

PANORAMA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA *

Prof. J. ISAMAT VILA

Académico Numerario

COMO el tiempo no se detiene, ha llegado inexorablemente el momento que por imperio de nuestros Estatutos he de ocupar vuestra atención, siquiera sea con la brevedad a que me obliga la correspondencia cortés con los que gentilmente han querido honrarme y honrar con su presencia nuestra Corporación en una de sus fiestas más destacadas como es, en la marcha de nuestro quehacer cotidiano, la inauguración de un nuevo curso y como casi todos los que me han precedido en pareja ocasión, la duda sobre el tema a desarrollar ha flotado por unos instantes en mi imaginación y ha turbado no poco mis propósitos, pero me ha parecido que acaso no sea del todo inoportuno discurrir de modo general y con un cierto atractivo sobre el papel que *La Industria Farmacéutica* ha contribuido en el maravilloso auge de la Medicina actual (1).

No tengo que buscar la autorizada opinión de los eruditos para mostrar de una sola pincelada el estado de la Medicina en nuestra

Patria a mitad de la décimo octava centuria, que es la época de los inicios oficiales de nuestra Entidad; me bastará sólo exhumar de nuestros propios archivos el texto con que se quería justificar y en realidad con que se justificaba la creación en Barcelona de unas «Conferencias médicas semanales», primer nombre que tuvo nuestra actual «Real Academia de Medicina».

«El lastimoso estado de decadencia en que a mediados de este siglo (el XVIII) se hallaban los estudios de Medicina en Barcelona, excitó el celo de algunos sabios profesores de aquel tiempo a buscar los medios más eficaces para atajar los progresos de tan grave mal, y restablecer su profesión al grado de ilustración y esplendor que le corresponde.»

Así comienza la Historia de la Academia Médico-Práctica, registrada en el primer volumen de sus Memorias publicadas en 1798.

No hay necesidad, por lo tanto, de aludir a las clásicas controversias tan ricas en comentarios, desde que el Padre Feijóo con sus profundos conocimientos y gran

(*) Discurso de turno en la Sesión Inaugural celebrada el día 30 de enero de 1966.

(1) Surge la duda si desarrollar en una sesión pública y solemne un tema de carácter general uno de carácter muy especializado.

prestigio, las iniciara. Ya el arte diagnóstico —si bien en una minoría de profesionales— se había enriquecido con las indicaciones termométricas de Santorio, con el examen de orinas de Bordeu y Solano de Lucas, con la exploración venosa y cardíaca de Lancisi y Albertini, y los estudiosos buscaban en la agrupación de las Sociedades Científicas una formación que en vano buscaban en las Universidades y Colegios.

La Farmacia, fiel y subordinada compañera de la Medicina, vivía clima idéntico. El farmacéutico Félix Palacios, autor de la «Palestra farmacéutica químico-galénica» publicada en su primera edición en 1706, fue decidido partidario de la farmacia química experimental, por lo que tuvo que luchar con los profesores inclinados a los antiguos Discorides, Mesué, etc., y fieles observadores de sus preceptos. Igual que en Medicina, hubo también sus públicas controversias y así se publicaron libros como el de Flores titulado «Mesue defendido» o el de Juan de Loeches titulado «Tyrocinium Pharmaceuticum» en los que analizan escrupulosamente todo cuanto en la Palestra se oponía a los Cánones de Mesué.

También siguiendo las corrientes europeas, los farmacéuticos procuraban agruparse en Sociedades científicas y no hay apenas Sociedad de este tipo que no cuente entre sus fundadores algún farmacéutico esclarecido. Algunas veces me he ocupado de este asunto.

Bástame ahora recordar que la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid tuvo su origen en la oficina de Farmacia que en la calle de la Montera poseía José Hortega, y que el origen remoto de la Real Academia de Ciencias de Barcelona hay que buscarlo en los 16 patricios que en 1764 se agruparon para instruirse en Física experimental en la rebotica del farmacéutico barcelonés Francisco Sala.

Pero en Barcelona hay muchísimo más. Había desde antes, y entre los médicos y farmacéuticos, una inquietud espiritual, un clima científico particularmente propicio. Efectivamente, un siglo antes, es decir, a mediados del siglo xvii y aun antes, había en Cataluña un interés científico bastante intenso. La ciencia Botánica siempre fue antaño exclusivamente de filogenia médico-farmacéutica, era «*Materia Medica*» en terminología francesa. En 1528 había nacido en Vich Francisco Micó, que estudió Medicina en Salamanca y fue discípulo del célebre Alderete; se dedicó en especialidad al estudio de la Botánica, herborizó en Castilla y Extremadura, particularmente en las sierras de Guadalupe; dibujó muchas plantas que dio a conocer al extranjero Delacampo, una de ellas desconocida y que en su honor se llamó *Verbascum Miconii* —en realidad una hierba tosera—. También en su honor los botánicos de Perú y Chile direon el nombre de *Miconia* a un género nuevo de

la Decandria, del que describieron cuatro especies.

En 1616 pasó de Calella a Barcelona Juan Salvador Boscá para estudiar farmacia y se aficionó a la Botánica dando la vuelta en peregrinación científica a toda España, dándose a conocer por sus trabajos a muchos sabios extranjeros, especialmente al francés Padre Barrelier con el que mantuvo estrecha correspondencia y comunicación científica. Hijo del anterior fue Jaime Salvador y Pedrol, a quien Tournefort llamó el Fénix de España. Excelente naturalista, marchó a Francia, deteniéndose en Montpellier donde hizo amistad estrecha con Chicoineau, Magnol y Nissolle que le trataron como amigo y compañero y no como simple discípulo en cuya categoría le había colocado su modestia. Desde allí pasó a Marsella y luego a Toulouse, y en todas partes se dio a conocer por la variedad de sus conocimientos. Sus excursiones al Pirineo, Montseny y Montserrat, etc. le permitieron formar un Museo depósito de todas las riquezas naturales de Cataluña y de muchas exóticas logradas a cambio. De erudición vastísima, discurría de farmacia con los de su profesión; con los literatos y aficionados a la Historia, trataba de los tiempos pasados y de las guerras y ocupándose además de las ocurrencias particulares de Barcelona con los vecinos de la misma que le nombra-

ron en 1697 y en circunstancias muy críticas Consejero de la Ciudad. Funda Salvador en las cercanías de Barcelona el primer jardín botánico de España y su casa es lugar de reunión —¿no diríamos mejor Academia?— de todos los científicos barceloneses y extranjeros procedentes de las armadas del Archiduque Carlos —el Rey de los Catalanes, al decir de Voltes— (1) cuya Corte residía en Barcelona y que arribaban frecuentemente al puerto de nuestra Ciudad.

