

Nilo Castañedo  
Cancio  
Zenaida Rodríguez  
Negrín

*Centro de Bioactivos  
Químicos.  
Principales impactos  
científicos, económicos  
y sociales*

## INTRODUCCIÓN

**E**

l Centro de Bioactivos Químicos de la Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas (UCLV) fue creado a partir de resultados científicos notables de un colectivo universitario empeñado en hacer realidad las palabras de Fidel pronunciadas en enero de 1960: «El futuro de nuestra patria tiene que ser necesariamente un futuro de hombres de ciencia, tiene que ser un futuro de hombres de pensamiento»<sup>1</sup>. Este centro, además de mantener su vínculo directo con la docencia universitaria de pre y posgrado, es uno de los pocos que ha logrado completar el ciclo de Investigación-Desarrollo-Producción-Calidad y Comercialización de productos derivados de su propia investigación científica, con el mérito adicional de haberlo logrado en el interior del país. Aun así, sus importantes resultados aplicados a la práctica social han sorteado un camino largo y lleno de tropiezos que exigió un cambio en la forma de pensar de los actores, llevar a cabo integraciones táctico-estratégicas y una gran dedicación de un cuantioso colectivo de profesores, investigadores, técnicos, personal obrero, administrativo y de servicio.

<sup>1</sup>Discurso pronunciado por el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz en el Acto Celebrado por la Sociedad Espeleológica de Cuba, en la Academia de Ciencias, el 15 de enero de 1960.

Teniendo en cuenta que la experiencia de poder cerrar el ciclo del desarrollo de medicamentos dentro de una universidad en el interior del país es algo *sui generis*, y que los problemas y circunstancias que se han presentado en el decursar de más de cuarenta años han sido diferentes en cada período, se enmarca el proceso que ha conducido al actual Centro de Bioactivos Químicos en cuatro etapas:

1. Final de la década del sesenta hasta abril de 1981
2. Abril de 1981 hasta diciembre de 1990
3. 1991 hasta finales de 2009
4. Inicios del 2010 hasta la actualidad

## DESARROLLO

**La primera etapa** tuvo su signo distintivo en la obtención y caracterización de nuevos compuestos orgánicos en colaboración con universidades de la ex República Democrática Alemana y la ex Unión Soviética. En ese período era de especial interés sintetizar moléculas que respondieran a objetivos científico-docentes dentro del campo de trabajo de la disciplina Química Orgánica para que la docencia tuviera mayor calidad. Para justificar en aquel momento una cierta importancia social se agregaba en los títulos de los trabajos la frase *potencialmente bioactivos*, lo cual los hacía más atractivos.

Solo a finales de ese período, quedó claro para todos que había que convertir ese adjetivo en resultados corroborados experimentalmente. De tal manera, obligados por la necesidad, comenzaron a darse los primeros pasos de integración con especialistas de otras disciplinas dentro de la UCLV. Se formaron también durante este período los primeros doctores en el campo de la Química Orgánica en el extranjero.

**La segunda etapa** se enmarca a partir de la creación del Grupo Multidisciplinario de Aplicación de Bioactivos Furánicos (GABIFU) en abril de 1981, en la que se vincularon veinte profesores y siete técnicos de las facultades de Ciencias, Ciencias Agrícolas y Ciencia Animal de la UCLV. Esto posibilitó comprobaciones experimentales en la esfera veterinaria, la sanidad vegetal y, adicionalmente, aunque se saliera del marco de la esfera biológica, también el uso de los residuales como inhibidores de la corrosión.

A medida que fue pasando el tiempo, la práctica cotidiana mostró que se requerían otros muchos trabajos que permitieran obtener un medicamento o un plaguicida. Se asumió entonces la necesidad imperiosa de abordar los complejos trabajos toxicológicos, los escabrosos problemas de la formulación, el desarrollo de nuevas técnicas analíticas, entre otros muchos temas. Al advertir que solo con el potencial de la UCLV no se podían abarcar todos los estudios necesarios se decidió incluir a profesionales de otras prestigiosas instituciones del país.

