

Universitat i empresa química: un diàleg necessari entre dos mons complementaris

University and the chemical industry: a necessary dialogue between two complementary worlds

Blanca López,^{1,2} Roser Tolrà,^{1,2} Xavier Ariza,^{1,3,4} Martí Bartra,² Ramon Berenguer,² Jaume Farràs,^{1,3} Jordi Garcia,^{1,3,4}
Joan G. Solsona² i Xavier Velasco²

¹ Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Orgànica

² Esteve Química, SA

³ Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB)

⁴ CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn)

Resum: Un diàleg fluid entre les universitats i altres centres de recerca de Catalunya amb el teixit empresarial és, avui dia, una exigència social ineludible. La transferència de coneixement des dels centres de recerca públics a les nostres empreses ha de servir per millorar la seva competitivitat internacional. Entre les diferents formes de col·laboració, han pres força recentment els doctorats industrials. En aquest article es recullen les característiques bàsiques d'aquests doctorats, així com les experiències del nostre grup de treball i, en concret, el desenvolupament d'una nova síntesi industrial de l'entecavir, un potent fàrmac contra l'hepatitis B.

Paraules clau: Doctorat industrial, empresa química, entecavir, hepatitis B.

Abstract: A fluid dialogue between university (and other research centres) and the Catalan chemical companies emerges as an inescapable social demand. Knowledge transfer from public research centres should improve the international competitiveness of our chemical industry. Among the various forms of collaboration, the industrial doctorates have recently gained relevance. This article covers the basic features of these doctorates, as well as the experience of our research group in this field and specially the development of a new industrial synthesis of entecavir, a potent drug against hepatitis B.

Keywords: Industrial doctorate, chemical industry, entecavir, hepatitis B.

Introducció

Avui dia tothom està d'acord en el fet que la cooperació entre la universitat i el seu entorn empresarial és essencial per al desenvolupament harmònic i sostenible de l'economia. No obstant això, en el nostre país, la universitat i les empreses han viscut molt temps d'esquena i fent-se retrets. D'una banda, el món empresarial, tradicionalment, s'ha queixat del fet que la universitat viu tancada en una mena de torre d'ivori, aïllada del món real, sense tenir en compte les

seves necessitats en la formació dels nous llicenciats (avui, graduats o «màsters») o en la seva activitat diària, mentre que el món acadèmic opinava que les empreses no invertien de forma decidida en innovació i eren reticents a aprofitar plenament els coneixements generats en els laboratoris acadèmics.

Afortunadament, aquest panorama ha anat canviant i, tot i la crisi econòmica, que no ajuda gens, van apareixent noves plataformes de col·laboració entre empresa i universitat. Entre els acadèmics es va imposant la idea que la possibilitat que els centres de recerca en química siguin un ferm aliat de la indústria local donant-li suport i millorant la seva competitivitat és ben real. També saben que les empreses químiques haurien de ser el destí laboral natural de bona part dels estudiants que passen per les seves classes, i cal tenir-ho en compte. En justa correspondència, moltes empreses són conscients que la seva viabilitat va lligada a la innovació i s'adonen del potencial de coneixement i creativitat de la recerca acadèmica que tenen al seu abast, la qual cosa fa atractiva la inversió decidida en la seva transferència. Un dels punts de trobada d'aquests interessos comuns que cal potenciar són els doctorats industrials.

Correspondència:

Blanca López
Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Orgànica
C. de Martí i Franquès, 1-11. 08028 Barcelona
Tel.: +34 657 373 989
A/e: blunch0@hotmail.com

Roser Tolrà
Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Orgànica
C. de Martí i Franquès, 1-11. 08028 Barcelona
Tel.: +34 630 174 201
A/e: rtolra@gmail.com

Un joc en el qual tots guanyen (*win-win game*)