La guerra de Sucesión española, prolongada precisamente en Barcelona hasta 1714, quebró esta trayectoria. En 1717 por R. cédula de 11 de mayo se clausuraron todas las Universidades de Cataluña; la de Barcelona fue trasladada a Cervera, excepto la Facultad de Medicina, en razón de ser sus maestros los primeros médicos de esta Ciudad. No obstante, la quiebra espiritual continuó.

El protomédico de Cataluña denunció en 1730 al Capitán General que muchas personas faltas de licencia y privilegio y sin que fuesen examinadas y aprobadas, ejercían la medicina, la cirugía y la farmacia; que los cirujanos titulados se inmiscuían en asuntos de las otras dos facultades; que los boticarios hacían las veces de médicos y de cirujanos; que los tenderos vendían drogas sofisticadas y de baja calidad. Recordaba que en 1718 se le facultó para tomar

(1) P. Voltes. «El Archiduque Carlos de Austria, Rey de los catalanes.» Ed. Aedos, 1953.

las medidas necesarias en evitación de los abusos y dada la infructuosidad de las mismas requería el auxilio de la Cancillería y de la Real Audiencia para lograrlo, pero las cosas no mejoraron y la Facultad de Medicina de Barcelona no acababa de reorganizarse. Los médicos y cirujanos del Hospital General se ofrecieron en 1737 a enseñar anatomía con el salario de 300 ducados anuales. Aducían la llegada del Médico barcelonés Buenaventura Milans, el cual había permanecido en aprendizaje durante largo tiempo en Montpellier y que, buen discípulo, profesó en Barcelona con el aplauso general un curso de anatomía, pero los 300 ducados no fueron concedidos y el proyecto no prosperó.

Una casuística muy dilatada entre los médicos del extinguido Colegio de Barcelona, que en cierto modo defendían sus antiguos privilegios de enseñanza, el Protomedicato, que los quería ignorar, la Universidad de Cervera celosa de su todavía no conquistado prestigio, y aun la de Huesca, cuya oposición se basaba en el perjuicio que se le podía irrogar, pues a ella acudían muchos catalanes a estudiar Medicina, demuestran lo confuso y precario de la profesión médica en este período y explican los deseos de los estudiosos en buscar remedio al mal, como con bastante justicia dicen los fundadores de nuestra Corporación.

Han pasado más de dos centu-

rias —nuestra Corporación es ya casi bicentenaria— y el esplendor y eficacia de la Medicina en Barcelona está ahora al mismo nivel que en las naciones más adelantadas. Barcelona —ciudad de ferias y congresos— es también sede de una Medicina brillante que, abroquelada por la Ciencia, tiene resonancias universales.

* * *

Nuestro mundo, esto es, el constituido por las Naciones de más antigua tradición cultural técnica y política, ha cambiado de tal modo en el transcurso de los últimos 50 años, hasta el punto de hacerse irreconocible aún a los ojos de aquellos que hemos tenido el incómodo privilegio de vivir y de sufrir las etapas de su transformación. La Ciencia, como hemos apuntado, ha puesto su impronta a nuestro siglo, y así las relaciones entre las naciones, las fuentes de energía y progreso social, dependen de la investigación científica y de la investigación científica esperamos todos la solución del mayor problema de nuestro tiempo: hacer compatible el crecimiento de la población —imposible de detener— con un progresivo y general aumento del nivel de vida, pues sólo así se eliminarán los peligrosos desequilibrios entre los individuos, entre las clases sociales y entre una naciones y otras, y, claro está, que en este aumento del nivel de vida van implícitos los proble-

mas que conciernen a la conservación de la salud.

A más de uno le será difícil relacionar esto que acabamos de decir, con los problemas de la Industria Farmacéutica, pero hay que recordar que desde el día que los fármacos modernos han vencido la mayoría de las enfermedades epidémicas más importantes, su producción supone una actividad fundamental para el bienestar de cualquier colectividad humana. El constante aumento de la producción industrial en todos los campos relacionados con la salud pública, desde los medicamentos a los alimentos dietéticos, desde los cosméticos a los medios de profilaxis individual y colectiva, ha transformado la farmacia; ahora la farmacia clásica vive principalmente de distribuir los productos de la industria farmacéutica, en régimen de monopolio absoluto o relativo, y bajo el control del Estado. Su importancia en esta función es de todos modos muy elevada. Después de cinco siglos de tradición científica y profesional, este es el primer tributo, tan doloroso como inevitable, pagado por la farmacia a la industrialización moderna, pero ésta a pesar de ello, no debe ceder en lo que es su misión específica: la preparación de medicamentos, y es en la Industria en donde ahora tiene el campo propio para desarrollar su actividad científica y profesional. Esta transformación irreversible de la farmacia continuará con ritmo acelerado a pesar de to-

das las evocaciones románticas de la figura del farmacéutico de antaño. Todavía no hace mucho tiempo releía yo con placer una novela maestra de la literatura francesa, «Madame Bovary», de Gustavo Flaubert, en la que dibuja en la figura de Mr. Homais al farmacéutico de la mitad de la pasada centuria —liberal, culto, cortés, esclavo de su oficina—, preparador por sí mismo de todas las confecciones, píldoras, bolos, jarabes, tisanas, lociones y pociones que pregonaban su celebridad por doquier —un doquier a la pequeña escala de entonces—. Su laboratorio, en realidad un verdadero cafar-naum, estaba lleno de los utensilios y sustancias de su profesión, en donde pasaba largas horas en etiquetar, filtrar y trasvasar; en modo alguno lo consideraba como un simple almacén, sino como un santuario. Nadie podía entrar en él, y tanto le amaba y respetaba que no confiaba a nadie ni las subalternas labores de la limpieza. En verdad, si la farmacia estaba abierta siempre a cualquier necesitado o viandante, era en su laboratorio el sitio donde ponía todo su orgullo y en donde se refugiaba y concentraba egoísticamente. Guardaba personalmente la llave del armario que encerraba los ácidos y los álcalis cáusticos; personalmente etiquetaba, tapaba y lacraba los frascos que contenían las sustancias tóxicas o peligrosas y consideraba que todo tenía su importancia en las operaciones delicadas de su arte.

