

# La Química Farmacéutica en el desarrollo de los pueblos, biodiversidad y productos naturales

A. Monge<sup>a</sup>, M. Chorghade<sup>b</sup>, P.W. Erhardt<sup>c</sup>, C.R. Ganellin<sup>d</sup>, N. Koga<sup>e</sup>, P. Lindberg<sup>f</sup>,  
T. J. Perun<sup>g</sup>, J.G. Topliss<sup>h</sup>, B.K. Trivedi<sup>i</sup> y C.G. Wermuth<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada. Universidad de Navarra.  
Apdo. 177. 31080 Pamplona, España

<sup>b</sup>Chorghade Enterprises. 14 Carlson Circle, Natick, MA 01760-4205.U.S.A.

<sup>c</sup>Ctr. for Drug Design & Development. Univ. Toledo. College of Pharmacy.  
2801 W. Bancroft Street. Toledo. OH, 43606-3390. U.S.

<sup>d</sup>University College London. Department of Chemistry. Christopher Ingold Laboratories.  
20, Gordon Street. London. WC1H 0AJ. UK.

<sup>e</sup>Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd., 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-8234, Japan  
<sup>f</sup>Astra Hässle AB. S-431 83.Mölndal. Sweden.

<sup>g</sup>Route 4. Box 24. Hempstead. TX, 77445. U.S.A.

<sup>h</sup>Department of Medicinal Chemistry. University of Michigan. College of Pharmacy.  
428, Church Street. Ann Arbor. MI, 48109-1065. U.S.A.

<sup>i</sup>Parke-Davis Pharmaceutical Research. 2800 Plymouth Road. Ann Arbor. MI 48105. U.S.A.

<sup>j</sup>Université Louis Pasteur Strasbourg. Faculté de Pharmacie.  
74, Route du Rhin. BP 24. F-67401. Illkirch Cedex. France.

## Resumen:

*Se presenta un documento de opinión elaborado por la sección de Medicinal Chemistry de IUPAC, que cuenta además con el acuerdo de un buen número de científicos, algunos de los cuales figuran al final del trabajo.*

*Se plantea el papel que puede tener el descubrimiento de medicamentos en el desarrollo de las sociedades y mantenimiento de la biodiversidad en base a los trabajos en productos naturales.*

*Se plantean recomendaciones de aplicación en los países que están en la búsqueda de su desarrollo científico y tecnológico en el medicamento.*

*Es intención de esta sección de la Medicinal Chemistry de la IUPAC aumentar su difusión internacional, por lo que agradecen la colaboración de las sociedades científicas de los diferentes países.*

Si algo caracteriza al tiempo en que vivimos, es la globalización en las actividades del hombre. Con tendencia universal, puede afirmarse que no hay límites en la difusión de la cultura, de la ciencia y de las ideas. Las fronteras que antes marcaban territorios que ellas separaban, hoy sólo tienen un

sentido principalmente funcional, para la organización de los pueblos.

La circunstancia anterior, fuerza a considerar que las sociedades que integran nuestro planeta no se encuentran en idéntico grado de desarrollo. El gran reto que debe afrontarse son las diferencias en el desarrollo y la necesidad de compartir los mismos espa-

cios, en términos de paz, justicia y libertad.

Si algún producto preparado por el hombre puede recibir el trato de universal, ése es el medicamento. Cualquier bien que ayude a recuperar la salud perdida o a prevenir la enfermedad debe tener una consideración global y además, de forma si-



De pié /de izquierda a derecha): M. Chorghade; P. Erhardt; J. Topliss; A. Monge; T. Perun; R. Ganellin; B.K. Trivedi; Sentados: C. Wermuth; N. Koga

multánea en todos los países con independencia del continente en que se encuentren y del grado de desarrollo de los pueblos, sin más límite que los meramente estratégicos, ligados a la preparación, distribución...

