

DESENVOLUPAMENT DE NOVES ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES: DES DEL DISSENY FINS AL MERCAT



*A tots els centres d'investigació que treballen per tal de
millorar la salut i qualitat de vida de les persones.*

En primer lloc, vull agrair a la meva tutora del treball de recerca la seva orientació i ajuda constants, que han estat primordials per a la realització d'aquest projecte.

També agraeixo la col·laboració, atenció i temps oferts per Jordi Virgili Arumí, Cristina Vilaplana, Roger Estrada Tejedor, Jordi Arumí i Josep Maria Fernández Novell. Els dono les gràcies per haver-me transmès d'una forma tan clara i entenedora tots els coneixements essencials per a l'elaboració aquest treball.

Vull agrair també el suport rebut de la meva família, els professors i els amics per a la realització d'aquest treball.

El camí del progrés no és ni ràpid ni fàcil.

Marie Curie

ÍNDIX

0.INTRODUCCIÓ	6
1.OBJECTIUS.....	9
2.DESENVOLUPAMENT D'UN NOU FÀRMAC.....	10
2.1 INVESTIGACIÓ PRECLÍNICA.....	12
2.1.1 Disseny i desenvolupament computacional i <i>in vitro</i>	14
2.1.2 Cas exemple: IQS.....	16
2.1.3 Avaluació en models experimentals animals.....	24
2.1.4 Cas exemple: UTE (Can Ruti).....	26
2.2 DESENVOLUPAMENT CLÍNIC.....	39
2.2.1 Fase I.....	43
2.2.2 Fase II.....	50
2.2.3 Fase III.....	53
2.2.4 Cas exemple: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	54
2.3 COMERCIALITZACIÓ	65
2.3.1 Fase IV	65
2.3.2 Entrevista amb Jordi Arumí (comercial de laboratoris Almirall).....	65
3. RECERCA BIOMÈDICA A LES UNIVERSITATS.....	73
3.1 ENTREVISTA AMB EL DR. JOSEP MARIA FERNÀNDEZ NOVELL.....	73
CONCLUSIONS	79
FONTS CONSULTADES.....	83
WEBGRAFIA.....	83
BIBLIOGRAFÍA	85
FONTS ORALS: ENTREVISTES	85

0.INTRODUCCIÓ

Hem escollit aquest tema perquè sempre hem sentit una gran predilecció, curiositat i interès pel món de la ciència. Una de les motivacions principals que ens han dut a realitzar aquest treball ha estat l'interès en visitar hospitals, instituts d'investigació i laboratoris per tal de conèixer en què consisteix la seva tasca en el món de la recerca i la salut i adquirir prou coneixements sobre aquestes professions per determinar a quins estudis superiors volem accedir.

A més a més, en aquest tema vam trobar la relació idònia entre dos possibles graus i sortides professionals: medicina i farmàcia. Considerem fascinant el fet de poder guarir malalties i contribuir a la millora de salut i qualitat de vida de les persones, per això volíem conèixer quin és el procés que cal seguir per aconseguir-ho.

Es tracta també d'un treball per donar a conèixer aquest procés que és poc conegut però essencial per a poder gaudir d'una millor salut i qualitat de vida. Actualment hi ha molts centres d'investigació i desenvolupament de nous fàrmacs (I+D) a Catalunya. De fet, Catalunya constitueix una de les comunitats autònomes d'Espanya pioneres en aquest àmbit.

Inicialment, la nostra intenció per a realitzar la part pràctica d'aquest treball era fer un seguiment del procés d'investigació de dues malalties i així poder comparar tant les malalties com el procés d'investigació de cada una; però al llarg de l'elaboració del treball ens hem trobat amb alguns entrebancs que han fet canviar l'enfocament del tema. Un dels factors que ha exercit més pressió en aquest canvi ha estat el fet de que el procés d'investigació d'una malaltia i/o desenvolupament d'un nou fàrmac és molt llarg i es caracteritza per una gran confidencialitat perquè és un tema envoltat de molts interessos econòmics. Quan es tracta d'un procés finançat per l'administració pública tota la informació derivada és pública però en la majoria de processos de desenvolupament de nous fàrmacs hi intervenen empreses farmacèutiques privades, amb la qual cosa, tota aquesta informació esdevé confidencial. Així doncs, ens vam veure obligats a enfocar el tema de forma més general. És a dir, vam decidir que enlloc d'explicar el procés d'investigació d'una malaltia i/o fàrmac en concret, explicaríem en què consisteixen les fases estàndard que cal seguir per treure un nou medicament al mercat.

Els objectius que es pretenen assolir amb aquest treball són conèixer el funcionament d'un grup de recerca biomèdica i el seu paper en el món de la investigació, conèixer el

treball d'investigació que hi ha darrera el tractament d'una malaltia, visitar tants centres d'investigació i hospitals com sigui possible, realitzar entrevistes a persones relacionades amb l'àmbit de la investigació i encaminar el meu futur professional.

Aquest treball és fruit de les entrevistes i visites a hospitals i instituts d'investigació realitzades. La primera visita va ser a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Durant aquesta visita, vam entrevistar al Sr. Jordi Virgili Arumí, el qual ens va explicar el funcionament del desenvolupament clínic d'un nou fàrmac i les línies d'investigació amb les quals treballen al Centre d'Investigació de Medicaments (CIM - Sant Pau). Posteriorment, vam visitar la Unitat de Tuberculosi Experimental a la Fundació Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), on ens va atendre la Dra. Cristina Vilaplana i ens va explicar el funcionament de l'experimentació amb models animals i de la tuberculosi. Uns dies després, vam entrevistar al Dr. Roger Estrada Tejedor a l'Institut Químic de Sarrià. El Dr. Estrada ens va informar sobre les fases d'investigació computacional i *in vitro* i el funcionament del Grup d'Enginyeria Molecular en el qual treballa. També vam concertar una entrevista amb el Sr. Jordi Arumí, comercial de laboratoris Almirall. Amb aquesta entrevista vam adquirir coneixements sobre la comercialització dels fàrmacs i la fase IV de control mentre el medicament ja està a la venda. Per últim, vam visitar el departament de bioquímica de la UB on vam entrevistar al Dr. Josep Maria Fernández Novell. Ens va explicar el tipus de recerca que es duu a terme a les universitats: principalment, recerca bàsica.

L'estructura d'aquest treball no es correspon amb l'estructura convencional d'un treball científic perquè no es pot diferenciar la part teòrica de la pràctica, ja que la teoria exposada al llarg de tot el treball s'ha obtingut majoritàriament a través d'entrevistes que formarien part del bloc pràctic. Així doncs, per facilitar la comprensió del tema, hem cregut oportú adaptar l'estructura del treball a les fases que formen el procés de desenvolupament d'un nou fàrmac.

Podríem dividir el cos del treball en cinc grans apartats: Primer hem introduït el tema del desenvolupament d'un nou fàrmac amb un esquema on hi apareixen totes les fases que el formen. A continuació, ens hem centrat en les fases d'investigació preclínica, és a dir, experimentació computacional, *in vitro* i amb models animals. El següent gran apartat seria el desenvolupament clínic i els estudis de fase I, II i III que el caracteritzen. Seguidament, l'entrevista amb el Sr. Jordi Arumí permet conèixer el funcionament de la comercialització de nous medicaments i de la fase IV que es basa en controlar-ne la seva seguretat, tolerabilitat i eficàcia. Per acabar, també es pot

conèixer un altre tipus de recerca amb l'entrevista del Dr. Josep Maria Fernández Novell sobre la recerca bàsica que es realitza a les universitats.

Hem pogut accedir a diversos casos exemple corresponents a la investigació de diferents malalties i medicaments que al llarg de la segona meitat del 2013 es trobaven en diferents fases d'investigació i que han permès entendre a partir d'un cas real el funcionament de cadascuna de les fases de forma general. Com que el desenvolupament d'un nou fàrmac pot arribar a estendre's fins a 13 anys, això fa que al llarg del treball es parli de diferents malalties i medicaments. Esperem que resulti prou clar i entenedor, tot i la singularitat del treball i la seva distribució.

1.OBJECTIUS

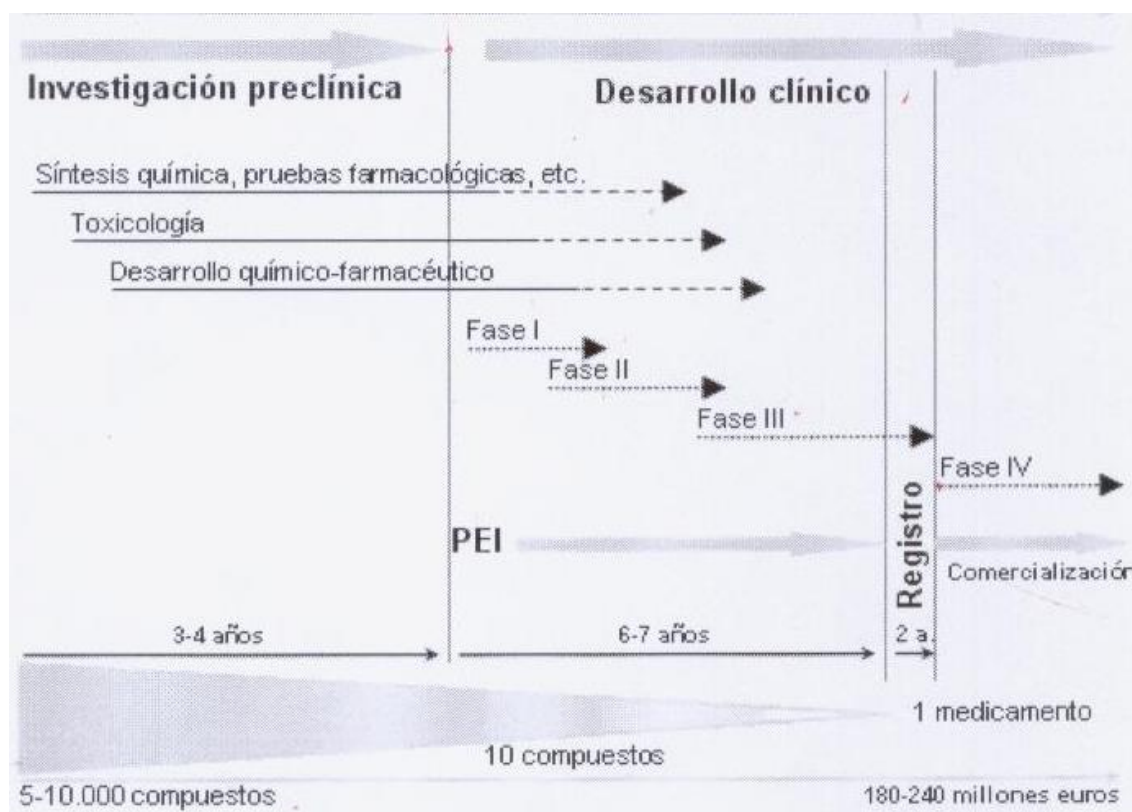
- Conèixer el treball d'investigació que hi ha darrera el tractament d'una malaltia, tant la fase prèvia de coneixement de la pròpia malaltia i el seu funcionament, com dels possibles fàrmacs a utilitzar per tractar-la.
- Conèixer els passos a seguir a l'hora de determinar quin factor és el principal causant d'una malaltia.
- Conèixer com es pot determinar la millor forma d'actuar contra el principal causant d'una malaltia.
- Diferenciar el treball corresponent a cadascuna de les fases d'investigació d'un nou medicament i prendre consciència de la importància de cadascuna d'elles.
- Saber quin finançament reben els grups d'investigació.
- Descobrir les possibilitats que ofereix el món de la informàtica en la recerca biomèdica.
- Saber quin tipus de proves es realitzen als possibles fàrmacs abans d'administrar-los a animals.
- Conèixer quin és el protocol a seguir en l'experimentació amb animals.
- Conèixer el funcionament i els riscos dels assajos clínics en humans.
- Comprendre el funcionament del registre i patent d'un medicament.
- Ser conscient del control al qual estan sotmesos els fàrmacs un cop s'han registrat.
- Entrevistar persones relacionades amb la investigació.
- Visitar diferents centres d'investigació als quals es pugui tenir accés.
- Conèixer en què consisteix treballar dins del camp de la recerca biomèdica.
- Saber quins estudis cal tenir per accedir a aquest tipus de professió.
- Guanyar autonomia personal, professional i acadèmica.
- Encaminar el meu futur professional.

2.DESENVOLUPAMENT D'UN NOU FÀRMAC

La majoria de la població mundial no és conscient de la gran labor que hi ha darrera de qualsevol fàrmac d'ús més o menys habitual. Es tracta d'un procés llarg i costós en el qual és necessari realitzar grans esforços i dedicar molt temps i diners. La complexitat d'aquest procediment, anomenat cicle d'investigació i desenvolupament (I+D) d'un nou fàrmac, ha comportat la creació d'instituts d'investigació i departaments, dins de centres sanitaris i empreses farmacèutiques privades, especialitzats en recerca biomèdica.

El que es coneix com el cicle d'investigació i desenvolupament (I+D) dels nous medicaments engloba des dels primers estudis orientats a obtenir una estructura química potencialment terapèutica (investigació preclínica) fins més enllà de la comercialització del fàrmac.

Quan es parla de descobriment habitualment es fa referència a tots els estudis que es realitzen, des de les primeres hipòtesis sobre un nou fàrmac (investigació preclínica) fins que s'inicien els assajos clínics en humans (desenvolupament clínic: fase I, II i III).



Imatge 1 Esquema del procés de la creació d'un nou fàrmac (Imatge proporcionada pel Sr. Jordi Virgili Arumí durant la visita realitzada a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

Aquest esquema engloba tots aquests estudis i mostra l'ordre que cal seguir per passar de 10.000 possibles compostos a un únic fàrmac en comercialització, procés que, en total, pot durar entre 10 i 13 anys. Un cop el fàrmac s'ha registrat i ha iniciat la seva comercialització, continua existint un control del mateix (fase IV) per tal d'evitar efectes adversos no previstos.

En la fase preclínica es dediquen al voltant de tres o quatre anys, durant els quals es reduirà el nombre de possibles compostos de 10.000 a 10 mitjançant estudis computacionals, *in vitro* i en models animals. Tot i així, sempre que es pugui s'intentarà reduir, encara més, el nombre de possibles compostos per tal d'accelerar el procés i disminuir el cost d'aquest. Els estudis que es realitzaran en aquesta fase seran principalment proves farmacològiques, de toxicologia i de desenvolupament químic.

En el moment en que una molècula entra en les fases clíniques es patenta per evitar competència. Aleshores, cal treure el fàrmac al mercat el més aviat possible per poder rendibilitzar la inversió ja que quan venci la patent qualsevol farmacèutica podrà copiar la molècula i comercialitzar-la. La necessitat d'accelerar el procés fa que algunes fases es solapin amb freqüència.

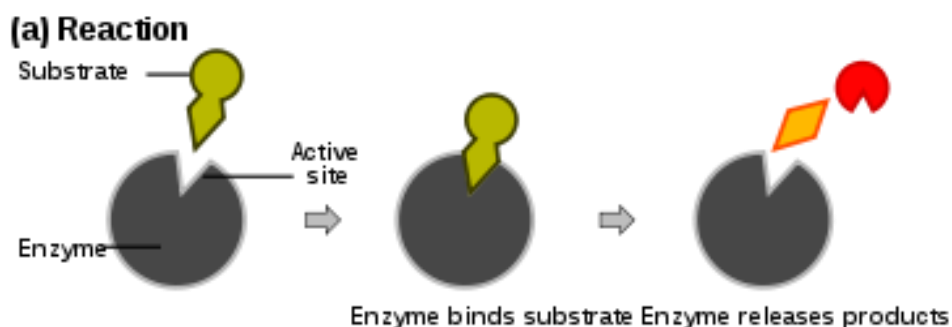
Finalment, i un cop realitzades amb èxit les fases clíniques, es registra el medicament i es comença a comercialitzar. Malgrat tot, segueix existint un control sobre aquest medicament (fase IV) el qual es basa en registrar tots els efectes secundaris imprevistos que provoqui i en cas de que se'n donin de forma excessiva es retira el fàrmac del mercat.

2.1 INVESTIGACIÓ PRECLÍNICA

En el moment en que sorgeix una idea sobre un possible fàrmac i el seu mecanisme d'acció, és a dir, quina funció ha de realitzar, s'inicia la investigació preclínica. La majoria dels fàrmacs actuen inhibint o estimulants les cèl·lules, destruint-les o reemplaçant en elles determinades substàncies. Els mecanismes d'acció es fonamenten principalment en la seva relació amb receptors associats a canals iònics (proteïnes que fan la funció de porus en la membrana cel·lular i així intervenen en la regulació del metabolisme¹), altres proteïnes i enzims, per això és important saber què són, de què estan formats, quina funció tenen i com la duen a terme, etc.

Els enzims, majoritàriament, són proteïnes que es defineixen com a biocatalitzadors, ja que són els responsables de les reaccions metabòliques dels éssers vius. Són solubles en aigua i molt específics: alguns només actuen sobre un tipus de substrat, altres només reconeixen un grup de molècules concret i altres depenen del tipus d'enllaç (no de la molècula). No alteren el producte final de la reacció i durant aquesta no es consumeixen ni es modifiquen. El seu mecanisme d'acció es pot dividir en quatre fases:

- 1) Es forma el complex enzim-substrat (ES).
- 2) Els aminoàcids que formen el centre actiu² de l'enzim catalitzen la reacció debilitant els enllaços de les molècules del substrat.
- 3) Es dona la transformació de substrat a producte i així s'obté el complex enzim-producte (EP).
- 4) El producte es desprèn del centre actiu i així l'enzim queda intacte per a catalitzar noves reaccions.

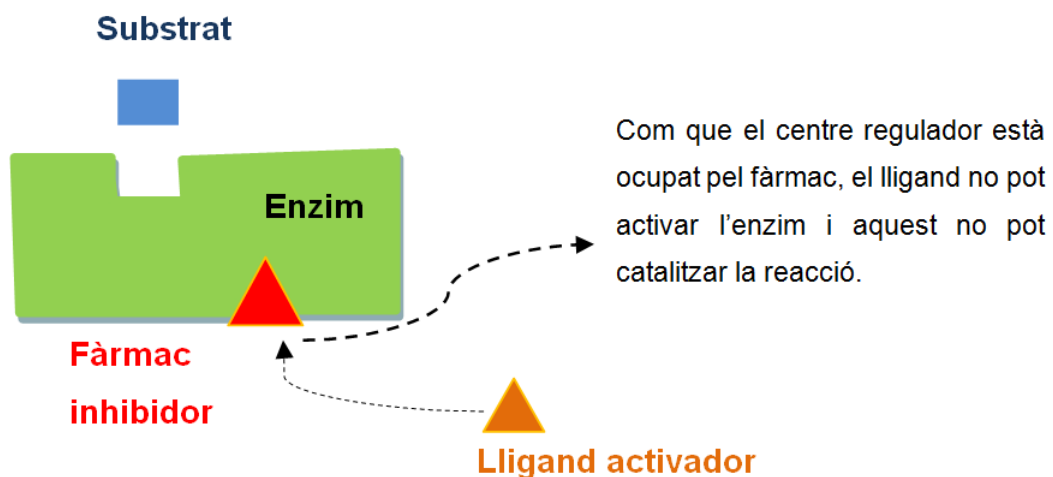


Imatge 2 Funcionament d'un enzim (Wikimedia)

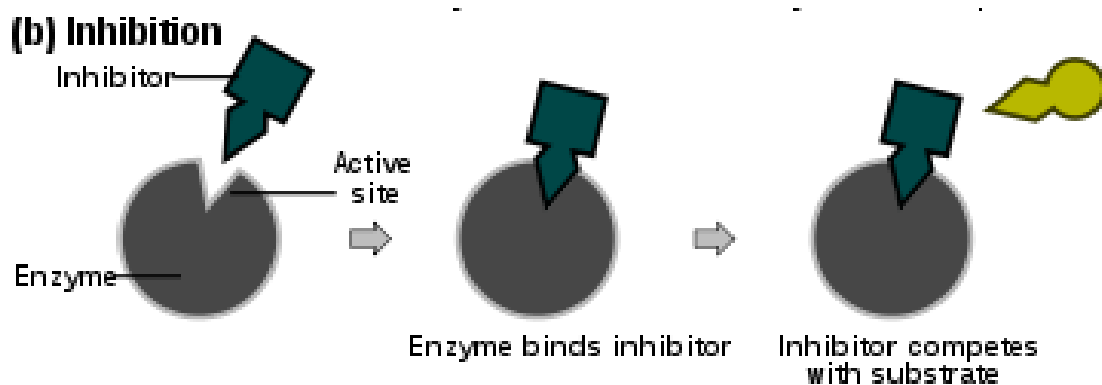
¹Reaccions bioquímiques que tenen lloc en els éssers vius.

²Regió de la molècula d'un enzim en què es fixa el substrat, que és responsable de l'acció catalítica.

Alguns enzims, anomenats al·lostèrics, tenen un centre regulador, a més a més del centre actiu, al qual s'uneix una molècula (l·ligand) que regula la seva activitat. El l·ligand pot actuar com a activador o accelerador de l'activitat enzimàtica o bé com a inhibidor d'aquesta. En el camp de la recerca biomèdica, s'ha descobert que moltes malalties són degudes a l'existència d'algunes vies metabòliques o bé d'algun error en aquestes i, per això, hi ha medicaments que es basen en el funcionament de les proteïnes l·ligand i també dels inhibidors competitius (ocupen el centre actiu i no permeten que s'hi fixi el substrat).



Imatge 3 Funcionament de les proteïnes l·ligand (Esquema propi)



Imatge 4 Inhibició competitiva (Wikimedia)

La investigació preclínica consta d'un desenvolupament computacional basat en simulacions i models matemàtics predictius, una posterior fase *in vitro* i síntesi dels possibles compostos i, finalment, assajos en models animals. En el cas que els assajos en animals siguin favorables al desenvolupament d'algun dels possibles fàrmacs, s'inicia el desenvolupament clínic d'aquest.

2.1.1 Disseny i desenvolupament computacional i *in vitro*

Per desenvolupar una idea sobre un possible compost terapèutic el primer que es fa és contrastar-la amb publicacions i patents similars ja existents o relacionades amb aquest possible compost i la patologia contra la qual es dirigeix. Per això cal fer una recerca d'altres estudis, identificar l'error pel qual no van seguir endavant i intentar solucionar-lo. Moltes malalties han estat estudiades prèviament per altres grups de recerca i, amb aquest procés, s'aconsegueix unir tota la informació obtinguda per diferents grups.

Amb aquesta recerca es sol trobar un gran nombre de possibles fàrmacs contra la patologia estudiada, els quals es troben catalogats al PDB (Banc de Dades de Proteïnes, de l'anglès: *Protein Data Bank*). El PDB és una base de dades que conté l'estructura tridimensional de les proteïnes i àcids nucleics que es van descobrir i patentant arreu del món. Va ser fundat l'any 1971 pel *Brookhaven National Laboratory*. Més endavant, la seva gestió va ser transferida al *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) i es va crear el *Worldwide Protein Data Bank* (wwPDB) per mantenir un únic arxiu PDB. Aquestes dades són públiques i poden ser utilitzades lliurement. Actualment el PDB conté prop de 100.000 compostos, 93.316 exactament.

La investigació preclínica s'inicia amb 10.000 compostos, aproximadament, a partir dels quals es realitza el *Virtual Screening*. Es tracta d'un procés computacional que es basa en aplicar una sèrie de filtres a tots els possibles fàrmacs i, així, anar disminuint el nombre de compostos fins arribar a seleccionar entre 10 i 60 compostos que s'ajustin el millor possible a la funció terapèutica desitjada. Els compostos seleccionats seran sintetitzats i amb ells es faran una sèrie d'experiments per tal d'acotar encara més la busca del compost més adequat.