No, no debemos llorar por el pasado, porque de estos profesionales y de estas modestas oficinas ha salido la Industria Farmacéutica que tantos servicios ha prestado a la Humanidad. Casi todas las más importantes firmas farmacéuticas, industriales del mundo, han tenido su origen en una farmacia o han sido farmacéuticos sus primeros y principales promotores. A mí me gustaría ahora tener el tiempo preciso para historiar las más importantes. Equivaldría ello a escribir una página brillante de Historia de la Farmacia. Su éxito inicial y el auge del maquinismo y de la técnica les obligaron a evolucionar y bien pronto dejaron de ser exclusivamente profesionales para convertirse, en bien de la Humanidad, en prácticos ejemplos de lo que puede lograr la colaboración y los contactos fructíferos entre científicos de diversas ramas y distintos países. Considérese que cualquier sustancia promisoria tiene que ser aislada y purificada por los químicos, tiene que ser preparada en cantidad suficiente para ser ensayada por los farmacólogos en miles de animales. Si la experiencia exhaustiva en animales demuestra que es tan inocua como eficaz, debe ser producida en gran escala para llevar a cabo pruebas clínicas en el hombre, y finalmente, preparada farmacotécnicamente, debe ser distribuida de forma comercial por el mundo entero. ¿Sería posible para un solo especia-

lista hacer todo esto en un solo laboratorio?

No voy a citar con detalle, por ser ejemplos de colaboración demasiado conocidos, los de la penicilina, estreptomycinina y cortisona. El hongo verde que en 1928 había llegado a un laboratorio del Hospital de St. Mary de Londres a través de una ventana, tuvo que esperar 12 años para hacerse universalmente conocido, hasta que el 28 de agosto dos científicos de Oxford anunciaron que habían producido la cantidad suficiente de penicilina para poderla ensayar en 25 ratones.

Waksman, universitario, recolectó y analizó sistemáticamente más de 100.000 tipos de microorganismos del suelo antes de descubrir el que producía la estreptomycinina; pero todo este esfuerzo laborioso y persistente habría quizá colocado a Waksman sólo al borde de la meta, como lo fue el hallazgo de Fleming en una simple placa de cristal, a no ser la ayuda del equipo técnico de una industria farmacéutica, iniciándose así una de las más fructíferas asociaciones jamás llevada a cabo entre una Universidad y una entidad industrial, y la estreptomycinina dejó de ser una curiosidad bibliográfica.

Otro de los progresos médicos, fue el empleo de la cortisona. En 1866, un médico de Londres describió una enfermedad fatal — conocida más tarde con el nombre de enfermedad de Addison —, afección que, como sabéis se debe a la des-

trucción de las cápsulas suprarrenales. El empleo más tarde de los extractos de la cápsula suprarrenal —preparación correspondiente a la fase exclusivamente farmacéutica— se demostró de resultados muy inciertos. La solución del problema era el de descubrir el compuesto activo del extracto suprarrenal, purificarlo y determinar su estructura química con la esperanza de que su molécula pudiera sintetizarse y luego concebir un método práctico para su producción en gran escala. La sustancia activa parecía ser una hormona esteroide producida por la corteza suprarrenal y llevada por la corriente sanguínea a todos los órganos y tejidos donde desempeñaría funciones específicas. Pero la corteza suprarrenal resultó ser una prolífica fábrica química productora de una asombrosa cantidad y variedad de esteroides.

Por el año 1930, el Dr. Edward C. Kendall, bioquímico de la Clínica Mayo de los EE.UU. había aislado seis de estos esteroides a los que llamó compuestos A, B, C, D, E y F. ¿Cuál de ellos sería el verdaderamente activo? Nadie lo sabía. La única manera de saberlo era preparar una cantidad suficiente de cada compuesto para estudiarlos, empezando por el que parecía de más fácil síntesis. Ni el Dr. Kendall ni el equipo de la Mayo podían hacerlo y se tuvo que recurrir a un Laboratorio industrial farmacéutico cuyos técnicos, durante 8 años, recorrieron múlti-

ples callejones sin salida. El córticosteroide más activo parecía ser el E. que Reichstein en Suiza y Wintersteiner y Pfifner en la Universidad de Columbia, habían aislado casi simultáneamente. El Gobierno de los EE.UU. había comenzado a interesarse en los efectos de los esteroides suprarrenales, y en 1941 dio al compuesto E una prioridad mayor que a la penicilina, debido al rumor que la fuerza aérea alemana lo estaba administrando a sus pilotos, quienes podrían tolerar alturas de hasta los 13.000 metros sin sufrir molestias. A fines de 1943, al comprobar que este rumor era falso, el Gobierno perdió interés y volvió a dar prioridad a la penicilina.

No obstante, las investigaciones continuaron, sin lograr sintetizar el producto aislado, hasta que en diciembre de 1944 Sarret lo logró. Pero la síntesis de Sarret requería 42 consecutivas y complicadas reacciones químicas y el rendimiento era sólo de 1/60.000 del material inicial, el ácido desoxicólico. Estos graves inconvenientes hacían casi impracticable la producción en gran escala del compuesto E y además no podía ser en modo alguno rentable, ya que aparte de lo caro, el interés farmacológico del compuesto E se circunscribía sólo como agente terapéutico de la enfermedad de Addison, enfermedad tampoco muy extendida.

Se continuó estudiando, se simplificaron los procedimientos de síntesis y se obtuvieron ya canti-

dades para experiencias clínicas, pero ello a expensas de unos años más de demora. El 21 de septiembre de 1948 el Dr. Hench de la Clínica Mayo comenzó a suministrar compuesto E a una mujer postrada e inválida por una grave artritis reumatoide. El Dr. Hench actuó por intuición clínica. ¿Pero en qué se basaba esta intuición?

Hench había observado con anterioridad que la mejoría de los síntomas de las artritis reumatoides era el resultado de algún agente poderoso presente en el organismo de los ictericos o el embarazo, y pensó en las hormonas y en los esteroides suprarrenales; el resto ya lo sabéis. El compuesto E fue rebautizado con el nombre de cortisona y ha permitido a él o a sus derivados reincorporar a la vida productiva, pese a sus acciones laterales, a millones de personas inválidas por artritis reumatoide.

Estos tres ejemplos escogidos al azar entre otros muchos y descritos en honor a la brevedad sólo esquemáticamente, demuestran con luz meridiana cómo el éxito en la investigación y en la búsqueda de nuevos medicamentos, recae no en una sola persona, sino en equipos y en quien invierte grandes sumas en investigación y en dotar adecuadamente sus instalaciones concebidas con mentalidad industrial. Y esto ocurre en aquellos países de nivel científico más elevado y dotados de mayor disponibilidad

de capitales. Es decir, que la investigación para ir progresando, exige medios excepcionales y sólo puede dar grandes frutos cuando está organizada con criterio industrial. El ejemplo de Alemania, que durante medio siglo ha ostentado el título de la «farmacia del mundo» y el de los EE.UU. de la post guerra eximen todo comentario. No se puede negar que el ingenio pueda alcanzar resultados brillantes aun con medios escasos, pero éste, el descubrimiento que siempre puede verificarse, es el de «fortuna», no es la investigación en el sentido moderno.

