

desarrollo de la química para el progreso del país.

En 1859 fue becado a Heidelberg. Allí conoció a Bunsen y Kirchhoff y trabajó sin descanso, sobre capilaridad y tensión superficial. En 1861 regresó a San Petersburgo, y mantuvo una constante preocupación por la mejora de la calidad docente en su Universidad. Así publicó su gran obra *Principios de química* (1868-1871), donde aparece como primicia la Ley Periódica (1869), y que fue libro de texto durante muchos años.

La ciencia era su vida, transmitía a sus alumnos conocimientos científicos y mostraba un comportamiento ético intachable. Publicó más de 260 trabajos con sus investigaciones no sólo de temas físicos y químicos, sino también libros y artículos periodísticos sobre la industria rusa, pesas y medidas, arte, exposiciones, e incluso espiritismo. Fue el fundador de la metrología científica rusa, diseñó un rompehielos especial para llegar al Polo Norte y voló en aerostato para ver un eclipse de sol. Mostró siempre interés por los problemas de la agricultura, ganadería e industria, y dedicó mucho tiempo al desarrollo de avances tecnológicos para Rusia. Fue uno de los miembros fundadores de la Sociedad

Rusa de Química que se celebró en 1868. En 1900 asistió, como experto, a la Exposición Universal de París. Entre 1900 y 1906 dirigió con fuerza los trabajos sobre el sistema métrico. En 1902 visitó el laboratorio que Becquerel tenía en París junto con Pierre y Marie Curie. En 1903 su salud empeoró. Su último trabajo fue los "*Complementos para conocer Rusia*" que quedó sin terminar.

A pesar de todos los campos que investigó y de todas sus contribuciones, su mayor logro fue el establecimiento de la ley periódica y su Tabla Periódica de los elementos químicos. Desde los inicios de su trayectoria profesional presintió la existencia de algún tipo de orden de los elementos químicos. A su descubrimiento dedicó más de treinta años de su vida.

El sistema periódico de Mendeléiev aún tenía que resistir el impacto del descubrimiento de nuevos elementos, tales como las tierras raras que poseían propiedades químicas muy similares y todas tenían valencia 3 (quizás explicar qué es eso de la valencia). Los gases inertes fueron considerados al principio como mera curiosidad.

Está universalmente aceptado que la moderna tabla periódica se basa en los trabajos de Mendeléiev. Sobre esta base, años más tarde (1913), Moseley construyó la actual Tabla periódica. Gracias a la labor de Moseley, hoy se sabe que el número atómico define el número de electrones de cada átomo y a partir de él se puede establecer su configuración electrónica. En cambio, el peso atómico de un elemento carece de significación para su posición en la Tabla periódica, como se demuestra con la existencia de isótopos.

La ley periódica de Mendeléiev, basada en el orden creciente de los pesos atómicos, dejaba de lado a las tierras raras.

Las series de los actínidos se añadieron en 1944 por Seaborg en una nueva fila por debajo de los lantánidos.

Desde la presentación de la primera Tabla periódica de Mendeléiev se han aislado más de 50 elementos nuevos y hay esperanzas de obtener algunos más.

Vanesa Calvino Casilda,
Tomás de Lys, M.^a Jesús Ávila Rey,
Antonio J. López Peinado y
Rosa M.^a Martín Aranda
Dpto. de Química Inorgánica y
Química Técnica

Investigación en la Universidad y la industria farmacéutica

Los orígenes de la Industria Farmacéutica se remontan a finales del siglo XIX cuando comenzó a manejarse el término *fármaco* para denominar a las drogas, medicinas o productos medicinales utilizados en el tratamiento de las diversas dolencias del ser humano o de los animales domésticos. En los países más desarrollados tales como Inglaterra, Francia, Alemania y más tarde en los Estados Unidos de América, la fabricación de dichos compuestos tenía lugar en compañías pequeñas familiares de carácter regional.