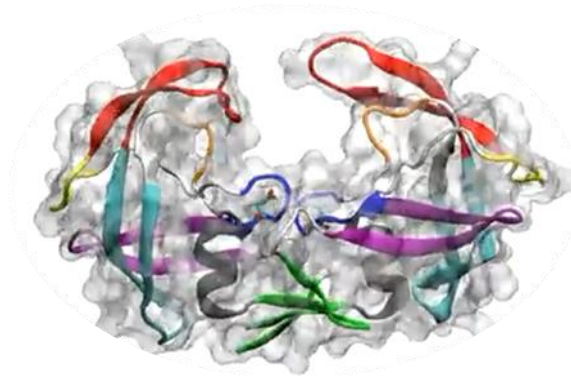
Aquests filtres es poden classificar en:

- SBDD (*Structure Based Drug Design*): Aquests filtres es basen en l'estructura de la proteïna (enzim), de les seves molècules receptores i també de les molècules lligand³. La finalitat d'aquests filtres és conèixer l'objectiu (mecanisme d'acció) del possible fàrmac i com és la unió amb aquest.

³Molècules que s'uneixen al centre receptor de l'enzim i, així, regulen la seva activitat.

De forma més concreta, es pot parlar de filtres basats en:

- Dinàmica molecular: és una tècnica de simulació que permet descriure el moviment i la interacció de les partícules. S'utilitza per estudiar la relació entre l'estructura, el moviment i la funció de les partícules. Per tant, en el cas de la recerca biomèdica, permet conèixer l'afinitat dels possibles fàrmacs amb la proteïna diana⁴ segons la seva estructura i composició. Amb aquesta tècnica es simulen les condicions d'una cèl·lula i, durant un temps determinat, es deixa interactuar l'enzim i cadascun dels possibles fàrmacs per comprovar quin d'ells interactua més ràpidament amb l'enzim i amb quina eficàcia; és a dir, quin d'ells es col·loca al centre actiu de l'enzim amb més rapidesa i de forma més estable.



Imatge 5 Simulació molecular de la flexibilitat de la proteasa del VIH, enzim que permet que les partícules del VIH madurin (Centre actiu de la VIH-1 proteasa - Youtube)

- Acoblament molecular (*Docking*): és una tècnica de simulació que avalua la complementarietat geomètrica del lloc actiu de l'enzim i l'estructura del fàrmac. És utilitzat per predir l'orientació de l'enllaç d'una molècula, candidata a fàrmac, amb la proteïna on exercirà la seva acció. Així es pot predir l'afinitat, l'activitat i l'eficàcia de la molècula. Si la proteïna i el fàrmac són geomètricament complementaris i hi ha interaccions bioquímiques favorables es formarà el complex proteïna-ligand, en el qual el ligand representa el fàrmac i aquest podrà realitzar la seva funció terapèutica.

- LBDD (*Ligand Based Drug Design*): Aquest tipus de filtres es basen en les interaccions entre la proteïna i el possible fàrmac. Permeten arribar a conèixer alguns dels grups funcionals o molècules que han de formar el possible fàrmac segons l'afinitat i l'energia d'interacció d'aquests. Amb aquests filtres s'aconsegueix identificar el farmacòfor⁵ comparant les característiques de cada possible fàrmac.

⁴Objectiu del fàrmac.

⁵Grup d'àtoms d'una molècula responsable dels seus efectes farmacològics.

És a dir, el que es fa és el següent: En la recerca esmentada anteriorment es troben diversos grups d'investigació de la patologia estudiada. Cada grup de recerca ha dissenyat un possible fàrmac diferent, el desenvolupament del qual no ha seguit endavant per raons varies (toxicitat, eficàcia insuficient, efectes secundaris greus, etc.). Tot i tractar-se de compostos diferents, tenen alguns components iguals o similars que s'ha comprovat que no són els causants de la toxicitat o efectes secundaris sinó que són imprescindibles per dur a terme la funció terapèutica. Per tant, el fàrmac ha de contenir aquestes molècules, grups funcionals o elements. Se sap que seran imprescindibles per formar aquest fàrmac per la seva gran afinitat o energia d'interacció amb la proteïna.

Gràcies a la fase computacional, el nombre de compostos a estudiar es va reduït però encara no es disposa de la informació suficient com per aïllar un únic compost i tirar endavant la investigació amb aquest. Per això és necessari sintetitzar els possibles fàrmacs (entre 10 i 60) i realitzar diverses proves *in vitro*, és a dir, simulant les condicions en les quals ha d'actuar el fàrmac a través de diversos experiments al laboratori sovint utilitzant enzims i altres molècules per estudiar-ne les interaccions.

2.1.2 Cas exemple: IQS

El dilluns 9 de setembre del 2013 vam anar a visitar el Grup d'Enginyeria Molecular de l'Institut Químic de Sarrià on ens va atendre el Dr. Roger Estrada Tejedor.



Imatge 6 El Dr. Estrada rep el doctorat en química i enginyeria química del curs 2011-2012 (IQS)

El Dr. Estrada és químic especialitzat en química orgànica. Va realitzar la tesi doctoral sobre l'aplicació d'eines computacionals a la química mèdica, és a dir, a la creació i estudi de nous fàrmacs. Des de l'any 2005 treballa com a enginyer químic al Grup d'Enginyeria Molecular (GEM) de l'IQS, on també exerceix de professor universitari.

En aquest apartat esmentarem els diferents camps d'investigació en els quals treballa el GEM que el Dr. Estrada ens va explicar durant la visita. Posterior a això, ens centrarem en el cas concret de la recerca biomèdica sobre el VIH que, a títol d'exemple, constitueix una de les parts de la visita més estretament relacionades amb el tema del treball.

El GEM és un grup de recerca de la Universitat Ramon Llull (URL) que va ser creat l'any 1998 des de l'IQS per donar resposta a les necessitats tecnològiques i de formació del sector químic.

La recerca del GEM es desenvolupa en els àmbits de la química mèdica, la biomedicina, la fotoquímica i les aplicacions biomèdiques de la llum. Està integrat per més de vint investigadors i personal tècnic qualificat. Des de la seva creació, ha participat activament en projectes de recerca amb empreses (nacionals i estrangeres), ha generat patents, ha transferit tecnologia pròpia i ha incorporat investigadors al sector industrial.

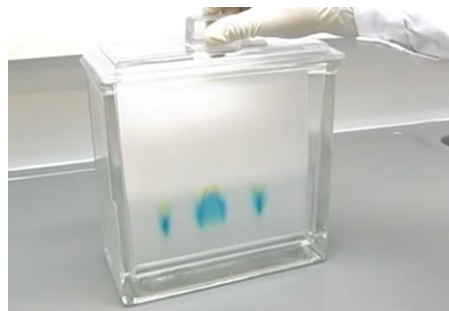
Actualment hi ha diversos grups d'investigació treballant en diferents patologies i teràpies: la distròfia miotònica, el virus de l'Hepatitis C, el VIH, el càncer (cerebral, de pulmó...), la teràpia fotodinàmica (PDT) i la leucèmia.

El GEM és un dels exemples més representatius d'institucions dedicades a la investigació preclínica a Catalunya. Com a tal, s'hi pot diferenciar la part de disseny i desenvolupament computacional i la de desenvolupament *in vitro*.

Tal i com s'esmenta a l'apartat anterior, en la fase computacional es realitza el *Virtual Screening*, procés a partir del qual es passa d'estudiar uns 10.000 compostos a estudiar-ne entre 10 i 60. Aquests últims es sintetitzen i passen per una sèrie d'experiments determinats segons la seva naturalesa i la patologia estudiada. Abans de realitzar els experiments, però, cal assegurar-se de la puresa del compost i per això cal sotmetre'l a quatre proves: cromatografia de capa fina, espectre RMN (Ressonància Magnètica Nuclear), espectre IR (d'Infrarojos) i anàlisi elemental orgànic (AEO):

- La cromatografia de capa fina és una tècnica de separació dels components d'una mescla. La mostra a analitzar es diposita prop d'un extrem d'una làmina de plàstic o alumini que prèviament ha estat recoberta d'una fina capa d'absorbent (fase estacionària). Llavors, la làmina es col·loca en una cubeta tancada que conté un o diversos dissolvents barrejats (eluent o fase mòbil). A mesura que la barreja de

dissolvents puja per capil·laritat a través de l'absorbent, es produeix un repartiment diferencial dels productes presents a la mostra entre el dissolvent i l'absorbent.

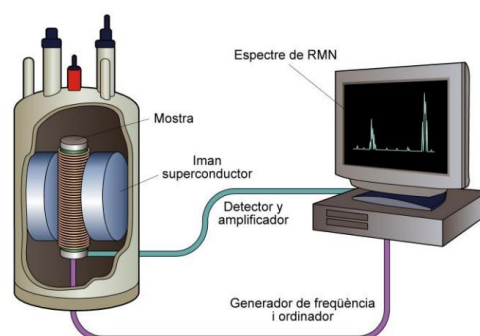


Imatge 7 Cromatografia de capa fina (*La cromatografia (I)* - Youtube)

- Un espectre d'absorció és un gràfic que representa l'absorció d'energia d'un determinat compost en funció de la longitud d'ona o de la freqüència de la radiació utilitzada. En aquest cas es parla de l'espectre RMN i de l'espectre d'infraroig.

La RMN es basa en la interacció entre nuclis atòmics, que es comporten com si fossin petits imants (principalment hidrogen i carboni), sota la influència d'un camp magnètic extern i ones de ràdio (un camp electromagnètic d'una freqüència determinada). El camp magnètic extern és provocat per un tipus d'imants molt potents que degut a aquesta gran potència desprenen molta calor i podrien malmetre el compost que s'analitza; per això, aquests imants es troben envoltats de nitrogen i/o heli líquid per la seva gran capacitat de refrigeració: 77,15 K (-196°C) i 4,15 K (-269°C) respectivament.

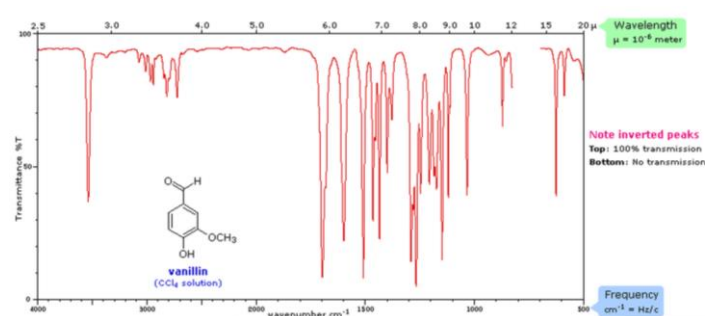
L'espectre RMN de protó o de carboni-13 informa del número, la naturalesa i l'ambient que rodeja els hidrògens d'una molècula. En medicina, és una tècnica utilitzada per a realitzar un diagnòstic acurat. En canvi, en l'àmbit de la investigació, és emprada per obtenir dades físiques i químiques de compostos químics i així determinar-ne la puresa i composició.



Imatge 8 Espectròmetre de RMN (Espectroscopia ressonància magnètica nuclear - Xtec)

- L'espectre d'infrarojos proporciona informació sobre la presència o absència de grups funcionals en les substàncies que s'analitzen.

L'espectroscòpia d'infrarojos dóna una idea de les vibracions que experimenten els àtoms de les molècules. Els enllaços polars absorbeixen determinades freqüències de radiació infraroja i l'energia que proporciona aquesta radiació provoca canvis en la vibració dels enllaços. Per tant, els enllaços altament polars (com O—H o C=O) tendeixen a donar bandes d'absorció més intenses, mentre que les dels enllaços apolars poden ser dèbils o inexistents. Aquestes vibracions donen lloc a absorcions de radiació que poden registrar-se en un espectrofotòmetre.



Imatge 9 Espectre IR (Infrared Spectroscopy – Michigan State University)

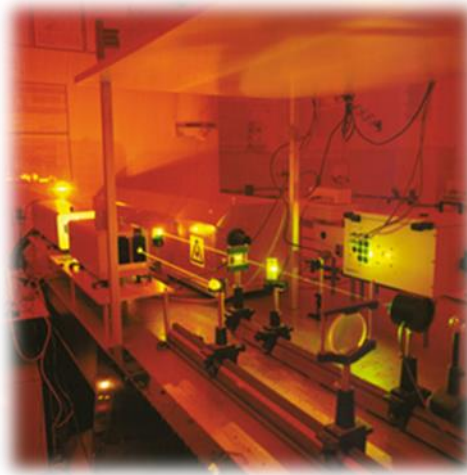
- L'anàlisi elemental orgànic es pot definir com el conjunt d'operacions que permeten conèixer quins són els elements i en quina proporció es troben en un compost químic.

En cas de detectar alguna impuresa es passa la mostra per un aparell purificador i, si no s'aconsegueix eliminar-la d'aquesta manera, cal tornar a sintetitzar la molècula.

Al GEM també investiguen i treballen dins el camp de la fotoquímica, concretament, en el desenvolupament i caracterització de fotoprotectors solars, fàrmacs per a teràpia fotodinàmica i estudis d'interaccions de molècules i materials amb la llum. És a dir, realitzen estudis de fotoestabilitat, fotodegradació i teràpia fotodinàmica.

La finalitat, dins la investigació de nous fàrmacs, dels dos primers és conèixer els canvis o reaccions que poden patir els fàrmacs en entrar en contacte amb la llum. Tal i com indica la paraula, la fotoestabilitat, es centra en estudiar si els compostos són estables o no al rebre radiació i en descobrir quin tipus de radiació és més perjudicial pel que fa a l'eficàcia i seguretat del fàrmac analitzat. És a dir, el grau de fotoestabilitat indica la capacitat del fàrmac de mantenir-se inalterable al estar exposat a la llum. En el cas de la fotodegradació, s'estudia tot tipus de transformació, patida en rebre

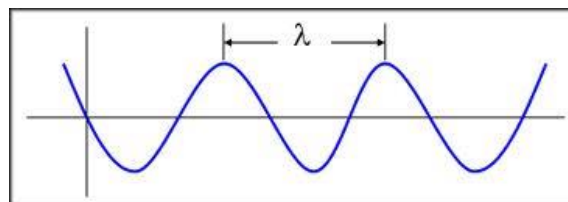
radiació, que afecta a la composició original del fàrmac i repercuteix en les seves característiques i funcions inicials, és a dir, anul·la la seva funció terapèutica o, fins i tot, pot arribar a desenvolupar una funció perjudicial per l'organisme.



Imatge 10 Aparell utilitzat en els estudis de fotoquímica (GEM IQS)

La teràpia fotodinàmica és un tractament que es basa en l'ús de fotosensibilitzadors selectius i la seva reacció amb llum d'una longitud d'ona determinada. S'està provant en l'eliminació de tumors i bacteris de la següent forma:

S'injecta, a nivell endovenós o cutani (crema), un fàrmac amb fotosensibilitzadors selectius al pacient i posteriorment s'activa aquest fàrmac aplicant una llum especial (d'una longitud d'ona ⁶concreta) sobre la zona que volem tractar.



Imatge 11 Longitud d'ona (Els hertz i els seus efectes-Osmuarha bloc)

És molt important que els fotosensibilitzadors siguin selectius, ja que així identifiquen les cèl·lules tumorals o els bacteris i només fan que es tornin fotosensibles aquestes. Si no fossin selectius, totes les cèl·lules que entressin en contacte amb els fotosensibilitzadors esdevindrien també fotosensibles i moririen en aplicar la llum. Això podria causar greus complicacions en el pacient perquè moririen les cèl·lules sanes de la mateixa manera que ho fan les tumorals o els bacteris.

⁶ Distància entre dos pics consecutius d'una ona.

La crema es deixa durant 3-5 hores per garantir que les cèl·lules afectades de la lesió l'absorbeixin i la converteixin en una altra substància sensible a la llum. En el cas de la injecció endovenosa aquest període d'espera és més curt. Quan s'ha superat aquest període s'aplica la llum a la zona a tractar i, com que els fotosensibilitzadors han aconseguit que les cèl·lules d'aquesta zona (tumor o bacteri) siguin fotosensibles això fa que al aplicar-hi la llum convenient aquestes cèl·lules morin i així mori el tumor o bacteri.

INVESTIGACIÓ CONTRA EL VIH

Fonaments sobre el sistema immunitari, el VIH i la sida

Els glòbuls blancs o leucòcits, són un conjunt de cèl·lules sanguínies que constitueixen la defensa del cos contra les infeccions i les substàncies estranyes que hi puguin entrar. Per a defensar el cos adequadament, és necessari que existeixi una quantitat suficient de glòbuls blancs capaços de donar una resposta adequada i destruir i digerir els microorganismes i substàncies perjudicials.

Com qualsevol cèl·lula sanguínia, els leucòcits són produïts a la medul·la òssia. Es formen a partir de cèl·lules precursoras (cèl·lules mare) que maduren fins a convertir-se en un dels cinc tipus principals de glòbuls blancs: els neutròfils, els limfòcits, els monòcits, els eosinòfils i els basòfils. Una persona produeix aproximadament uns 100.000 milions de glòbuls blancs al dia.

El VIH és un virus, és a dir, un patògen o agent biològic submicroscòpic que no és capaç de créixer o reproduir-se si no és dins una cèl·lula hoste, la qual cosa causa malalties o trastorns a aquesta perquè el virus no deixa que la cèl·lula compleixi les seves funcions vitals. En aquest cas les cèl·lules hoste són les cèl·lules T o limfòcits T, un tipus de glòbuls blancs. Per tant, el virus d'immunodeficiència humana (VIH) ataca directament les defenses del cos, afeblint el sistema immunitari fins a fer-lo vulnerable a un gran nombre d'infeccions.

La SIDA és la manifestació de l'última etapa del VIH, que es converteix en síndrome d'immunodeficiència adquirida. Es pot tardar més de 10 anys en diagnosticar.

El virus ataca amb més violència als països pobres, on la informació sobre el virus és escassa. Un alt índex de pobresa va estrictament relacionat amb un elevat nombre de persones infectades. Milions de persones contreen la malaltia per no saber que existeix o com immunitzar-se.

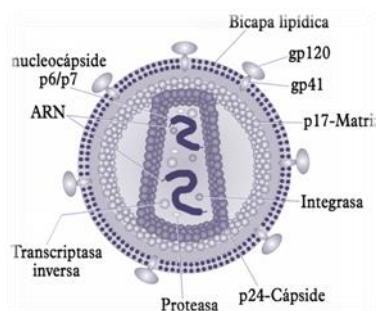
Cal indicar que la infecció per VIH està classificada en diferents categories en funció del grau d'avanç dels símptomes:

- Categoria A: afectats per la fase primària de la malaltia.
- Categoria B: els que presenten símptomes relacionats amb la infecció de VIH com ara: febre menor a 38,5 °C o diarrea (de més d'un mes de durada) i herpes zòster ⁷(més d'un episodi, o un episodi amb afecció de més d'una àrea cutània).
- Categoria C: en aquesta categoria es poden incloure complicacions com: Infeccions oportunistes, bacterianes (per exemple, tuberculosi) o víriques (herpes, bronquitis, esofagitis, etc.); processos crònics, com bronquitis o pneumònia; processos associats a VIH; processos tumorals, com sarcoma de Kaposi⁸, limfoma de Burkitt ⁹o limfoma no-Hodgkin¹⁰.

Un cop superada la primera fase d'infecció, l'organisme pateix una reducció molt important de limfòcits, que provoca que les defenses es debilitin en gran mesura. D'aquesta manera, es desenvolupen infeccions bacterianes, víriques i d'altres tipus, i els microorganismes responsables de protegir l'organisme són destruïts pel VIH.

Funcionament del VIH

El VIH és un retrovirus¹¹ esfèric, dotat d'un embolcall i amb una càpsida proteica. El seu genoma és una cadena d'ARN que es copia provisionalment a ADN per poder multiplicar-se i integrar-se en el genoma de la cèl·lula que infecta.



Imatge 12 Estructura d'un viriò (VIH Viriòn – Wikipedia)

7 Infecció produïda per la reactivació del virus de la varicel·la que arriba per via nerviosa a les cèl·lules epitelials.

8 Tumor cutani amb afectació de determinats òrgans interns, caracteritzada per l'aparició de taques blavoses, negrenques o vermelloses als peus, els avantbraços, les mans i les cames, que s'estenen i formen plaques grans o bé es converteixen en nòduls de color porpra.

9 Tumor limfàtic que afecta sobretot els infants de 4 a 8 anys i les manifestacions clíniques són sovint extraganglionars; les localitzacions més freqüents són la mandíbula i l'abdomen.

10 limfomes malignes diferents del tipus de limfoma maligne caracteritzat per la presència de limfòcits atípics de gran volum amb diversos nuclis i nuclèols prominents.

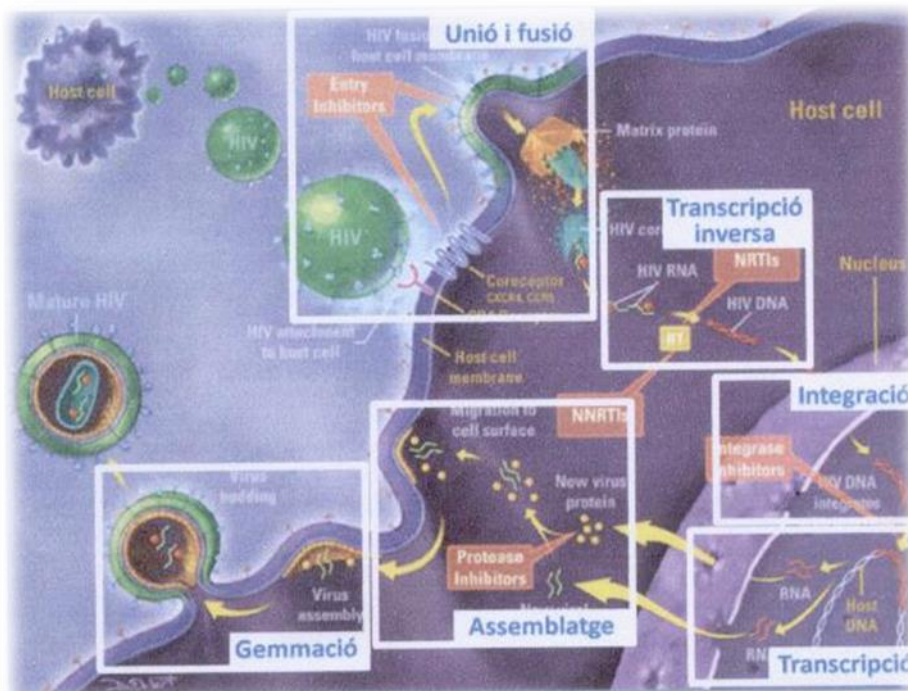
11 Grup de virus RNA que es caracteritza per transcriure el seu genoma de RNA a DNA com a primer pas de la infecció cel·lular.

Els antigens¹² proteics de l'embolcall exterior s'acoblen (unió i fusió) de forma específica amb proteïnes de membrana de les cèl·lules susceptibles a ser infectades, especialment (i com s'esmenta anteriorment) els limfòcits T. La seva part exterior és una membrana que originalment pertanyia a la cèl·lula que ha fagocitat el virus. En la coberta o càpsida es troba una proteïna del virus, la qual pot unir-se al receptor CD4 localitzat a la superfície dels limfòcits T, i que amb la cooperació del co-receptor CXCR4, permet que el virus aconsegueixi penetrar dins el limfòcit.

El nucli té una altra coberta composta per un altre tipus de proteïnes. En el seu interior hi ha l'ARN, la forma d'informació genètica del VIH. El procés de conversió d'ARN a ADN (Transcripció inversa), que es dona al citoplasma de la cèl·lula hoste, és una característica principal dels retrovirus i la duu a terme mitjançant un enzim anomenat transcriptasa reversa (TR).

Un cop realitzada la transcripció inversa, l'ADN del virus penetra dins el nucli del limfòcit (Integració) i s'infiltra en l'ADN d'aquest, de manera que quan l'ADN de la cèl·lula es replica i es transcriu a ARN, també ho fa el del virus.

L'ARN del virus surt del nucli i al citoplasma de la cèl·lula es dona la maduració d'un nou virió (Assemblatge), procés en el qual intervé l'enzim proteasa. Per últim, el nou virió s'acaba de formar embolcallant el seu nucli amb part de la membrana del limfòcit (Gemmació) i així s'obté un nou virió madurat que tornarà a iniciar el cicle.



Imatge 13 VIH (Projecte de la sida a l'IQS)

12 Substància reconeguda com a estranya per l'organisme, capaç d'induir en aquest una resposta immunitària i reaccionar amb els productes d'aquesta: anticossos o cèl·lules sensibilitzades.

