

Papel del biólogo en los institutos independientes de investigación farmacológica y toxicológica

N. Basi

Centro de Investigación y Desarrollo Aplicado. Santa Perpetua de la Moguda (Barcelona).

El hecho de que no exista actualmente en España operando un instituto independiente de investigación farmacológica y toxicológica me obliga a que el enfoque del tema esté basado en mi experiencia personal, en uno de estos institutos durante 2 años y a un ligero conocimiento del sector, por haber mantenido contactos con alguna de estas empresas radicada en el extranjero.

Como punto de partida indicaré que mis inicios como bióloga colaboradora en un departamento de Farmacología se debieron al azar. Con ello quiero decir que durante mi época estudiantil nunca me había planteado esta orientación profesional. En la Facultad de Biología, durante los años 1971-1976, nadie se planteaba como posible salida profesional de un biólogo su participación en el campo de la biomedicina.

Empecé mi labor en Investigación Técnica y Aplicada, ITA, S.A., centro constituido por 5 laboratorios españoles que realizaba investigación farmacéutica propia, pero que posteriormente simultaneó con trabajos para terceros.

La finalidad del centro era aunar esfuerzos y crear y desarrollar nuevos productos farmacéuticos. Estaba estructurado en dos grandes departamentos: química y biología. El primero encargado en realizar la síntesis y el segundo en llevar a cabo el desarrollo de los productos.

El Departamento de Biología estaba constituido por las secciones de Farmacología, Toxicología, Bioquímica y Estabulario con cría de animales.

Más del 80 % de los licenciados del departamento de Biología eran biólogos, según el siguiente desglose por secciones:

| | |
|----------------------------|------------------------------|
| Director del Departamento: | 1 Biólogo |
| Toxicología: | 3 Biólogos 1 Farmacéutico |
| Farmacología: | 6 Biólogos 1 Farmacéutico |

| | |
|--------------|-------------------------|
| Bioquímica: | 2 Biólogos 1 Químico |
| Estabulario: | 1 Biólogo |

En los años 1978-1979, ITA estaba considerada entre los cinco primeros institutos privados dedicados a investigación farmacéutica del país, teniendo en cuenta el número de productos desarrollados, número de publicaciones en revistas acreditadas y presentaciones a congresos.

ITA fue el precursor en España de los centros que realizan trabajos para terceros, aunque tenía el gran inconveniente de no ser un instituto independiente. Posteriormente, tras la desaparición de ITA, se creó con capital alemán en las mismas instalaciones un centro independiente de investigación por contrato (IPHAR IBERICA, S.A.).

Estos centros se pueden definir como empresas independientes que prestan servicios y asesoramiento técnico destinados al desarrollo y evaluación de fármacos. Esto incluye estudios de Farmacología, Toxicología, Química Analítica, Metabolismo, Bioquímica, Microbiología, Galénica, Farmacología Clínica, así como labores de gestión como son obtención de registros, tramitación de permisos, negociación de licencias, etc. Es decir, comprenden todas las fases de desarrollo de una substancia.

Obviamente hay institutos más especializados en una u otra área o incluso que no abarcan todo el espectro. Existen empresas de estas características en la mayoría de países del mundo. En Europa, las más conocidas están en Inglaterra.

En EE.UU. existen más de 1.800 compañías (fig. 1) realizando investigación aplicada por contrato. Hay algunas pequeñas que trabajan en campos muy concretos y tienen un radio de acción local. Las mayores prestan sus servicios indistintamente para la industria y la Administración y trabajan en muchos otros sectores, además del biomédico.