Quizá el ejemplo reciente más brillante de descubrimiento no de «fortuna» sino de intuición y de vocación, sea el descubrimiento de la insulina. Todos hemos leído en los libros que la insulina fue descubierta por Banting y Best de la Universidad de Toronto, en el Canadá, y nos imaginamos por ello, sus grandes laboratorios, la riqueza de material y de medios, de personal, etc., etc. La realidad fue bien otra. Es una delicia leer la historia del descubrimiento contada por uno de ellos (1): el doctor Frederick Banting, médico sin clientes, había solicitado de la Universidad de Toronto permiso para utilizar un laboratorio durante 8 semanas, el que le dieran 10 perros y le proporcionaran la ayuda de alguna persona con conocimientos de Química. El costo de esta mo-

(1) Dr. Charles H. Best. «Today's Health.» Publicado por la Asociación Médica Norteamericana.

de esta petición no llegaría a lo sumo a cien dólares. Con esta ayuda, el Dr. Banting creía poder vencer una enfermedad contra la que los médicos habían luchado en vano: la diabetes.

La experiencia de Banting como investigador era nula. Había comenzado a estudiar para pastor metodista, pero por ser mal orador había cambiado esa carrera por la de medicina. Best, de 22 años, se preparaba para obtener la licenciatura en bioquímica.

Se sabía que el páncreas intervenía en alguna forma en la diabetes. Minkowski había extirpado el páncreas de un perro para ver si podía vivir sin él y al día siguiente observó que las moscas se apiñaban alrededor de los charcos de orina del perro. La orina era dulce y el animal sano el día anterior se había convertido en diabético.

Unas primeras experiencias les confirmó que la sustancia o factor que buscaban no se encontraba en el jugo pancreático que vierte en el intestino y fijaron su atención hacia los miles de pequeños islotes celulares diseminados por todo el páncreas y rodeados de diminutos capilares. Una serie de segundas experiencias les llevaron a la sospecha que el factor buscado podía ser destruido por los enzimas digestivos del propio páncreas cuando se preparaba a partir de éste, ya extirpado, el correspondiente extracto; pensaron que podía ocurrir algo parecido a lo que hacían

los mismos enzimas con las proteínas del intestino y en esta dirección prosiguieron sus investigaciones, logrando por degeneración y atrofia del páncreas ligado, la destrucción de los enzimas digestivos y la liberación de la hormona buscada. Desde luego no fue tan sencillo como acabo de exponer pero fue según ellos mismos indicaron una experiencia tan apasionante que dormían y comían en el mismo cuchitril que les servía de Laboratorio, repitiendo una y otra vez las pruebas en perros que ellos mismos con su viejo Ford modelo T, recogían en las zonas pobres de la ciudad, hasta que lo ensayaron en un muchacho diabético del Hospital General de Toronto, y desde entonces los diabéticos graves ya no tenían que elegir entre comer bien hoy y morir mañana o limitarse a unos cuantos cientos de calorías diarias y sobrevivir en lenta agonía. Si en 1923 cien unidades de insulina costaban 25 chelines, antes de un año gracias a los progresos realizados por la industria se habían reducido a la mitad, y el precio actual en el mercado inglés oscila alrededor del chelín. Esta cifra causa mayor impresión si recordamos la sustanciosa depreciación sufrida por la libra esterlina. Recientemente, en 1964 un grupo de investigadores de la Universidad Politécnica de Aquisgrán ha dado un paso definitivo en la obtención de la insulina sintética y ya no será necesario, gracias a la Industria Farmacéuti-

ca, la extracción y purificación de la insulina del páncreas de los animales.

La Industria Farmacéutica comprende dos ramas que en algunos países están unidas y aun frecuentemente confundidas, y en otros —principalmente países menos desarrollados— netamente separadas. La rama primera —industrias de síntesis orgánica— es la que prepara productos químicos para uso farmacéutico; en la segunda rama figuran los laboratorios farmacéuticos, es decir, los establecimientos que aseguran la preparación parcial o total de los medicamentos para su uso inmediato desde el punto de vista médico. Esta segunda rama forma la Industria Farmacéutica propiamente dicha y ocupa un lugar muy particular dentro la industria química por el volumen de sus ventas y sobre todo por una complejidad que se refleja en una reglamentación profesional específica y en la naturaleza de los productos empleados. Añádese a esto la diversidad de las materias primas que se emplean. Efectivamente, la mayoría de los medicamentos empleados fueron antes obtenidos a partir de sustancias minerales, pero bien pronto lo fueron a partir de las sustancias activas de las plantas. Los animales también aportaron una contribución muy importante, bien en la preparación de sueros y vacunas, bien en la preparación de vitaminas y hormonas. Recientemente, como he in-

dicado, el análisis sistemático del suelo ha dado lugar a la familia de los antibióticos, y desde principios de siglo la síntesis orgánica permite crear a partir de productos químicos básicos nuevas sustancias o reproducir más ventajosamente aquellas que fueron aisladas anteriormente. Los mismos antibióticos provienen generalmente de la acción de bacterias en medios fermentescibles, pero otros son resultado de síntesis química; las hormonas catalizadoras del organismo son obtenidas por síntesis o por extracción, y la misma cortisona mencionada anteriormente es extraída bien de las cápsulas suprarrenales bien de las plantas, y también por síntesis. La producción de estos medicamentos es muy compleja; asocia frecuentemente fases de fermentación y de síntesis y el ciclo de fabricación puede extenderse a muchas semanas. El mismo progreso en la investigación lleva consigo modificaciones completas en los procedimientos; durante mucho tiempo ha venido extrayéndose la vitamina A del aceite de hígado de tiburón, pero hoy ya se fabrica por semisíntesis a partir del citral extraído a su vez de la esencia del limón y que también puede ser sintetizado directamente.

Esta complejidad demuestra claramente cómo la Industria Farmacéutica propiamente dicha depende en sus fases creacionales de lo que podríamos llamar industria farmacéutica pesada, tan involu-

crada también a la economía de la gran industria química.

Pocos países —deducido de lo anterior— podemos considerar actualmente como grandes creadores y productores mundiales de medicamentos; los EE.UU., Inglaterra, Suiza, Canadá, Alemania, Bélgica, Holanda, Dinamarca, posiblemente el Japón, quizá en más pequeña escala Francia y desde luego en menor escala Italia.