Actualment, els tractaments existents contra el VIH consisteixen principalment en una combinació d'inhibidors de l'enzim TR i de l'enzim proteasa (implicat en la maduració de nous virions). El problema d'aquests fàrmacs és que són enfocats perquè actuïn quan la infecció vírica ja s'ha produït i per tant, existeix la possibilitat de que sempre quedi algun enzim TR i/o proteasa sense inhibir i la infecció no es pugui eliminar perquè mentre els fàrmacs inhibeixen uns enzims n'hi ha d'altres que continuen fent proliferar el virus.

El projecte d'investigació del VIH de l'IQS es basa, en canvi, en la creació d'un fàrmac que actuï evitant que la infecció vírica es produeixi, és a dir, aturant el procés d'unió i fusió del virus i la cèl·lula T. Per fer-ho es va investigar l'opció d'inhibir el co-receptor CXCR4 i així aturar l'activitat del receptor CD4, de manera que les proteïnes de la càpsida del virus no es puguin unir a la cèl·lula hoste i per tant no es produeixi la infecció. D'aquesta investigació en va sorgir un possible fàrmac que presentava perspectives molt positives però que finalment es va haver de desestimar per problemes de solubilitat. Malgrat tot, els esforços invertits en aquesta recerca no van ser desaprofitats perquè s'ha trobat una possible relació del co-receptor CXCR4 amb un tipus de càncer i, actualment s'està estudiant el fàrmac, inicialment pensat per tractar el VIH, enfocant cap a una altra indicació: el càncer.

Amb aquesta visita hem pogut veure com n'és d'important la precisió en la recerca perquè, en els estudis *in vitro*, si es sintetitza la molècula amb impureses cal tornar-la a sintetitzar de nou amb el cost econòmic i de temps que comporta. Per altra banda, també hem pogut apreciar que la recerca que no dona lloc a cap nou fàrmac, pot seguir utilitzant-se per a altres indicacions. Per tant, encara que no s'arribi a comercialitzar el fàrmac que inicialment s'estudiava, la recerca que ha comportat pot obrir noves portes relacionades amb altres investigacions i malalties.

2.1.3 Avaluació en models experimentals animals

Un cop s'ha experimentat amb els possibles fàrmacs de forma computacional i *in vitro* i s'ha arribat a concloure quin és el compost amb més possibilitats, cal estudiar-lo amb models animals (*in vivo*) semblants a l'ésser humà.

Segons el pressupost del qual disposi el grup de recerca i la indicació del fàrmac, és a dir, segons el tipus de malaltia que tracti, s'utilitzarà un model animal o un altre. Per exemple en el cas de la tuberculosi s'utilitzen ratolins, un dels models experimentals més utilitzats i coneguts, i porcs nans per la semblança dels seus pulmons amb els humans.

Els models animals tenen característiques físiques i pateixen malalties similars a les que presenten els éssers humans. Aquests permeten realitzar comparacions entre la fisiologia animal i humana i, així, faciliten la comprensió del funcionament del cos humà. La biologia comparativa estudia les diferències i similituds entre espècies, permetent realitzar prediccions i extrapolar conceptes d'una espècie a una altra.

Malgrat tot, no tota la informació obtinguda sobre una malaltia i/o un fàrmac mitjançant models animals es pot extrapolar a l'ésser humà perquè, tot i que, hi ha espècies que tenen més d'un 99% d'informació genètica en comú amb els humans, la resposta que presenten davant del mateix fàrmac no és del tot igual.

Els models animals poden ser:

- Espontanis, quan un animal té característiques naturals com les dels humans o una malaltia humana. Mostren com contribueixen alguns factors (dieta, genètica, medi ambient i immunitat) a una malaltia.
- Induïts, quan l'animal ha estat alterat mitjançant cirurgia o manipulació genètica. Són útils per estudiar les causes d'una malaltia i són una eina de recerca comú per a la identificació de potencials objectius dels fàrmacs.

Actualment, també s'utilitzen models matemàtics i computacionals dissenyats per físics per a fer el que s'anomena estudis *in silico*. El procediment a seguir en aquests estudis és el següent: Es prova el possible fàrmac *in vivo* (en un nombre reduït d'animals) i s'introdueixen els resultats obtinguts al model matemàtic per simular-ho a gran escala. Així s'obtenen resultats més fiables, perquè representa que les proves s'han fet a més subjectes (encara que siguin virtuals), s'evita la mort de molts animals i es redueixen els costos que comportaria comprar i tenir tots aquests animals a l'estabulari¹³.

Per poder iniciar el desenvolupament clínic d'un nou fàrmac és necessari provar-lo amb èxit en dues espècies diferents com a mínim, és a dir, cal que els subjectes amb els quals s'experimenti no pateixin efectes secundaris greus i que es registri que el fàrmac és eficaç. També cal elaborar un projecte detallat en el qual consti el protocol que es seguirà en les fases de desenvolupament clínic, els objectius que es pretenen assolir amb aquestes, el pressupost i tots els aspectes relacionats amb les fases posteriors a la investigació preclínica.

¹³ Instal·lació especial on es crien animals per a recerca en laboratoris biològics.

2.1.4 Cas exemple: UTE (Can Ruti)

El dijous 29 d'agost del 2013 vam anar a visitar la Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE) on vam concertar una entrevista amb la Dra. Cristina Vilaplana.



Imatge 14 Dra. Vilaplana
(Unitat de tuberculosi Experimental - UTE)



Imatge 15 Logotip UTE
(Unitat de tuberculosi Experimental - UTE)

La Dra. Vilaplana es va llicenciar en medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) l'any 1999, va obtenir el doctorat professional sobre l'especialitat de microbiologia i parasitologia el 2005, va realitzar un màster en metodologia de recerca (2006) i un doctorat en medicina sobre microbiologia i genètica (2009). Té més de 10 anys d'experiència en el desenvolupament i l'avaluació de noves estratègies terapèutiques contra la tuberculosi i també com a docent universitària a la UAB i a la Universitat Oberta de Catalunya (UOC). Fa 12 anys que treballa a la Fundació Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), quatre dels quals ha exercit com a investigadora de la UTE, tot i que anteriorment ja havia participat en algun dels seus projectes com el desenvolupament de la vacuna terapèutica *Ruti* contra la tuberculosi.

La UTE forma part de la fundació IGTP situada a Badalona. Va ser fundada pel Dr. Pere Joan Cardona Iglesias l'any 1977 dins del grup de recerca "Grup de Microbiologia Clínica i Patologia Infecciosa Experimental de la IGTP", liderat pel Dr. Vicenç Ausina.



Imatge 16 Dr. Cardona (Unitat de tuberculosi experimental)

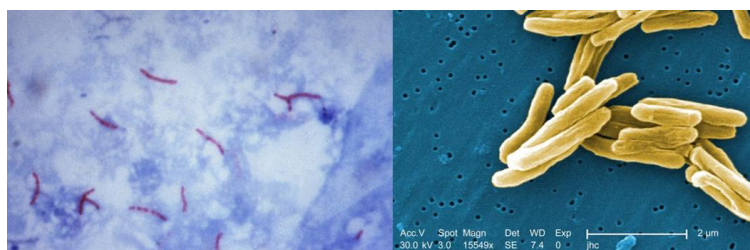
El finançament que rep aquesta unitat és principalment procedent de l'administració pública o d'organitzacions privades que troben interessant la seva recerca i decideixen recolzar-la econòmicament. L'any 2006 van rebre finançament d'un programa de la comissió europea de recerca i innovació en salut destinat a recolzar el descobriment i el desenvolupament preclínic d'una nova vacuna per a la tuberculosi, anomenat NewTBvac. Aquest projecte va finançar 33 grups de recerca de diversos països de la Unió Europea, dedicats a crear noves vacunes i/o avaluar-les.

Del 2005 al 2009 la recerca de la UTE relacionada amb el desenvolupament d'una vacuna profilàctica va ser finançada, en part, per la fundació anomenada *Bill & Melinda Gates Foundation*.

Per poder entendre la recerca que es duu a terme a la UTE cal conèixer primer la malaltia en si, és a dir, la tuberculosi. Cal tenir en compte el seu cicle infecciós, els símptomes, els medis de contagi, el tractament actual i el seu funcionament, i la seva incidència en la població mundial. Per això ens disposem a explicar tots aquests aspectes de la malaltia que també van ser tractats durant la visita a la UTE.

FONAMENTS SOBRE LA TUBERCULOSI

La tuberculosi (TB) és una malaltia contagiosa produïda pel bacil¹⁴ *Mycobacterium tuberculosis*, la poden patir les persones i també alguns animals i és transmesa per l'aire. En parlar, tossir o esternudar, els malalts de tuberculosi pulmonar o laringia expulsen a l'exterior bacteris que poden viure en el medi ambient durant diverses hores. Tot i així, és molt poc probable el contagi a l'aire lliure, ja que la ventilació directa i la llum solar redueixen notablement el nombre de bacils presents a l'ambient.

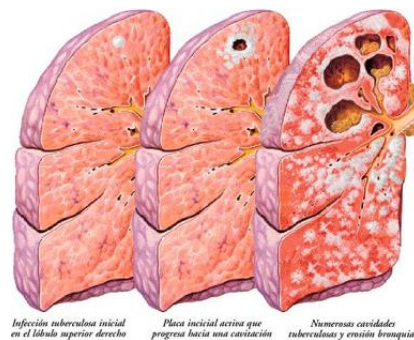


Imatge 17 Mycobacterium Tuberculosis (Wikimedia)

En els éssers humans afecta principalment els pulmons, encara que també es pot focalitzar en qualsevol altre òrgan com ara els nòduls limfàtics, l'espinada dorsal o els ossos (forma extrapulmonar, més habitual en infants i persones VIH-positives).

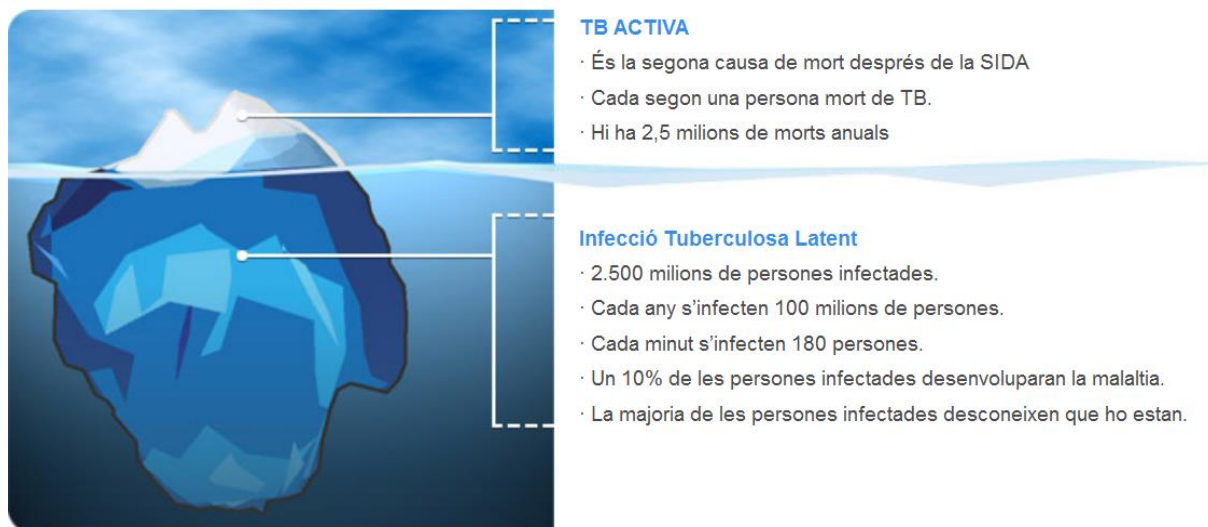
¹⁴ Gènere de bacteris de la família de les bacil·làcies (*Bacillus* sp), en forma de bastonet i capaços de formar endòspores.

La malaltia destrueix lentament l'òrgan afectat i, en el cas dels pulmons, hi arriba a formar el que es coneix com a "cavernes".



Imatge 18 Lesions anomenades "cavernes" causades per la TB (www.zonamedica.com.ar/enfermedades)

Només una de cada deu persones infectades desenvoluparà la forma activa de la malaltia; un sistema immunològic sa la mantindrà en estat latent. Però, si es debiliten les defenses, aquestes infeccions poden reactivar-se anys, i fins i tot dècades més tard. Aquesta és la raó per la qual les persones amb VIH són tan vulnerables a la TB: perquè estan immunodeprimides a causa d'aquest virus. Per la mateixa raó, també són més propensos a desenvolupar la forma activa de la TB els infants, la gent gran, les persones amb càncer, els diabètics, etc.



Imatge 19 Metàfora comparativa de la TB activa i la LTBI (Archivelfarma)

Al món desenvolupat no s'aprecia la gran incidència de la tuberculosi a nivell mundial però, a la imatge 19 es pot veure que la malaltia en estat actiu afecta a un gran sector de la població mundial provocant la mort de 2,5 milions de persones cada any. Així doncs, és la segona causa de mort més freqüent després de la Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida (SIDA). Tot i que no causa cap símptoma que en pugui

permetre el diagnòstic, la infecció tuberculosa latent contribueix a aquest fet perquè cada any s'infecten 100 milions de persones més i el 10% d'aquestes desenvoluparan la forma activa de la tuberculosi que pot causar la mort.

De fet, segons la OMS (Organització Mundial de la Salut), un terç de la població mundial està infectada amb una forma o altra de tuberculosi: el 90% té la LTBI, és a dir, estan infectats però no estan malalts ni presenten cap símptoma; el 5% de la població infectada, al cap de 5 anys aproximadament, desenvoluparà la forma activa de la tuberculosi i un altre 5% està infectat amb la TB activa. És a dir, un 10% de la població infectada està malalta i presenta símptomes. Els afectats per la LTBI són tractats amb isoniazida durant 6 o 9 mesos. El 10% malalt és tractat amb la combinació de quatre antibiòtics diferents durant 6 mesos com a mínim.

En absència de tractament, la persona amb tuberculosi pot contagiar entre deu i quinze persones l'any aproximadament. Malgrat això, pot ser evitada i curada si es dóna una prevenció, un diagnòstic i un tractament eficaços i oportuns.

El 24 de març és el Dia Mundial de la Tuberculosi, data que coincideix amb la commemoració anual del descobriment del bacteri causant de la malaltia (1982), el *Mycobacterium tuberculosis*. Aquest també és anomenat bacil de Koch, pel seu descobridor: el metge i microbiòleg alemany Robert Koch.

Símptomes

Els símptomes de la tuberculosi varien segons l'òrgan afectat. En el cas de la tuberculosi pulmonar, que és la forma més freqüent i contagiosa, el símptoma més habitual és la tos persistent; és a dir, la de més de tres setmanes de durada. També són freqüents la febre (habitualment, poc alta), el dolor pectoral, la falta d'alè, el malestar general, la pèrdua de pes i d'energia i, de vegades, una emissió de sang oral amb la tos. En les persones que, a més de patir tuberculosi, són portadores del virus de la sida, és molt freqüent la inflamació dels ganglis del coll i d'altres parts de l'organisme. Però, hi ha una forma de tuberculosi que no presenta cap símptoma: la infecció tuberculosa latent.

Quan els bacils inhalats arriben als pulmons, poden ser eliminats per les defenses de l'organisme o, al contrari, aquests poden vèncer-les i començar a reproduir-s'hi. Si les defenses de la persona són febles o el mitjà de contagi és molt fort es desenvoluparà la malaltia tuberculosa activa. En canvi, si el sistema immunitari de la persona és efectiu i el mitjà de contagi és dèbil, les defenses de l'individu aconseguen parar la

progressió de la infecció. Tot i així, en la majoria de casos, el bacil resta viu i latent en diversos punts de l'organisme durant tota la vida o en bona part d'aquesta. En aquest cas, és quan es parla d'infecció tuberculosa latent. Aquest estat de la tuberculosi es caracteritza per l'existència de bacils "adormits o amagats" perquè el medi on es troben és estressant per ells.

La persona que es troba en aquesta situació és portadora del bacil de Koch, però no està malalta i, per tant, no és contagiosa, no presenta símptomes de tuberculosi, les seves radiografies pulmonars i d'altres òrgans són normals, i les anàlisis per trobar-hi el bacil són negatives malgrat que la prova de la tuberculina donarà positiu perquè les anàlisis només detecten els bacils en creixement, és a dir, en activitat.

La prova de la tuberculina consisteix en injectar una substància del bacil (proteïna purificada) en la pell, és a dir, un extracte de paret cel·lular del bacil inactiu que actua com antigen però no és perillós. Si és positiva, al cap de 72 hores es pot palpar un bony que s'ha produït per l'acumulació de cèl·lules defensores del sistema immunitari. Si es forma part de l'entorn íntim d'un malalt tuberculós i la prova surt negativa, cal repetir-la al cap de dos mesos per tal de descartar l'estat latent de la tuberculosi.



Imatge 20 Prova de la tuberculina positiva (Fisterra: Portal de salud para médicos y pacientes)

Diagnòstic

La prova de la tuberculina serveix per diagnosticar la infecció tuberculosa latent però no la malaltia activa. Si a una persona a la qual s'ha administrat la vacuna contra la tuberculosi, la prova de la tuberculina li dona positiu, aquest resultat pot ser provocat per la vacuna o per una infecció tuberculosa autèntica. En aquests casos cal tenir en compte altres factors. Així, s'arriba a determinar que probablement la persona estarà infectada de tuberculosi en els casos següents:

- Si la reacció a la prova de la tuberculina és molt gran.
- Si va ser vacunada fa molt temps, ja que la reacció a la vacuna s'esvaeix a mesura que passa el temps.

- Si algú de la família o una persona propera (companys, amics...) té tuberculosi pulmonar.
- Si procedeix d'un país, o hi ha estat residint durant mesos, on la tuberculosi és freqüent.

Les tècniques més utilitzades per a diagnosticar la tuberculosi en països en desenvolupament consisteixen en examinar mostres d'esput¹⁵ de pacients al microscopi. Aquest mètode va ser desenvolupat fa més d'un segle i detecta menys de la meitat de casos de TB. Per tant, es tracta d'un mètode poc fiable.

La millor alternativa actualment és el cultiu. Consisteix en incubar mostres d'esput per veure si contenen microbacteris vius de la TB. Aquesta tècnica és més precisa, però s'ha de fer en un laboratori amb personal format i els resultats poden trigar fins a vuit setmanes. Aproximadament el 85% dels malalts de TB acudeixen a clíniques i centres de salut petits, on no poden realitzar-se les proves o l'anàlisi d'esput al microscopi.

En el cas de la tuberculosi resistent als medicaments (*DR-TB*, *Drug Resistant Tuberculosis*), no només és important saber si la persona està infectada, sinó a quins medicaments han desenvolupat resistències les seves variants. Les proves de sensibilitat als medicaments, també basades en el cultiu, permeten establir els patrons de resistència de cada pacient.

Tractament

Els medicaments per a la TB daten dels anys quaranta i el tractament de la forma simple de TB dura nou mesos. Durant el tractament, el pacient ha d'anar a la consulta mèdica aproximadament un cop al mes. Per aconseguir la curació i evitar les recaigudes, cal que segueixi el tractament amb diversos fàrmacs associats durant el període indicat.

El tractament de la TB té alguns matisos en funció de l'òrgan afectat i el tipus de TB (TB "simple", TB latent o TB resistent a alguns medicaments: DR-TB, MDR-TB o XDR-TB). En el tractament de la TB latent se sol utilitzar un únic antibiòtic, mentre que la malaltia activa es tracta millor amb combinacions de diversos antibiòtics, per reduir el risc que els bacteris desenvolupin una resistència als antibiòtics i també eliminar els que ja la han desenvolupat. Les persones que tenen infeccions latents són tractades per evitar que més endavant pateixin la malaltia activa.

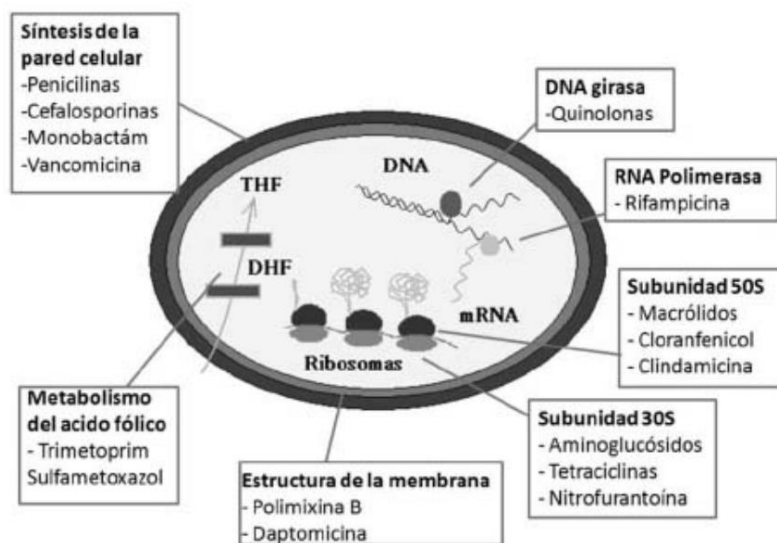
¹⁵Producte de secreció patològica de l'aparell respiratori.

Actualment existeix una vacuna profilàctica (de prevenció) derivada del bacil de Calmette i Guérin anomenada vacuna BCG. Està formada per bacteris aeròbics de creixement lent que causen la tuberculosi en els bovins (*Mycobacterium bovis*) en un estat atenuat però viu. La seva eficàcia va del 0% al 80% segons el país en el qual ens fixem. L'eficàcia depèn de la incidència de TB: com més possibilitats hi hagi d'infectar-se més funcionarà, és a dir, més elevada serà la seva eficàcia.

Existeix des de fa 80 anys i és una de les vacunes actualment més utilitzades: En els països en els quals aquesta vacuna forma part del programa d'immunització infantil, s'administra a més del 80% dels nounats. Protegeix als nens contra la meningitis tuberculosa, una infecció que causa la inflamació dels teixits que recobreixen el cervell i la medulla espinal, i la tuberculosi disseminada o miliar, la qual es produeix quan la infecció envaeix el sistema circulatori i pot afectar els pulmons, el fetge i la melsa¹⁶ causant lesions d'entre 1 i 5 mm de grandària que tenen l'aparença de llavors de mill (d'aquí el nom de *miliar*).

Un dels inconvenients que presenta aquesta vacuna és que no evita la infecció primària ni la reactivació de la infecció pulmonar latent. Per tant, l'efecte de les vacunes BCG en la transmissió del *M. Tuberculosis* és limitat. Un altre inconvenient és que els efectes adversos greus de la vacuna BCG són molt estranys, fet probablement causat perquè es tracta de la injecció d'un bacteri viu (tot i que atenuat).

Mecanisme d'acció dels antibiòtics



Imatge 21 Llocs d'acció dels antibiòtics (Scientific Electronic Library Online)

¹⁶ Òrgan situat a la part esquerra superior de l'abdomen, per darrera de l'estómac i just per sota del diafragma. La seva funció bàsicament és destruir els glòbuls vermells vells.

Molts antibiòtics van dirigits a modificar la formació de la paret cel·lular dels bacteris, específicament els enllaços creuats del peptidoglicà (principal component de la paret cel·lular) sense interferir amb els components intracel·lulars directament. Això modifica la composició intracel·lular de forma indirecta perquè permet el pas sense control de qualsevol substància cap a l'interior del microorganisme. Així doncs, hi ha una diferència de pressions entre els dos costats de la membrana cel·lular. El fet de que la maquinària intracel·lular es manté intacta i segueix fent les seves funcions, fa que augmenti la pressió interna sobre la membrana fins al punt en què aquesta cedeix, el contingut cel·lular s'allibera a l'exterior i el bacteri mor. Aquest tipus d'antibiòtics també permeten l'entrada d'altres agents antimicrobians que no poden travessar la paret cel·lular.

Certs antibiòtics poden lesionar directament o indirectament (al inhibir la síntesi dels compostos que la formen) la integritat de la membrana cel·lular dels bacteris i de certs fongs. Això anul·la la selecció que exerceix la membrana a l'hora de deixar passar algunes molècules i altres no, per tant, tot tipus de molècules poden travessar la membrana. Així doncs, els elements hidrosolubles i alguns que són tòxics pel germen poden entrar a l'interior del bacteri i destruir-lo.