La col·laboració entre la universitat i les empreses químiques presenta les característiques d'una relació en la qual totes les parts (empresa, estudiant i investigador acadèmic) poden sortir guanyant, si juguen bé les seves cartes (el que se sol dir amb l'expressió anglosaxona *win-win game*). Aquesta relació es pot establir a diferents nivells: el més bàsic és el d'un professor universitari que ajuda a resoldre problemes puntuals (o, de vegades, d'altres que ja s'han fet crònics) en els processos productius, en la interpretació de resultats inesperats o en el desenvolupament de nous productes, amb la qual cosa s'estableix una relació de consultoria o d'investigació per encàrrec. En aquest marc, l'empresa aprofita els coneixements tècnics i científics de l'acadèmic, permanentment posats al dia en la seva tasca investigadora, que dona una visió externa i «fresca», però qualificada, del problema plantejat. En general, a l'investigador li resulta interessant i engrescadora aquesta interacció amb el món productiu, i pot aconseguir, d'altra banda, recursos econòmics addicionals per finançar altres projectes menys aplicats. Amb tot, una col·laboració de més profunditat apareix en el marc de projectes compartits a mitjà termini. En general, per arribar a aquesta fase, calen unes col·laboracions prèvies més limitades (el que els joves dirien «passar les primeres pantalles») que generin l'ambient de confiança fonamental per a l'èxit de futurs projectes. En aquest tipus de projecte de més recorregut, l'investigador acadèmic aporta més plenament el seu coneixement, experiència i creativitat per donar un valor competitiu a l'empresa, en forma de propietat intel·lectual o *know-how* productiu. Cal recordar que aquesta transferència constitueix una de les missions de la universitat, com a institució que ha de desenvolupar un paper impulsor del desenvolupament econòmic i social en l'entorn on està ubicada. Segons la nostra experiència, l'activitat en aquest camp resulta també molt gratificant per als estudiants, la tercera part implicada en el joc, que viuen amb il·lusió el seu primer contacte amb els condicionants i les exigències pròpies de les empreses. Quan s'aconsegueix desenvolupar un procés sintètic industrial complex amb moltes etapes i el producte s'arriba a produir finalment a una escala de kilograms en una planta pilot, la satisfacció és molt gran, comparable a l'èxit d'una síntesi acadèmica publicada en una revista científica de prestigi.

Els doctorats industrials a Catalunya

Els doctorats industrials poden ser un punt de trobada òptim entre empresa i universitat. La Generalitat de Catalunya ofereix i dona suport econòmic des de l'any 2012 al Pla de Doctorats Industrials, que té com a objectius contribuir a la competitivitat i la internacionalització del teixit industrial català, captar talent i formar doctors i doctores per a les empreses dins de projectes d'R+D+I [1]. Es tracta d'uns estudis de doctorat, per tant, dintre d'un dels programes oficials de doctorat d'una universitat catalana, en els quals l'alumne desenvolupa un projecte d'investigació estratègic d'una empresa i que estan dirigits per un doctor d'un grup de recerca consolidat de la Generalitat de Catalunya, sigui d'una universitat o d'un dels altres centres de recerca de Catalunya (CERCA). Cal que l'empresa s'impliqui també activament en la coordinació (o codirecció) del projecte. De fet, s'espera que la tasca experimental del projecte es desenvolupi a cavall entre el centre acadèmic i els laboratoris de l'empresa, segons les diferents fases del seu desenvolupament. Per tant, en el conveni empresa-universitat que s'estableixi per regular la relació, han de quedar clares les tasques que es realitzaran en cada centre, així com la propietat intel·lectual de les possibles fites aconseguides, el règim d'informes o seguiment i qualsevol altre aspecte que sembli rellevant.

En últim terme, el treball ha de donar lloc a una tesi doctoral al cap d'uns tres anys i, per tant, caldrà ser curosos amb el rigor formal i de continguts, així com amb el grau d'innovació que caracteritza aquest títol acadèmic. El tret diferencial, però, és que, durant aquest temps, l'estudiant es mourà en una interfase universitat-empresa que no sols el formarà en les habilitats i competències pròpies d'un doctor en química, sinó que també el farà conèixer de primera mà el «terreny de joc» (interessos, condicionants, potencialitats) de l'empresa per a la qual treballa. Això, sens dubte, li donarà a l'estudiant un valuós valor afegit per a la seva formació i potser serà un avantatge en la seva inserció laboral, sigui a la mateixa empresa implicada o en d'altres del sector. Com a complement per a la seva formació, el doctorand disposa d'una assignació anual (borsa de mobilitat), finançada per la Generalitat de Catalunya, amb la finalitat d'assistir a seminaris i congressos, així com per a estades en altres seus de l'empresa fora de Catalunya.