En el mundo de los medicamentos aparecen circunstancias que merecen un especial estudio. Hay unos países que son los que descubren y otros, simples consumidores; hay países en los que la legislación sobre propiedad está muy desarrollada, y otros que no tienen esa legislación; hay países que poseen sobreabundancia en recursos naturales y biodiversidad y no están desarrollados, a la vez que otros tienen potencial para la explotación científica y tecnológica de estos recursos; hay países con una biodiversidad grande, que puede ser aprovechada en el descubrimiento de medicamentos, entre otras cosas, pero que no encuentran la forma de hacer esto compatible con el desarrollo.

En todo este amplio panorama, el mundo de la química tiene mucho que decir, al fin y al cabo, los medicamentos, herbicidas, fungicidas, ... son productos químicos que, en muchos casos, se preparan mediante reacciones químicas. La actividad de las plantas es consecuencia de los compuestos químicos que poseen y en ellas se encuentran compuestos de estructuras, en ocasiones, ni soñadas por el hombre. Perder biodiversidad, es perder, al menos una información de potencial interés.

Este trabajo es continuación de una línea iniciada hace algún tiempo por el grupo de Medicinal Chemistry de IUPAC<sup>1,2,3</sup>. El objetivo que ahora se propone es presentar y aportar ideas en la transferencia de ciencia y tecnología entre sociedades desarrolladas y otras que se encuentran en vías de desarrollo en el área del descubrimiento de nuevos medicamentos.

***En el mundo de los medicamentos aparecen circunstancias que merecen un especial estudio. Hay unos países que son los que descubren y otros, simples consumidores; hay países en los que la legislación sobre propiedad está muy desarrollada, y otros que no tienen esa legislación;***

Con independencia de cualquier otra circunstancia de orden administrativo, político,... se trata de reunir a empresas y centros con alto nivel de desarrollo con otros que no lo tienen, para realizar tareas conjuntas dentro del campo amplio de la química con un objetivo claro, el compuesto biológicamente activo.

Es sobre esta primera afirmación sobre la que se plantean diferentes posibilidades. Una de las más utilizadas es la de sacar muestras de material de países no desarrollados que disponen de biodiversidad, para estudiarlos, fuera, en las sociedades desarrolladas. Otra, la de aportar tecnología a los países que poseen la biodiversidad para que el desarrollo se realice en éstos. En este último caso, se hace *una propuesta que implica inversión en el modelo tradicional*. Se trata de hacer una máxima investigación química que sea posible en el país de origen de muestras, con el fin de contribuir mejor a su desarrollo. Siempre será posible encontrar puntos de encuentro que permitan aumentar la capacidad competitiva, la metodología y las infraestructuras.

Se trata de determinar cuáles son las aportaciones que pueden hacer los países en vías de desarrollo, ricos en biodiversidad, por lo que respecta a la investigación de estructuras químicas con actividad biológica.

- Por lo que respecta a fortalezas:
  - Material biológico, vegetal o animal, con actividad de interés demostrado o potencial. Conocimientos tradicionales de actividades biológicas, unidos a plantas o animales.
- Por lo que respecta a debilidades:

- Dificultades para realizar investigación científica por carencias.
- Puntos esencialmente relevantes:
  - Conservación de la biodiversidad.
  - Propiedad.
  - Desarrollo de centros de investigación.

## QUÍMICA FARMACÉUTICA Y BIODIVERSIDAD

Quizás sea necesario comentar en este momento que cuando se habla de biodiversidad, se está hablando de un bien que nunca ha sido evaluado, a diferencia de lo que sucede con otros recursos, como los minerales, forestales,... de los que todos los países tienen al menos una orientación. Como, por otro lado, es una palabra de moda internacionalmente, los poderes públicos están muy interesados. Es necesario nuevamente realizar una inversión de los supuestos tradicionales. *La Química Farmacéutica en particular y, las actividades que conducen al descubrimiento del medicamento, en general, no destruyen la biodiversidad; pueden ser grandes aliadas.*

Cuando se estudian las causas por las que se pierde la biodiversidad, puede pensarse en la construcción de grandes obras públicas, incendios,... nada relacionado con la investigación de medicamentos.