De ahí surgió la vinculación estrecha con profesionales de los Institutos de Ciencias Médicas de Villa Clara y Santiago de Cuba, la Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, la Dirección Provincial del IMV en Villa Clara y el IMV Nacional, la Universidad de Oriente, el ICIDCA, el INIFAT, el CNIC, el CIQ, el Laboratorio de Sanidad Vegetal de Villa Clara, los Institutos Pedagógicos de Camagüey, La Habana y Manzanillo, la Dirección Nacional de Inseminación Artificial y los Establecimientos Provinciales de Inseminación Artificial de Villa Clara y Sancti Spíritus.

Algo decisivo para el grupo fue el discurso central por el día de la Ciencia pronunciado por nuestro Comandante en Jefe en 1990 donde se refirió a los grupos de investigación que de forma anónima trabajaban en las universidades. A partir de esa fecha se le dio un vuelco al trabajo que pasó de la realización de investigaciones a nivel de laboratorio al desarrollo de varias extensiones en el tratamiento de enfermedades en diferentes especies de animales en la esfera veterinaria. En estos años se obtuvieron alrededor de 800 nuevos compuestos y se concedieron 80 patentes de procedimiento en las ex República Democrática Alemana (RDA) y República Federal de Alemania (RFA) de conjunto con profesores de la Universidad de Rostock, con los que se ha mantenido una fuerte colaboración durante más de 35 años.

Sin embargo, la concepción de estas patentes en ese momento era académica y se solicitaban a las oficinas de patentes por profesores de las dos universidades, por lo que era imposible desarrollarlas a ciclo completo solo con fuerzas propias. Esta fue la causa principal por la que ninguna de ellas se logró introducir en la práctica social y hubo que abandonarlas.

En dicha etapa las investigaciones se comenzaban por iniciativa propia, sin solicitud alguna de los usuarios y sin la realización de estudios previos de mercado, análisis de tendencias de patentes ni valoraciones técnico-económicas, lo que ocasionó que algunas investigaciones fueran desechadas después de su terminación por obtener productos de inferior calidad o más costosos que los existentes en el mercado nacional o internacional.

**La tercera etapa** se inicia con la celebración de una reunión de trabajo con el Comandante en Jefe, otros dirigentes del país y los siete miembros de la dirección del GABIFU el 4 de diciembre de 1990 gracias a las gestiones realizadas por los doctores Gustavo Sierra y Concepción Campa, máximos directivos del Instituto Finlay en aquel momento. En dicha reunión se explicaron los resultados *in vitro* e *in vivo* alcanzados hasta el momento, así como las potencialidades que esto podría brindar desde el punto de vista económico y social a nuestro país. Como resultado se aprobó por Fidel la creación del Centro de Bioactivos Químicos, que abordaría a ciclo completo el desarrollo de los nuevos productos para su introducción como medicamentos y plaguicidas en lo que él denominó *el Polo 21 de la Industria Farmacéutica Cubana*.

Al principio de ese período hubo que centrar los esfuerzos en múltiples vertientes de trabajo diferentes, entre ellas la concepción y montaje de la planta de producción, el adiestramiento del personal que la operaría y en su posterior validación. Transcurridos diecisiete días de celebrada la reunión, comenzó el movimiento de tierras y un arduo trabajo de cooperación industrial de todos los factores de la provincia con la asistencia del Grupo de Apoyo del Comandante en Jefe.

De tal manera, se inició el primero de marzo de 1991 un ensayo clínico en humanos con una crema desarrollada por el CIDEM para el tratamiento de enfermedades bacterianas y fungosas en piel y uñas, que no concluyó exitosamente con el registro sanitario por no cumplir con los requisitos establecidos para la estabilidad de la crema y por no haberse podido demostrar la plena seguridad toxicológica del medicamento, así como por algunos aspectos metodológicos. No obstante, estos resultados fueron muy importantes para la obtención posterior de valiosas informaciones.