Els beneficis per a les empreses són la possibilitat de treballar juntament amb els grups més capdavanters d'universitats i centres de recerca, així com tenir accés als seus equipaments i infraestructures, per tal que les ajudin a desenvolupar nous processos i productes per millorar la seva competitivitat. D'altra banda, el doctorat industrial forma persones que ja coneixen el tarannà i la forma de treballar de l'empresa des del principi, la qual cosa facilita una ràpida inserció laboral a la mateixa empresa o en d'altres del sector. L'empresa també gaudeix d'ajuts econòmics directes i pot beneficiar-se, a més a més, de les deduccions i bonificacions fiscals per a les activitats d'R+D+I. El programa només els demana que es comprometin pel que fa al contracte de la persona durant els tres anys que dura el doctorat.

Per a les universitats i els centres de recerca de Catalunya, els projectes de doctorat industrial són una bona ocasió per transferir la seva tecnologia i coneixements a l'entorn productiu i enfortir així els vincles amb el món empresarial, en benefici propi i dels estudiants que hi poden col·laborar. Amb referència a aquests últims, no hi ha dubte que, quan un grup de recerca manté unes relacions fluides amb el món empresarial, resulta més atractiu als estudiants postgraduats que planejen incorporar-se a la recerca. Pel que fa als «mèrits curriculars», l'activitat de transferència en forma de contractes i patents en explotació és un aspecte cada cop més valorat del currículum investigador que complementa la recerca més bàsica. De qualsevol manera, cal no oblidar que, un cop els resultats d'interès industrial han estat adequadament protegits, els resultats més valuosos de la recerca industrial poden publicar-se també en revistes científiques convencionals.

El doctorat industrial a Europa

Hi ha diferents països europeus amb tradició de doctorats industrials. A França, per exemple, l'experiència dels doctorats industrials té més de trenta anys de recorregut. Els Convenis Industrials de Formació d'Investigadors (CIFRE) es van iniciar l'any 1981 [2]. Des de llavors, s'han graduat en el programa uns catorze mil doctors, amb la participació de set mil empreses, que, conjuntament amb les universitats, han generat més de dues mil patents. L'experiència francesa presenta xifres importants que posen de manifest el llarg camí que queda per recórrer al nostre país, però que, sens dubte, són encoratjadores. La inserció laboral d'aquests doctors a les em-

preses és d'un 96 %; un 75 % dels estudiants de doctorat troba feina en menys de tres mesos, i un 25 % torna després a la universitat o a centres públics de recerca, fet que demostra que fer un doctorat industrial no és cap obstacle per seguir, si es vol, una carrera acadèmica. El model francès difereix del català en què l'Administració dóna suport només a l'empresa, i entre les dues comparteixen el cost de l'estudiant de doctorat. El suport als investigadors universitaris ve de l'empresa i es regula per convenis específics. Dinamarca és un altre país amb una llarga tradició de doctorats industrials que es remunta al 1971, impulsats pel Consell Danès per a la Innovació Tecnològica [3]. Aquest programa manté més d'un miler de doctorats en actiu en un país amb unes característiques que moltes vegades es comparen amb les catalanes.

En l'àmbit de la Unió Europea, hi ha ara també un especial interès a potenciar les relacions universitat-empresa. L'any 2011, la Comissió Europea va impulsar per primera vegada els European Industrial Doctorates (EID) com a programa pilot, tot i que ara ja estan consolidats. Com acostuma a passar amb les ajudes europees, es demana que l'empresa i la institució acadèmica siguin d'estats membres diferents, en el marc d'un conveni en el qual poden intervenir altres organitzacions associades que ajudin a la formació d'estudiants de qualsevol nacionalitat [4]. Es tracta d'una tendència a l'alça, i en la convocatòria de final del 2014 el pressupost assignat per la Unió Europea era de 25 milions d'euros. Els doctorats industrials estan d'actualitat a Catalunya i a Europa. Ja són aquí i han vingut per quedar-se.