Casi ninguna otra ciudad del mundo ha prestado tantos servicios a los seres humanos como la pequeña ciudad de Basilea. A ambos lados de las orillas del Rhin, en donde se encuentran Suiza, Alemania y Francia, está situada Basilea con sus laboratorios para investigaciones farmacéuticas. En el fondo, la graciosa Basilea, con sus calles estrechas y empinadas, sus casas medievales y su milenaria catedral, es lugar extraño para esta labor. No hay riqueza en el subsuelo. Sin embargo, gracias a su posición ventajosa en la ruta comercial más importante de Europa tenía ya fama durante el tiempo de los romanos como centro de comercio, y hoy es el lugar de un equipo de más de 5.000 científicos repartidos en unas pocas firmas farmacéuticas de prestigioso y famoso nombre.

Resulta un fenómeno sorprendente que las firmas farmacéuticas de la ciudad puedan presentar en libre competencia unas cifras de venta mundiales de algo más de

tres mil millones de francos suizos, y una de ellas debe exigir para sí ser la mayor casa comercial farmacéutica del mundo. Quizá es resultado de que desde hace más de 500 años florecen allí las Ciencias, y no podemos olvidarnos de citar el nombre del famoso Paracelso, apasionado promotor de la Quimioterapia, y que en 1527 y 1528 ejerció en Basilea. Suiza es, desde luego, *una gran potencia química*, según la ha clasificado la «Unión Internacional de Química Pura y Aplicada».

Puede que el primer triunfo local resonante fuera el obtenido por el Profesor Stoll, discípulo de Willstaetter. Los productos naturales son frecuentemente tan poco estables que durante su extracción a partir de la planta son escindidos por los enzimas y se transforman en productos de nula o escasa actividad. Los métodos nuevamente desarrollados por Stoll consistían esencialmente en fijar por procedimientos químicos las sustancias activas a la célula y extraer seguidamente los cuerpos inactivos; finalmente, liberando los principios activos de su ligazón a la célula, podían ser extraídos al estado relativamente puro. Pudo así obtener Stoll un principio activo y cristalizado, la ergotamina de efectos constantes y seguros, en lugar de las ergotinas, extractos galénicos del cornezuelo de centeno empleados hasta entonces.

Este descubrimiento sólo fue el inicio de una serie de descubri-

mientos espectaculares que llevaron a un casi exhaustivo estudio no sólo del cornezuelo de centeno, sino también de los glucósidos cardiotónicos de la Digital —la purpúrea y la lanata—, materiales asimismo bien farmacéuticos. Pero de la misma manera que es difícil en un cesto de cerezas sacar una sola sin que más o menos trabadas por el pedúnculo salgan otras, así en la investigación es difícil que una idea no traiga consigo otras, y es que después de cada descubrimiento siempre resta un más allá.

Hofmann, colaborador de Stoll, en el cuadro de sus investigaciones sobre los constituyentes de los alcaloides básicos del cornezuelo, sintentiza la dietilamida del ácido lisérgico. En el curso de su trabajo fue sumergido en una especie de borrachera de breve duración que se acompañó de una perturbación de la percepción del mundo exterior y de su propia personalidad. Procede a una auto-experiencia absorbiendo una muy pequeña cantidad del orden de 1/4 de miligramo de esta sustancia, y esta pequeña dosis provoca efectos dramáticos: perturbaciones en la percepción témporo-espacial, sentimientos de despersonalización y alucinaciones visuales que afectan al color. Estudios sistemáticos le demuestran que por azar había descubierto una sustancia poderosa dotada de una acción específica sobre las funciones psíquicas e intelectuales y que es preciosa en psiquiatría experi-

mental. Se la conoce con la abreviatura L.S.D.-25, y su influencia en la contemplación y ejecución de obras pictóricas ha sido estudiada por el Prof. Casanovas en su discurso de ingreso en esta Academia.

Estas perturbaciones, que recuerdan el síndrome de la esquizofrenia, eran ya de antiguo conocidas. En un manual del P. Montoya escrito para uso de los misioneros que iban a América, se indicaba que al confesar a los indios se debían hacer obligatoriamente estas preguntas: 1.º) ¿Has comido carne humana? 2.º) ¿Has tomado peyote? Y es que el peyote era una preparación extractiva de una cactácea americana y que en sus orgías de magia, tomaban los indígenas. Pero la mescalina, su principio activo es 10.000 veces menos activo que la sustancia sintetizada por Hofmann; esta diferencia cuantitativa y esta similitud cualitativa ha hecho nacer la hipótesis de que ciertas afecciones psiquiátricas pudieran ser debidas a pequeños vestigios o trazas de sustancias de este tipo; su formación se explicaría por un metabolismo patológico de ciertas sustancias endógenas, como por ejemplo la adrenalina.

Desde hace muchos siglos los indios preparan una infusión calmante de la raíz de la «*Rawolfia serpentina*». Es una antigua medicación védica y nos han dicho que Gandhi era un consumidor famoso; bebía su infusión para tranquilizar sus nervios sobreexcitados. La in-

dustria farmacéutica preparó a partir de la *Rawolfia* primeramente un extracto 5.000 veces más activo que la raíz, luego se aislaron sus alcaloides y hoy, debido a éstos y a otros tranquilizantes, enfermos mentales furiosos devienen tranquilos, y los psiquiatras pueden tratar pacientes que antes tenían que pasar el resto de su vida en celdas de goma.

Muchas veces despreciamos conocimientos empíricos pero válidos, y la Química y la Farmacología tienden a esclarecer sus enigmas. Los indígenas del Africa Central y los del Asia Central sin ninguna comunicación entre sí, al menos hasta ahora, emplean desde tiempo para curar la lepra el aceite extraído de unas semillas de forma y tamaño de una nuez los unos, y de forma y tamaño de una semilla de avena los otros.

Lo sorprendente es que, analizados ambos aceites, desvían los dos por igual el plano de luz polarizada, y las dos semillas proceden de plantas morfológicamente muy diferentes pero pertenecientes a la misma familia botánica: las Flacurticáceas.