Años más tarde, la Oficina Regulatoria planteó que no se descartaba la posibilidad de que existieran efectos carcinogénicos con el uso del producto, por lo que este no podría registrarse y se detendría la realización de ensayos clínicos hasta tanto no se esclareciera esta importante y compleja problemática. Tales dudas afectaron inobjetablemente la credibilidad del producto y la prioridad que se le había otorgado a este y al centro por parte de la Dirección del País.

Sin embargo, lejos de amilanarse, los integrantes del colectivo redoblaron los esfuerzos en la realización de estudios toxicológicos y en especial los genotoxicológicos. Se realizaron doce estudios en los Estados Unidos de América, España y Cuba y se solicitaron avales a expertos internacionales como el Presidente de la Sociedad Española de Mutagénesis. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes que habían sido tratados más de quince años atrás en el primer ensayo clínico con la crema de G-1, lo cual representa algo equivalente a un estudio carcinogénico *in vivo* en humanos. Pudo demostrarse en ambos tipos de estudios que el producto posee una adecuada seguridad genotóxica y carcinogénica.

Un gran reto e importante oportunidad en esa etapa representó, además, la creación de una empresa mixta con un grupo inversionista canadiense, junto a otros cuatro centros del Polo del Oeste, sobre la base de una licencia exclusiva de la patente líder del centro para Norteamérica, Europa, Japón y los denominados «nueve tigres asiáticos», territorios en los que nunca se hubiera podido incursionar solo con fuerzas propias. Esta asociación permitió la conducción de importantes estudios químico-farmacéuticos y preclínicos en Canadá y los Estados Unidos de América; la replicación de resultados obtenidos previamente en laboratorios acreditados internacionalmente; la publicación de los resultados del G-1 en revistas de alto impacto; la obtención de experiencias en negociaciones, aspectos regulatorios y patentes y el acceso a no menos de un millón de dólares canadienses, invertidos en la materialización de las acciones mencionadas con anterioridad.

En estos primeros años jugó un rol significativo el aporte de los estudiantes y en especial los trabajos de diploma, realizándose entre 1991 y 1992 un total de noventa y cinco tesis.

Concluido el primer quinquenio de funcionamiento del centro este aporte alcanzó la cifra de 186.

Es bueno señalar, además, que todo este arduo trabajo se llevó a cabo sin abandonar las responsabilidades docentes de los integrantes del centro. Durante el año 1993, por ejemplo, con un reducido número de quince docentes se impartieron un total de veinte asignaturas de pregrado, nueve de posgrado y cinco entrenamientos, lo que se ha mantenido de forma similar durante todos los años posteriores.

En 1995 se logró satisfactoriamente el otorgamiento de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas para la fabricación del G-1 por parte del CECMED. A su vez, se aceleró el resultado de aplicación biológica más avanzado hasta ese momento, que era el uso de un ungüento desarrollado por LABIOFAM para oftalmias infecciosas en nueve especies de animales y que culminó con el registro sanitario veterinario en el año 1993. Este registro fue el primero de un nuevo medicamento en la esfera veterinaria otorgado desde el triunfo de la Revolución. También se llevaron a cabo un alto número de estudios en mayor escala que contaron con gran apoyo por parte del Ministerio de la Agricultura y del Instituto de Medicina Veterinaria.

Asimismo, durante esos años se retomó con fuerza el tema de la propiedad intelectual como herramienta comercial, comenzándose a proteger los resultados de las acciones antimicrobianas y el procedimiento de obtención del G-1. Se solicitaron y concedieron cuatro objetos de invención, que dieron lugar a setenta patente-países. La patente líder mereció posteriormente la Medalla de Oro de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), tercera obtenida por una institución cubana hasta ese momento, así como un premio y una mención de la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial. Esto dio respuesta a una de las indicaciones del Comandante en Jefe en la reunión del 4 de diciembre de 1990 sobre la estricta protección de los resultados obtenidos.