Un precedent del nostre laboratori: una síntesi industrial d'entecavir

El nostre grup de recerca, de Metodologia Sintètica Aplicada a Compostos Bioactius (SMBioCom), de la Universitat de Barcelona, va iniciar una col·laboració amb l'empresa Esteve Química, SA l'any 2007. Actualment, aquesta relació es concreta en dos doctorats industrials actius de la Generalitat de Catalunya, els de Blanca López (pla pilot) i Roser Tolrà (primera convocatòria), dedicats al desenvolupament de noves vies sintètiques per a la producció industrial de fàrmacs que seran genèrics en un futur proper. La protecció industrial d'una forma nova i competitiva de produir aquests fàrmacs pot donar un avantatge en la comercialització d'aquests API (*active pharmaceutical*

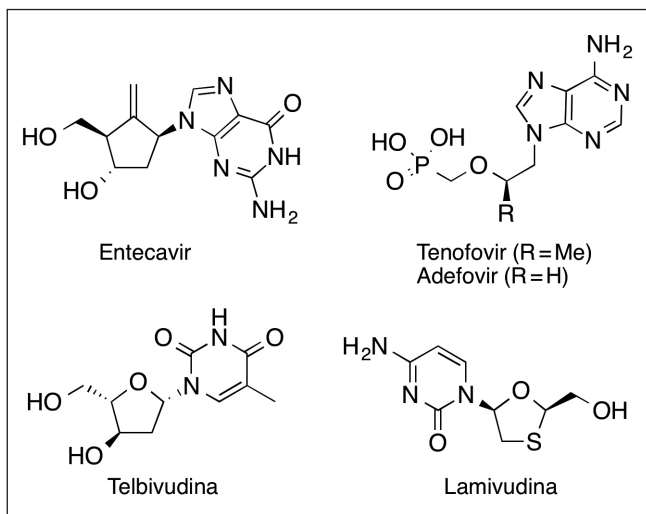


FIGURA 1. Fàrmacs antivirals per al tractament de l'hepatitis B.

ingredients). Una altra col·laboració amb l'empresa Ecopol Tech, SL ha donat peu a l'inici d'una altra tesi (Cristina Cuscó). Aquestes tesis van seguint el seu curs i, en el futur, caldrà fer-ne el balanç. L'única experiència valorable en el nostre grup ha estat la tesi de Xavier Velasco, presentada el 2012, sobre el desenvolupament d'una síntesi industrial d'entecavir, un fàrmac molt actiu contra el virus de l'hepatitis B, que va ser finançada per l'empresa Esteve Química, SA, abans que el Pla de Doctorats Industrials hagués vist la llum. Aquest precedent, ja finalitzat, ha assolit bona part de les expectatives creades, per la qual cosa pensem que pot servir com a model vàlid aplicable a futures col·laboracions d'altres grups i empreses.

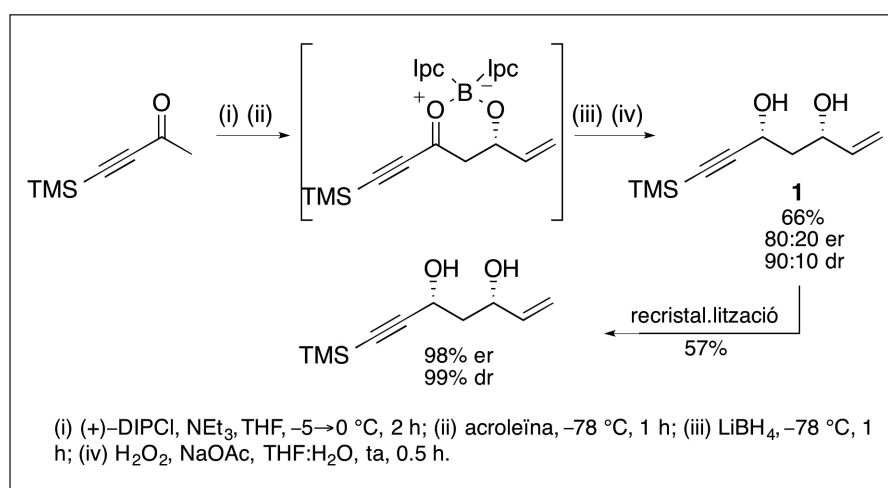
L'hepatitis B és una infecció del fetge potencialment mortal causada per un virus (HBV). La malaltia, després d'un procés