Alguns antibiòtics actuen bloquejant la síntesi de l'ADN, ARN, ribosomes, àcids nucleics o els enzims que participen en la síntesi de les proteïnes, sintetitzant així proteïnes defectuoses i causant la mort del bacteri.

Fàrmacs de 1a línia	Activitat	Fàrmacs de 2a línia	Activitat
Isoniazida (H)	Bactericida	Capreomicina (Cm)	Bactericida
Rifampicina (R)	Bactericida	Quinolones (Qn)	Bactericida dèbil
Pirazinamida (Z)	Bactericida en medi àcid	Levofloxacina (Lfx)	
		Ciprofloxacina (Cfx)	
		Ofloxacina (Ofx)	
Etambutol (E)	Bacteriostàtic	Protionamida (Pt)	Bactericida
Estreptomina (S)	Bactericida	Cicloserina (Cs)	Bacteriostàtic

Taula 1 Fàrmacs antituberculosos de major a menor utilitat segons la seva eficàcia (Programa de la Tuberculosi-Gencat.cat)

Els antibiòtics amb activitat bactericida causen la mort dels bacteris, en canvi, els que són bacteriostàtics inhibeixen el creixement bacterià. En la taula 1 s'exposen els fàrmacs antituberculosos, ordenats segons la seva eficàcia i la seva activitat. Es denominen fàrmacs de primera línia els que s'utilitzen en els tractaments inicials. Als

altres se'ls anomena de segona línia o de reserva perquè només s'administren en els tractaments quan hi ha resistències als de primera línia com ara la MDR-TB i la XDR-TB. La TB multiresistent als medicaments (MDR-TB) és una forma més greu que presenta, com a mínim, resistències als dos antibiòtics de primera línia més potents. No és impossible de curar, però el tractament té molts efectes secundaris i dura com a mínim dos anys. Una forma més nova d'aquest bacteri, la tuberculosi extremadament resistent (XDR-TB), es dona quan la MDR-TB presenta resistències als medicaments de segona línia. Avui dia és impossible de tractar.

Amb diverses combinacions d'aquests fàrmacs s'han elaborat pautes de tractament, la durada de les quals, establerta després d'estudis controlats, depèn de les característiques de les drogues implicades. Aquestes pautes de tractament consten de dues fases: la primera o intensiva, de menor durada i amb més nombre de drogues, per reduir de forma important la població bacil·lar del malalt, i una segona fase o de continuació, de més durada i menor nombre de drogues, per aconseguir la seva eliminació. Tanmateix el tractament amb rifampicina i pirazinamida té riscos. S'ha recomanat no utilitzar aquesta combinació per tractar infeccions latents de TB, a causa d'una taxa elevada d'hospitalització i mort per lesions hepàtiques associades amb l'ús combinat d'aquests medicaments.

En general, els malalts es troben bé després de les primeres setmanes de tractament. El repòs només està indicat quan els símptomes ho aconsellin (febre, dolor al pit, etc.). L'ús d'altres medicaments (calmants de la tos, antitèrmics, etc.) pot afavorir l'aparició d'intoleràncies (digestives, hepàtiques, etc.). És per això que aquests medicaments sempre s'han de prendre sota control mèdic.

Les vitamines i els tònic general tenen un efecte beneficiós poc notable. L'alimentació ha de ser variada i no cal fer cap règim dietètic especial, excepte els casos que presentin complicacions digestives o hepàtiques.

Almenys durant els primers mesos de tractament és aconsellable que les dones afectades no es quedin embarassades. També cal tenir en compte que prendre begudes alcohòliques durant aquest tractament pot ser perillós.

Les persones amb efectes adversos greus a causa de la medicació són poques. S'han de posar en contacte amb els professionals mèdics o d'infermeria, al més aviat possible, si apareguessin alguns símptomes com falta de gana, nàusees (amb vòmits o sense), dolors abdominals, pell o ulls grocs, orina fosca, febre durant diversos dies o pessigolleig als dits de les mans o dels peus.

Quan el tractament mèdic contra la tuberculosi es realitza correctament, la malaltia desapareix i s'evita que la persona malalta recaigui. La persona deixa de ser contagiosa als quinze dies de tractar-se, però és molt important que no deixi el tractament.

Si la tuberculosi no es medica va esgotant lentament la persona afectada, la qual perd pes i vitalitat, i presenta una fatiga cada cop més important que pot arribar a impedir-li la realització de les tasques habituals. El 50% dels casos no tractats moren, aproximadament, uns dos anys després d'haver emmalaltit. L'altre 50% arriba a curar-se al cap de molts anys, però l'òrgan afectat patirà greus i irreversibles limitacions funcionals.

Si la persona només presenta una infecció tuberculosa latent, se sol administrar un tractament preventiu perquè la malaltia no es desenvolupi més endavant.

ESTUDI DE LA TUBERCULOSI A LA UTE

La principal línia d'investigació d'aquesta unitat és dedicada a la infecció tuberculosa latent (LTBI – *Latent Tuberculosis Infection*). L'estudi de la immunopatologia¹⁷ de la LTBI va portar al Dr. Cardona a proposar una nova hipòtesis per explicar aquesta infecció incloent la malaltia que afecta a humans des del punt de vista fisiològic i clínic (funcionament i manifestació) i, també, característiques patològiques i microbiològiques del bacil.

Aquesta nova hipòtesi, anomenada *The Dynamic Hypothesis*, va conduir a nous experiments en diferents models animals (conillets d'índies, porcs nans i cabres) per tal de comprendre millor el fenomen de la latència en els éssers humans i facilitar el disseny, la patent i el desenvolupament de *Ruti*. Es basa en l'estudi dels bacils de la tuberculosi latent i s'ha demostrat que genera immunitat contra antigens específics de *M. tuberculosis*. La vacuna és desenvolupada per l'empresa de biotecnologia anomenada Archivel Farma SL, amb el Dr. Pere Joan Cardona com a director científic.



Imatge 22 Logotip Archivel farma S.L. (Archivelfarma.com)

¹⁷ Branca de la immunologia que estudia les malalties produïdes per alteracions de la resposta immunitària i les manifestacions biològiques i clíniques que les caracteritzen.

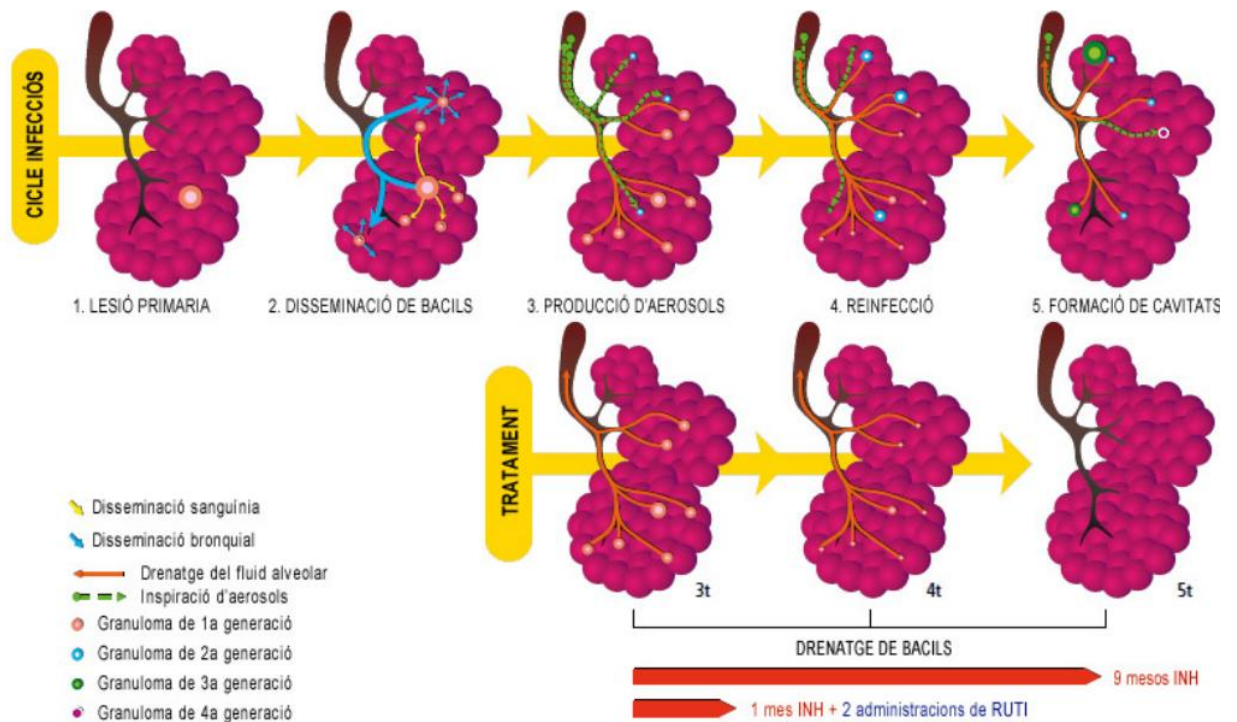
Es tracta d'una vacuna terapèutica enfocada a escurçar el tractament d'antibiòtic habitual contra la LTBI, de 9 mesos a un únic mes. Derivats de l'avantatge de l'escurçament de la durada del tractament, sorgeixen altres aspectes que afavoreixen l'ús de *Ruti* com ara l'augment de l'eficàcia del tractament, el major compliment de la presa de l'antibiòtic, l'absència d'efectes tòxics i la disminució del cost logístic.

A continuació detallem una taula comparativa entre el tractament actual i el tractament que incorpora la vacuna *Ruti*.

Tractament actual	Tractament amb <i>Ruti</i>
Massa llarg	Redueix el tractament de 9 a 1 mes
Poc efectiu	Més eficaç
Poc compliment	Major compliment
Efectes hepatotòxics	Absència d'efectes tòxics
Alt cost logístic	Baix cost logístic

Taula 2 Comparació entre el tractament en absència i presència de *Ruti*

La hipòtesi dinàmica



Imatge 23 Cicle infecciós i tractament de la tuberculosi (Archivel farma S.L.)

S'ha descobert que els bacils de la infecció latent que causa el *Mycobacterium tuberculosis* no estan "adormits", tal i com es pensava, sinó que duen a terme una batalla constant contra l'hostatger. Un cop generada la lesió primària [punt 1 de la imatge 23], els bacils en multiplicació es disseminen a través de la circulació sanguínia o, localment, a través de l'arbre bronquial [punt 2 de la imatge 23]. En multiplicar-se, el bacil destrueix els macròfags¹⁸ alveolars (MA) i genera un medi extracel·lular necròtic¹⁹, on es queda finalment. Aquest mitjà resulta molt estressant per al bacil, que deixa de créixer i de replicar-se. L'estat no replicatiu pot esdevenir replicatiu quan el bacil és fagocitat per un MA no activat (que no està atacant cap agent); en cas que el fagociti un MA activat, l'estat no replicatiu li permet resistir els mecanismes bactericides del macròfag.

La multiplicació bacil·lar conclou un cop s'ha desplegat la resposta immunitària, és a dir, un cop s'han activat tots els MA infectats. Per sobreviure, el bacil ha de persistir en el seu estat no replicatiu en el teixit necròtic de la lesió (granuloma) o bé a l'interior dels MA que digereixen les restes de cèl·lules necròtiques fins a l'espai alveolar. Arrossegats pel fluid alveolar, els bacils arriben a l'espai bronquial superior, on s'incorporen a l'aparell digestiu i es destrueixen a l'estómac [punt 3 de la imatge 23]. No obstant això, atès que en aquest espai es generen els aerosols que condicionen l'aire sec i fred que inspirem, els bacils no replicatius durant la inspiració poden tornar a l'alvèol pulmonar, on infecten nous MA inactius i generen una nova lesió [punt 4 de la imatge 23].

En aquest procés de reinfecció constant, hi ha la possibilitat que el nou focus infectiu es desenvolupi als lòbuls pulmonars superiors, on la resposta inflamatòria és tardana i exagerada, la qual cosa provoca una destrucció dels teixits i la formació de les cavitats típiques de la tuberculosi [punt 5 de la imatge 23].

Actualment, el tractament de la tuberculosi latent es basa en l'administració de isoniazida (INH), un antibiòtic que destrueix els bacils en fase de multiplicació activa amb què s'evita la reinfecció constant i s'acaben eliminant tots els bacils no replicatius [fase de tractament de la imatge anterior de 3t a 5t]. Tanmateix, a causa de la lentitud amb què es produeix el drenatge, el tractament s'allarga fins a nou mesos, un de més curt no resulta eficaç perquè per eliminar el risc de reinfecció s'han d'eliminar del teixit necròtic tots els bacils no replicatius. A més, en destruir-se els bacils replicatius,

¹⁸Organisme que es caracteritza per englobar i, generalment digerir bacteris i altres gèrmens, cossos estranys, deixalles metabòliques, etc.

¹⁹Relatiu o pertanyent a la necrosi (mort dels teixits).

s'elimina la presència de limfòcits T específics circulants, encarregats d'identificar focus de reinfecció incipients.

Es planteja una teràpia combinada que evita l'eliminació de la resposta immunitària específica: l'administració d'una vacuna després d'una pauta curta d'antibiòtic (isoniazida). La vacuna desenvolupada (*Ruti*) es fabrica a partir de fragments de bacils no replicatius. Les defenses del sistema immunitari només detecten i ataquen els bacils quan estan en creixement (replicatius). La malaltia activa es dona perquè aquest creixement no ha estat aturat per les defenses del propi cos. *Ruti* planteja una solució a aquest problema: Permet reconèixer antígens de bacils en replicació i també no replicatius, la qual cosa augmenta l'eficàcia del control de la reinfecció. És a dir, col·labora amb la immunitat fent que aquesta reconeixi i elimini també els bacils no replicatius. La pauta de medicació d'antibiòtic es veu reduïda de nou a un mes. Aquesta modalitat terapèutica es troba en fase de desenvolupament clínic. S'ha demostrat l'absència de toxicitat en humans i el seu poder immunogènic a la fase I; les fases posteriors (II i III), que demostraran l'eficàcia del tractament, requeriran un mínim de cinc anys.

La vacuna terapèutica *Ruti* que l'any 2011 es va donar a conèixer com una gran fita aconseguida per combatre la tuberculosi hauria d'estar a punt per entrar al mercat l'any 2015. Actualment, però, està a l'espera de finançament: falten cinc milions d'euros per concloure el desenvolupament clínic essencial per comercialitzar-la. Aquesta vacuna constitueix un gran exemple de les traves econòmiques que es troba la recerca i els esforços que cal realitzar per aconseguir comercialitzar un fàrmac que evidencia millores de salut i qualitat de vida a nivell mundial.

2.2 DESENVOLUPAMENT CLÍNIC

El desenvolupament o investigació clínica és la fase en la qual es realitzen assajos clínics. S'entén per assaig clínic tota avaluació experimental d'una substància o medicament, a través de la seva administració o aplicació a éssers humans orientada amb la finalitat de:

- a) Conèixer els seus efectes farmacodinàmics o recollir dades referents a la seva absorció, distribució, metabolisme o excreció en l'organisme humà.
- b) Establir la seva eficàcia per a una indicació terapèutica, profilàctica²⁰ o diagnòstica determinada.
- c) Conèixer el perfil de les seves reaccions adverses i establir la seva seguretat.

Actualment, l'administració d'un nou compost a éssers humans només pot donar-se després de que aquest nou principi actiu hagi estat suficientment avaluat en models *in vitro* i en animals. No es pot dur a terme fins que no es disposa de suficient informació sobre síntesis química, estabilitat, galènica²¹, activitat farmacològica, toxicologia i farmacocinètica en animals. Aquesta regularització de fàrmacs i la creació de comitès ètics sorgeix a finals dels anys 40 arrel del tribunal de Nuremberg. Després de descobrir amb aquest gran judici que els metges que hi havia als camps de concentració experimentaven amb els presos contra la seva voluntat i sense control, es decideix que cal regular de forma molt estricta el procés d'investigació de nous medicaments.

TIPUS D'ASSAJOS CLÍNICS:

- Assajos de farmacologia humana (o de fase I): habitualment es realitzen amb voluntaris sans i tenen la finalitat d'estudiar la tolerabilitat, la seguretat, les dosis i la farmacocinètica del fàrmac.
- Assajos pont entre les fases I i II (*bridging studies*): en el cas de fàrmacs tòxics o orientats a malalties específiques com la demència o l'esquizofrènia en què el comportament del fàrmac pot ser molt diferent entre voluntaris sans i pacients, no es realitzen assajos de farmacologia humana en voluntaris sans sinó que es passa directament a fer-los amb pacients.

20 Que preserva d'una malaltia.

21 Part de la farmàcia que estudia la preparació de medicaments.

- Assajos terapèutics exploratoris (o de fase II): estudi de l'eficàcia i la tolerabilitat d'un medicament en un rang concret de dosis i comparant-lo amb un placebo²² o tractament estàndard. Es realitzen amb pacients sota controls mèdics molt estrictes (generalment menys de 100 en total) amb la finalitat principal de determinar la dosi més eficaç contra una malaltia determinada.
- Assajos terapèutics confirmatoris (o de fase III): realitzats amb un nombre important de pacients (entre 100 i 1000 o més encara) amb la finalitat d'avaluar l'eficàcia i la tolerabilitat de les dosis del nou medicament prèviament seleccionades, sempre comparant-lo amb un placebo i/o un tractament de referència per a la malaltia a tractar. Es pretén, a diferència dels assajos de fase II, que les condicions siguin més semblants a la pràctica clínica habitual, en la qual els pacients poden ser força diferents en alguns aspectes però segueixen patint la mateixa malaltia. Per tant, els criteris de selecció dels participants no són tan restringits com en les fases anteriors.
- Assajos d'ús terapèutic (o de fase IV): es realitzen després de la comercialització del nou medicament. Es tracta d'assajos destinats a l'estudi de la farmacocinètica, farmacodinàmica, farmacovigilància o seguretat del fàrmac. La seva finalitat és completar la informació del nou medicament, promoure el seu ús entre els metges, analitzar noves possibles indicacions terapèutiques (possibilitat de tractar una altra malaltia per la qual, inicialment, no va ser pensat el medicament), etc.
Al estar el fàrmac comercialitzat, durant aquesta fase hi ha la possibilitat de que hi participin molts metges i pacients, és a dir, que és més fàcil obtenir un gran nombre de participants. Això permet que es detectin efectes adversos que resultaria pràcticament impossible observar en assajos clínics amb un nombre més limitat de participants.
- Assajos de farmacoeconomia: s'ocupen de descriure i analitzar el que costen els tractaments als sistemes de salut i a la societat per avaluar aquests tractaments i contribuir en la presa de decisions sanitàries (polítiques de minimització de despeses, selecció de medicaments, etc.).
- Assajos controlats: El tractament sota estudi s'avalua en comparació a un (o més d'un) tractament control (comparador).
- Assajos no controlats (o observacionals): s'administra un únic tractament i s'observa el que passa.
- Assajos aleatoritzats: aquest tipus d'assajos han de ser controlats, ja que sinó no hi hauria res a aleatoritzar. Consisteixen en decidir a l'atzar el tractament que

22 En farmacologia es refereix a una substància que no té cap efecte terapèutic. El seu aspecte i gust són indistingibles del fàrmac que s'avalua.

s'administra a cada individu (tractament control o tractament en estudi). Els dos propòsits fonamentals d'aquests assajos són: evitar que el procés d'assignació tingui tendència a desequilibrar els grups de tractament i realitzar anàlisis estadístics per comparar les respostes observades en els dos grups de tractament.

- Assajos oberts: no s'utilitzen mesures per emascarar els tractaments administrats a cada grup de pacients. És a dir, tant els pacients com els investigadors saben el tractament que ha rebut cada participant de l'assaig.
- Assajos amb cegament: són assajos controlats i aleatoritzats que consisteixen en fer el necessari per evitar que determinades persones sàpiguen quin tractament estan rebent. Aquesta informació s'oculta per tres raons principalment:
 - a) Per una banda, els participants de l'assaig poden actuar diferent pel fet de saber quin tractament estan rebent, especialment si un d'ells es un placebo. El problema, però, no es limita només en assajos en què es compara un tractament actiu amb un placebo sinó que també es dona quan es compara un nou tractament amb un tractament estàndard. Això passa perquè hi ha pacients que tenen certs prejudicis cap a qualsevol dels tractaments i en qualsevol sentit: hi ha pacients que dipositen més esperances en les novetats terapèutiques i, en canvi, altres se senten més segurs amb fàrmacs que siguin ben coneguts. Tant l'actitud del pacient davant el tractament i el seu compliment com la pròpia resposta que aquest pugui causar, es poden veure afectats pel fet de conèixer el tractament rebut. Això sobretot es pot percebre en l'expressió de símptomes subjectius com el dolor.
 - b) Per altra banda, l'investigador que administra el tractament també pot tenir prejudicis. Si sap quin tractament s'ha assignat a cada pacient, pot examinar amb més cura als pacients tractats amb el fàrmac experimental i això podria comportar diferències en la forma d'avaluar la resposta del fàrmac en general. Així doncs, podria sobrevalorar alguns símptomes o reaccions que realment no són tant importants, la qual cosa el podria portar a greus confusions i conclusions errònies. Per exemple, la incidència d'efectes adversos depèn en gran mesura de la insistència de l'interrogatori: molta gent té símptomes que creuen poc importants de forma esporàdica (náusees, vòmits, mareig, cansament, mal de cap...), però la probabilitat de que ho expliquin durant una visita mèdica depèn de la insistència amb la qual se'ls pregunti.

A més, l'investigador pot tenir certa tendència (moltes vegades inconscientment) a utilitzar mesures de suport terapèutic diferents segons el tractament que rep el pacient. Per exemple, frases com "Sobretot segueixi una dieta equilibrada" o "Ja fa exercici?" poden induir un diferent ús de mesures terapèutiques de suport segons quin sigui el tractament administrat al pacient. També és possible que el grau d'interès de l'investigador cap a un dels tractaments es transmeti al pacient i aquest modifiqui la seva actitud davant el fàrmac. Per tant, és molt important que l'investigador es mostri objectiu davant dels pacients.

- c) La persona que realitza l'avaluació del resultat (sigui la mateixa que administra el tractament o no) podria tenir certa tendència inconscient a avaluar de forma més optimista els casos sotmesos al tractament en el qual té més esperances dipositades. Així, podria tendir a arrodonir a la alça o a la baixa alguns resultats sense ni tan sols adornar-se'n i així estaria introduint una diferència sistemàtica entre els pacients sotmesos a un tractament diferent.

Aquests assajos poden ser de simple cec o de doble cec. Es parla de simple cec quan els pacients no saben quin tractament reben però els investigadors sí. Encara que els tractaments siguin externament indistingibles, els investigadors poden conèixer el tractament que s'ha administrat a cada pacient si tenen accés a la llista d'aleatorització. Aquest tipus de cegament evita possibles fenòmens de autosuggestió. Per exemple, pot ser que alguns pacients experimentin un major alleujament en el seu dolor si prenen una pastilla vermella i gran que si és blanca i petita.

S'anomena assaig de doble cec si ni els pacients ni les persones que administren el tractament saben quin s'ha administrat a cada participant. Però, la persona que analitza els resultats sí que sap quin medicament s'ha administrat a cada pacient.

També existeix el terme triple cec, que es basa en que ni pacients, ni administradors, ni avaluadors coneixen quin tractament s'ha administrat a cada participant. En aquest cas s'analitzen els resultats i un cop obtingudes les conclusions sobre els diferents tractaments s'identifica quin ha estat el compost que ha presentat millor eficàcia i seguretat.

FASES:

En aquest període hi podem distingir, segons el seu objectiu, quatre fases que es presenten com a consecutives però poden superposar-se:

- Fase I: primers estudis amb humans (voluntaris sans). Pretenen demostrar la seguretat del compost i orientar-se cap a la pauta d'administració més adequada per estudis posteriors. Es poden considerar estudis de farmacologia humana.
- Fase II: el seu objectiu és proporcionar informació preliminar sobre l'eficàcia del producte i establir la relació dosis-resposta. Es realitzen amb pacients. Són estudis terapèutics exploratoris.
- Fase III: assajos clínics per avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament experimental en les condicions d'ús habituals i en relació a les alternatives terapèutiques disponibles per a la indicació estudiada. Són estudis terapèutics de confirmació.
- Fase IV: es realitza després de la comercialització del fàrmac amb la finalitat d'estudiar condicions d'ús diferents a les autoritzades (com noves indicacions) i l'efectivitat i la seguretat en la seva utilització clínica diària.