En el año 1999 se logró registrar el *Vitrofural*, esterilizante químico para la producción de vitroplantas, mediante la integración de la Dirección Provincial de Sanidad Vegetal de Villa Clara, el Instituto de Biotecnología de las Plantas y el CBQ. Este producto fue contratado por el MINAGRI al día siguiente

de su registro para ser utilizado por la Empresa Nacional de Semillas. En los años subsiguientes se logró la generalización en todas las biofábricas del país y se iniciaron exportaciones hacia varios territorios. Este resultado obtuvo premio relevante en el Fórum Nacional de Ciencia y Técnica y el Premio Anual a la Innovación Tecnológica del CITMA.

Desde el año 2000, todas las biofábricas del país sustituyeron sus antiguos autoclaves por el *Vitrofurul* y trabajan exclusivamente con él dentro del medio de cultivo para evitar la contaminación con bacterias y hongos. Se hace de esta forma un gran aporte económico-social a la alimentación de la población. Además de dicha sustitución, se mejoran también las condiciones de trabajo del personal, entre otros beneficios.

Al comenzar al siglo XXI se hizo especial énfasis en los estudios asistidos por computadora en el desarrollo de nuevos medicamentos en lo que se denomina internacionalmente *diseño racional de fármacos* con vistas a abordar la búsqueda de nuevas entidades moleculares utilizando ambas vías, la tradicional de prueba-error utilizada hasta ese momento y también esta novedosa herramienta de forma integrada con la Facultad de Química Farmacia de la UCLV.

En este campo se han formado doce doctores; se han logrado publicar 289 artículos en revistas de corriente principal de alto impacto, quince de ellos fueron seleccionados dentro de los más leídos en la revista *Bioorganic Medicinal Chemistry* entre los años 2003-2010. Se han abordado también importantes proyectos internacionales con universidades de España, Bélgica y Portugal.

Especial mención reviste la firma y desarrollo de un convenio marco de integración suscrito por cinco años con el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología del Polo del Oeste, mediante el cual se llevaron a cabo de forma conjunta investigaciones básicas y aplicadas, solicitud de registros y ensayos clínicos, gerencia de patentes y comercialización internacional.

Cierra esta etapa con el primer registro en la esfera humana, en el año 2007: el *Dermofural*, un ungüento dermatológico para el tratamiento de enfermedades fungosas en piel, después de haberse esclarecido de forma exhaustiva la seguridad toxicológica de la molécula. Debe mencionarse que este proceso llevó un arduo trabajo desde 1991 hasta su aprobación y en

el mismo participaron decenas de especialistas de la UCLV y de otras instituciones del país, así como de otros territorios como Estados Unidos de América, Canadá y Europa. La importancia de este paso no es solo por el uso aprobado sino que representa la introducción en la esfera humana de un producto para el tratamiento de varias enfermedades, donde hoy son inexistentes los medicamentos requeridos en las farmacias del país.

El *Dermofural* fue introducido en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en el año 2008 y se han producido varios lotes por la Empresa Farmacéutica «Roberto Escudero» perteneciente a BioCubaFarma. No se ha podido cubrir la demanda nacional debido a la falta de capacidad de las instalaciones existentes para la producción de ungüentos y cremas.

Desde aquella reunión con el Comandante en Jefe un tema debatido fue la acción del G-1 frente a cepas multirresistentes de bacterias y hongos. Hoy esa situación se ha agravado notablemente y se ha convertido en un serio problema mundial. Se prevé que el centro pueda hacer importantes aportes en este campo.