agut, pot tornar-se crònica i donar cirrosi hepàtica, càncer de fetge i acabar en insuficiència hepàtica i la mort del pacient [5]. Es tracta de la infecció vírica de caràcter greu més comuna en tot el món. Tot i l'existència d'una vacuna eficaç des del 1982, uns dos milions de persones s'infecten cada any i en moren unes sis-centes mil. Es calcula que hi ha més de dos-cents quaranta milions de persones que pateixen la forma crònica de la malaltia.

Avui dia, aquests pacients poden ser tractats amb interferó i fàrmacs antivirals, com l'entecavir, el tenofovir, l'adefovir, la telbivudina i la lamivudina (figura 1).

Una de les millors opcions és l'entecavir, ja que no presenta efectes secundaris importants a dosi terapèutica i el risc d'induir resistències a llarg termini sembla baix [6]. Aquest fàrmac va ser sintetitzat per primer cop per Bristol-Myers Squibb, i va ser identificat com un potent inhibidor d'HBV *in vitro* ($ED_{50} = 3 \text{ nM}$). Més tard, es va comercialitzar com a Baraclude®. La seva patent va expirar el febrer de 2015 als EUA i poc després a altres països [7]. En previsió de la possibilitat d'una versió genèrica del fàrmac, i atesa la importància comercial i l'impacte social de la malaltia, ha anat apareixent recentment una gran quantitat de sol·licituds de patent. La majoria d'aquestes síntesis es basen en la construcció estereoselectiva del cicle de ciclopentà funcionalitzat, i molt poques comencen amb un precursor acíclic que es fa ciclar posteriorment.

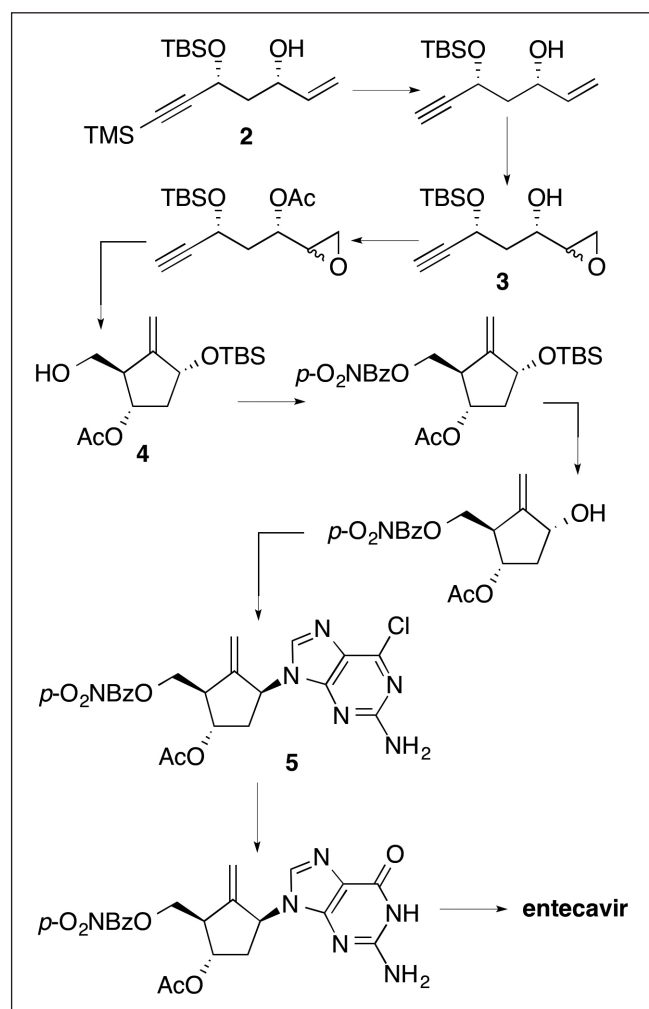
En la tesi doctoral de Xavier Velasco, desenvolupada a cavall entre la Universitat de Barcelona i Esteve Química, SA, es va seguir aquest segon model [8]. El precursor acíclic escollit



ESQUEMA 1. Obtenció del diol 1.

va ser l'1,3-diol **1** de l'esquema 1, obtingut per una addició aldòlica d'acetat prou eficient.