Sin embargo, la Química Farmacéutica reconoce el equilibrio entre la vida y su entorno. Plantas y microfauna, por ejemplo, precisan casi siempre de una interrelación que se perderá, si no se

transplanta en su totalidad, lo que entre otras cosas es imposible, y esto lo saben los investigadores del medicamento y se interesan en conservarlo.

De otra parte, en los países en vías de desarrollo, que aún disponen de áreas de gran diversidad y cuyas economías están basadas en la explotación de recursos agrícolas y ganaderos, principalmente orientados a la producción de cultivos de renta, existe una gran presión sobre los espacios naturales y en consecuencia sobre el potencial de la flora, muchas veces no evaluado.



Se trata de realizar un análisis y evaluación de recursos con sus posibilidades, a la vez que se desarrollan los métodos de gestión adecuados y adaptados a los tiempos en los que ciencia y

tecnología tienen una presencia importante.

La diversidad biológica lo es también en costumbres y culturas. *La Química Farmacéutica reconoce la interacción entre comunidades indígenas y cultura y contribuirá a su conservación porque encuentra en esta relación bases para el descubrimiento.*

Especialmente importante es la relación entre biodiversidad y oportunidad. Si bien se deben considerar animales y plantas en el descubrimiento de medicamentos, no son ellos las únicas fuentes y tampoco hay opiniones coincidentes sobre su relativa importancia. *Biodiversidad y Química Farmacéutica, deben encontrar las vías de encuentro. Los beneficios pueden plantearse en el terreno educativo en la investigación científica y en la innovación.*

*La colaboración entre Química Farmacéutica y Biodiversidad, debe plantearse en términos de alianzas de formación y de transferencia tecnológica, mejor que simplemente en términos económicos.*

Algunos ejemplos pueden ser ilustrativos. La Uña de Gato, *Uncaria tomentosa*, es una liana que desde hace tiempo está siendo utilizada por las comunidades indígenas de América del Sur. Los países en los que crecía

la planta estaban celosos de sacar extractos hacia el exterior para realizar trabajos propios de la Química Farmacéutica en la búsqueda de los compuestos activos, pensando en

que no se obtendrían beneficios de una información tradicional, que se ponía a disposición de todo el mundo. En la actualidad, la planta se

***Cuando se estudian las causas por las que se pierde la biodiversidad, puede pensarse en la construcción de grandes obras públicas, incendios,... nada relacionado con la investigación de medicamentos.***

## ***Un ejemplo en el tema de la propiedad puede ser clarificador. Cuando una marca comercial diseña un logo y lo registra, nadie puede copiarlo sin incurrir en delito***

ofrece por Internet en cualquier cantidad, en cualquier parte del mundo por empresas suramericanas. La consecuencia es que se ha perdido la oportunidad para el desarrollo tecnológico de los países que tenían la planta. En el plano positivo, la domesticación de plantas como el *Catharantus roseus*, de gran interés en la producción de alcaloides anticancerosos como vincristina, puede ser una forma de conservación de biodiversidad, de entrenamiento en técnicas agrícolas de interés económico, y de creación de industria química local.

Fitofármacos de automedicación o prescripción facultativa, plantas con propiedades nutricéuticas en la medicina preventiva, plantas con actividad insecticida, ... forman parte de la biodiversidad de muchos países en áreas en vías de desarrollo. La explotación de este material biológico se debe realizar en base a parámetros científicos que garantizarán la biodiversidad.

### **QUÍMICA FARMACÉUTICA Y PROPIEDAD EN LOS RECURSOS NATURALES**

Reconociendo el derecho soberano que cada país tiene sobre sus recursos<sup>3</sup>, es el momento de plantear una reflexión legal sobre el tema que corresponde a abogados y no a científicos. El objetivo de este trabajo es precisamente ayudar a buscar puntos de encuentro desde la Química Farmacéutica.