Durante aquellos años, los denominados *productos biológicos* constituían una parte importante de la Industria Farmacéutica debido al descubrimiento de algunos agentes microbianos causantes de enfermedades y del reciente desarrollo de la bacteriología. Así, en la última década del siglo XIX algunos laboratorios de Francia y Alemania prepararon las antitoxinas de la difteria y del tétanos. En efecto, el producto más importante de aquel periodo fue el suero antidiftérico para el tratamiento de la difteria, una de las enfermedades mortales infantiles más temidas de la época. Estos importantes avances tuvieron un freno imprevisto en 1901, cuando en la ciudad norteamericana de

St. Louis, se produjo una gran mortalidad infantil a causa de la contaminación de la antitoxina diftérica con toxina del tétanos. Desafortunadamente, este hecho se reprodujo en otras ciudades norteamericanas y europeas. Estos acontecimientos provocaron que el presidente estadounidense Teodoro Roosevelt firmara en 1902 la primera ley federal reguladora de medicamentos y alimentos. A esta ley, se sucedieron diversas normativas en todos los países desarrollados, permitiendo así la regulación de la preparación y manipulación de los productos alimenticios y farmacéuticos de consumo humano. Esta situación provocó que las pequeñas empresas dedicadas a la preparación y distri-

bución de productos farmacéuticos se agruparon en asociaciones gremiales más grandes. Así, la Industria Farmacéutica de principios del siglo XX se dedicaba preferentemente a estas tareas en empresas tales como: Lilly, Parke-Davis, Beecham, etc. Cuando alguna de estas compañías presentaba un producto nuevo al mercado, este era rápidamente copiado por las otras. La *innovación* no era entonces una característica de la Industria Farmacéutica.

Las dos Guerras Mundiales provocaron un cambio fundamental en la Industria Farmacéutica, una gran variedad de productos alemanes fueron patentados y producidos principalmente en Inglaterra y Estados Unidos bajo protocolo de licencia exclusiva adquirida, como por ejemplo las referidas a los fármacos anestésicos *procaína* y *barbital*.

Como consecuencia del entorno crecientemente competitivo, las empresas farmacéuticas comenzaron a investigar para diferenciar sus productos de las demás o desarrollar otros nuevos. Los científicos alemanes se involucraron en la investigación básica en gran escala con la participación, en muchas ocasiones, de departamentos universitarios especializados. Así, el Premio Nobel Paul Ehrlich (1854-1915) combinó los conocimientos de la fisiología con la química de síntesis para crear una nueva ciencia denominada desde entonces, *quimioterapia*. De esta manera, se descubrió en 1909 el antisifilítico *salvarsan*, comercializado por la empresa alemana Hoechst. Había surgido *la investigación y el desarrollo*.

Los departamentos de investigación y desarrollo de las compañías farmacéuticas actuales están organizados en función de objetivos estratégicos. Los grupos de trabajo se componen de acuerdo con sus objetivos específicos en diferentes disciplinas tales como: química orgánica, bioquímica, virología, genética molecular, genómica, proteómica, etc. dirigidos por personal especializado en cada campo. Aun-



Figura 1. Profesor Paul Ehrlich, Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1908, y padre de la Quimioterapia.

que en general a los departamentos de investigación y desarrollo se les conoce como departamentos I+D, sus actividades pueden estar dirigidas a diferentes tareas que se identifican mediante las correspondientes siglas. De esta manera, se denominan departamentos I, aquellos dedicados específicamente a investigación básica; departamentos I+d, aquellos en los que el desarrollo sólo está involucrado en estudios de viabilidad; departamentos I+D, con

una actividad integrada de investigación y desarrollo; departamentos i+d, que establecen nuevos productos y procesos con ligeras modificaciones de los ya existentes y que son actividades típicas de empresas pequeñas y finalmente, los departamentos D que realizan mejoras importantes en productos y procesos que conllevan incrementos significativos de los beneficios empresariales.