Otro ejemplo:

En 1947 llegó a manos de un botánico de Yale —el Doctor Paul Buckholder—, una muestra de un moho encontrado en el suelo de Venezuela. Al parecer y al decir de los indígenas venezolanos, este musgo poseía ciertas propiedades útiles, y fue estudiado por una firma farmacéutica americana. Los

químicos aislaron un principio activo y lo cristalizaron. Este principio farmacológico fue ensayado en el curso de un brote de tifus en Bolivia; el doctor Eugene Payne trató con él a 16 enfermos afectados de fiebre tifoidea; 15 de estos casos parecían desesperados; sin embargo, los enfermos mejoraron sorprendentemente en el espacio de 12 horas y quedaron restablecidos en breve intervalo de pocos días. Se repitió el ensayo en Méjico por el Dr. Joseph Smadil, médico militar, y los resultados fueron tan maravillosos que con un equipo de médicos militares partió para Malasia, donde en el curso de una guerra sostenida en la jungla había aparecido un brote de tifus similar en sus primeros síntomas a los brotes de fiebre tifoidea clásica pero determinada en este caso por la *Rickettsia toutougamushi* que había causado durante la segunda guerra mundial más de 25 mil bajas. Los 40 casos tratados, algunos en fase avanzada, todos remitieron; ni un solo fracaso. He aquí cómo la historia del cloramfenicol —hoy sintetizado— acompaña estrechamente a la del tifus, tanto el transmitido por el piojo o por los ácaros de Kuala Lumpur, como la tifoidea clásica en la que el bacilo de Eberth es el responsable. La observación primaria empírica fue utilísima, y aprovechada científicamente por la industria farmacéutica ha dado lugar a un antibiótico de amplio espectro del

que la Medicina actual no podría prescindir.

Casi al mismo tiempo que Hofmann tenía sus raras experiencias, otro investigador de Basilea, el Dr. Müeller, premio Nobel hace poco fallecido, trabajó con sus colaboradores durante más de 20 años sin haber logrado ningún éxito. Buscaba sustancias insecticidas eficaces. En una experiencia de las corrientes, pulverizó con una de sus soluciones una jaula conteniendo 100 moscas. De momento no ocurrió nada, pero aproximadamente al cabo de una hora todas las moscas estaban muertas. Müeller retiró las moscas muertas, limpió cuidadosamente la jaula con jabón y agua caliente y sin nueva pulverización puso 100 moscas más. Tampoco ocurrió nada inmediatamente, pero al cabo de cierto tiempo también las nuevas moscas habían muerto. Todo esto era muy extraño. Repitió las experiencias en un picadero de los alrededores, las repitió con otros insectos, etc., y el resultado fue siempre idéntico. Los insectos por el mero contacto morían; el contacto era su sentencia de muerte. Müeller fue a ver a un cultivador de patatas en cuyo campo habían penetrado Dosíferas. Preguntó al campesino si tendría inconveniente de que pulverizara cada segundo surco. El campesino estaba de acuerdo. Al cabo de una

semana se sabía ya el resultado: las dosíferas habían empezado a comerse las hojas de las plantas de los surcos no pulverizados y no habían tocado las plantas pulverizadas. Müeller había descubierto las aplicaciones insecticidas del dicloro-difenil-tricloro etano, patentado algo más tarde con el nombre de D.D.T. (1).

Sería ofender al auditorio si yo diera cuenta de todo lo que el descubrimiento representa para la historia de la Medicina. Lugares del trópico se convirtieron en sitios seguros para ser habitados. Durante la guerra, en Nápoles se pudo sofocar en sus comienzos, una incipiente epidemia de tifus exantemático pulverizando el cuerpo de millones de hombres con el D.D.T. casi se acabó con los mosquitos que propagaban la malaria y frenó mucho esta enfermedad que se extendía por Italia, Grecia, Israel, Turquía, etc. También en España.

El ejemplo del D.D.T. lo he citado solamente para demostrar el tiempo que se tardó en encontrar un producto altamente eficiente, y sirve además para poner en evidencia que los métodos químicos son los que por ahora ofrecen mejores posibilidades de lucha contra los insectos vectores de enfermedades, pero por desgracia la lucha química se ve amenazada por la creciente resistencia de los insectos.

(1) El dicloro difenil-tricloro etano fue descubierto y sintetizado por O. Zeidler, que hizo sobre él su tesis doctoral y lo publicó en *Berichte VII*, 1.180, 1.874.

Las propiedades como insecticida las dieron a conocer en trabajo de colaboración P. Langer, H. Martin y P. Müller publicándolo en *Helv. Chim. Act.* XXVII, 392 y 928, 1944.

El producto se patentó en diciembre de 1944.

tos a muchos de los insecticidas actuales, incluso al D.D.T. otrora tan eficiente, fenómeno que plantea graves problemas, por ejemplo, en los programas de erradicación del paludismo. La primera medida práctica que se ha tomado ante este problema cada vez más grave ha sido la intensificación de las investigaciones sobre nuevos insecticidas mediante un programa coordinado de estudios de laboratorio y de ensayos sobre el terreno. Otro procedimiento mucho más lento, pero que al final resulta más importante, es la investigación destinada a esclarecer la naturaleza y desarrollo de la resistencia, lo que permite establecer métodos más permanentes de lucha. Estas investigaciones han de ocuparse de los distintos aspectos genéticos, ecológicos y fisiológicos del comportamiento de los vectores. Se trata en realidad de dilucidar cuáles son las diferencias bioquímicas y fisiológicas importantes entre las especies susceptibles y las resistentes, y si estas diferencias señalan verdaderamente un camino mejor para resolver el problema de la resistencia. Es importante distinguir la verdadera resistencia en la que el insecto sobrevive al contacto con una dosis que normalmente sería letal, de la resistencia debida al comportamiento que consiste en que el insecto modifica sus hábitos, evitando así el contacto con el insecticida.

Los grupos más importantes de insecticidas estudiados son los hi-

drocarburos clorados, es decir, D. D.T. y demás productos químicamente relacionados; compuestos órgano fosforados como el malathion; los carbamatos y un grupo mixto en el que se incluyen las piretrinas. Uno de los mecanismos más notables que intervienen en la resistencia, es la degradación enzimática del material tóxico por los mosquitos y las moscas, por ejemplo, la transformación del D. D. T. en su derivado etilénico no tóxico. Las últimas investigaciones se dirigen a utilizar atrayentes volátiles sintéticos parecidos a las secreciones naturales. Existen en la naturaleza ciertas sustancias volátiles específicas que orientan a los insectos en la búsqueda de alimentos y criaderos; estas sustancias y sus homólogas de síntesis pueden ser utilizadas para atraer a los insectos y conseguir que se pongan en contacto con los insecticidas. También se puede interferir sus actividades reproductoras con el uso de hormonas o en su caso antihormonas eficaces para inhibir el desarrollo gonadal. Cabe también trastornar el crecimiento y la reproducción de los insectos incorporando a la dieta antagonistas de las vitaminas y ofrece otra posibilidad el uso de los antibióticos para eliminar la flora bacteriana esencial. La lucha biológica —de la que es un ejemplo el empleo de hongos contra las larvas de mosquitos— señala también otros caminos.