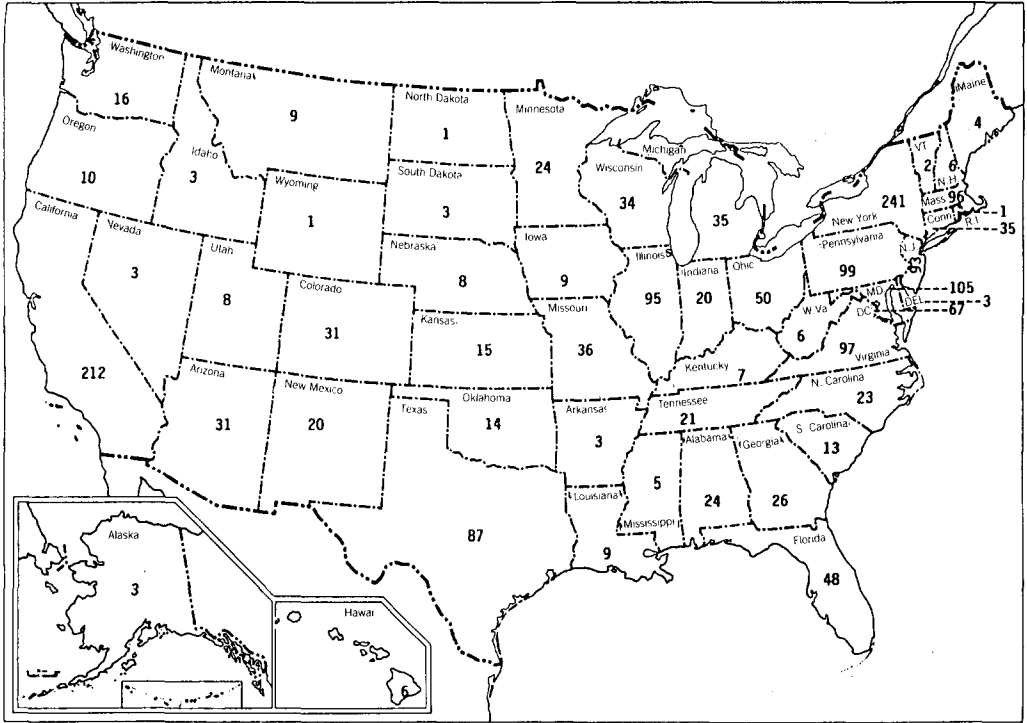


Figura 1. Distribución geográfica de las compañías que realizan investigación privada por contrato (en áreas bio-médicas u otras) en los EE.UU.

El objetivo de estos institutos es colaborar con los laboratorios farmacéuticos, ya sean medianos —es decir que su infraestructura sólo les permite realizar un número limitado de técnicas que resultan insuficientes—, o grandes, los cuales deben desarrollar de forma simultánea varias series de moléculas, lo que motiva una saturación de la entidad, obligándoles a utilizar los servicios externos, ya que el factor tiempo desempeña un papel primordial en el desarrollo de un fármaco.

También es importante la función que pueden realizar como medio de comprobación objetiva de los resultados obtenidos en el laboratorio de origen.

Estos institutos deben poseer las siguientes características: a) instalaciones adecuadas; b) amplia metodología; c) personal cualificado; d) confidencialidad absoluta; e) cumplimiento de la legislación del país donde se quiere registrar, y f) cumplimiento de normas estándar de calidad.

Esta última es una de las características fundamentales de estos centros, ya que todos ellos

trabajan bajo unas estrictas normas de calidad como pueden ser las de Good Laboratory Practice dictadas por la FDA americana o la OCDE europea.

Los tipos de ensayos que generalmente se realizan son los siguientes:

1. Toxicología:

- Estudios de toxicidad por administración única y repetida
- Toxicología de la reproducción (fertilidad, teratogenia)
- Mutagénesis
- Carcinogénesis
- Toxicidades especiales (irritación, sensibilización, etc.)

2. Farmacología

- Valoración de la actividad farmacológica
 - Screening
 - Profundizamiento
- Mecanismo de acción
- Efectos colaterales y secundarios
- Interacción de fármacos
- Evaluación de *dossiers*

3. Bioquímica
 - Farmacocinética
 - Metabolismo
 - Biodisponibilidad
 - Radioinmunoanálisis
4. Microbiología
 - Control de calidad de especialidades farmacéuticas
 - Desarrollo de fármacos antimicrobianos

A estos 4 departamentos, que constituyen generalmente la estructura básica del instituto, hay que añadirles dos departamentos fundamentales:

5. Estabulario

Generalmente sin cría de animales. Consta de instalaciones adecuadas para albergar roedores, perros, monos, etc.
6. Unidad de Control de Calidad (Quality Assurance Unit, Q.A.U.)

La misión de este departamento consiste en controlar y supervisar todas las fases del estudio. Ello incluye:

 - Aprobar el protocolo experimental
 - Supervisar el cumplimiento del protocolo durante el desarrollo experimental, exigiendo que se cumplan los procedimientos estándar de trabajo propios de cada instituto
 - Controlar que el informe contenga todos los datos experimentales, que éstos se hayan elaborado y analizado correctamente, así como que se archive adecuadamente todo el material concerniente al estudio.

Respecto al tipo de ensayo que con mayor frecuencia se solicitan a estos institutos, podríamos destacar:

- Estudios de toxicidad en rata, perro y mono.
- Ensayos cortos de mutagénesis.
- Farmacocinética en rata y perro.
- Estudios de valoración de la actividad farmacológica en el caso de que no se posea la técnica a punto en el laboratorio de origen, o bien ensayos que requieran el manejo de un número elevado de animales durante un tiempo largo.

Con mucha frecuencia se solicita lo que podríamos denominar evaluación de un *dossier*, que consiste en evaluar los ensayos realizados

con un producto y asesorar al cliente respecto a qué trabajos precisa llevar a cabo para poder registrarlo en un país determinado.

Este trabajo que se ejerce de cierta asesoría, así como el hecho de que se tenga acceso a un gran número de productos, no permite una gran especialización en un campo concreto, pero en cambio proporciona una amplia visión de la farmacología en su conjunto.

En IPHAR, el personal técnico responsable que realizaba trabajo experimental estaba constituido por biólogos (62,5 %), farmacéuticos (25 %) y médicos (12,5 %). Estas cifras se refieren únicamente al personal español, ya que los extranjeros pertenecían a países anglosajones en los que los sistemas de titulación son distintos.