Los equipos de I+D pueden estar localizados en un entorno geográfico único o, por el contrario, estar distribuidos en diferentes países. Asimismo, los grupos pueden constituirse mediante alianzas con otras empresas, centros universitarios o de investigación. Esto último constituye los *recursos externos* que permiten la provisión de servicios o productos desde un organismo externo a la empresa. En muchas ocasiones las empresas de tamaño reducido deben recurrir a los recursos externos para satisfacer sus necesidades de innovación. De esta manera, la empresa puede disponer de importantes recursos adicionales que le permiten superar la continua presión del control de costos, para obtener productos tan rápido como sea posible o para superar la complejidad de las diversas tecnologías y el universo de la multidisciplinariedad.

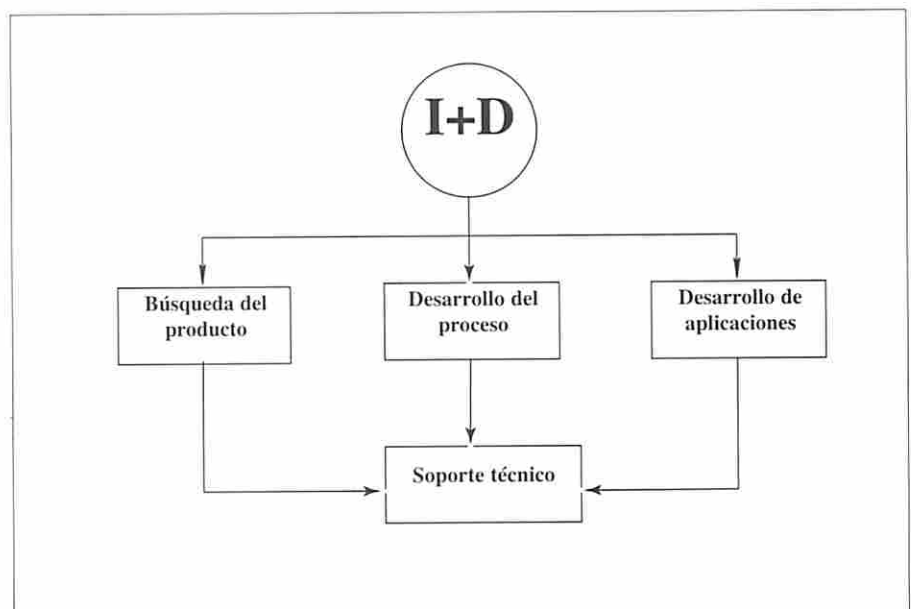


Figura 2. Organización interna de un departamento de I+D.