Laboratorios e investigadores de

todo el mundo están trabajando en dilucidar todos estos problemas tan interesantes; piénsese solamente en la producción de aerosoles para la desinsectación de aviones y de otros medios de transporte colectivos.

Si me he extendido un poco en esta digresión —y no volveré a incidir— es para que se vea con claridad cómo después de haber trabajado Müller y sus colaboradores 20 años en descubrir las aplicaciones del D.D.T. y cuando todo parecía resuelto, el problema no había hecho más que empezar con material inagotable para la investigación y ofreciendo a la industria nuevos incentivos para la fabricación de nuevos productos.

En 1903 Posternak dio cuenta a la Academia de Ciencias de París de que había descubierto una sustancia fosforada orgánica de reserva de la planta verde, que también constituye una parte importante de la sustancia fosforada nutritiva del hombre. Es la sal ácida cálcico-magnésica del ácido inositohexafosfórico que contiene 22 % de fósforo orgánico, 12 % de calcio y 1,5 % de magnesio. Esta sustancia que se mostró muy eficaz a título de roborante empezó en 1904 su marcha triunfal por todo el mundo y preparada en grandes cantidades, con uno u otro nombre comercial hoy todavía es uno de los medicamentos de acción más segura. En 1924 Max Hartman logró transformar la nicotina en sustancias utilizables terapéuticamente;

del ácido nicotínico (ácido piridin-B-carboxílico) consiguió preparar numerosos derivados mediante la separación por oxidación de la mitad de pirolidina contenida en la nicotina. Entre estos derivados, fue escogida la dietilamida como la sustancia de acción terapéutica más favorable, que en un principio era considerada simplemente como un sucedáneo del alcanfor o como un sencillo analéptico, pero después de detenidas investigaciones farmacológicas y clínicas ha resultado ser un remedio que en virtud de su acción multicéntrica reguladora de las funciones vitales posee numerosas aplicaciones terapéuticas. Su influencia sobre el desfallecimiento circulatorio y su gran margen terapéutico están transcritos en una bibliografía que abarca cerca de 1.800 trabajos.

El Profesor Rucicka de Zurich, agraciado con el premio Nobel, y su escuela, lograron transformar esterinas naturales de los reinos animal y vegetal en hormonas sexuales masculinas. Así se consiguió obtener artificialmente primero el andiosteron y poco después el testosteron, que algunas semanas antes había descubierto Laqueno en los testículos. Los investigadores de la Industria Farmacéutica, partiendo de estos trabajos obtuvieron por primera vez en 1936, por vía sintética, el éster propiónico del testosteron que también con diversos nombres comerciales circula con éxito en el mercado farmacéutico.

Hoy las vitaminas están siendo no sólo utilizadas extraordinariamente por la práctica médica, sino incluso abusivamente popularizadas; pocos tienen en cuenta que ello se debe agradecer en gran parte a la Industria Farmacéutica que logró conseguir por primera vez un procedimiento de obtención sintético. Antes, la vitamina A, como se ha indicado ya, se obtenía principalmente del hígado del tiburón y resultaba carísima; hoy puede emplearse como alimento adicional de los animales. La vitamina E costaba, hace 20 años, 1.250 dólares por kilo; hoy vale 67 dólares y aun menos. La vitamina B₁ bajó de 1.750 dólares a 21, la B₂ de 7.000 a 36. Los efectos de las vitaminas en los animales son considerables, y no tan poco conocidos, pues ya empiezan a ser empleadas en España. Gallinas que reciben una alimentación rica en vitaminas necesitan por libra de carne limpia, la mitad del pienso del de hace una generación, y el beneficio efectivo se demuestra en un rico y barato aprovisionamiento de calidad. La vitamina B₁₂ que ha salvado a tantas personas consumidas por la anemia, mejora la calidad de la carne de las reses destinadas al matadero y los ganaderos de Norteamérica empezaron a utilizarla masivamente y las empresas farmacéuticas empezaron a recibir tantos pedidos de dicha vitamina que hicieron cambiar el diagrama de producción, y así, en lugar de ser la vitamina B₁₂ un subproducto

de fabricación de la estreptomina, ésta se convirtió en subproducto de aquélla.

Es curioso el descubrimiento de la vitamina B₁₂. Se había observado en Australia que, a veces, vacas y ovejas enflaquecían a pesar de disponer de pastos abundantes y jugosos. Las investigaciones demostraron que la causa residía en una deficiencia del terreno en determinados elementos. Tal deficiencia se pensó podía subsanarse dando sales de hierro al ganado. Pero este remedio dejó un día de surtir efecto, y el análisis demostró que en el hierro empleado faltaba una impureza que existía en las sales anteriormente empleadas: faltaba una ínfima cantidad de cobalto. La enfermedad se curó poniendo una pequeña cantidad de cobalto en la comida de las reses o tratando los pastos con sales de dicho elemento.

El examen cromatográfico del extracto de hígado, verificado por el Dr. Lester Smith de la industria farmacéutica inglesa, demostró la existencia de una capa rosada, la que, sometida a nuevos tratamientos químicos, dio lugar a unos cristales rojos. Al analizarlos se sospechó que acaso fueran el factor anti-anemia perniciosa afanosamente buscado, pero se demostró que en todo caso eran mil veces más activos que cualquiera de los extractos de hígado y desde luego uno de los productos químico-biológicos más poderosos descubierto por el hombre. Los cristales fue-

ron sometidos a examen por rayos X y verificó la prueba la Dra. Dorothy Crowford, la única mujer inglesa que pertenece a la Real Sociedad. Esta labor requirió diez millones de cálculos efectuados por la calculadora electrónica y suministró un perfecto diagrama de la vitamina B₁₂, lo que permitió no sólo desarrollar su fórmula estructural sino construir un modelo. La hazaña valió a Dorothy Crowford (1) el Premio Nobel de química de 1964. Las variantes de dicha molécula adquirieron enseguida gran importancia práctica. La vitamina B₁₂ no es el factor de la anemia perniciosa tan afanosamente buscado, sino que lo es un cierto factor «intrínseco» o factor X aún desconocido y que los laboratorios farmacéuticos continúan buscando con frenesí, pero la vitamina B₁₂ llega a la médula ósea

gracias a este factor X. Marcado, es decir, convirtiendo en radiactivo el átomo de cobalto de la molécula de vitamina B₁₂, es posible seguir el paso de la vitamina a través del cuerpo y conocerse la naturaleza del proceso patológico de la anemia perniciosa. En el cuerpo, los carotinoides se convierten en vitamina A y son responsables del color de muchas frutas y del plumaje de muchos animales, y los investigadores se preguntaron por qué no se podían emplear los carotinoides, no sólo para producir agradables colores, sino también para uso corporal, toda vez que las materias colorantes obtenidas del alquitrán podían ser sospechosas de cancerígenas. Los químicos sintetizaron los carotinoides y los economistas estudiaron las posibilidades de su empleo. Resultó lo siguiente: se puede dar, al color