**La cuarta y última etapa** comienza el primero de enero del 2010 cuando entra en vigor la resolución conjunta entre los Ministerios de Economía y Planificación, y de Educación Superior, adoptada en septiembre del 2008, donde el Centro de Bioactivos Químicos se inicia como nueva entidad presupuestada, adscrita a la UCLV y subordinada al Ministerio de Educación Superior. Para ello se aprueba una nueva estructura y plantilla que posteriormente se reajusta a 132 trabajadores y se amplía su misión a la investigación-producción-comercialización de sustancias que presentan actividad biológica, tanto sintética como natural. El Objeto Social, a solicitud del CBQ, queda finalmente como: Prestar servicios académicos de pregrado y posgrado, cursos especializados, inscripción de eventos, consultorías, proyectos, valoraciones, aplicaciones, servicios científicos técnicos y profesionales de transferencia de tecnologías y asistencia técnica, así como comercializar los resultados de la ciencia, la técnica y la innovación, prestar servicios de comedor y cafetería de forma autofinanciada para los trabajadores y colaboradores del Centro.

Esta forma económica y social adoptada por la entidad contribuyó ostensiblemente al desarrollo, ya que pudo dirigir sus recursos a la actividad I + D + i, sin tener que competir con los recursos financieros de otras tareas priorizadas y necesarias dentro de la UCLV, como es la formación del profesional.

Creadas las bases económico-estructurales, se abordó en esos momentos la línea Desarrollo de Productos Naturales y Sintéticos con acción biológica para la esfera humana, veterinaria y agrícola, con la debilidad de haber tenido que abandonar patentes en diferentes países (se abandonan quince patentes/país por caducar algunas y por carencia de financiamiento para su mantenimiento en otras).

Dentro de los resultados del centro que sobresalen y se destacan socialmente se encuentra la Obtención de la *Licencia de Fabricación con Buenas Prácticas Farmacéuticas* renovada en el 2013 y ratificada en el 2015 hasta el 2020. Esto fue resultado de un cambio de estrategia para eliminar las no conformidades señaladas por el CECMED. Se empleó para ello el dinero de la captación y del presupuesto propio, lo cual implicó grandes esfuerzos, pues conllevó a producir para garantizar trazabilidad, así como enfrentar otros retos asociados a la certificación de los grupos electrógenos, arreglo de climas, techos, pisos, en fin, resolver problemas de equipamiento, auxiliados por el correcto empleo de cuentapropistas que jugaron un papel primordial.

Por otra parte, las investigaciones se han diversificado con enfoque de proyecto, llegando a tener aproximadamente diez proyectos anuales, siendo la Red Alfa sobre el Desarrollo de Metodologías Biofarmacéuticas para el desarrollo de las Industrias Farmacéuticas una de las más importantes por el monto de dinero que implicó (1 017 000 euros). Este proyecto permitió poner en condiciones óptimas un laboratorio para el desarrollo de las maestrías y apoyar a la UCLV en el equipamiento del clúster universitario. Se mejoró la infraestructura computacional, manteniéndose esta en plena actividad.

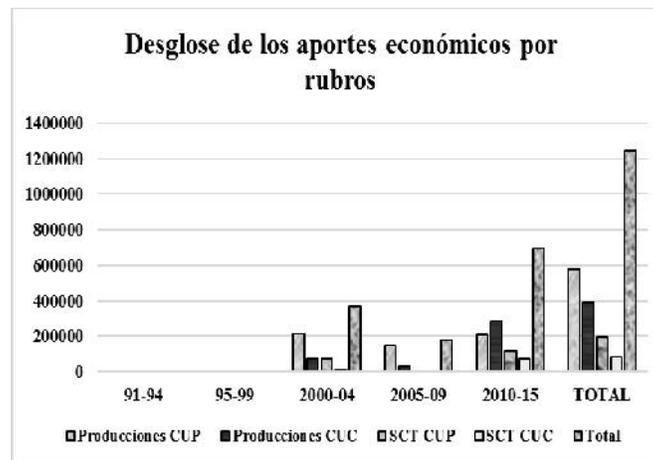
Se introduce en la cartera de productos del CBQ la familia de los Biofuncionales, sobre la base de propóleos, los Actinomicetos, que se comienza por el aislamiento y caracterización de las cepas y productos de origen microbiano. Para ello se entablaron proyectos nacionales e internacionales con

