando, quisiera defender a la industria en general y a la farmacéutica en particular. Se ha dicho muchas veces que las industrias sólo se interesan de hacer dinero, cueste lo que cueste. No hay duda que la industria necesita ser económicamente rentable, pero hoy en día hay una ética muy profunda en todos los investigadores industriales. Pensemos en un momento lo que ha representado la ICH: eliminar estudios repetitivos que se hacían para contentar a las Autoridades de las regiones más importantes del mundo (Europa, USA, Japón). Lógicamente, la repetición de estudios tiene costes importantes, pero su aceptación cruzada se debe básicamente a la evaluación de resultados de los estudios realizados; y esos estudios los han hecho las industrias.

Otro ejemplo es la necesidad o no de los estudios de carcinogénesis. La industria lleva muchos años indicando que probablemente son inútiles, y que la integración de ciertos parámetros en los estudios de toxicidad crónica, quizás permitieran evitarlos. Pensemos desde un punto de vista egocéntrico, que los estudios de carcinogénesis se realizan principalmente en ratas y ratones (con un metabolismo y hábitos alimenticios muy

diferentes al hombre), y que quizás, la inclusión de ciertos parámetros en los estudios de toxicidad crónica en no-roedores permitiría ser más predictivos de efectos en el hombre.

Y aquí se llega a uno de los puntos más conflictivos de hoy en día. Si bien la investigación industrial preregulatoria, como se ha indicado anteriormente, avanza con los métodos alternativos sin problema, la aplicación regulatoria es mucho más difícil. Los métodos alternativos aún tardan muchos años en ser aceptados por las Autoridades, y sin dicha aceptación, es difícil que la industria sustituya algunos ensayos en animales (aunque ello sea razonable). Parece que poco a poco se va avanzando en el camino de acelerar la aprobación de nuevos métodos, pero una cosa es aprobar nuevos métodos y otra substituir métodos antiguos por los nuevos. Mientras los antiguos aún estén en la normativa, mientras los evaluadores evalúen los efectos de los nuevos productos por comparación con los antiguos (en que los resultados se obtuvieron con los métodos antiguos), mientras, en otras palabras, no se establezcan nuevas formas de evaluar el riesgo de los nuevos productos, avanzaremos muy despacio en este campo.