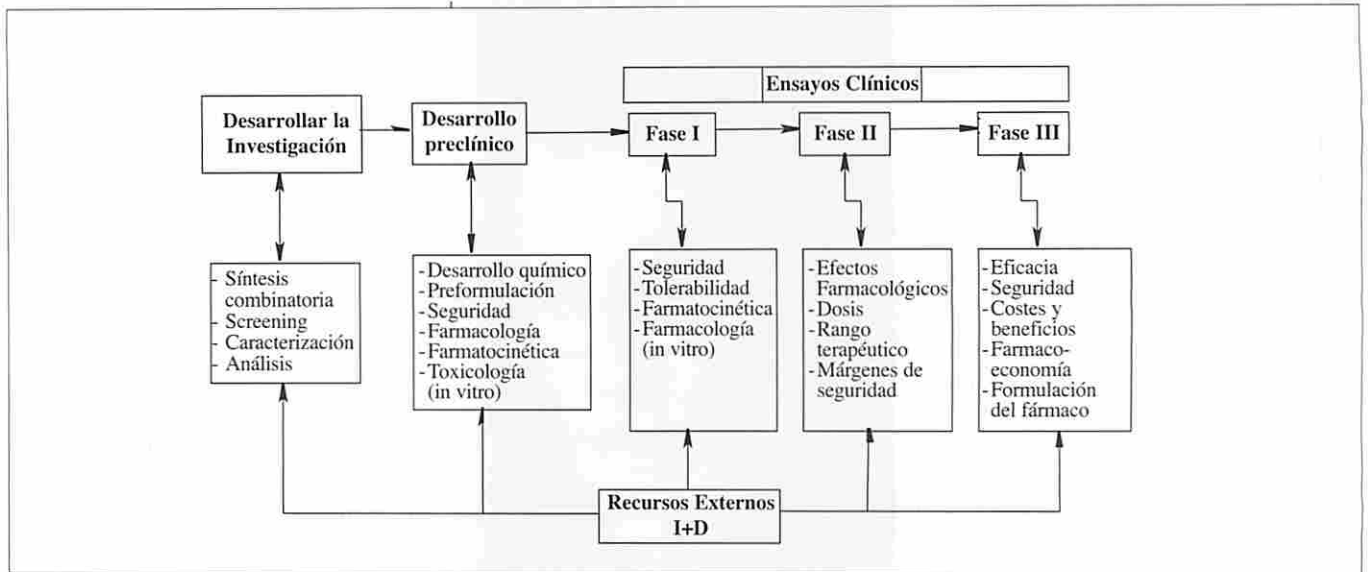


Figura 3. Desarrollo de fármacos con recursos externos.

De manera paralela a la investigación y el desarrollo surge además, la *innovación* que involucra la generación de una idea, su traslación a la práctica y su comercialización. Se puede considerar que la innovación es la conjunción de *la ciencia básica y la tecnología, I+D+I*.

Ante estos nuevos retos, las industrias químicas y farmacéuticas han tenido que enfrentarse a nuevas áreas de conocimiento, que en muchas ocasiones se encuentran muy alejadas de

sus recursos propios. Por ejemplo, en los años setenta surgió la revolución de las empresas electrónicas basadas en las tecnologías de los chips de silicio. Este hecho provocó que las industrias químicas se adentraran en el estudio de la química del estado sólido y de la ciencia de los materiales. En los años ochenta, la emergencia de la biotecnología provoca la inmersión de estas industrias en la biología molecular. A principios de los años noventa, las empresas far-

macéuticas tuvieron que acomodarse y adquirir los conocimientos necesarios de la química combinatoria y más recientemente de las áreas actuales en desarrollo como la bioingeniería y la nanotecnología.

En esta nueva situación, muchas empresas precisan la colaboración y participación de especialistas en los diversos campos y recurren, en numerosas ocasiones, a recursos externos mediante contratos con otras compañías, universidades o institutos especializados.

Conviene señalar aquí, que la problemática general en el desarrollo de nuevos medicamentos es considerable. Se estima que el coste medio del desarrollo de una nueva molécula es de unos 600 millones de dólares y que se requieren entre 7 y 10 años de trabajo. Sólo una de cada 6.000 nuevas moléculas llega al mercado, y 7 de cada 10 moléculas aprobadas no recuperan la inversión que han requerido. Estos datos reflejan lo arriesgado que es un negocio en el que no todos los fármacos llegan a recaudar cifras elevadas. Así, el interés de la Industria Farmacéutica por nuevos y más eficaces productos está provocando una amplia actividad corporativa en Europa y en los Estados Unidos. Ambos continentes están haciendo frentes comunes a un gran número de fusiones y alianzas entre empresas farmacéuticas y tecnológicas. De hecho, en la era de la