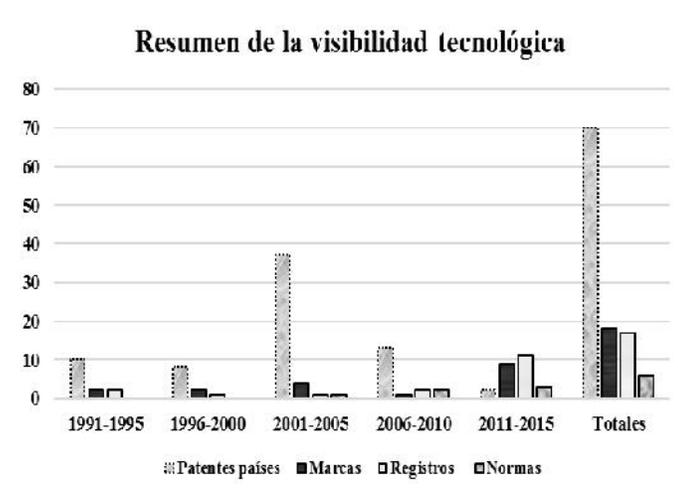
Baja California y Canadá, así como con la integración dentro de la UCLV con centros como el CIDEM, IBP, entre otros, además de hacer remodelaciones capitales de algunas áreas del centro, como la Unidad de Desarrollo Experimental y el Área Biológica.

Asimismo, se registran cuatro nuevos productos en el Instituto de Higiene y Nutrición de los Alimentos y se obtiene la Norma Nacional del *Vitrofur*, que refuerzan la actividad comercial.

A raíz del Congreso del Partido y de sus Lineamientos, donde la Ciencia no se concibe sin el aporte al país y por ello tiene que estar al servicio del bienestar de todos, se introduce en el Centro la realización de los Servicios Científicos Técnicos en un área nunca antes experimentada y poco trabajada en Cuba, como es la Ecotoxicología. También se introduce la Microbiología, sin apartarse de la Analítica que, aunque esporádicamente se había realizado, ahora se aborda con contratos fundamentados de forma sistemática y, finalmente, los estudios de Bioequivalencia de genéricos, que rompe hitos en Cuba. Todos los servicios se realizan con el concepto del valor agregado que implique en formación de profesionales y visibilidad científica.

Todo este trabajo generó el sobrecumplimiento año tras año del plan de exportaciones y un incremento en las ventas de forma sistemática en ambas monedas por producciones y servicios, y el incremento de otras modalidades de la visibilidad tecnológica adicionales a las patentes como son: registros, marcas y normas, unido a este proceso.