La primera cuestión a plantear es la aparición de circunstancias nuevas<sup>5</sup> que hacen que *el sistema tradicional de patentes, que es imprescindible para el comercio y la difusión de la ciencia, deba tomar en consideración situaciones emergentes.*

Un ejemplo en el tema de la propiedad puede ser clarificador. Cuando una marca comercial diseña un logo y lo registra, nadie puede copiarlo sin incurrir en delito<sup>6</sup>. Cuando un pueblo indígena diseña un tejido puede ser copiado por todo el mundo por no estar protegido, pero cuando una marca de un país desarrollado copia y registra modificaciones en base a los diseños de un pueblo indígena, nadie, ni los primeros artistas pueden legalmente copiarlos. Podría decirse que es responsabilidad de la comunidad el registro, pero es evidente que no lo pueden hacer, porque no saben, ni tienen los medios correspondientes. Lo mismo podría plantearse a una preparación galénica de una planta con actividad biológica, utilizada por las culturas tradicionales.

Es necesario apelar a un principio que preside las relaciones humanas, *la equidad, en el sentido de dar oportunidad de proteger por igual, hallazgos encontrados por sociedades desarrolladas y por otras que no lo están.*

Se entiende que este principio de equidad, preside la actuación de los químicos de países desarrollados, implicados en el descubrimiento de medicamentos de origen natural en su relación con los de otras sociedades menos desarrolladas.

A nadie se le oculta que el problema de establecer la propiedad no es sencillo. Así, es necesario empezar por definir el inventor<sup>7</sup>. En el descubrimiento de medicamentos, en las formas tradicionales de Química Farmacéutica, el equipo de inventores está bien definido, y puede ir desde el investigador individual al equipo. En las plantas con aplicación terapéutica, presentadas por comunidades indígenas, la cuestión es mucho más complicada y se debe hablar más bien de cadena de inven-

tores, con lo que se plantea el problema de la selección de los beneficiarios y de la distribución de los beneficios obtenidos. Asunto que no es de menor importancia es el que se relaciona con el carácter sagrado de las cosas, en determinadas culturas, que impiden cualquier cuestión relativa a la mercantilización de la naturaleza.

Otra cuestión a plantear, es la naturaleza de lo que se reivindica como descubrimiento. Así, la utilización tradicional de una planta para una determinada patología, al ser de dominio público, no puede plantearse.

Consecuencia de lo anterior, se puede establecer que *la protección del conocimiento, en el contexto de las plantas con actividad biológica, no va a ser fácil vía patente, y es necesario buscar otras aproximaciones. Desde el planteamiento de la equidad, las soluciones pueden encontrarse en la transferencia de conocimientos.*

Puede ser el momento de establecer que *la solución de la ecuación plantas - patentes puede llevar a un callejón sin salida precisamente a los países de menor desarrollo, y que de esta forma pueden incluso perder las posibilidades de utilización de su biodiversidad.*

La remuneración por los conocimientos tradicionales debe plantearse en razón de que las plantas con actividad biológica son algo más que hierbas, arbustos o árboles. Responden a un material vivo que ha sido necesario proteger y conservar, en ocasiones durante siglos, validando su utilización. Este esfuerzo debe compensarse. La transferencia de conocimientos se debe establecer mediante contrato, donde se ponen de manifiesto las regalías (royalties), que se podrán obtener en el desarrollo del trabajo. El contrato puede

incluir capacitación de personas, adquisición de equipos y de tecnologías. También el pago por muestras.

Las compañías subsidiarias pueden tener una intervención más importante en la transferencia de investigación y de tecnología.

El tema de la biodiversidad tiene especial interés en los países con economías emergentes, hasta el punto de que en ocasiones a este sector de la producción se le ha llamado el oro verde. Por esta razón, en ocasiones, los gobiernos toman posiciones y las relaciones tienen otro ritmo.

La vía del contrario permite retribuir por dedicación al que proporciona la planta, al que hace los extractos, al que realiza las pruebas biológicas, ... de forma que cada uno defiende sus propios intereses. El país obtiene sus beneficios por los impuestos correspondientes a las actividades, y, lo que es más importante, por el desarrollo científico y tecnológico de su sociedad.