Al laboratori farmacèutic que està desenvolupant un nou fàrmac li interessa comercialitzar-lo el més aviat possible. Per això és necessari elaborar un pla de desenvolupament clínic acurat i molt organitzat. Les fases poden solapar-se, ja que es comencen estudis de fase II abans d'acabar tots els del fase I. Això és degut a que bàsicament l'únic que canvia és que en fase II s'administra el fàrmac a pacients, però la dosi, la pauta i, evidentment, el fàrmac són els mateixos.

2.2.1 Fase I

Els estudis de fase I són els primers que es realitzen en éssers humans. Parteixen de les dades farmacològiques obtingudes amb animals i intenten comprovar-les en éssers humans (farmacologia humana).

Un objectiu fonamental és demostrar la seguretat i la tolerabilitat del compost, per la qual cosa intenten conèixer la dosi màxima tolerada i defineixen les reaccions adverses observades. També pretenen orientar la pauta d'administració més adequada, per això cal descriure la farmacocinètica (absorció, distribució, metabolisme

i excreció) i la farmacodinàmica (en alguns casos pot suposar l'estimació inicial de l'activitat terapèutica; per exemple, si el fàrmac redueix la pressió arterial, podria ser un bon tractament per la hipertensió).

En aquesta fase també s'estudia la relació entre la farmacocinètica i la farmacodinàmica i de les interaccions amb aliments o altres fàrmacs que es prevegi que s'utilitzaran en els mateixos pacients.

Els estudis de fase I es realitzen amb voluntaris sans. Un voluntari sa és un subjecte que, segons la informació disponible, no pateix cap malaltia significativa amb rellevància per a l'estudi proposat, les seves proporcions corporals i pes estan dins dels límits normals, i té un estat mental que li permet comprendre i atorgar el seu consentiment vàlid per a l'estudi. És un subjecte que no obtindrà cap benefici terapèutic de la seva participació en l'assaig clínic.

El nombre de persones per estudi pot variar segons el que s'estigui estudiant però sol ser un nombre força reduït, entre 8 i 36 voluntaris per estudi i un total de 30 a 100 persones al llarg de tota la fase I (ja que en un mateix estudi i una mateixa fase I es realitzen diversos estudis). Els estudis de fase I poden ser controlats o no controlats, aleatoritzats o no, oberts, de simple cec o doble cec...

La durada total de la fase I sol ser de 9 a 18 mesos. Cada assaig de fase I es sol realitzar en un sol centre, ja que el nombre de subjectes és petit i així es redueix la variabilitat.

Els motius pels quals s'utilitzen voluntaris sans són els següents:

- Les dades preclíniques no solen ser bons indicadors d'un efecte terapèutic en pacients.
- És difícil justificar un monitoratge intensiu, i de vegades molest, en pacients.
- Els subjectes sans tenen més autonomia per expressar el seu consentiment lliurement.
- Les malalties poden produir alteracions farmacocinètiques imprevisibles.
- En pacients, els efectes dels fàrmacs es poden confondre amb símptomes de la malaltia.
- Finalment, l'objectiu d'aquests estudis és disposar de prou informació sobre seguretat i posologia abans d'administrar el fàrmac a pacients necessitats de tractament.

El principal motiu pel qual els subjectes sans participen en els assajos clínics és la compensació econòmica, encara que n'existeixen d'altres com l'interès científic, la curiositat, la recerca de noves experiències, l'altruisme, o la intenció d'ajudar l'equip investigador. El perfil de subjecte que sol participar en assaigs clínics de fase I sol ser una persona extravertida, optimista, amb autoconfiança, desinhibida, susceptible a l'avorriment, i que li agrada el risc i les noves sensacions. Tanmateix, en algunes circumstàncies els estudis en fase I no es poden realitzar en voluntaris sans, per problemes ètics quan es tracta de fàrmacs molt tòxics com els antineoplàstics o antiretrovirals, o bé quan es vol estudiar les característiques farmacocinètiques en situacions especials com en pacients amb alteració de la funció renal o insuficiència hepàtica o en pacients tractats amb altres fàrmacs que poden produir interaccions, com els antiepilèptics. Els estudis de fase I dels fàrmacs antineoplàstics se solen realitzar en pacients sense tractament per a la seva patologia, per tal d'evitar possibles interaccions entre els dos tractaments.

El mètode de selecció de voluntaris sans està especificat en el protocol. Habitualment els voluntaris procedeixen del centre on està ubicada la unitat de fase I, pot tractar-se d'estudiants universitaris, personal sanitari o auxiliar o empleats del laboratori farmacèutic. Si es posa algun anunci, aquest ha de ser aprovat pel CEIC (Comitè Ètic d'Investigació Clínica) i en ell no pot aparèixer la compensació econòmica que rebran els voluntaris. S'han de prendre mesures per evitar la professionalització del voluntari, ja que a l'any no s'haurien d'extreure més de 1,5 litres de sang en homes ni més d'1 litre en dones. Per aquest motiu, no s'ha de permetre que un subjecte participi en més de 3 assajos per any. Una mesura utilitzada al Regne Unit per evitar això és informar al metge de capçalera. No es pot iniciar cap procediment de l'estudi fins tenir el consentiment dels voluntaris signat pels mateixos. Posteriorment es realitza la història clínica, l'exploració física, el registre de constants vitals (tensió arterial, freqüència cardíaca i temperatura), un electrocardiograma, i anàlisi de sang i orina. Finalment si compleix els criteris es confirma la seva inclusió en l'assaig. A causa del gran nombre de criteris de selecció (també anomenats criteris d'inclusió i exclusió), al voltant d'un terç dels subjectes que presenten voluntàriament per participar en un assaig clínic no poden fer-ho. Al voltant del 15% són expulsats per al·lèrgies i hàbits tòxics com fumar, un 10% per la història clínica, els anàlisis i l'exploració física i al voltant del 4%, per no complir amb els criteris de selecció de l'estudi en el qual anaven a participar. Durant l'estudi, els voluntaris han de seguir complint una sèrie de criteris i hàbits com per exemple dur una dieta equilibrada, no quedar-se embarassades (en el cas de les dones), no prendre begudes alcohòliques, etc.

Risc durant els assajos clínics de fase I:

Perquè els estudis de fase I es puguin realitzar en voluntaris sans el risc ha de ser mínim, entenent com a tal el risc trobat habitualment en la vida diària o durant la realització d'un exercici físic rutinari o d'un test psicològic, o amb un increment menor sobre el mínim (similar a viatjar en avió). Hem de considerar que pot existir un risc desconegut, especialment quan es tracta de la primera vegada que s'administra un fàrmac a éssers humans, ja que els estudis de toxicitat en animals no són totalment extrapolables a l'ésser humà .

En revisar els esdeveniments adversos que s'han descrit al llarg del temps en assaigs clínics de fase I, podem concloure que el risc per als subjectes és molt baix. Per exemple, en un estudi nord-americà de 1978 en el qual s'analitzaven uns 30.000 voluntaris (presoners), en 12 anys només van aparèixer dos efectes adversos greus: una artritis sèptica i una mort en un subjecte que va rebre placebo (per tant, la mort no va ser causada pel fàrmac en estudi perquè a aquell subjecte no se li va administrar realment).

També hi ha hagut casos en que un voluntari ha amagat alguna malaltia que en aquell estudi era rellevant i això li ha causat efectes secundaris o, fins i tot, la mort. Això indica que és molt important realitzar una correcta història clínica per incloure subjectes realment sans.

En un estudi realitzat a Espanya el juliol del 2000 van analitzar 15 assajos clínics i van arribar a la conclusió de que els efectes secundaris són més freqüents en estudis de dosis múltiple, en dones, en voluntaris que han participat en diversos estudis i en gent gran. Tot i que és molt difícil de demostrar, la majoria d'efectes adversos no són causats pel fàrmac en estudi.

Compensació als voluntaris de l'assaig:

Els voluntaris dels assajos hi participen sense interès terapèutic. És comprensible i just, doncs, que se'ls compensi econòmicament pel temps dedicat, les despeses directes (pel transport, per exemple) i les molèsties que se'ls hagi pogut ocasionar (per exemple: pèrdua d'hores de feina o dedicació als fills, etc.). La quantitat ha de ser coneguda i aprovada pel CEIC i no depèn del risc al qual s'exposen (que ha de ser sempre mínim) sinó que depèn de les característiques de l'assaig: nombre de dies d'ingrés, d'extraccions de sang i altres mostres i de visites control.

Les persones que decideixen participar en els assajos són totalment lliures en la seva elecció. De fet, no estan obligades a arribar fins el final de l'assaig si no ho desitgen. Les persones que deixen voluntàriament l'estudi segueixen rebent una compensació proporcional a la seva participació.

Unitats on realitzar assajos clínics de fase I:

Les instal·lacions on realitzar aquest tipus d'assajos poden estar ubicades en un hospital, una universitat, un laboratori farmacèutic o un centre privat però han de tenir fàcil accés als serveis d'emergència i estar a prop d'un hospital.

A aquestes unitats hi ha d'haver personal sanitari qualificat, entre els quals hi ha d'haver farmacòlegs clínics, metges experts en reanimació i infermeres. Han d'existir procediments normalitzats de treball i procediments d'actuació en cas d'emergència, pel qual s'ha de disposar de l'equipament necessari (desfibril·lador, respirador, carro de parades, medicació d'urgència...). La unitat també ha de comptar amb un Comitè Ètic d'Investigació Clínica que avalui els seus protocols, amb un laboratori per realitzar anàlisis i amb espai suficient per l'arxiu de la documentació.

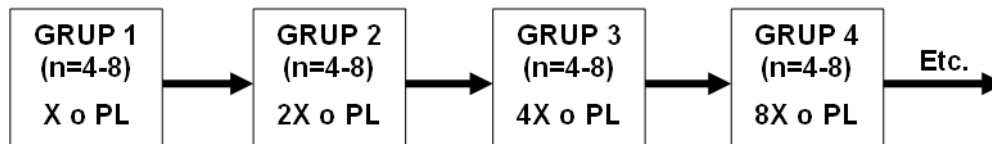
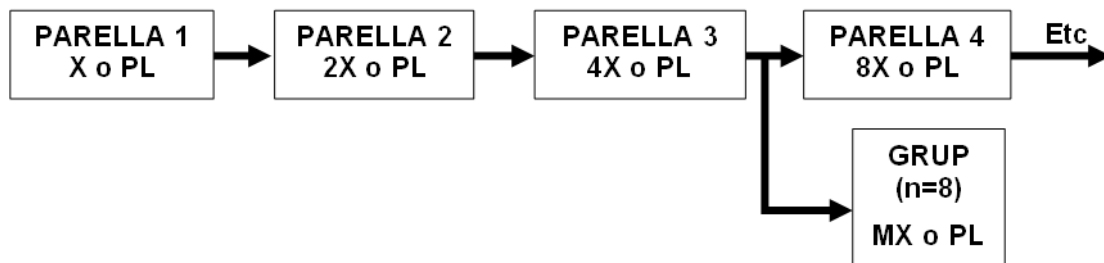
Actualment, a Espanya existeixen 19 unitat de fase I, set de les quals es troben a Catalunya, sis a Madrid i sis més repartides a diferents comunitats autònomes espanyoles.

Disseny dels assajos clínics de fase I:

Un dels aspectes més complicats del disseny de l'estudi és definir els límits de dosis a utilitzar, que depenen dels resultats dels estudis en animals. La dosi inicial sol ser un 1-2% de la dosi eficaç en animals i la dosi màxima, un 10-16% de dosi màxima tolerada en animals. En els primers assajos es sol administrar una dosi única i després d'analitzar els resultats d'aquesta dosi, es decideix si es pot continuar estudiant altres dosis o no. Es sol incrementar progressivament la dosi fins que es produeixen efectes adversos intolerables per definir la dosi màxima tolerada. Normalment s'utilitza la via i la formulació que s'utilitzaran posteriorment en les fases clíniques II i III.

L'objectiu és obtenir la màxima informació amb l'exposició del mínim nombre de participants. Per això, és necessari seguir un procediment molt pautat i augmentar la dosi de forma gradual i seqüencial fins la dosi màxima tolerada. Si és possible s'ha d'incloure aleatorització, cegament i grup control. Entre l'administració de dues dosis

s'ha de deixar un període de "neteja" de més d'una setmana per evitar la persistència d'efectes residuals, per avaluar alteracions analítiques i per descartar qualsevol efecte nociu abans de passar al següent nivell de dosis. Els increments entre dosis al principi solen ser del 100% i al apropar-se a la dosi màxima, del 30-50%.

EXEMPLE 1:**EXEMPLE 2:**

Imatge 24 Exemples d'estudis d'increment de dosis

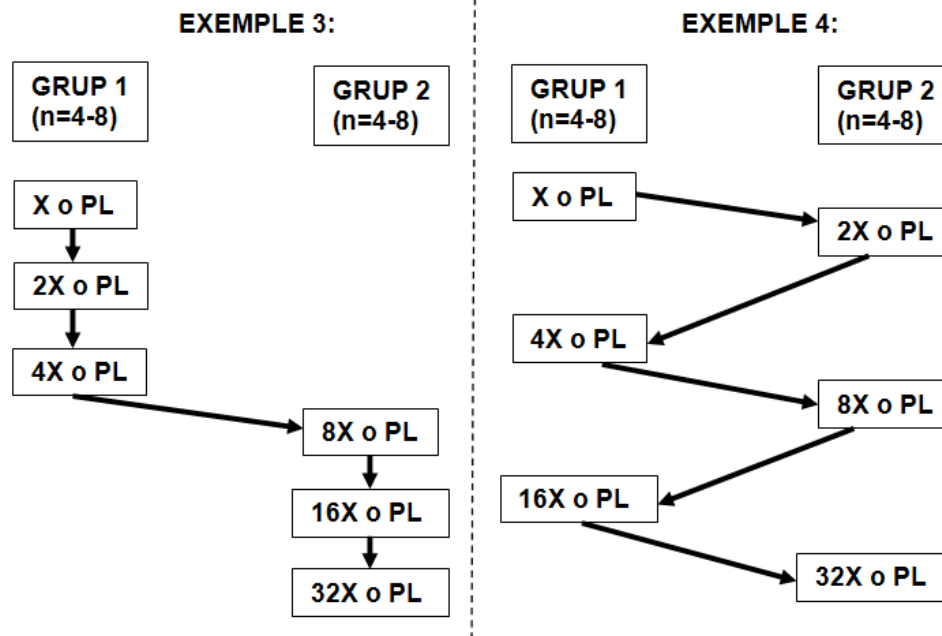
Aquests estudis d'increment de dosis es poden realitzar amb diversos grups de quatre a vuit persones, de manera que cada grup només rebi una de les dosis (X, 2X, 4X...) o placebo (PL) o en un únic grup de quatre o vuit membres als quals s'administra dosis progressivament superiors del fàrmac.

En la imatge 24 es poden veure dos exemples d'estudis d'increment de dosis en els quals cada grup només rep una única dosis del fàrmac actiu (múltiple de X) o placebo. En l'exemple 2 cada grup està format per dues persones i si apareix algun problema amb una dosi (MX) es realitza un estudi amb 8 subjectes per comprovar si aquella és la dosi màxima tolerada.

Per una banda, l'avantatge d'utilitzar un únic grup és que és més fàcil comparar els efectes entre dosis, les dades que s'obtinguin sobre la introducció, interacció i expulsió del fàrmac seran més fiables perquè hi ha menys variabilitat, són més barats i ràpids i es poden avaluar efectes acumulatius.

Per altra banda, els estudis amb diversos grups permeten determinar de forma més precisa les reaccions amb dosis individuals.

L'inconvenient principal que presenta aquest disseny és que a un subjecte se li administra una dosi que, per ell, pot ser alta sense haver estat exposat prèviament a una dosi més baixa. També cal tenir en compte que pot haver-hi un error a l'hora de calcular la dosi màxima tolerada degut a que s'analitza un nombre reduït de subjectes.



Imatge 25 Exemples d'estudis d'increment de dosi

En la imatge 25 es poden veure dos exemples més d'estudis d'increment de dosi en els quals cada grup de subjectes rep el fàrmac actiu a més d'un nivell de dosi (múltiple de X) o placebo (PL). Concretament, a l'exemple 3 un grup rep les dosis baixes i l'altre les dosis altes. A l'exemple 4 es va alternant l'administració de cada nivell de dosi entre els dos grups.

Posteriorment es realitzen estudis de dosi múltiple amb una pauta que depèn dels resultats obtinguts en els estudis de dosi única.

Com que l'objectiu principal dels estudis de primera administració és avaluar la tolerabilitat i seguretat del fàrmac, les principals dades que cal recollir són els efectes adversos, les constants vitals, les proves de laboratori (sang, bioquímica i orina) i l'electrocardiograma. També s'aprofita per obtenir dades d'efectes farmacològics, però sense sobrecarregar l'assaig de proves, i de farmacocinètica, però sense incloure un nombre excessiu d'extraccions.

Posteriorment es realitzen altres estudis de fase I per avaluar millor els paràmetres citats anteriorment i alguns altres:

- Estudis farmacodinàmics per avaluar l'efecte sobre funcions fisiològiques.
- Estudis farmacocinètics amb dosis úniques i dosis múltiples, algunes vegades amb fàrmac marcat radioactivament per fer el balanç total del fàrmac i estudiar-ne la seva absorció, interacció i excreció. Primer es realitzen amb voluntaris sans i després poden fer-se amb pacients amb insuficiència renal o hepàtica.
- Estudis de biodisponibilitat de diferents formulacions orals.
- Estudis d'interaccions amb altres fàrmacs o aliments.

2.2.2 Fase II

Els estudis terapèutics exploratoris (fase II) són els primers que es realitzen amb pacients per determinar l'eficàcia del fàrmac en la indicació proposada. També pretenen determinar la dosi i la pauta de tractament més adequades per aquesta indicació i que s'utilitzarà en els estudis posteriors de fase III. També s'estudia el mecanisme d'acció i s'avalua la seguretat i farmacocinètica en pacients.

El nombre de subjectes és d'entre 100 i 400 pacients escollits amb uns criteris d'inclusió molt restrictius per tal de tenir una mostra molt homogènia que permeti comprovar l'eficàcia del medicament amb un nombre de pacients reduït.

Els assajos clínics realitzats en aquesta etapa solen ser controlats amb placebo, aleatoritzats i de doble cec. És a dir, es compara el tractament en estudi amb un placebo, es decideix a l'atzar el tractament que s'administra a cada individu (placebo o tractament en estudi) i ni els pacients ni les persones que administren el tractament saben quin s'ha administrat a cada participant.

Es podria dividir la fase II en dues parts: En la primera es realitzen els primers assajos en pacients, en molts casos es tracta d'estudis pilot, no controlats i en poblacions de pacients molt seleccionades. En la segona part es realitzen els assajos controlats amb placebo i cegament amb la finalitat de demostrar l'eficàcia dels fàrmac d'una forma més rigorosa. Solen ser assajos fonamentals per sol·licitar la comercialització d'un fàrmac. Aquests estudis solen ser relativament breus i se solen utilitzar variables intermèdies per obtenir uns resultats més ràpidament. Per exemple, en el cas d'un antihipertensiu es mesura l'efecte sobre la pressió arterial sistòlica i diastòlica enlloc de mesurar la variable principal que seria la reducció de la mortalitat cardiovascular.

Un estudi de la primera part de la fase II es podria realitzar en dos o més països, és a dir, de forma descentralitzada. Tot i així, és preferible realitzar diversos estudis pilot (bàsics), cada un en un país diferent perquè és difícil controlar de la mateixa manera un conjunt de pacients de diferents països; després (si cal) es pot intercanviar la informació obtinguda a partir de cada estudi per tal d'unificar-la i reforçar-la. Els assajos de la segona part de la fase II ben controlats no s'haurien de fer en dos o més països, a no ser que la pràctica de la medicina sigui pràcticament igual en aquells països i la població de pacients sigui gairebé la mateixa. No obstant això, hi ha excepcions perquè en alguns casos és difícil reclutar els pacients amb rapidesa i, un cop feta la patent, és important poder comercialitzar el fàrmac el més aviat possible per tal d'obtenir prou beneficis per compensar, com a mínim, les pèrdues derivades de tots els estudis que ha calgut realitzar. També hi ha casos en què els estudis són molt simples i es recullen poques dades, per tant, el marge d'error i diferència en la pràctica mèdica són mínims. En canvi, els estudis de fase III gairebé sempre es realitzen amb la col·laboració de diversos països perquè són estudis que requereixen un gran nombre de pacients que seria gairebé impossible estudiar en un sol país.

Disseny d'estudi de recerca de dosis:

Un dels objectius fonamentals dels estudis de fase II és establir la dosi o pauta més eficaç i la relació entre la dosi o la concentració i l'eficàcia, per la qual cosa utilitzen els assajos de recerca de dosis.

Inicialment es poden realitzar estudis pilot que poden ser oberts (sense grup control) i que són vàlids quan la variable a avaluar és objectiva. Tot i així, els assajos de recerca de dosis, també anomenats assajos de dosis-resposta, definitius han de ser sempre controlats, aleatoritzats i amb cegament. És a dir, s'ha de comparar el tractament en estudi amb un tractament control o placebo, cal decidir a l'atzar el tractament que s'administra a cada individu (placebo/tractament control o tractament en estudi) i els pacients i/o les persones que administren el tractament no poden saber quin s'ha administrat a cada participant. Es poden distingir dos tipus de disseny d'assajos de recerca de dosis:

- Assajos de dosis escalonada o de titulació de dosis: en aquests assajos, tots els pacients comencen prenent una dosi baixa suposadament eficaç i segons la resposta observada s'augmenta la dosi fins aconseguir l'eficàcia òptima o fins que apareixen efectes adversos. El principal avantatge d'aquest tipus d'assajos és que s'assemblen al que passa habitualment en la pràctica clínica i informen sobre la variabilitat de la resposta terapèutica segons el pacient.

- Assajos amb dosis fixes: es caracteritzen per administrar diferents dosis als pacients i estudiar les respostes que presenten. Estadísticament, aquest tipus d'assajos semblen més concloents pel que fa a obtenir informació sobre el fàrmac però no reflecteixen la variabilitat de les respostes individuals i requereixen un elevat nombre de subjectes.

Cal afegir que existeixen altres tipus de dissenys mixtes en els quals es combina alguns aspectes de cada tipus de disseny segons el tipus de fàrmac que cal estudiar.

Un estudi de recerca de dosis adequat ha d'incloure coma mínim tres nivells de dosis, una dosis subòptima (baixa) que no hauria de ser eficaç, o bé, hauria de presentar una eficàcia reduïda; una dosis teòricament òptima que correspon a la dosis que es creu més eficaç, tolerable i segura segons els assajos realitzats amb models animals; i una dosis superior per veure si augmenta l'eficàcia. També és convenient que hi hagi un grup control al qual s'administri placebo o un tractament control de referència per tal de poder comparar la resposta del fàrmac amb la resposta davant un placebo o tractament control. La demostració d'una clara relació dosis-resposta es una bona garantia per seguir endavant amb la comercialització del fàrmac i que aquesta sigui prou productiva. En canvi, si de les tres dosis utilitzades a l'assaig només una és eficaç sorgeixen dubtes. Si l'eficaç és la dosi alta, caldrà avaluar dosis superiors; si només és eficaç la dosi baixa o la dosi mitja, és probable que hi hagi hagut algun problema en el disseny o la realització de l'assaig. Tot i així, en molts casos no és possible establir una clara relació dosis-resposta.

Per aquests estudis es pot utilitzar un disseny creuat en el qual cada subjecte rep totes les dosis a diferents temps, o un disseny paral·lel en el qual cada subjecte només rep una de les dosis. L'avantatge del disseny creuat és que cada pacient és el seu propi control i això fa que disminueixi la variabilitat i, per tant, és més fàcil extreure'n conclusions. A més a més, es necessita un nombre menor de participants. Per altra banda, però, també presenta inconvenients: només es pot utilitzar en malalties cròniques estables i pot aparèixer efecte d'arrossegament, és a dir, pot ser que el subjecte presenti interferències entre les respostes de les diferents dosis perquè pot predominar l'efecte de la primera dosi administrada sobre el de la següent. La solució a aquest últim problema és un període de neteja més llarg, tot i que no sempre és èticament possible deixar els pacients sense tractament. Els estudis paral·lels són més fàcils de realitzar però a causa de les diferències entre els grups de subjectes es necessita un nombre més elevat d'aquests.