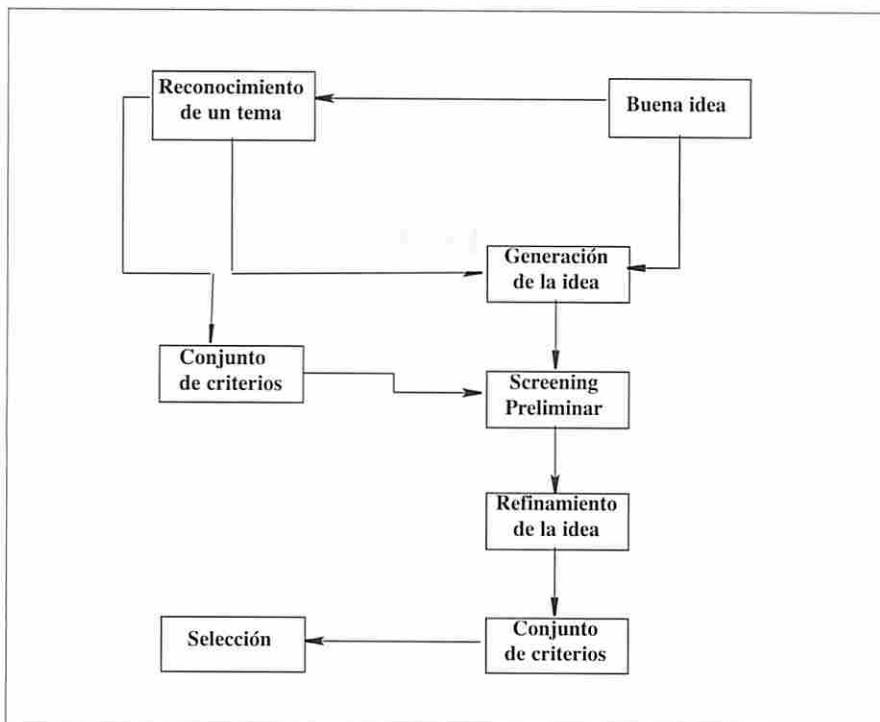


Figura 4. Flujo de ideas en un proceso de innovación.



Figura 5. Grupo de Síntesis Orgánica e Imagen Molecular por Resonancia Magnética de la UNED.

globalización, tiene poca importancia si un descubrimiento tiene lugar en San Francisco, Oxford o Munich. La Industria Farmacéutica vive momentos que se podrían considerar como apasionantes, marcados por la competencia y por las fusiones. Más aun, se puede considerar que el liderazgo actual de los Estados Unidos se debe a que allí las fronteras entre las Universidades y la Industria son difusas, casi inexistentes, lo que conlleva a una rápida transferencia de conocimientos. Estas consideraciones permiten establecer que la relación entre la Industria y la Universidad, lugar donde se produce fundamentalmente la investigación básica, es fundamental para el desarrollo y su potencial transferencia a la sociedad.

La Industria Farmacéutica española ocupa en la actualidad el séptimo lugar del mundo en producción y comercialización de productos farmacéuticos, con una inversión de 8.560 millones de dólares, aunque la investigación y el desarrollo se encuentran en franca inferioridad con respecto a sus competidores extranjeros. Con el fin de promover la investigación y contribuir a la mejora de la sanidad española, el 18 de diciembre de 2001 se constituyó la Fundación Farmaindustria. Esta entidad privada sin ánimo de lucro

está dedicada a promover la investigación farmacéutica y biomédica, la formación de profesionales sanitarios y la educación sanitaria de la población. Sin embargo, el esfuerzo español en investigación y desarrollo es la mitad de la media de la Unión Europea. Este es sin duda uno de los ámbitos en los que nuestro país debe recuperar el terreno perdido durante décadas, siendo un reto compartido por toda la sociedad en la que el sector privado debe asumir cada vez una mayor cota de protagonismo y responsabilidad.

Las industrias nacionales por tanto han replanteado su situación y han comenzado a desarrollar sus propias líneas de I+D de una manera competitiva con la colaboración de Universidades y otros Centros públicos de investigación.

En este sentido, nos gustaría describir aquí, la experiencia adquirida en nuestra colaboración que desde hace algunos años, llevamos desarrollando con la Industria Farmacéutica española.



En septiembre de 1999 la UNED, a través de nuestro grupo de Síntesis Orgánica e Imagen Molecular por Resonancia Magnética, firmó dos importantes contratos de investigación con los Laboratorios Farmacéuticos ROVI S.A.¹ Los proyectos implicados estaban dedicados a potenciar nuestra línea de investigación sobre agentes de contraste para Resonancia Magnética y formaban parte a la vez, de su programa de I+D en este campo.

Al inicio de estos proyectos, nuestro grupo licenció y transfirió una patente española de un método novedoso para Imagen por Resonancia Magnética. El método, desarrollado con la colaboración del CSIC, la Universidad de Arizona y la Universidad Johns Hopkins, utiliza una molécula indicadora de



Figura 7. María García Amo, licenciada en Ciencias Químicas por la UCM, realiza su Tesis Doctoral en la UNED con la colaboración de los Laboratorios Farmacéuticos ROVI S.A.