En todo caso, es importante considerar que en Química Farmacéutica, el número de plantas que actualmente se utilizan como tales en terapéutica es muy limitado. La realidad es que el fraccionamiento bio-dirigido de plantas permite encontrar compuestos, que modulados adecuadamente llevarán a moléculas más activas y menos tóxicas. Como consecuencia ante esta situación, la patente de la planta queda sin ningún interés.

### Las anteriores consideraciones llevan a plantear las siguientes propuestas:

- El trabajo de Química Farmacéutica sobre organismos vivos, conducente al descubrimiento de medicamentos, puede ser un factor importante en el mantenimiento de la biodiversidad.
- La relación entre sociedades poseedoras de biodiversidad importante, normalmente países en busca de su desarrollo, y aquellos desarrollados, dentro del área de descubrimiento de medicamentos y en general de compuestos activos, debe realizarse en base a principios de equidad. Debe regularse mediante contratos de colaboración que contemplen el desarrollo en la investigación científica, fundamentalmente química, de forma que los aspectos económicos directos se sitúen en un segundo plano de interés, y que sólo sean una consecuencia legítima<sup>8,9</sup>.
- Finalmente la humanidad entera se beneficia de los progresos asociados al descubrimiento de nuevos fármacos, por lo que la conservación de los espacios de gran biodiversidad de donde emergen las estructuras deben ser conservados y evaluados con la colaboración

de todos. Una manera efectiva podría consistir en la inversión de las empresas farmacéuticas en preservar tierra de esas características (de alta biodiversidad o con ambientes frágiles y donde prosperan especies prometedoras) y en colaboración con los recursos científicos locales buscar su desarrollo y sustentabilidad en un marco de equidad.

### Recomendaciones Específicas

- Fortalecer las relaciones internacionales en los proyectos de investigación, incluyendo países en diferentes grados de desarrollo.
- Fortalecer las relaciones Universidad-Empresa.
- Fortalecer las relaciones con las autoridades que gestionan la investigación en los diferentes países.
- Considerar la innovación como un complemento fundamental de la investigación y el desarrollo.

### Reconocimientos:

Han colaborado en este trabajo

- Alcudia González, Felipe. Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla, SPAIN (Red Iberoamericana de Investigación, Diseño y Desarrollo de Medicamentos \* RIIDMED\* - CYTED)
- Aldana, Ignacio. Dpto. Química Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. C/ Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona. SPAIN
- Benaim, Marisela. Laboratorios GIEMPI. C/ Bolívar. Urb. La Trinidad - Edif. Klinos .Apdo. Postal