Revisando los *curricula* del personal perteneciente a centros extranjeros se observa que la mayor parte posee como formación básica un BS (Bachelor Sciences) en biología, zoología, química, etc. Luego frecuentemente adquiere un MS (Master) y un PhD (Doctorado). Además, realiza cursos posdoctorales de especialización, algunos de hasta 2 años de duración, en farmacología, toxicología, bioquímica, bacteriología, etc., e incluso en áreas más puntuales como biología celular, citogenética, inmunotoxicología, etcétera.

Una nota a destacar es que se exigen cursos de especialización para todo el personal, incluso no licenciado, que trabaja en el centro.

Únicamente aparece siempre ocupado por un veterinario o un médico el puesto de patólogo.

En base a lo expuesto se puede afirmar que el biólogo puede desarrollar las funciones de toxicólogo, farmacólogo, bioquímico, microbiólogo, director del Departamento de Control de Calidad y director del Estabulario, así como ser responsable de gestiones de legislación, licencias, registros, etc., ya que debido a que posee una formación básica amplia, lo único que precisa es poder acceder a una especialización adecuada.

Esta especialización de carácter eminentemente práctico es el hueco que se precisa cubrir en nuestro país para poder afianzar la posición del biólogo en Centros de Investigación Farmacológica.

DISCUSION

J. ROCA: Quisiera preguntar qué sistemas de homologación se seguían en estas empresas para que los biólogos accedieran a estos lu-

gares con una responsabilidad más definida. ¿Dependía simplemente del tiempo en la misma?

- N. BASI: Esta pregunta obliga a referirse al problema de que no hay cursos de especialización. Entonces, la experiencia de la mayoría de los que conozco y la mía personal, ha sido que el progreso se consigue a través de trabajar un cierto tiempo y de haber tenido o encontrado a alguien que te enseñara, aparte de algún curso que hayamos podido hacer en farmacología.
- F. MORALES-OLIVAS: A estas alturas de la reunión, creo que ninguno de los que estamos aquí dudamos que el biólogo tiene un papel importante dentro de la farmacología. Pero a mí me da la sensación de que lo que se nos está dibujando de forma diferente de como estaba cuando llegamos es el propio concepto de la farmacología. Es decir, vista desde el departamento universitario de una facultad de Medicina o de Farmacia es una cosa; vista desde el departamento de investigación de la industria farmacéutica es hasta cierto punto otra cosa, y acabamos de ver que la farmacología contemplada desde un centro independiente de investigación es más amplia y engloba profesionales o competencias que en la universidad están probablemente asignados a departamentos distintos. Quizás, en última instancia, habría que plantear la creación de una nueva licenciatura o de una nueva titulación en farmacología.
- C. BELLVER: Según fuentes del Ministerio de Industria, en el año 1983 la industria farmacéutica gastó en investigación y desarrollo aproximadamente 5.000 millones de pesetas. En colaboraciones con otros centros, ya sean extranjeros o españoles, la cifra era del 7,7 %, es decir, que restando la cantidad que se invierte en personal, puede rondar los 200 millones de pesetas. Con 200 millones de pesetas que aporta la industria privada, es muy difícil que centros como ITA, posteriormente IPHAR IBERICA, hagan una labor competitiva.
- N. BASI: El caso de ITA es aparte. He mencionado a ITA porque fue un precursor en España de la realización de trabajos a terceros, pero no podía progresar como centro independiente por el hecho de que estaba formado por 5 laboratorios españoles. Se hacían algunos trabajos porque había gente que creía en la confidencialidad de aquello, pero lo lógico —y es como funcionan en todas partes— es que sean centros que no dependan directamente de ningún laboratorio farmacéutico. Las causas por las cuales ITA fracasó no tienen nada que ver con eso. Respecto a los datos que usted ha mencionado los conozco bastante bien, y creo que es evidente que cada vez hay una mayor tendencia, por parte de los laboratorios, a solicitar parte de sus trabajos como servicios externos.
- D. ROBERTS: Yo fui cliente de ITA también, pero no creo que sea tanto la falta de medios como la falta de fármacos. Los institutos independientes también tienen problemas en Inglaterra porque no hay fármacos nuevos suficientes para mantener trabajando a tanta gente.
- C. CASTELLARNAU: Sólo quiero decir que no estoy de acuerdo con una cosa que se ha dicho al principio: que en sus años de estudiante el biólogo jamás se había planteado el ser farmacólogo y yo creo que sí, porque una de las pocas salidas que te planteabas al ser estudiante de Biología, si es que tenías idea de dedicarte a la investigación, podía ser la industria farmacéutica o la farmacología.
- N. BASI: Desde mi punto de vista personal, la única área dentro de la biomedicina que se te insinuaba era la parte de microbiología, pero nunca el área de farmacología. A nivel de mi promoción mucha gente apenas sabía lo que era la farmacología, casi ni les era familiar el nombre.