¹ Los Laboratorios Farmacéuticos Rovi han sido galardonados con el Premio Príncipe Felipe 2004 de I+D industrial.

 Europäisches Patentamt European Patent Office Office européen des brevets		 (11) EP 0 977 049 A1
(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION published in accordance with Art. 158(3) EPC		
(43) Date of publication: 02.02.2000 Bulletin 2000/05	(51) Int. Cl. ⁷ G01R 33/48; A61B 5/055	
(21) Application number: 98904180.1	(86) International application number: PCT/ES98/00045	
(22) Date of filing: 26.02.1998	(87) International publication number: WO 98/29664 (11.09.1998 Gazette 1998/36)	
(84) Designated Contracting States: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE	• ZADERENKO PARTIDA, Paula, Unif. Nac. Edu. a Dist. 28015 Madrid (ES) • CERDAN GARCIA-ESTELLER, Sebastián 28029 Madrid (ES) • ALVAREZ PEREZ, Jose 28029 Madrid (ES) • GILLIES, Robert, J., The University of Arizona Tucson, AZ 85721-0158 (US) • NATARAJAN, Raghuhand, The University of Arizona Tucson, AZ 85721-0158 (US) • VAN SLUIS, Robert, The University of Arizona Tucson, AZ 85721-0158 (US) • BHUJWALA, Zaver, The Johns Hopkins School of Med. Tucson, AZ 85721-0158 (US)	
(30) Priority: 06.03.1997 ES 9700496	(74) Representatives: Ungerle Lopez, Javier et al Avda. Ramon y Cajal, 76 28043 Madrid (ES)	
(71) Applicants: • UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACION A DISTANCIA 28015 Madrid (ES) • CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS 28006 Madrid (ES) • The University of Arizona Tucson, AZ 85721-0158 (US) • The Johns Hopkins School of Medicine Tucson, AZ 85721-0158 (US)		
(72) Inventors: • BALLESTEROS GARCIA, Paloma, Unif. Nac. edu. a Dist. 28015 Madrid (ES) • GIL CONZALEZ, M Soledad, Unif. Nac. Edu. a dist. 28015 Madrid (ES)		
(54) PROCESS FOR OBTAINING IMAGES AND SPECTRA OF THE EXTRACELLULAR pH BY MAGNETIC RESONANCE WITH EXTRINSIC INDICATORS CONTAINING 1H OR 19F		
(57) The conceptual approach consists in acquiring an MR image or spectrum for any pH-sensitive MR property of molecules non-permeable to the membrane. The chemical shift of a nucleus localized in, or in close proximity to, an ionizable group of a non-permeable molecule, is normally used as a "pH informative resonance" in the extracellular space. Several MR methods (CSI - Chemical shift selective imaging, or SI - spectroscopic image) can be used to determine the spatial distribution of the "informative resonance", and thereby the extracellular pH distribution within the sample. This information is most useful in clinical conditions such as muscular dystrophy, ischemia, tumoral transformation and metastasis, among others.		