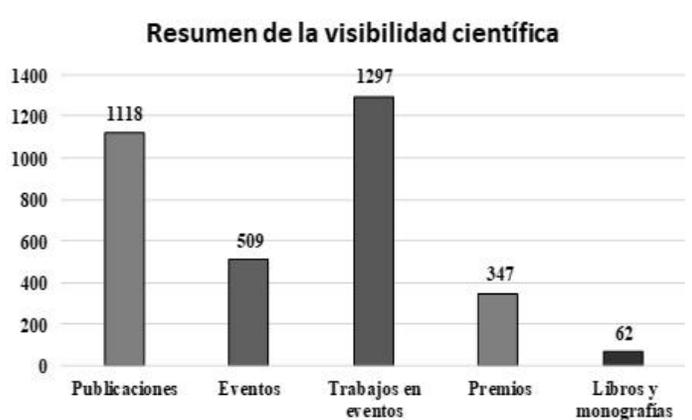


El trabajo sostenido demostrado en las auditorías efectuadas a la contabilidad y los recursos humanos, proporcionó un ambiente de control adecuado y se pudo aplicar el pago por resultados a los trabajadores, que sin ser aún el deseado (es hasta el 30%) por ser un centro que exporta a seis países el *Vitrofurul*, permitió mantener la condición de Vanguardia Nacional desde el 2009 hasta la fecha y recibir otros reconocimientos importantes como la Orden Carlos J. Finlay, la Medalla Jesús Menéndez, Centro Héroes del Moncada y Escudo de Armas de la Ciudad.

En el CBQ existe un Sistema de Gestión de la Calidad integrado con Recursos Humanos, Seguridad y Salud del Trabajo y Medio Ambiente, que como un eje transversal recorre todos los procesos, permitiendo la trazabilidad de los mismos. Esto también ha permitido obtener dos reconocimientos importantes: Innovación Tecnológica y Licencia Ambiental desde el 2011, y el Reconocimiento Ambiental en junio del 2017.

Existe otra arista fortalecida en esta etapa relacionada con la formación del profesional y el posgrado, inaugurando la Unidad Docente e impartándose docencia en siete carreras y dieciocho asignaturas. Por otra parte, se cuenta con una maestría en Desarrollo de Medicamentos, que durante el 2016 fue acreditada.

No por último menos importante, el CBQ ha mantenido una amplia visibilidad científica a lo largo de toda su existencia, tal y como lo muestra el siguiente gráfico:



## CONSIDERACIONES FINALES

El Centro de Bioactivos Químicos surgió por la aprobación directa del Jefe de la Revolución sobre la base de los resultados investigativos acumulados durante años por un grupo de profesores de la UCLV.

Para que el Centro se haya mantenido hasta el presente de forma exitosa y continúe su liderazgo a pesar de los múltiples problemas confrontados, ha sido necesario tener en cuenta varios aspectos claves:

- Mantener en todo momento la confianza en la Dirección de la Revolución y mantener una unidad monolítica entre los trabajadores y su dirección.
- Llevar a cabo las investigaciones a ciclo completo para poder convertir las ideas científicas en aportes concretos, bien sean económicos o sociales.
- Abordar temáticas investigativas de gran importancia del territorio, país y nivel mundial.
- Combinar la investigación básica con la aplicada y estas últimas concebirlas a corto, mediano y largo plazo.

– Proteger adecuadamente los resultados científicos mediante la herramienta de propiedad intelectual que mejor se adapte.

– Garantizar una superación continua de sus integrantes y contribuir a la del territorio y nación.

– Desarrollar los trabajos mediante la colaboración e integración dentro de la Universidad y con otras instituciones de Cuba y el extranjero.

– Desarrollar un trabajo sistemático con los estudiantes para contribuir a su formación y para que estos a su vez contribuyan en la velocidad de desarrollo de las investigaciones.

– Mantenerse vinculados con la docencia de pre y posgrado y haber creado una maestría propia.

– Hacer que la calidad en todas las vertientes del centro sea una obligación cotidiana y no un eslogan.

– Mantener a lo largo del tiempo una amplia visibilidad científica y tecnológica.

– Tener la economía en el centro de su atención garantizando que exista un adecuado ambiente de control.

Finalmente, y no por ello menos importante, es necesario tomar como propias las palabras del Comandante en Jefe, que han sido la consigna del centro a lo largo de toda su historia: «Para que una idea triunfe hay que empezar a pensarla bien, hay que predicarla, hay que defenderla, hay que persuadir a mucha gente y entonces al final la idea triunfa.»<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Discurso pronunciado por Fidel Castro Ruz en la inauguración del campamento de pioneros «Jose Martí», 20 de julio de 1975. Consultado en: <http://www.cuba.cu/gobierno/discursos/1975/esp/f200775e.html>