2.2.3 Fase III

Els estudis de fase III algunes vegades es solapen amb els de fase II perquè en ambdós casos es realitzen amb pacients i tenen objectius similars. Els estudis de fase III bàsicament difereixen amb els de fase II en que es realitzen amb un major nombre de pacients.

Els objectius principals dels assajos clínics de fase III són avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament experimental intentant reproduir les condicions d'ús habituals i considerant els fàrmacs disponibles per a la indicació estudiada. Els criteris d'inclusió utilitzats per seleccionar els pacients que participaran en aquests assajos es redacten tenint en compte les característiques de la població general a la qual anirà destinat el tractament en estudi. Aquests assajos han de ser controlats i aleatoritzats, és a dir, s'ha de comparar el tractament en estudi amb un tractament control o placebo i cal decidir a l'atzar el tractament que s'administra a cada individu (placebo/tractament control o tractament en estudi).

També cal destacar que en aquesta etapa es compara l'eficàcia del fàrmac en desenvolupament amb la del fàrmac ja existent i vàlid per a la mateixa indicació terapèutica (si és que n'existeix algun), és el que s'anomena *Gold standard*. Si l'eficàcia del *Gold standard* és més gran que la del fàrmac en estudi cal tornar enrere i començar de nou.

Aquests estudis solen realitzar-se en diversos països perquè requereixen un gran nombre de pacients que han de complir uns criteris d'inclusió concrets. La participació de pacients implica la necessitat d'obtenir el consentiment de tots ells. No es tracta únicament de que un comitè ètic hagi aprovat l'estudi i un text d'informació pel pacient, sinó que cal que l'investigador valori com s'elabora la informació, quin és el nivell de comprensió de la informació per part de cada pacient, quines capacitats té per acceptar o no i quin és el grau d'autonomia del qual disposa per decidir-ho.

L'eficàcia i la seguretat són paràmetres avaluats en gairebé totes les fases del desenvolupament d'un medicament. Pel que fa aquest aspecte, la fase III està formada per un conjunt d'estudis de gran importància per establir el balanç benefici-risc que posteriorment marcarà notablement la seva verdadera utilitat en la pràctica clínica diària.

En aquesta fase els assajos han de ser controlats i aleatoritzats. El concepte de comparació amb altres tractaments es fonamental. Fins arribar a la fase III se sap que el fàrmac pot presentar un bon balanç benefici-risc, però no es coneixen els avantatges ni els inconvenients que representa en relació a altres tractaments més o menys ja establerts. Així doncs, a la fase III, es tracta de comparar i saber si realment el nou fàrmac aporta alguna resposta interessant. Cal destacar, però, que arrel d'aquesta comparació sorgeixen molts dubtes a resoldre: amb quin tractament s'ha de comparar, quins aspectes cal contrastar, què s'entén com a avantatge i què com a inconvenient, etc.

2.2.4 Cas exemple: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

El dimarts 9 de juliol del 2013 vam concertar una reunió amb el cap de la unitat de qualitat i sistemes d'informació de l'institut d'investigacions biomèdiques Sant Pau (IIB-SP), Jordi Virgili Arumí.



Imatge 26 Jordi Virgili Arumí (Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau)

El Sr. Jordi Virgili Arumí és biòleg llicenciat a la Universitat de Barcelona (UB) l'any 1992. Fa 15 anys que treballa en el sector d'investigació a l'hospital de la Santa Creu i Sant Pau com a responsable de qualitat i transferència de tecnologia. Ofereix experiència en els següents camps: sistemes de qualitat en investigació biomèdica, patents, protocols de transferència de tecnologia i assajos clínics.

La sessió es va dividir en dues parts diferenciades: una prèvia entrevista sobre l'hospital i les seves instal·lacions relacionades amb la recerca biomèdica (Centre d'Investigació del Medicament - CIM), les fases d'investigació d'un nou medicament, els assajos clínics, l'estudi que actualment estan realitzant, l'enfocament del treball... i una posterior visita al CIM on s'estava duent a terme la primera administració en humans del medicament que estaven estudiant, un derivat de l'estrunci anomenat *Renalato de estroncio* (fase I del desenvolupament clínic).

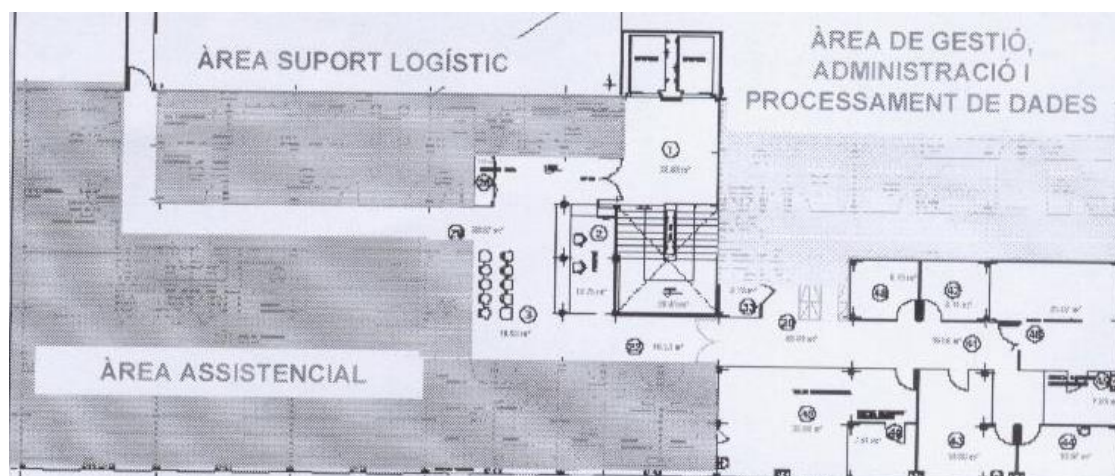


Imatge 27 Instal·lacions del CIM – Sant Pau (Imatge proporcionada pel Sr. Jordi Virgili Arumí durant la visita realitzada a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

El Centre d'Investigació del Medicament (CIM) va iniciar la seva activitat a Barcelona al 1983. Està vinculat amb l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i el Servei de Farmacologia Clínica de l'hospital. És l'únic centre vinculat a un hospital de l'Estat Espanyol i això li confereix més recursos a nivell de superfície, personal, dispositius assistencials i material. A més a més compta amb 30 anys d'experiència. Fins el juny del 2006 tenia una superfície de 525 m², però a finals d'aquest mes va ser traslladat a unes noves dependències de manera que actualment disposa de 620 m².

La plantilla actual està formada per unes 30 persones entre metges, infermers/es, auxiliars clínics, etc. En tot assaig clínic cal que, com a mínim hi hagi un metge, una infermera per a cada 5 voluntaris que els faci les proves pertinents segons l'estudi (electrocardiograma, control de la pressió sanguínia i la freqüència cardíaca, etc.) i un auxiliar clínic que anoti totes les dades al Quadern de Recollida de Dades (QRD) propi de cada voluntari (proves realitzades al voluntari, criteris d'inclusió i exclusió, etc.).

En aquest centre es diferencien tres àrees de treball:



Imatge 28 Àrees de treball del CIM-Sant Pau

L'àrea assistencial inclou una zona d'ingrés i una zona ambulatoria:

- Zona d'ingrés: 24 llits distribuïts en quatre mòduls on es realitzen assajos amb voluntaris sans i malalts (fase I, II i III) i dues habitacions individuals per estudis relacionats amb el SNC.
- Zona ambulatoria: Quatre gabinets on es realitzen proves complementàries, relacionades amb el SNC (polisomnografies o estudis de la son, avaluacions del fàrmac-EEG, potencials evocats, tomografia neurofisiològica, pupilometria, estimulació magnètica transcranial i estabilmètria) i tres cabines per avaluar l'anomenat rendiment psicomotor.



Imatge 29 Zona d'ingrés



Imatge 30 Zona ambulatoria

L'àrea de suport logístic està formada per:

- Zona de descans per als participants en els assaigs clínics, dutxes, lavabos i cuina.
- Zones de preparació, centrifugació i separació de mostres biològiques.
- Zona freda per guardar les mostres abans de ser enviades a altres centres on seran analitzades.

- Zona d'arxiu: L'hospital Sant Pau actualment disposa d'un espai únicament destinat a guardar i revisar tota la informació de tots els estudis que s'hi duen a terme i també disposa d'un arxiu extern ofert per una empresa de Galícia.



Imatge 31 Zona de descans



Imatge 32 Zona de preparació de mostres

L'àrea de gestió, administració i processament de dades consta de despatxos, zona per als monitors i equips informàtics.

Aquestes àrees es van diferenciar a partir de les 7 fases que formen el pla funcional dels estudis que s'hi realitzen. Aquestes 7 fases són les següents: inicial, supervisió, experimental, analítica, gestió de dades, elaboració de l'informe final clínic i tancament de l'estudi.

El CIM disposa d'una cartera estable de gairebé 500 homes i dones de 20 a 35 anys, sans, que quatre vegades a l'any ingressen per provar fàrmacs en experimentació. Els voluntaris reben una compensació econòmica, però cal destacar que no va en funció del risc al qual exposen la seva salut sinó que es tracta d'una compensació pel temps que dediquen a l'estudi que s'està realitzant a l'hospital.

Els estudis poden ser unicèntrics i multicèntrics. Normalment la fase I del desenvolupament clínic és unicèntrica, és a dir, es realitza en un únic lloc (hospital o institut d'investigació). En canvi, a partir de la fase II els estudis solen ser multicèntrics, es realitzen a més d'un lloc a la vegada.

Això és així perquè a partir de la fase II és quan s'investiga amb pacients i en un sol hospital seria complicat trobar centenars de pacients que complissin els criteris d'inclusió i exclusió. Per tal de que l'estudi sigui fiable cal tenir un gran nombre de voluntaris malalts que es prestin a contribuir en la investigació. A més a més, a mesura que un estudi va avançant necessita expandir-se, no només per guanyar fiabilitat, sinó també per guanyar empreses que contribueixin econòmicament en l'evolució de l'estudi.

ACTIVITAT DEL CIM-SANT PAU

En aquest apartat ens disposem a explicar les diferents línies de recerca que es desenvolupen al CIM-Sant Pau i que ens va explicar el Sr. Jordi Virgili Arumí. No obstant això, la part més relacionada amb el treball és la línia d'investigació clínica. El CIM desenvolupa la seva activitat en dos àmbits:

Investigació clínica com a “unitat de negoci”:

Coordinada per la doctora R.M. Antonijoan, té com a objectiu la realització d'assajos clínics amb medicaments i la investigació clínica garantint el compliment de tots els requeriments legals, ètics i metodològics.

De l'any 2000 al 2004 es van realitzar 70 projectes en fase I, II i III amb 1600 voluntaris i 28 projectes sobre el SNC amb més de 500 voluntaris.

En aquest àmbit podem distingir tres tipus d'assajos clínics diferents:

- Assajos clínics en voluntaris sans (fase I)

Consisteixen en avaluar la tolerabilitat sistemàtica (de l'organisme en general) i local (d'una zona en concret: dermatològica, oftàlmica i vaginal), la farmacocinètica²³ i farmacodinàmica²⁴ (efecte farmacològic), la bioequivalència (genèrics), la seguretat, i les poblacions especials²⁵ mitjançant assajos clínics en voluntaris sans que compleixin els criteris d'inclusió (requisits que cal complir) i exclusió (característiques que no pot complir el voluntari) propis de cada estudi.

- Assajos clínics en neuropsicofarmacologia

Es centren en avaluacions específiques del sistema nerviós central (SNC). Concretament avaluen el rendiment psicomotor, els canvis neurofisiològics (topografia de la fàrmaco-EEG quantitativa, potencials evocats), els canvis psicofisiològics, pupilomètrics i la seva relació amb l'Estimulació Magnètica Transcranial (TMS).

²³Branca de la farmacologia que estudia les vies d'introducció del fàrmac dins l'organisme, el seu repartiment en el medi interior i la seva distribució en els òrgans, com també l'acció de certs processos vitals sobre la molècula del fàrmac i sobre els metabòlits resultants i llurs vies d'excreció.

²⁴Branca de la farmacologia que estudia els mecanismes d'acció de la droga, la intensitat d'aquesta acció i la seva dinàmica.

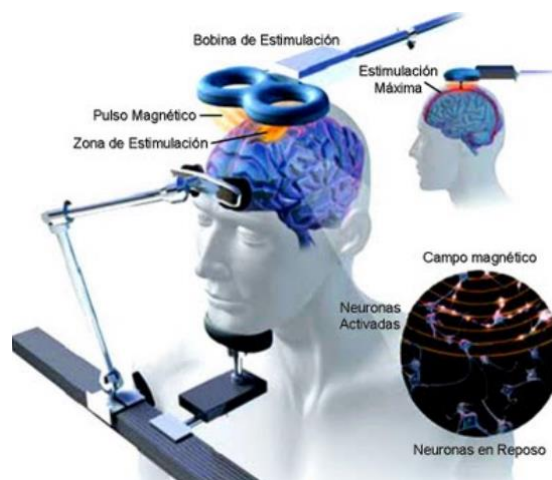
²⁵Tractament a majors de 65 anys, pacients amb insuficiència renal o hepàtica, amb obesitat i dones postmenopàusiques.

La topografia de la fàrmaco-EEG quantitativa consisteix en analitzar i interpretar els senyals electroencefalogràfics (EEG), la qual cosa permet entendre la funció cerebral. Això ajuda a avaluar la influència d'un fàrmac en el SNC i a diagnosticar malalties neurològiques i psiquiàtriques. Per fer-ho cal comparar i interpretar els canvis obtinguts en algunes variables dels senyals EEG. Tot així aquest mètode no és definitiu, ja que hi ha certs factors que alteren els senyals EEG i condueixen a resultats i conclusions errònies.

Els potencials evocats són potencials elèctrics que permeten avaluar objectivament l'activitat i funcionament cerebral.

L'Estimulació Magnètica Transcranial (TMS) és un mètode no invasiu per estimular elèctricament el SNC. Es pot aplicar mitjançant estímuls elèctrics únics, parells d'estímuls separats per intervals de temps variables sobre la mateixa regió o diferent, o mitjançant trens d'estímuls a freqüències variables. Els estímuls únics poden despolaritzar neurones i produir efectes mesurables. Els trens d'estímuls poden modificar l'excitabilitat cortical de la zona estimulada i d'àrees remotes relacionades a través de connexions anatòmiques funcionals.

L'estimulació magnètica transcranial pot donar pistes a la fisiopatologia dels circuits neuronals relacionats amb malalties neurològiques i psiquiàtriques, però calen més estudis per establir el paper de l'estimulació magnètica transcranial a la clínica neurològica.



Imatge 33 Estimulació magnètica transcranial (Cortical Chauvinism)

- Assajos clínics en fases primerenques del desenvolupament terapèutic (fase II i fase III):

Aquesta etapa es dona un cop superats els primers estudis en voluntaris sans. Consisteix en avaluar els efectes dels nous medicaments en pacients. És necessari realitzar intervencions específiques, algunes vegades invasives²⁶ o semi-invasives, i un seguiment exhaustiu de la resposta dels pacients.

Els estudis de fase II i III més habituals al CIM-Sant Pau estan relacionats amb àmbits com: psiquiatria, neurologia, endocrinologia, digestiu, malalties infeccioses com la SIDA i també estudis de bioequivalència (genèrics, per exemple el del *Renalato de estroncio*).

Investigació pròpia:

Aquest àmbit es centra en l'àrea de la farmacologia²⁷ humana del Sistema Nerviós Central (SNC). És a dir, estudia els efectes dels fàrmacs sobre el SNC i investiga en l'ús de models matemàtics predictius en farmacologia avaluant la relació entre dosi, concentració i resposta. De l'any 2000 al 2004 es van realitzar 28 projectes amb 500 voluntaris.

Compta amb tres línies d'investigació actives al CIM-Sant Pau:

- Físio-fàrmaco-patologia dels sistemes de vigília i de son: sedació i seguretat conductual:

Aquesta línia té una alta rellevància davant el fet que algunes de les majors catàstrofes causades per errors humans com Txernòbil, el petrolier *ExxonValdezo* el transbordador *Challenger* van estar relacionades amb la falta de son. L'augment d'accidents de trànsit, laborals i domèstics, també són conseqüència, en gran mesura, d'alteracions en els sistemes de vigília i de son.

El cervell oscil·la entre dos estat funcionals molt diferents: la vigília, durant el qual romanem conscients, i el son, en el que l'escorça cerebral està desconnectada de les entrades sensorials, aïllant-se del món exterior i desenvolupant una activitat neuronal característica. Durant el son s'alternen episodis de son amb moviments

²⁶Tècniques en què s'utilitzen les vies naturals del cos humà o bé petites incisions per introduir els instruments manejats per un metge (cirurgia).

²⁷Ciència que estudia les substàncies que modifiquen les estructures i les funcions de la matèria viva en tots els seus nivells d'organització.

ràpids dels ulls (son REM-*Rapid Eye Movement*) i períodes de son d'ones lentes (son no-REM). Les transicions entre els dos períodes del son, i entre aquest primer i la vigília, no són passives sinó que es produeixen per l'activació específica de complicats mecanismes i xarxes neuronals especialitzades. La relació concreta de cadascun d'aquests períodes amb la salut i la malaltia encara no està establerta. La falta de son provoca manifestacions diverses que augmenten a mesura que la privació de son es perllonga.

S'estima que un 30% de la població pateix alteracions del son que repercuteixen negativament en la seva salut física i mental, productivitat, qualitat de vida i seguretat. És per això que cal potenciar el que s'anomena "Medicina de la son".

L'activitat portada a terme en aquesta línia d'investigació es caracteritza per considerar la vigília i la son com un continu, en comptes d'estudiar-les per separat com s'ha fet fins ara en molts grups d'investigació d'aquest àmbit. Això vol dir considerar que l'adequada interpretació de l'impacte que una determinada intervenció (farmacològica o no) té sobre el SNC ha de contemplar la complementarietat de les avaluacions efectuades durant la vigília i durant el son, en lloc de descriure el fenomen estudiat sense tenir en compte la interactivitat entre aquests dos estats. Els estudis es plantejen com una activitat que implica considerar la totalitat de les 24 hores del dia. Així s'investiga l'impacte que els fàrmacs o les substàncies consumides, en qualsevol moment del dia, poden tenir sobre les activitats perceptives, cognitives i motores i sobre diferents característiques del son. Aquests estudis també permeten avaluar la capacitat que nous mètodes de quantificació i anàlisi de les senyals neurofisiològiques obtingudes en aquests estudis tenen en proporcionar una visió més detallada i exacta de la fisiologia del cervell despert i dormit, i així, poder abordar de forma convenient el tema dels somnis.

- Neuropsicofarmacologia de les funcions mentals superiors:
- Estudi i desenvolupament de variables subrogades:

Una variable subrogada és un paràmetre obtingut al laboratori que pot ser utilitzat en la investigació clínica (assajos clínics) i en la pràctica assistencial, com a substitutiu de la variable clínica que es vol estudiar. En aquest àmbit s'estan evidenciant quines són les característiques de varis models psicofisiològics per a l'avaluació de fàrmacs ansiolítics en voluntaris sans. Aquests models permetran

estudiar les característiques de l'acció dels ansiolítics directament en l'espècie d'interès, l'home, després d'haver-ho fet en animals i abans de la seva administració en pacients, possibilitant l'obtenció d'informació rellevant sobre el potencial terapèutic d'aquests compostos en el començament del seu desenvolupament clínic, minimitzant la incertesa que poden patir els pacients en la participació en estudis amb fàrmacs dels quals la seva eficàcia encara està en procés d'estudi. També s'ha aportat evidència experimental que donaria suport a la utilització del procediment anomenat "dosi-prova" i els canvis en l'EEG (electroencefalograma) com a possible "predictor de resposta" amb utilitat clínica en l'esquizofrènia.

En psiquiatria la selecció del fàrmac adequat per un pacient concret continua essent més un art que una ciència, sotmetent al pacient, a la seva família i a tot el sistema sanitari al poc engrescador procés d'assaig i error amb el conseqüent endarreriment en la millora i integració del pacient. L'aplicació d'aquests eventuais "predictors de resposta" hauria d'optimitzar la selecció del fàrmac convenient, maximitzant el benefici terapèutic i per tant, el cost-efectivitat de tot el procés clínic-assistencial associat als trastorns mentals en general, i a l'esquizofrènia en particular.

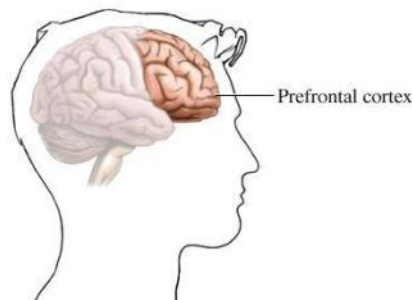
- Descripció i caracterització dels efectes produïts pels al·lucinògens:

En l'àmbit d'estudi dels al·lucinògens, concretament de l'*ayahuasca*, s'ha descrit el perfil d'efectes subjectius i de seguretat clínica-biològica, s'han aportat dades sobre interaccions neurobioquímiques produïdes en el cervell i s'han identificat els efectes sobre el son i els canvis de flux sanguini cerebral. Aquests canvis ocasionats per la ingestió d'aquesta infusió, consumida des de temps immemorials pels aborígens de l'Amazones amb finalitats màgic-religiós-medicinals, van coincidir amb els descrits com a característicament associats a la pràctica de Meditació Transcendental. També s'ha iniciat l'estudi dels efectes de la *Salviadivinorum*. Cal intensificar la investigació amb fàrmacs al·lucinògens, ja que ofereix la possibilitat de millorar el coneixement sobre el cervell i sobre possibles noves formes terapèutiques dels trastorns mentals.

- Estudi de les bases neuroquímiques de la funció executiva:

La investigació relacionada amb la funció executiva també aporta grans avenços en la comprensió del funcionament del cervell sa i malalt.

La funció executiva és el conjunt d'habilitat cognoscitives que permeten l'anticipació i l'establiment de metes, el disseny de plans i programes, l'inici de les activitats i les operacions mentals, l'autoregulació i la monitorització de les feines, la selecció precisa dels comportaments i les conductes, la flexibilitat en el treball cognitiu i la seva organització en el temps i l'espai. Es pressuposa que la funció executiva és una activitat pròpia dels lòbuls frontals, concretament de les seves regions anteriors: les àrees prefrontals i el substrat neuroanatòmic que més diferència té entre la resta d'animals i l'ésser humà.



Imatge 34 Còrtex prefrontal (Whatayear.org)

Estudis actuals pretenen explicar els sistemes de neurotransmissió implicats en els sistemes de control cognitiu, utilitzant registres d'activitat elèctrica (potencials evocats cognitius) i tècniques de neuroimatge (ressonància magnètica funcional), tant en pacients amb trastorns neuropsiquiàtrics ben definits com en voluntaris sans després de l'estimulació i bloqueig amb diferents fàrmacs actius sobre el SNC.

- Utilització de models matemàtics predictius en farmacologia:

Aquesta investigació, coordinada per la Dr. M. Valle, desenvolupa la seva activitat mitjançant l'aplicació de l'anomenada aproximació poblacional. El modelat farmacocinètic/farmacodinàmic (FC/FD) permet descriure l'evolució temporal de la resposta farmacològica a través de models matemàtics que representen els processos que determinen la resposta, amb l'avantatge de necessitar només informació del fàrmac en el plasma i la resposta observada. És possible incloure en el model processos que descriu fenòmens de tolerància, progrés de la malaltia, endarreriment de l'arribada del fàrmac a la biofase²⁸, etc. El model FC/FD pot completar-se amb informació obtinguda d'experiments *in vitro* o informació

²⁸Part del medi intern en la qual el fàrmac està en condicions d'acoblar-se amb els receptors, sense la intervenció de cap barrera de difusió. El terme prové del camp de l'anestèsia i és una abreviació de l'expressió fase biològicament activa.

obtinguda per a fàrmacs de característiques similars. L'últim objectiu del modelat és aconseguir una eina (model) que permeti suggerir noves pautes terapèutiques a les ja establertes a la pràctica assistencial o simular el comportament del medicament en noves situacions per tal d'optimitzar el disseny i tractament de dades d'estudis de fase I, II i III i també de la pràctica clínica. Amb aquests models matemàtics predictius es pretén conèixer quin seria el perfil de resposta farmacològica en els següents casos:

- En presència de polimorfisme genètic.
- En el cas d'una disminució o augment de la velocitat d'absorció del fàrmac.
- En cas d'un incompliment del tractament.
- En diferents estadis de la malaltia.
- Després de l'administració repetida del medicament.