Un cop aconseguit aquest diol enantioenriquit, va ser crítica la monoprotecció de l'OH propargílic (compost **2**), que ens permeté disposar de grups protectors diferents en els dos hidroxils. L'etapa clau va ser la formació d'un β -alcoxi radical generat per l'acció de Ti(III) sobre l'epòxid **3** en l'esquema 2. L'atac d'aquest radical sobre el triple enllaç present a la molècula va conduir al ciclopentà funcionalitzat **4** amb el doble enllaç exocíclic amb una excel·lent estereoselectivitat. La protecció de l'alcohol primari com a *p*-nitrobenzoat també fou important, perquè permeté que alguns dels intermedis que se'n deriven fossin sòlids cristal·litzables. En aquest sentit, és molt remarcable que en el procés d'escalat es va aconseguir evitar les cromatografies en columna i en la purificació dels intermedis es feren servir tan sols extraccions líquid-líquid i



ESQUEMA 2. Síntesi industrial d'entecavir desenvolupada per EQ-UB.

cristal·litzacions. La nucleobase s'introduí de forma molt selectiva per una reacció de Mitsunobu. Finalment, vam trobar que la hidròlisi de 6-cloropurina del nucleòsid format **5** amb àcid fòrmic resultava essencial per facilitar la cristal·lització del producte final. El procés global d'onze etapes conduïa a entecavir en un 2 % de rendiment, i era especialment eficient en les últimes etapes, amb productes d'alt valor afegit, per la qual cosa resultava competitiu amb el seguit per Bristol-Myers.

L'escalat del procés des del laboratori acadèmic fins a la planta pilot, passant per escales intermèdies (kilolab), es va poder realitzar amb èxit tot obtenint uns quants kilograms de producte final, d'acord amb la normativa GMP, que el fa apte per al consum humà. Cal destacar que en el procés d'escalat es van millorar algunes de les etapes no tan sols en termes de rendiment, sinó també de puresa, per arribar al final a un producte de qualitat farmacèutica (99,9 %) [9, 10].

Aquest és un bon camí

La història de l'entecavir ha resultat satisfactòria per a les diferents parts implicades: el doctorand, el grup de recerca i l'empresa. És clar que no sempre serà així i que cal una mica de sort. Quan l'objectiu és ambiciós, comporta un cert grau de risc, com passa sempre en la recerca en química sintètica. Tot i això, voldríem que exemples com aquest animessin empreses i acadèmics a explorar aquesta forma de col·laboració. Hi ha molt a guanyar.

Agraïments

Voldríem agrair al Ministeri de Ciència i Innovació el finançament rebut en un projecte TRACE (PET2008-0209) i en un projecte INNFACTO (IPT-2011-1005-900000). Els autors també agraeixen les ajudes per als doctorats industrials de Blanca López i Roser Tolrà.

Referències i altres fonts

[1] Programa de doctorats industrials de la Generalitat de Catalunya: <http://doctoratsindustrials.gencat.cat> [Consulta: 17 març 2015].

[2] CIFRE, Conventions Industrielles de Formation par la Re-

cherche: http://www.anrt.asso.fr/fr/espace_cifre/accueil.jsp?r=3&tp=1#.VQfz2Ele6-c [Consulta: 17 març 2015].

[3] The Industrial PhD Programme (Innovation Fund Denmark): <http://ufm.dk/en/research-and-innovation/funding-programmes-for-research-and-innovation/find-danish-funding-programmes/programmes-managed-by-innovation-fund-denmark/industrial-phd> [Consulta: 17 març 2015].