87085. Caracas 1081. VENEZUELA (RIIDDMED - CYTED).
- Cerecetto, Hugo. Facultad de Química y Ciencias. Universidad de la República. Montevideo. URUGUAY. (RIIDDMED - CYTED).
  - Compagnone, Reinaldo S. Escuela de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Apdo. 47102. Caracas. VENEZUELA. (RIIDDMED - CYTED).
  - Chiriboga P, Ximena. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias químicas. Departamento de Fitoquímica y Productos Naturales. Salazar Gómez No N32 - 01 y Martínez Mera. Quito. ECUADOR. (RIIDDMED - CYTED).
  - Domínguez, José N. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia. Apdo. 40109. Nva. Granada. Caracas. VENEZUELA. (RIIDDMED - CYTED).
  - Farré, Antonio J. Lab. Dr. Esteve. M.D.D. Montserrat 221. 08041 Barcelona. SPAIN. (RIIDDMED - CYTED).
  - Fernández Braña, Miguel. Universidad San Pablo Ceu. Facultad de Ciencias Experimentales. Urb. Montepríncipe. Ctra. Boadilla del Monte, 5,300. 28668 Madrid. SPAIN. (RIIDDMED - CYTED).
  - Ferrándiz García, Francisco. Vocal Asesor de Rel. Internacionales. OCYT. C/ José Abascal, 4. 28003 Madrid. SPAIN
  - Ferro, Esteban. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Asunción. Fac. de Ciencias Químicas. Dirección de Investigación. Departamento de Fitoquímica. Campus Universitario. San Lorenzo. PARAGUAY.
  - Fischer, Janos. Richter Co., Ltd. P.O. Box 27. H- 1475 Budapest, 10. HUNGARY
  - Gattuso, Martha. Universidad Nacional de Rosario. Fac. Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Biología Vegetal. Suipacha, 531. 2000 Rosario, ARGENTINA
  - Gattuso, Susana. Universidad Nacional de Rosario. Fac. Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Biología Vegetal. Suipacha, 531. 2000 Rosario, ARGENTINA
  - Guccione Salvatore. University of Catania (Italy), Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, viale A. Doria 6, Ed. 12 Città Universitaria, I-95125 Catania. ITALY
  - Huenchuñir Gómez, Patricio. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. San Carlos de Apoquindo 2200. 6782468. Las Condes. Santiago. CHILE. (RIIDDMED - CYTED).
  - Kobayashi, Toshi. PhRMA-Japan. SB Building. 6 Sanbancho. Chiyodaku. Tokyo. 102-0075. JAPAN
  - Martín, Yolanda. Dpto. Química. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón. 28670 Madrid. SPAIN. (RIIDDMED - CYTED).
  - Ochoa de Ocariz, Carmen. Instituto de Química Médica. Juan de la Cierva, 3. 28006-Madrid. SPAIN. (RIIDDMED - CYTED).
  - Sener, Bilge. Director. Department of Pharmacognosy. Faculty of Pharmacy. Gazi University. P.K. 143. 06572 Mattope. Ankara. TURKEY.
  - Vega Noverola, Salvador. Instituto de Química Médica. Juan de la Cierva, 3. 28006-Madrid. SPAIN. (RIIDDMED - CYTED).
  - Zacchino, Susana. Universidad Nacional de Rosario. Fac. Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Farmacognosia. Suipacha, 531. 2000 Rosario, ARGENTINA. (RIIDDMED - CYTED). **AQ**

## REFERENCIAS

1. Andrews, P.R., R. Borris, E Dagne, M. Gupta, L.A. Mistcher, A. Monge, N.J. de Souza & J.G. Topliss. (1997) "Preservation and utilization of Natural Biodiversity in context of search for economically valuable medicinal biota", Chem. Int. Vol. 19: 77. (Summary of Technical Report).
  2. Andrews, P.R., R. Borris, E Dagne, M. Gupta, L.A. Mistcher, A. Monge, N.J. de Souza & J.G. Topliss. (1997) "General features of contracts for natural products collaborations.", Chem. Int. Vol. 19: 77. (Summary of Technical Report)
  3. Monge, A., R. Ganellin, J. Ide, N. Koga, L. Mitscher, C. Muller, T.J. Perun, J.G. Topliss & C.G. Wermuth (1999). "Research and Training in Medicinal Chemistry in South and Central American and Sub-saharian Africa". Chem. Int. Vol. 21: 65-69.
  4. The Phuket Declaration. (1998) Chem. Int., Vol.20: 139.
  5. Borman, S (1999) "African AIDS tragedy: Patent rights versus human rights", C&EN. Vol. 77: 49
  6. Quéan, P. (1999) "¿De quién fue la idea?" Fuentes (UNESCO) 117: 4-5.
  7. R. Pidgeon, R. (1999) "Patenting-pitfalls and prizes", *Chemistry in Britain*, Vol. 35: 25-28.
  8. Nettleton, Jr. D.E. (1995) "Bioprospecting, Compensation and Biopreservation", (DN&P). *Drugs, News and Perspectives*, Vol. 8, nº 4: 250-56.
  9. Rodríguez, C.M. (1996) "Legal Issues: Contracts, Intellectual property rights and other property rights", pp. 183-190, in "Biodiversity, Biotechnology and Sustainable Development, in Health and Agriculture: Emerging Connections". Edt.: Organización Panamericana de la Salud, (OPS) Director de la publicación: George A.O. Alleyne; Washington 1996.
- Nota: En este trabajo "Química Farmacéutica" se utiliza como sinónimo de "Medicinal Chemistry".