El grau de resposta observat en un individu després de l'administració del medicament varia amb el temps i depèn de la concentració del fàrmac en el lloc de l'acció i de la capacitat del sistema farmacodinàmic per a desencadenar la resposta observada. Es tendeix a investigar per separat i en diferents estudis els nivells de fàrmac i metabòlit²⁹, així com els nivells de fàrmac en plasma i la resposta farmacològica. Així doncs, s'utilitza l'aproximació poblacional per estudiar tota aquesta informació. Aquest tipus d'aproximació també permet identificar aquells factors demogràfics o condicions fisiopatològiques que influeixen en les diferents etapes dels processos implicats en el fenomen estudiat i quantificar el grau d'influència. Això permet plantejar una millor teràpia individualitzada.

Al CIM-Sant Pau, a més a més d'analitzar les dades obtingudes en el propi grup o en altres grups (d'altres serveis de l'hospital), també s'intenta divulgar l'estratègia del modelat a través de 'organització de cursos.

²⁹Composts químics existents en els éssers vius, que participen en les reaccions químiques del metabolisme.

2.3 COMERCIALITZACIÓ

2.3.1 Fase IV

La fase IV es caracteritza per controlar els efectes adversos no previstos que pugui produir un medicament un cop comercialitzat, és a dir, a controlar-ne la seguretat. És una fase important perquè el medicament passa de ser administrat a centenars de persones durant el desenvolupament clínic a ser administrat a milers o milions de persones. Així, pot ser que apareixin nous efectes adversos que no s'apreciaven o no semblaven prou importants amb un nombre més reduït de subjectes durant els assajos clínics anteriors a la comercialització del fàrmac. En aquesta fase, també s'estudien fàrmacs ja comercialitzats per tal d'enfocar-los a altres indicacions, abaratir-ne els costos de producció, millorar-ne l'eficàcia o reduir els possibles efectes adversos.

2.3.2 Entrevista amb Jordi Arumí (comercial de laboratoris Almirall)

El dia 21 de novembre del 2013 vam entrevistar el Sr. Jordi Arumí, comercial de laboratoris Almirall, per tal d'adquirir coneixements sobre la comercialització de nous fàrmacs.

El Sr. Jordi Arumí fa de comercial des de l'any 90 i té els estudis bàsics. Va entrar a Almirall a l'any 1995. Cal destacar que en aquell moment, l'empresa farmacèutica era un sector en expansió en el que no es demanava llicenciatura, en canvi, actualment es demana una llicenciatura relacionada amb aquest món ja sigui biologia, farmàcia, veterinària... A part de la formació, el que també es valora molt són les dots comercials que es puguin tenir perquè els comercials d'aquest sector en gran part són venedors.

1. Com ha evolucionat el sector de la indústria farmacèutica des que treballes a Almirall?

En el moment en què vaig entrar a Almirall, l'any 1995 era un sector en expansió i molta demanda, no hi havia les traves administratives que hi ha ara per part de l'administració a l'hora de receptor i, per tant, era una època en què també es comercialitzaven moltes molècules noves i es donaven moltes llicències, és a dir, de la mateixa molècula hi havia moltes marques. Per exemple, d'un antibiòtic en concret es podien comercialitzar cinc o sis marques diferents i qui diu antibiòtic diu qualsevol molècula, de qualsevol grup terapèutic es podien comercialitzar moltes marques. A Espanya el que es feia és que es donava el que en deien les llicències de patent: un laboratori investigava una molècula i la comercialitzava.

Podia o no donar llicències i, per tant, podia haver-hi més o menys marques d'aquella molècula. Però, a més a més, es podia donar el cas de que un altre laboratori copiava aquella molècula i durant el procés de síntesi canviaven un pas i el fet de variar un pas a l'hora de sintetitzar la mateixa molècula permetia que aquest laboratori pogués patentar aquella molècula encara que fos la mateixa que ja havia patentat abans un altre laboratori. Això donava pas a que molts laboratoris copiessin molècules que ja estaven comercialitzades però les podien patentar com a molècules noves. Fins i tot hi havia indústries farmacèutiques sense departament d'investigació que simplement copiaven molècules ja comercialitzades i les patentaven seguint aquest procés. Això a l'any 1998, va canviar perquè va entrar en vigor a nivell europeu una llei que no ho permetia i va fer que les indústries farmacèutiques que no tenien departament d'investigació tanquessin perquè un cop se'ls va acabar la patent de les molècules que havien copiat ja no podien fer res més. Així, només van quedar farmacèutiques grans amb laboratoris i departaments d'investigació potents perquè si no s'investiga i es treuen molècules noves no hi ha beneficis.

2. Des de quan està en funcionament l'empresa farmacèutica Almirall?

No t'ho sabria dir amb exactitud però Almirall deu fer ja més de 50 anys que es va fundar. Va començar com la majoria de laboratoris en aquella època sent una família que tenia una farmàcia i que en aquell moment qualsevol farmàcia podia comercialitzar productes que ells mateixos desenvolupaven; per exemple, alguna fórmula magistral que ells desenvolupaven, la registraven i la venien a la farmàcia. Després els seus productes es venien a altres farmàcies també i això va anar a més. Aleshores, mica en mica Almirall es va anar expandint i ampliant la seva estructura.

3. Quin tipus de medicament comercialitza?

Almirall fins fa uns anys comercialitzava tot tipus de grups terapèutics: antibiòtics, diürètics, grups digestius, etc. Ara s'ha especialitzat en dos grups terapèutics: Per una banda, productes dermatològics; Va comprar fa set o vuit anys un laboratori alemany especialitzat amb temes de dermatologia que aquí Espanya no estava introduït i, per tant, ara estem traient productes dermatològics d'aquest laboratori. Per altra banda, l'altre camp terapèutic és el camp del tema respiratori. De fet, ara fa un any que hem començat a comercialitzar un broncodilatador per pacients amb epoc d'investigació nostra. És a dir, Almirall ha estat implicat en tots els passos del desenvolupament d'aquest medicament: des

de la síntesi de la molècula a nivell de laboratori fins el disseny del dispositiu. És un medicament que s'administra amb pols seca mitjançant un dispositiu que administra la dosi adequada i el pacient només ha d'inspirar per tal que aquesta pols (que és el medicament) arribi als pulmons on farà l'efecte terapèutic. Aquest dispositiu és fruit del departament d'investigació d'aquesta empresa alemanya que et comentava. Això ha fet que Almirall fes un salt a nivell internacional, de fet, Almirall té presència a més de 14 països. Aquest broncodilatador concretament s'està comercialitzant a Estats Units, Europa, Corea, Japó, Austràlia... Vull dir que ha fet com de palanca perquè Almirall s'internacionalitzés.

4. Part de la seva activitat consisteix en realitzar investigació clínica o pre-clínica o bé només sintetitza principis actius i els comercialitza?

A Almirall fem tot el procés. Pel que fa els estudis clínics de fase I, II i III Almirall s'ha de vincular a hospitals i centres sanitaris homologats però segueix estant present en el procés. Un laboratori que investiga una molècula quan arriba a les fases d'experimentació amb humans està obligat a vincular-se amb centres sanitaris homologats que compleixin la legislació vigent que determina quins requisits ha de complir el centre perquè puguin fer-se estudis amb humans.

5. En la investigació de quines malalties es dediquen més esforços (temps, diners...)?

Amb malalties respiratòries: asma i epoc; i amb malalties dermatològiques. En el seu moment també s'havia investigat en patologies digestives i del sistema esquelètic (antiinflamatoris, antireumàtics...) i, de fet, en comercialitzem alguns fàrmacs. Però ara això ha quedat una mica en segon pla.

6. Quins són els medicaments més venuts de Almirall i quina malaltia tracten?

El més conegut és l'*Almax* que és un protector gàstric. De fet és el més venut. Precisament ara n'hem tret presentacions noves perquè l'*Almax* ha passat de ser un producte de prescripció mèdica a ser, el que es diu, un producte d'OTC (de l'anglès *Over The Counter*), és a dir, un medicament que es pot vendre a les farmàcies i que no és necessària la seva prescripció mèdica. Tot i així, es pot seguir prescrivint. Al passar a ser un producte d'OTC se li ha canviat el format i la imatge perquè sigui més atractiu pel pacient. Ja no és un medicament pròpiament sinó que és un producte de venda directa i, per tant pots anar a la farmàcia i demanar un *Almax*. Té dues presentacions: en comprimits i en sobres bevibles (un tipus de gel); i ara n'hem tret dues presentacions noves amb formats

més reduïts: 30 comprimits i 16 sobres. Abans el format era de 60 comprimits i 32 sobres. Aquesta reducció en el format s'està donant amb molts medicaments. Per entendre això, tenir en compte que en els últims quatre o cinc anys aquest sector ha canviat molt: la farmàcia està passant de ser un centre on es dispensava sobretot molts medicaments de recepta i que, de fet, vivia de la venda d'aquests medicaments receptats; a ser un establiment que ja no pot viure d'aquestes receptes sinó que ara el negoci està en la parafarmàcia, és a dir, en els productes que es venen a farmàcia però que no són medicaments. Ho serien productes dermatològics, cosmètics, d'estètica o productes d'OTC que són medicaments però que no necessiten recepta mèdica (protectors gàstrics, antiinflamatoris, analgèsics...) perquè tracten patologies agudes (mal de cap, cremor d'estómac...). La farmàcia està vivint d'això ara. El medicament de recepta s'està reduint molt perquè es considera que per patologies agudes (lleus) moltes vegades no cal anar al metge, sinó que es creu més important dedicar aquestes receptes a patologies cròniques més greus com seria la diabetis, la hipertensió, el colesterol...

Com es decideix que un medicament ha de passar de ser de prescripció mèdica a ser un OTC?

Això ho decideix l'administració. Si es prescriu un medicament és perquè està finançat per l'administració, de fet, tots els medicaments que el pacient compra amb recepta no els paga íntegrament sinó que l'administració en paga una part: el pensionista ara en paga un 5% i el pacient actiu (no pensionista) en paga el 50%. L'administració finança part d'aquests medicaments perquè considera que són importants i ajuda al pacient a l'hora de finançar el tractament per a la seva patologia. Quan es considera que són tractaments per malalties banals (lleus), l'administració ja no és veu en l'obligació de finançar aquell tractament. És el que et deia abans, tots els medicaments finançats ara quedaran només per patologies cròniques i greus i ara, a més a més, s'hi suma el factor crisi. Ara l'administració està aprofitant per treure del petitori de la seguretat social tots aquests medicaments que no consideren tan importants. Per exemple tot el que són productes de tipus tòpic, els antiinflamatoris tòpics i tot això, ja no estan finançats. Segurament, veurem com cada vegada es prescriuen menys medicaments i, com passa a Estats Units, els medicaments que no necessiten prescripció mèdica es poden adquirir al supermercat. Ara mateix, encara no hem arribat a aquest punt, però jo crec que s'hi arribarà perquè l'administració no té prou diners per finançar-ho tot i, per tant, els destinarà a tractaments per patologies cròniques i greus.

7. Quin és el funcionament de les patents i dels genèrics?

Les patents es solen fer quan encara no s'ha comercialitzat el medicament, és a dir, es fa quan es troba una molècula que sembla interessant per tractar una malaltia determinada per tal que la resta de farmacèutiques no la puguin copiar. Quan això passa, aquesta molècula es registra i la farmacèutica que l'ha patentat en té l'exclusivitat durant 20 anys. Extraordinàriament, les patents poden ser d'una durada una mica diferent, però la majoria són de 20 anys. Durant aquest període el que si que es pot fer és donar llicències com et comentava al principi de l'entrevista. Aleshores, la farmacèutica que vol comercialitzar una molècula patentada per una altra farmacèutica ha de pagar uns diners per fer-ho.

Pel que fa el tema genèrics, aquí Espanya fa deu o dotze anys n'hi havia molt pocs. A la resta d'Europa ja feia anys que s'estaven comercialitzant però aquí Espanya no havien arribat. Però més tard, com a tot arreu, van arribar els genèrics a Espanya també. Els genèrics no són res més que molècules copiades, es tracta de molècules de les quals s'acaba la patent i aleshores qualsevol laboratori pot copiar-les i comercialitzar-les. En el moment en què un laboratori el que fa és copiar una molècula que ja existeix no té les despeses d'investigació, amb tot el que això comporta en quant a anys i diners. És a dir, pot comercialitzar una molècula en la qual no ha hagut d'invertir diners per la seva investigació, per tant, pot comercialitzar-la a un preu molt barat. Això ha fet que el preu de molts medicaments hagi baixat i que els marges de benefici de les indústries farmacèutiques i les farmàcies també hagin canviat molt perquè el marge que et deixa un medicament que val quaranta euros amb el del seu genèric que en val tres o quatre és molt diferent. En resum, els genèrics no són res més que medicaments dels quals les seves patents ja han vençut i, per tant, qualsevol laboratori els pot copiar i comercialitzar. Els genèrics i els medicaments originals tenen la mateixa composició quantitativa però la composició qualitativa és diferent. Això és així perquè sí que han de tenir la mateixa quantitat de principi actiu però un medicament està format pel principi actiu, que és el que té l'efecte terapèutic, i per uns excipients, que són el que dóna forma, color, gust... al medicament. La normativa dels genèrics no obliga a que tinguin els mateixos excipients que el fàrmac original sinó que només obliga que tinguin el mateix principi actiu i amb la mateixa quantitat. Però, perquè un principi actiu desenvolupi el seu efecte terapèutic característic ha d'anar acompanyat d'uns excipients concrets que no només donen color, forma i gust al fàrmac sinó que també fan que, a través del tracte digestiu, arribi en perfectes condicions a l'intestí perquè sigui absorbit amb unes qualitats determinades i

pugui fer el seu efecte terapèutic. Si no hi ha els excipients adequats, el principi actiu passa pel tracte digestiu i amb els sucs gàstrics pot quedar defectuós i, per tant, no pot tenir el mateix efecte terapèutic que tenia el fàrmac original. És a dir, els genèrics tenen la mateixa composició quantitativa però al no tenir els mateixos excipients, molts no tenen el mateix efecte terapèutic que els medicaments originals. Això, en part, també depèn del metabolisme de cada pacient.

La legislació obliga als laboratoris que comercialitzen genèrics a presentar estudis de bioequivalència respecte la molècula original. L'efecte terapèutic del genèric ha de correspondre amb el de la molècula original amb una variació d'un més/menys vint per cent. Molts genèrics no arriben al 100% de bioequivalència, es queden al 99% perquè tampoc se'ls exigeix i moltes vegades aquesta diferència ve donada pels excipients perquè n'utilitzen de menys qualitat per tal d'obtenir un fàrmac que els costi menys diners i, per tant, el puguin vendre més barat. Aquests estudis de bioequivalència tenen fases en comú (investigació clínica principalment) amb els estudis necessaris per crear un nou fàrmac però la diferència principal és que no necessiten fer tota la part d'investigació més primerenca i això suposa un estalvi important tant de temps com de diners.

8. Pot ser que Almirall comercialitzi un medicament que hagi investigat un equip extern a l'empresa?

El que es fa a vegades durant el procés d'investigació, com que és molt llarg i car, és buscar algun soci (*partner*) que ajudi a acabar de fer la fase final d'investigació. Per exemple, en el cas del broncodilatador que et comentava abans, la fase III es va finançar a parts iguals entre Almirall i un laboratori d'Estats Units per anar més ràpid en el procés final d'investigació i per compartir costos. Llavors el que es fa és que aquest laboratori americà ajuda a Almirall a acabar la investigació d'aquest fàrmac i Almirall dona la patent a aquest laboratori perquè comercialitzi aquest fàrmac en el mercat americà. Actualment el que també es fa és que algunes indústries farmacèutiques venen patents (concedeixen llicències) per recuperar part de la inversió i després demanen a la farmacèutica a la qual s'ha concedit la llicència que també els vengui alguna de les seves patents i així amplien cartera de productes. És a dir, podríem dir que es comparteixen patents. Tot i així, la competència és cruel perquè dos laboratoris competeixen pels mateixos pacients i, a més a més, si hi ha genèrics el metges estan obligats a receptar genèrics (sempre que sigui possible) i, per tant, es limita el nombre de pacients que compraran el fàrmac de marca.

9. Hi ha convenis per treballar de forma conjunta amb altres farmacèutiques o instituts d'investigació?

Sí, com et comentava abans, els laboratoris molt sovint s'han d'associar per poder finançar les últimes fases de la investigació dels fàrmacs i també per ampliar la seva cartera de productes. Per altra part, també han de fer convenis amb centres sanitaris per poder dur a terme les fases I, II i III que es fan amb voluntaris sans i pacients.

Moltes vegades el que passa és que instituts d'investigació i hospitals estan investigant finançats per l'administració pública i troben una molècula que creuen interessant per tractar una malaltia i aleshores les indústries farmacèutiques són les que "s'afegeixen" a aquella investigació i la financen perquè creuen que en poden treure un benefici. És a dir, moltes vegades la investigació no la comença la indústria farmacèutica pròpiament sinó que la inicien centres públics. Això és així perquè l'administració, quan inverteix diners en recerca biomèdica, no busca tant el rendiment econòmic com ho fa una indústria farmacèutica, perquè aquesta al cap i a la fi no deixa de ser una empresa.

10. Amb quins criteris s'escull la via d'administració més adequada pels fàrmacs?

No et sabria dir amb exactitud quin és el protocol que es segueix per decidir-ho però sí que et puc dir que, actualment, la via d'administració més utilitzada és la oral ja siguin comprimits, xarops, sobres bevbiles... Es tenen en compte varis factors, un d'ells és el tipus de pacient a qui va dirigit el medicament (nen o adult). També es té en compte el tipus de molècula que s'administra, la malaltia que tracta, la comoditat del pacient...

11. Quins medicaments solen causar més afectes secundaris imprevistos?

Qualsevol medicament de qualsevol grup terapèutic pot donar efectes secundaris imprevistos però amb el temps s'ha anat perfilant més el medicament i la seva investigació prèvia a la comercialització per tal d'evitar-ho. El que es busca és que, a part de l'efecte terapèutic, sigui el màxim de tolerat possible i això fa que cada vegada es detectin menys efectes secundaris. Però, amb més o menys gravetat, tots els medicaments tenen efectes secundaris. Llavors, si un medicament en presenta molts, es retira del mercat perquè es considera perillós.

12. Quines conseqüències porta el fet de registrar diversos incidents amb un mateix medicament? Com es decideix que cal treure del mercat un medicament?

Depèn del nombre i la gravetat d'incidents que es registren. Les autoritats sanitàries ho decideixen en funció d'aquests dos paràmetres. També hi intervé el laboratori fabricant ja que moltes vegades, per precaució i per evitar causar-se una mala fama, el propi laboratori és qui decideix treure del mercat un fàrmac que ha ocasionat una sèrie d'efectes adversos imprevistos.

13. Amb quina freqüència i quantitat es retiren medicaments del mercat per reaccions adverses imprevistes detectades gràcies a la fase de control després de la comercialització (fase IV)?

Amb molt poca freqüència, perquè sortosament cada vegada s'afina més en la investigació de fàrmacs. A més a més, l'administració actualment és molt estricta amb temes de farmacovigilància. Per tant, les millores en la investigació i el fet de que l'administració és més estricta fan que els fàrmacs que es comercialitzen siguin cada vegada més segurs, tolerables i eficaços.

Si ens mirem el prospecte de qualsevol medicament, hi trobem una llarga llista d'efectes secundaris que realment es veuen poques vegades. Aquesta llista s'elabora a partir dels efectes secundaris que pateixen els voluntaris sans i pacients de les fases I, II i III del desenvolupament d'un medicament. Un cop comercialitzat aquest fàrmac, si una persona se'l pren i pateix algun dels efectes secundaris descrits al prospecte, no pot denunciar al fabricant perquè aquest ja advertia dels efectes secundaris del fàrmac en el prospecte.

3. RECERCA BIOMÈDICA A LES UNIVERSITATS

3.1 ENTREVISTA AMB EL DR. JOSEP MARIA FERNÀNDEZ NOVELL

El dia 13 de desembre del 2013 van concertar una entrevista amb el Dr. Josep Maria Fernández Novell, el qual ens va informar sobre el tipus de recerca que es duia a terme a les universitats.

El Dr. Fernández Novell ha estat professor de secundària d'un institut de Badalona durant 25 anys. És químic i sempre ha estat molt interessat en el camp de la bioquímica, de fet, es va especialitzar en aquest àmbit. En acabar la carrera va estar treballant de professor, concretament l'any 1984, va entrar a ser funcionari i va tornar a la universitat a fer la tesi doctoral amb la qual va començar pròpiament el que seria la seva carrera científica. Va entrar al grup de recerca del Dr. Guinovart, que estava al departament de bioquímica, i va fer la tesi doctoral a l'autònoma sobre un enzim hepàtic, és a dir, sobre el metabolisme del glicògen. La va acabar a l'any 1990 i a partir d'aquí ja va estar amb contractes de professor associat a la UB dedicant-se a la recerca fins ara. Actualment segueix treballant amb el metabolisme del glicògen però també treballa amb el Dr. Rodríguez Gil de l'autònoma, el qual va fer la tesi al mateix temps que ell, que està al departament de veterinària de l'autònoma. Amb ell també estudien el metabolisme del glicògen però més enfocat als espermatozous de gos i altres animals. També treballen amb alguns aspectes d'inflamació i càncer.

1. Hi ha departament d'investigació a la UB? Quant fa que existeix?

Jo et puc parlar del departament de bioquímica: està format per diferents grups de recerca i cada grup fa la seva investigació. A la resta de departaments passa el mateix. És a dir, no hi ha un departament d'investigació pròpiament dit, sinó que cada departament (bioquímica, química orgànica, genètica...) està format per diferents grups de recerca que investiga en el seu àmbit. Per exemple, aquí al departament de bioquímica, hi ha un grup de recerca enfocat en la investigació dels greixos.

El grup de càncer fa 25 anys que existeix, en canvi, hi ha grups que fa quatre o cinc anys que es van formar. Vull dir que hi ha grups més veterans i altres més nous.

2. La investigació que es duu a terme a la UB és destinada únicament al coneixement de les malalties o també a la creació de nous medicaments per tractar-les? Quines malalties s'investiguen?

Normalment, la recerca que es fa a la universitat és el que en diem recerca bàsica. Això vol dir que, per exemple, els que estudien el càncer, estan estudiant el metabolisme d'algunes cèl·lules canceroses i com es pot alterar. Si això després pot donar lloc a fàrmacs es necessita molt més temps i diners. Hi ha alguns grups que tenen contacte amb empreses i aleshores és més fàcil que es pugui arribar a desenvolupar algun fàrmac a partir dels estudis que realitzen a la UB. El problema és que el desenvolupament d'un nou fàrmac és un procés molt llarg.

Als anys noranta, mentre treballava amb la diabetis i l'enzim que et comentava abans, vam poder veure que els efectes del liti eren semblants als de la insulina. A partir d'aquests coneixements s'hauria pogut elaborar algun medicament però finalment no va passar. Amb tot això, el que vull dir és que a la universitat el que fem és recerca bàsica que no està enfocada pròpiament a desenvolupar nous fàrmacs però que, a vegades, sí que sorgeixen idees que es podrien utilitzar per tractar algunes malalties. Llavors, normalment, si durant aquesta recerca es troba alguna molècula que podria actuar com a fàrmac i que realment sembla interessant, es patentava i aleshores ja solen intervenir empreses farmacèutiques que compren la patent al grup que ha registrat aquella molècula. Això vol dir que donen força diners a aquell grup perquè continuï investigant i així es pugui arribar a les fases I, II i III de desenvolupament clínic del possible fàrmac. El grup de recerca hi estarà sempre involucrat perquè la patent és seva, però un cop s'ha passat la fase I i II el grup ja perd una mica el control del que s'està fent. És a dir, aquí a la universitat el que es fa és la fase més primerenca de conèixer la malaltia i descobrir una molècula que podria arribar a tractar aquella malaltia. A partir d'aquí, es patentava la molècula i ja hi intervenen les empreses farmacèutiques. Un cop s'ha patentat la molècula, el que fa el grup de recerca és estudiar quina dosi és la més adequada per administrar a una persona i, per fer-ho, primer ho estudien en animals. En els estudis amb humans el grup de recerca ja no hi està tant implicat perquè aquesta fase cal dur-la a terme en un centre sanitari.