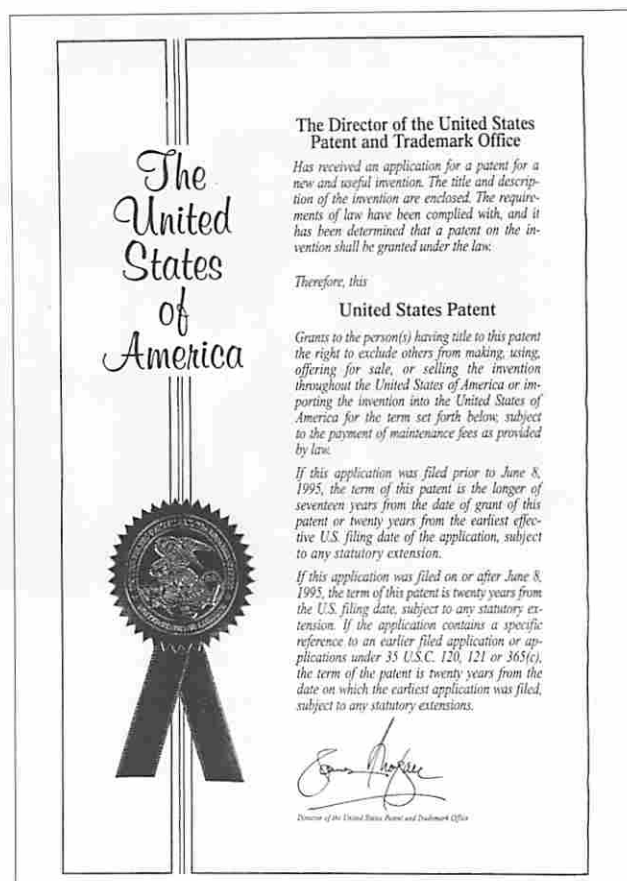


Figura 6. Patente EP 0977 049 A1/PCT/ES98/00045, licenciada a los Laboratorios Farmacéuticos ROVI S.A. el 6 de junio de 2000, y su extensión en los Estados Unidos US 6,596,258 B1 en 2003.

pH extracelular (IEPA), previamente sintetizada y caracterizada por nuestro grupo de investigación.

Nuestra colaboración desde entonces se ha consolidado para realizar diversas investigaciones y actividades conjuntas, que nos han permitido contratar personal especializado en nuestro grupo, para la investigación de una línea específica de estos laboratorios. En este sentido, se está realizando una Tesis Doctoral codirigida con estos laboratorios para la preparación de nuevos aminoácidos no naturales con propiedades farmacológicas, que será presentada y defendida en un futuro próximo.

La experiencia acumulada por nosotros en estos años a través de esta colaboración, es extensa, no sólo por la capacidad de generar recursos económicos que contribuyen a la financiación de nuestra investigación, sino por la posibilidad de conocer y mantener contactos con el mundo empresarial. Si bien hay que reconocer que a veces, debido al compromiso de confidencialidad que deben mantener nuestras investigaciones, la colaboración

con la Industria Farmacéutica supone un freno en las publicaciones científicas, no sería justo atribuir a esta circunstancia un descenso en la productividad global de nuestro grupo. Esta colaboración tan sólo nos ha hecho cambiar el orden de nuestras prioridades; primero patentar, después publicar y no al revés. Ahora resulta imperativo que las patentes reciban la misma valoración institucional que las publicaciones científicas. No parece razonable promocionar un sistema I+D donde la patentación de productos o procesos, no este reconocida como una de sus actividades fundamentales, y la divulgación de conocimientos se conciba exclusivamente a través de las publicaciones científicas.

Finalmente, conviene resaltar que la colaboración con la industria supone un alto valor añadido para la investigación de los laboratorios básicos universitarios. De esta manera los estudiantes pueden encontrar una aplicación más práctica de su labor investigadora y por qué no, además de una sólida formación científica, un empleo bien retribuido.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bamfield, P. "Research and Development Management in the Chemical and Pharmaceutical Industry", 2ª Ed. Wiley-VCH 2003.
- [2] Corley, T. A. B. "The British Pharmaceutical Industry Since 1851".
- [3] <http://www.rdg.ac.uk/Econ/Econ/workingpapers/emdp404.pdf>
- [4] Erlich, P. "De la materia médica a la quimioterapia" *Berichte*, 1909, 42, 17-47.
- [5] Villanueva, J. R. "La investigación científica y la problemática de la industria farmacéutica" *Ars Pharmaceutica* 2003, 44, 281-301.
- [6] Worthen, D. B. "The Pharmaceutical Industry, 1902-1952" *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2001, 41, 656-659.

Elena Pérez Mayoral, María García Amo, Pilar López Larrubia y Paloma Ballesteros García
 Sección de Síntesis Orgánica e Imagen Molecular por Resonancia Magnética
 Instituto Universitario de Investigación UNED