[4] Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN): <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/10054-msca-itn-2015-eid.html> [Consulta: 17 març 2015].

[5] LIAW, Y. F.; TAI, D. I.; CHU, C. M.; CHEN, T. J. «The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study». *Hepatology*, núm. 8 (1988), p. 493-496.

[6] SIMS, K. A.; WOODLAND, A. M. «Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection». *Pharmacotherapy*, núm. 26 (2006), p. 1745-1757.

[7] a) ZHALER, R.; SLUSARCHYK, W. A. «Hydroxymethyl (methylene-cyclopentyl) purines and pyrimidines», EP0481754 B1, 1997;

b) ZHALER, R.; SLUSARCHYK, W. A. «Hydroxymethyl (methylene-cyclopentyl) purines and pyrimidines», US5206244, 1997.

[8] VELASCO TURBAU, X. *Desenvolupament d'una nova síntesi d'un antivíric d'alt valor afegit: des de la gènesi fins a la producció industrial*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona, 2012.

[9] VELASCO, X.; ARIZA, X.; BADIA, L.; BARTRA, M.; BERENGUER, R.; FARRÀS, J.; GALLARDO, J.; GARCIA, J.; GASANZ, Y. «Total synthesis of entecavir». *J. Org. Chem.*, núm. 78 (2013), p. 5482-5491.

[10] a) BARTRA, M.; BERENGUER, R.; VELASCO, X.; ARIZA, X.; FARRÀS, J.; GARCIA, J. «Preparation process of an antiviral drug (entecavir) and intermediates thereof» WO085209 A1, 2012; b) BERENGUER, R.; BADIA, L.; GASANZ, Y.; VELASCO, X.; ARIZA, J. «Process for preparing an antiviral drug and intermediates thereof», WO076236 A1, 2013.



B. López



R. Tolrà



X. Ariza



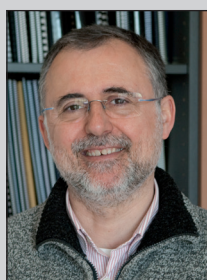
M. Bartra



R. Berenguer



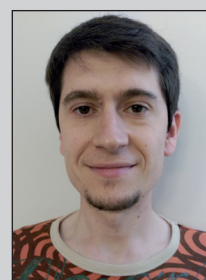
J. Farràs



J. Garcia



J. G. Solsona



X. Velasco

Blanca López és llicenciada en química per la Universitat de Barcelona (UB) i màster en química avançada per la mateixa Universitat. Actualment està realitzant una tesi doctoral (modalitat de doctorat industrial) a la UB, en col·laboració amb Esteve Química, SA, sobre la síntesi industrial i estereoselectiva d'un fàrmac.

Roser Tolrà és llicenciada en química per la Universitat de Barcelona (UB), màster en química avançada per la mateixa Universitat i màster d'experimentació en química fina per la Universitat Autònoma de Barcelona-EQ. Actualment està realitzant una tesi doctoral (modalitat de doctorat industrial) a la UB, en col·laboració amb Esteve Química, SA, sobre una nova ruta de síntesi industrial d'un fàrmac genèric.

Xavier Ariza és professor titular de química orgànica del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona (UB), membre del grup SMBioCom, de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i del CIBERobn.

Martí Bartra és doctor en ciències químiques per la Universitat de Barcelona i director d'R+D d'Esteve Química, SA.

Ramon Berenguer és doctor en ciències químiques per la Universitat de Barcelona i *project manager* d'Esteve Química, SA.

Jaume Farràs és professor titular de química orgànica del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona (UB) i membre del grup SMBioCom i de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB).

Jordi Garcia és catedràtic de química orgànica del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona (UB), coordinador del grup SMBioCom i membre de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i del CIBERobn.

Joan Gabriel Solsona és doctor en ciències químiques per la Universitat de Barcelona i treballa com a tècnic de síntesi i desenvolupament a Esteve Química, SA.

Xavier Velasco és doctor en ciències químiques per la Universitat de Barcelona i la seva recerca sempre ha estat lligada a la seva aplicació industrial. Actualment és tècnic de producció a Esteve Química, SA.