Pel que fa al tipus de malalties que s'investiguen, cal tenir en compte que cada grup està especialitzat en alguna cosa en concret. Alguns grups no estan especialitzats en una malaltia determinada sinó que la seva especialitat és, per exemple, el funcionament d'alguna via metabòlica o algun enzim. Aleshores, si

aquest enzim o via metabòlica es relaciona amb alguna malaltia, el grup estudiarà aquesta malaltia. En el moment en què es relacioni amb altres malalties, el grup també les estudiarà en relació a la seva especialitat.

3. S'ha arribat a comercialitzar algun medicament sorgit a la UB? Quina malaltia tracta? Com va sorgir i quina part del procés d'investigació es va realitzar a la UB?

Segur que sí però no et sabria dir exactament quin. S'ha de tenir en compte que aquí hi ha molts grups de recerca. El que sí que et puc dir és que el tungstat està en fase III actualment i inicialment es va pensar que podria servir per la diabetis però no va passar la fase II per a aquesta indicació. Ara sembla que podria arribar a ser un fàrmac per a la obesitat. Aquest cas en concret va sorgir de la recerca bàsica de la diabetis.

4. Quin finançament reben els grups d'investigació?

El que obtenen a través dels concursos públics, de les beques de la Generalitat, de Madrid, d'Europa... És a dir, principalment el finançament de la recerca bàsica, que és el que es fa a les universitats, és públic perquè l'empresa privada té més al·licients fiscals i posa més diners en la recerca que va destinada a elaborar nous fàrmacs perquè és la recerca que pot proporcionar més beneficis econòmics. Sobretot quan es patenten una molècula és quan hi intervenen les empreses privades, les quals analitzen la patent, decideixen si els interessa i, si és el cas, la compren.

Quan es demana una beca a la Generalitat o a Madrid, es presenta un projecte i si l'accepten i concedeixen la beca, el grup de recerca va fer el que determina el projecte que va presentar. En el moment en què es fa una patent i hi intervé una farmacèutica, es deixa a part la recerca bàsica i la investigació es centra totalment en el desenvolupament del possible fàrmac perquè és el que interessa a la farmacèutica.

Per tant, el finançament de la recerca bàsica és majoritàriament públic i actualment això és un problema perquè amb la crisi aquesta recerca s'està veient molt afectada i minvada.

5. Els estudiants de la UB participen en aquesta recerca?

Sí. Els alumnes poden afegir-se als grups de recerca sempre que es comprometin a complir una sèrie d'hores i normes. A partir de tercer de grau,

poden passar a ser alumnes interns i anar incorporant-se en el món de la recerca si ho creuen convenient.

6. Quin tipus d'estudis es realitzen a la UB (preclínic, clínics de fase I, II, III o IV, de bioequivalència...)? Es realitzen assajos *in vitro*, *in vivo* (amb animals) i/o en humans? En què consisteixen?

Com et deia abans, aquí el que fem és recerca bàsica per tant normalment no es realitzen estudis de desenvolupament de fàrmacs tret del que comentàvem abans. Amb aquesta recerca bàsica el que fem són assajos *in vitro* i en animals que tenim en estabularis.

7. Es fan convenis que vinculin la UB amb altres grups d'investigació i/o hospitals?

No cal fer convenis amb altres grups de recerca perquè a la mateixa universitat ja n'hi ha molts. La Universitat de Barcelona ja ha fet un conveni amb el Parc Científic de Barcelona, de fet, en forma part. Amb hospitals tampoc necessita fer convenis perquè la UB ja està vinculada al Clínic i a l'hospital Bellvitge. A altres instituts d'investigació que no estiguin vinculats a cap hospital, si que els caldrà fer convenis per tal de fer els estudis clínics. Però, també cal tenir en compte que moltes vegades no és necessari fer cap conveni sinó que n'hi ha prou amb establir una col·laboració que beneficiï les dues parts.

8. Aproximadament, quants grups de recerca hi ha a la UB?

No et sabria dir exactament quants perquè en cada departament n'hi ha varis, però pots consultar-ho a la pàgina web de la UB.

9. Amb quins criteris s'escull la via d'administració més adequada per a cada fàrmac?

Depèn del tipus de medicament. Per exemple, la insulina es punxa enlloc d'administrar-se amb pastilles perquè és un polipèptid que si l'ingeríssim, en arribar a l'estómac, els sucs gàstrics la trencarien i no podria fer el seu efecte terapèutic. En el cas dels xarops, en canvi, es prenen via oral perquè fan el seu efecte terapèutic en el moment de ser ingerits. La resta de fàrmacs que s'administren oralment, com el paracetamol, són petites molècules orgàniques que en medi àcid (com és el de l'estómac) no els passa res. Qualsevol cosa que arribi a l'estomac està destinada a digerir-se. Aleshores, ja sigui a l'estomac o a la primera part de l'intestí, s'hi vessen un conjunt d'enzim que trenquen les

proteïnes, dissolen en part els greixos i comencen a trencar els sucres grans (polisacàrids). Per tant, cal tenir el compte tot això a l'hora de dissenyar un fàrmac perquè si en arribar a l'estomac el medicament es trenca, no serveix de res. Molts medicaments s'administren amb píndoles recobertes d'un tipus de sucre perquè els enzims que ataquen les proteïnes no els hi faran res. Així s'aconsegueix que la píndola es dissolgui on ha de desenvolupar el seu efecte terapèutic.

10. Hi ha recerca biomèdica relacionada amb nanotecnologia a la UB?

Sí perquè actualment s'està guanyant un lloc important en el camp de la medicina. De fet aquí al Parc Científic hi ha un grup que hi treballa. Per exemple, tot el que es fa bastides per fer créixer os o cèl·lules que facin la funció d'os per fer implants està a l'ordre del dia.

11. Quin tipus de malalties pot causar un incorrecte metabolisme del glucogen? Quin tractament reben?

Una de les més importants és la diabetis. El que passa en l'organisme dels diabètics és que el glicògen només es degrada (transformant-se en glucosa), passa a la sang i aquesta glucosa no passa a la resta de teixits, de manera que hi ha un excés de glucosa en sang. El tractament que rep és insulina, una hormona que emmagatzema la glucosa en forma de glicògen per tal de normalitzar els nivells de glucosa en sang. Pot causar tot tipus de malalties procedents d'errors en la glucogènesi que solen ser causades per manca d'algun enzim i llavors el tractament es basa en restaurar els nivells habituals de concentració d'aquest enzim. Fa dos o tres anys es va trobar que algunes cèl·lules nervioses també tenen vies metabòliques de glicògen i aleshores, si el glicògen es forma malament pot produir malalties com l'Alzheimer, el Parkinson i altres malalties neurodegeneratives. Aleshores, per poder tractar aquestes malalties, cal estudiar perquè es forma malament el glicògen en aquestes cèl·lules i com es pot evitar aquest error.

12. En què consisteix la investigació relacionada amb aquestes malalties?

Estudiem el metabolisme del glicògen des de tots els punts de vista. Per exemple, el mal funcionament del metabolisme del glicògen causat per una falta d'insulina produeix aquesta malaltia: la diabetis. La malaltia cursa per un augment de glucosa en sang, aleshores, tots els nostres esforços es bolquen en aconseguir que disminueixi la concentració de glucosa en sang malgrat la falta

d'insulina. Per estudiar-ho, produïm animals diabètics i segons la part que estiguem estudiant del metabolisme del glicògen fem un experiment o un altre. El procés de produir animals diabètics consisteix en administrar un fàrmac que causa la mort d'unes cèl·lules del pàncrees sintetitzadores d'insulina i així obtenim un animal amb diabetis de tipus 2. Per exemple, un dels trets importants en la meua recerca va ser trobar que l'enzim que fa la síntesi del glicògen dins la cèl·lula es mou d'un lloc a un altre per començar a fer la síntesi. Hem analitzat si en les cèl·lules de fetge d'aquests animals diabètics això també es produeix i resulta que no es dona aquest moviment. Per tant, sembla que la diabetis el que fa és inhibir o prohibir aquest moviment però això no és l'únic que causa la malaltia sinó que probablement s'han de donar una sèrie de factors conjuntament perquè es manifesti la malaltia, un dels quals és la inhibició d'aquest moviment. És a dir, primer cal analitzar tots els factors individualment i després unir tota la informació obtinguda i relacionar-la. Per fer tots aquests anàlisis primer es fa *in vitro*, després amb models animals i, si es creu prou interessant com per elaborar-ne un fàrmac, en humans.

CONCLUSIONS

Després de realitzar les visites citades, podem concloure que el procés de creació d'un nou fàrmac es divideix en tres grans fases: investigació preclínica, desenvolupament clínic i comercialització.

En la primera es tracta de realitzar proves químiques, farmacològiques i de dosis de forma computacional, *in vitro* i en models animals per tal d'estudiar l'eficàcia i toxicitat dels possibles compostos i arribar a obtenir un únic possible fàrmac que s'estudiï en humans sans i malalts durant el desenvolupament clínic. En aquesta segona fase, els estudis es destinen a comprovar la seguretat, les dosis tolerades i l'eficàcia en relació al tractament ja existent (si n'hi ha algun). Per últim, durant la comercialització es realitza un control continu per tal de poder retirar els fàrmacs més problemàtics del mercat si és necessari.

Cal remarcar que abans de provar un fàrmac en humans es duen a terme, de forma exhaustiva, molts experiments computacionals, *in vitro* i en animals. Així, quan s'inicia el desenvolupament clínic, el risc al qual s'exposen els voluntaris és gairebé inexistent. Per això, quan es dóna una compensació econòmica als voluntaris, s'atribueix especial rellevància a que no es decideix l'import en funció del risc sinó que es decideix en funció del temps que els voluntaris han de dedicar a l'estudi i les vegades que han d'acudir a la consulta del metge per controlar els efectes del fàrmac en prova.

Durant la visita al GEM i a la UTE vam poder apreciar la gran utilitat de les eines computacionals aplicades a la recerca biomèdica. Aquestes eines minimitzen notablement la durada i les despeses de les fases preclíniques perquè permeten experimentar amb milers de molècules sense necessitat de sintetitzar-les. Així, s'estalvien diners perquè no es consumeix cap producte ni cal contractar tant personal com seria necessari per dur a terme l'experimentació amb aquest gran nombre de molècules. A la UTE, les eines computacionals s'utilitzen per simular experiments amb un gran nombre d'animals a partir de les dades obtingudes d'experiments realitzats amb un nombre reduït de subjectes. Així, també s'estalvia temps i diners perquè no cal comprar ni mantenir milers d'animals amb l'augment de personal que això significaria. A més a més, s'evita la mort de molts animals, de manera que també es redueixen els conflictes amb els sectors més ecologistes i contraris a l'experimentació amb animals.

Tot i la gran ajuda que ofereixen els avenços en informàtica i tecnologia, és necessari un personal ben qualificat que sàpiga interpretar la informació que proporcionen aquestes eines, així com especialistes que segueixin innovant-les i millorant-les.

La investigació que s'està realitzant al GEM sobre la teràpia fotodinàmica podria replantejar de forma molt positiva el tractament i cura del càncer perquè es basa en l'ús de fotosensibilitzadors selectius i la seva reacció amb llum d'una longitud d'ona determinada. És molt important que els fotosensibilitzadors siguin selectius perquè així s'aconseguiria eliminar únicament les cèl·lules tumorals i això reduiria el nombre i la gravetat dels efectes secundaris del tractament en comparació amb la radioteràpia i quimioteràpia que s'utilitzen actualment.

La línia d'investigació del VIH també presenta positives innovacions: Actualment, el tractament contra el VIH es basa en inhibir els enzims relacionats amb la transcripció reversa i la maduració del nou virió. És a dir, actua quan la infecció vírica ja s'ha produït i per tant, existeix la possibilitat de que la infecció no es pugui eliminar perquè mentre els fàrmacs inhibeixen uns enzims n'hi ha d'altres que continuen fent proliferar el virus. En canvi, al GEM estan investigant la creació d'un fàrmac que actuï evitant que la infecció vírica es produeixi, és a dir, aturant el procés d'unió i fusió del virus i la cèl·lula T.

Durant la visita a la UTE vam accedir a l'estabulari on es duen a terme els experiments amb animals. Vam poder apreciar que és necessari un control molt estricte per tal d'evitar que es contamiï l'ambient perquè això podria alterar l'estudi. Aquest control consisteix en no treure mai de l'estabulari els animals amb els quals s'està realitzant l'estudi i dur un uniforme esterilitzat cada vegada que s'hi entra. A més a més, l'estabulari es divideix en diverses zones de manera que a mesura que es va passant de zona, i aquesta és més propera als animals, cal anar canviant l'uniforme de cap a peus. Per exemple, en la zona més exterior, només cal dur peücs esterilitzats. En la següent zona, cal canviar-se les sabates per unes altres que no poden sortir d'aquella zona i vestir-se amb l'uniforme esterilitzat deixant únicament al descobert la cara i les mans. Per treballar amb els animals o accedir a la zona on es troben, cal dur tot l'uniforme esmentat, guants i mascareta.

També vam poder apreciar que el pas d'investigació preclínica a desenvolupament clínic és molt complicat, ja que es tracta de començar a provar el fàrmac amb humans. Això requereix presentar als comitès ètics i al departament de sanitat un protocol que detalli tot el procediment que es seguirà durant la investigació clínic, el que s'ha seguit en la investigació preclínica i que aquesta hagi estat provada i exitosa en dues espècies diferents (com a mínim).

La Dra. Vilaplana ens va sorprendre amb una relació, que al nostre parer és molt curiosa i interessant, entre la història i la ciència: la regularització del procés de desenvolupament de noves estratègies terapèutiques va sorgir del judici de Nuremberg, a finals dels anys 40, després de descobrir que els metges dels camps de concentració nazis experimentaven amb els presos sense el seu consentiment.

La principal línia d'investigació de la UTE és dedicada a la infecció tuberculosa latent. La majoria de grups de recerca sobre la LTBI són enfocats a la creació d'una vacuna profilàctica (preventiva). En canvi, la UTE es va fundar, a partir de la idea sorgida de la tesi doctoral del Dr. Cardona, amb el propòsit de crear una vacuna terapèutica per la LTBI, és a dir, una vacuna per tractar i curar aquesta infecció un cop ja s'ha produït. El resultat va ser la vacuna *Ruti*, la qual es creu que podria ser tant terapèutica com profilàctica. L'acció d'aquesta vacuna consisteix en "col·laborar" amb el sistema immunitari fent que aquest reconegui i elimini tant els bacils replicatius com els no replicatius. Actualment, el seu desenvolupament clínic està aturat i en espera de finançament.

El desenvolupament clínic es divideix en tres fases: fase I, II i III. Tot i així, quan es tracta de medicaments la resposta dels quals varia molt en funció de si es prova en voluntaris sans o malalts, sovint es realitzen els assajos clínics directament a voluntaris malalts perquè el fet de provar el fàrmac en voluntaris sans no aporta informació rellevant. El risc al qual s'exposen els voluntaris dels assajos clínics ha de ser igual o menor als perills de la vida quotidiana, si no és així l'estudi no pot realitzar-se.

Es creu que el tipus d'assajos que donen resultats més fiables són controlats perquè el fet de comparar el fàrmac en estudi amb un altre tractament o amb placebo permet avaluar-lo des de diferents punts de vista; aleatoritzats perquè així s'evita que el procés d'assignació tingui tendència a desequilibrar els grups de tractament; i amb cegament perquè els voluntaris o investigadors poden tenir certes preferències cap a un tractament o un altre i això pot alterar els resultats de l'assaig, en canvi, si no saben quin tractament s'ha administrat a cada pacient s'evita aquest problema. Malgrat tot, no sempre cal dur a terme aquest tipus d'assajos, sinó que segons el fàrmac i la malaltia que s'estudiï, serà convenient realitzar un tipus d'assajos o un altre.

L'entrevista amb el Sr. Jordi Arumí ens ha donat a conèixer la part més empresarial d'aquest sector. És a dir, la cruel competència que existeix entre les empreses farmacèutiques privades, però també, els vincles que estableixen entre elles per

potenciar els seus beneficis i la seva investigació. Amb això últim ens referim a que les empreses farmacèutiques comparteixen patents de fàrmacs per tal de poder finançar la investigació d'aquests i així poder-los comercialitzar amb més rapidesa.

L'última entrevista realitzada, però no per això menys important, es va fer a la UB amb el Dr. Fernández Novell. Ens ha aportat un altre punt de vista de la recerca científica: la recerca bàsica que es realitza a les universitats. Aquesta recerca es basa en l'ambició de coneixement, és a dir, investigar per a descobrir el funcionament de la vida, d'un organisme, d'una via metabòlica en concret, etc.

Al llarg de totes les visites realitzades hem pogut veure que en el món de la recerca és molt important la originalitat i innovació. És a dir, per tal que la recerca avanci i sigui exitosa, cal experimentar amb noves idees, enfocar la investigació d'una mateixa malaltia de forma diferent que la resta de grups que la investiguen des del mateix punt de vista.

El fet de conèixer els grans esforços que cal destinar a la recerca per poder gaudir d'una millor salut i qualitat de vida fa que valorem més aquesta professió i creguem convenient donar-la a conèixer per tal de conscienciar la societat.

També hem pogut apreciar la importància del treball en equip, ja que en un grup de recerca hi ha personal qualificat amb estudis molt diversos i en molt casos cal que es vinculin diversos grups, centres i, fins i tot, empreses per seguir endavant amb el desenvolupament d'un fàrmac o la investigació d'una malaltia.

FONTS CONSULTADES

WEBGRAFIA

- INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE L'HOSPITAL SANT PAU: *Centre d'Investigació del Medicament (CIM Sant Pau)*
<http://www.iibspau.cat/portal/ca/iib/13390> [consulta 07/2013]
- <<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/6208/TSRL1de1.pdf.txt;jsessionid=7DC94101B088A93857AF21F5DCA06B5D.tdx2?sequence=2>> [consulta 07/2013]
- METGES SENSE FRONTERES: *Tuberculosis*
 <https://www.msf.es/enfermedad/tuberculosis?gclid=CKnZ_rjIgbkCFXLLtAodn0oAjQ> [consulta 07/2013]
- CANAL SALUT. GENCAT: *Tuberculosis*
 <<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/>> [consulta 07/2013]
- CONSELLERIA DE SANITAT, GENERALITAT VALENCIANA: *Tuberculosis*
 <<http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/V.3615-2008.pdf>> [consulta 08/2013]
- ARCHIVEL FARMA: *Vacuna Ruti* <http://www.archivelfarma.com/solucio_cs.html> [consulta 08/2013]
- WIKIPÈDIA: *Mecanisme d'acció dels antibiòtics*
 <http://ca.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B2tic#Mecanisme_d.27acci.C3.B3> [consulta 08/2013]
- LES CIÈNCIES DE LA NATURA: *Els antibiòtics*
 <<http://lesciencciesdelanaturadellido.wordpress.com/2013/02/28/infromacio-basica-sobre-els-antibiotics/>> [consulta 08/2013]
- WIKIPEDIA: *Tuberculosis* <<http://ca.wikipedia.org/wiki/Tuberculosis#Tractament>> [consulta 08/2013]
- WIKIPEDIA: *Leucòcits* <<http://es.wikipedia.org/wiki/Leucocitos>> [consulta 08/2013]
- FUNDACIÓ CARRERES: *Tipus de cèl·lules* <http://www.fcarreras.org/ca/tipus-de-c%C3%A8l-lules_1592> [consulta 08/2013]
- <<http://www.medic.cat/cgibin/medicx.pgm>> [consulta 08/2013]
- <<http://www.diccionari.cat/lexicx.jsp?GECART=0068184>> [consulta 08/2013]
- INFOSIDA: *Sobre el VIH* <<http://www.infosida.es>> [consulta 08/2013]
- ACIPRENSA: *Todo sobre el sida* <<http://www.aciprensa.com/sida/index.html>> [consulta 08/2013]

- INSPIRATION: *Virus VIH* <<http://www.inspiration.org/salud/sida/virus-vih-sida>> [consulta 08/2013]
- MEDILINE PLUS ENCICLOPÈDIA MÈDICA: *Sida* <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000594.htm>> [consulta 09/2013]
- NAUKAS CIENCIA: *¿Como empaquetan los virus su ADN?* <<http://naukas.com/2012/01/26/como-empaquetan-los-virus-su-adn/>> [consulta 09/2013]
- WIKIPEDIA: *Virus* <<http://ca.wikipedia.org/wiki/Virus>> [consulta 09/2013]
- NOS DEFENDEMOS: *Virus* <<http://nosdefendemos.wordpress.com/2013/04/30/37/>> [consulta 09/2013]
- UNITAT DE TUBERCULOSI EXPERIMENTAL (UTE) <<http://unitatdetuberculosisexperimental.wordpress.com/>> [consulta 09/2013]
- PDB <<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>> [consulta 09/2013]
- wwPDB <<http://www.wwpdb.org/stats.html>> [consulta 09/2013]
- DOCKING MOLECULAR <<http://www.slideshare.net/badsamaritan/seminario-docking-molecular>> [consulta 09/2013]
- ENZIMS <<http://www.slideshare.net/conchivillanueva/tema-6-enzims>> [consulta 09/2013]
- INSTITUT QUÍMIC DE SARRIÀ <<http://gem.iqs.url.edu/ca/casos-dexit-1-176>> [consulta 09/2013]
- EXPERIMENTACIÓ LLIURE: *Espectroscopia de ressonància magnètica nuclear* <<http://experimentaciolliure.wordpress.com/altres-materials/introduccio-a-lanalisi-espectroscopica-al-batxillerat/espectroscopia-de-ressonancia-magnetica-nuclear/>> [consulta 09/2013]
- XTEC: *Espectroscopia de ressonància magnètica nuclear* <<http://blocs.xtec.cat/arbocquimica2/files/2012/10/Espectroscopia-resson%C3%A0ncia-magn%C3%A8tica-nuclear.pdf>> [consulta 09/2013]
- <<http://www.mcu.es/patrimonio/docs/MC/POLYEVART/FactrespXIREinaSof.pdf>> [consulta 09/2013]
- AIDSMEDS: *Sarcoma de Kaposi* <http://www.aidsmeds.com/articles/SK_6750.shtml> [consulta 09/2013]
- <<http://www.youtube.com/watch?v=kHDS42fr17A#t=185&hd=1>> [consulta 09/2013]
- <<http://www.youtube.com/watch?v=CSWrrhWdsKU&hd=1>> [consulta 09/2013]

BIBLIOGRAFÍA

- H.P. RANG, M.M. DALE, J.M. RITTER I P.K. MOORE, *Farmacología*. Madrid, Editorial Elsevier España S.A., 2004.
- MESSEGUER, ÀNGEL. “Els químics i el descobriment de fàrmacs: un repte i una necessitat”. *Educació Química, Núm. 5*. Barcelona, 2010, pàgines 4-10.

FONTS ORALS: ENTREVISTES

- Dr. Roger Estrada Tejedor, enginyer químic al Grup d'Enginyeria Molecular (GEM) de l'IQS.
- Dra. Cristina Vilaplana, investigadora de la Unitat de Tuberculosi Experimental a la Fundació Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP).
- Sr. Jordi Virgili Arumí, cap de la unitat de qualitat i sistemes d'informació de l'institut d'investigacions biomèdiques Sant Pau (IIB-SP).
- Sr. Jordi Arumí, comercial de laboratoris Almirall.
- Dr. Josep Maria Fernández Novell, investigador en el grup de recerca bàsica sobre el metabolisme del glicògen i professor a la UB.