(1) La doctora Hodgkin nació en El Cairo, Egipto, en 1910. Recibió una beca del Colegio de Somerville en 1932 y su Ph. D. de Cambridge en 1937 bajo el Prof. J. D. Bernal (ahora en el Colegio de Birkbeck de Londres). En el Laboratorio de Cristalografía de Cambridge, la Dra. Hodgkin hizo ensayos de Rayos X sobre los cristales de pepsina bajo el Prof. Bernal.

Volvió a Somerville en 1935. Sus estudios de la penicilina y la vitamina B₁₂ fueron empezados en un pequeño laboratorio en el sótano del museo del Instituto.

Desde este sótano hasta el más alto honor en química, es el camino recorrido por la tercera mujer (y primera inglesa) que gana el premio Nobel de química. Actualmente tiene 56 años. La Dra. Dorothy Crowford-Hodgkin, es profesor investigador de la Real Sociedad (Wolfson) y Miembro del Colegio de Somerville de Oxford. Ha sido premiada por su trabajo en determinar por técnicas de Rayos X las estructuras de sustancias bioquímicas, principalmente la penicilina y la vitamina B₁₂, dilucidando su estructura.

El trabajo de la Vitamina B₁₂ de la Dra. Hodgkin es considerado clásico entre las determinaciones estructurales. Su trabajo con la sustancia duró ocho años, la mayoría dentro de los 1950. Es más compleja que ninguna de las que hasta ahora habían sido estudiadas por análisis de Rayos X.

La vitamina B₁₂ cristalizada es un complejo rojo que contiene cobalto trivalente y un grupo ciano. El compuesto tiene un peso molecular de 1355 (su fórmula empírica es C₅₅ H₈₈ N₁₄ O₁₄ P Co), más extensa que ninguna de las otras conocidas.

La Dra. Hodgkin visita frecuentemente Ghana, donde su marido (Thomas L.) es director del Instituto de Estudios Africanos de la Universidad de Ghana. Tiene tres hijos y tres nietos.

Otras mujeres que ganaron el Premio Nobel de Química fueron Marie Sklodowka Curie en 1911 (quien compartió el Premio de Física con su esposo Pierre Curie, en 1903) y su hija Irene Joliot-Curie, que compartió en 1935 el Premio con su esposo Frederic Joliot.

Los trabajos más importantes de la Dra. Hodgkin son:

The X-ray analysis of structure of cephalosporin C., *Biochem Jour.*, 79, 393-402 (1961).

Structure of vitamin B₁₂ by X-ray crystallography, *Nature* (London), 176, 325 (1955).

Structure of Calciferol, *Chem. Ind.* (London), 1,148-49 (1957).

The structure of vitamin B₁₂, *Proc. Roy Soc. London*, A242, 228 (1957).

Possible molecular for gramicidin and their relations to present ideas of protein structure, *Biochem. Jour.*, 65, 752-6 (1957).

X-ray Analysis crystallography of vitamin B₁₂, *Fortsch. chem. Org. Natur*, 15, 165-220 (1958).

The structure of wet and air-dried crystals of vitamin B₁₂, *Zeit. Kris.*, 113, 30-43 (1960).

The structure of vitamin B₁₂, *Proc. Roy Soc. London*, A251, (1959).

The Crystal structure of a calciferol derivative; *Jour. Chem. Soc.*, 4,945-56 (oct. 1963).

claro del jugo de naranja de las primeras frutas el tono deseado, se puede mejorar el tono pálido de la mantequilla del invierno, se puede dar más color a los productos de pastelerías, se puede, añadiendo por cada tonelada de pienso una cucharadita de carotinoides, obtener efectos espectaculares en los animales. Las truchas obtienen colores naturales y brillantes, los canarios toman un amarillo más agradable, el plumaje de los flamencos enjaulados no palidece, etc. Su campo de acción en la farmacia (1) y la cosmética es muy grande, y basta sólo enunciarlo.

He aquí cómo la Industria Farmacéutica colabora no sólo para mejorar las condiciones de salud de la Humanidad, sino para hacer más bella y agradable la vida.

Siguiendo el curso del Rhin, en este río o sus afluentes, encontramos otro núcleo de fabricación de medicamentos, no aislado, sino formando parte como una sección de un gran complejo industrial químico. Es frecuente también, ya lo hemos dado a entender, que la fabricación de medicamentos vaya asociada como cúspide de una programación a toda industria química pesada; quizá, y yo quiero verlo así, porque los medicamentos unen como la enfermedad misma

—a su gran complejidad— la aplicación al bien más preciado del hombre: la salud, sin la cual todo beneficio material es superfluo. La industria empieza por satisfacer necesidades de tipo utilitario que simplifican la vida o la hacen más agradable; el economista puede constatar las variadísimas relaciones de intercambio existentes entre la Química y numerosos otros factores que determinan la faz de nuestro siglo. Una de estas relaciones más fecundas en sus resultados es la industria de colorantes, que ha hecho progresar más que ninguna otra sin duda alguna, la síntesis química desde los colorantes de anilina, y algo más tarde los de alizarina, a los azoicos. No es raro por lo tanto ver asociados ambos empeños. La Fenacetina desarrollada por Carl Duisberg y Oscar Hinsberg a partir de un producto intermedio, acusó ser de una eficacia antifebrífuga especial en comparación con otros preparados ya existentes, y es un ejemplo bien demostrativo. Más tarde, Félix Hoffman descubre las excelentes propiedades farmacológicas del ácido acetil-salicílico, que bien pronto se convierte en uno de los medicamentos más conocidos en el mundo entero y tan importante hoy como 65 años atrás (2). También

(1) Principalmente para colorear preparados para la medicina infantil (jarabes, confites, etc.). Los carotinoides sintetizados recientemente (Pharm. Acta Helv., 40, 153, 1965) son la *beta-carotina*, la *cantaxina*, el *éster etílico del ácido beta-apo-8'-carotínico* (C-30), etc.

(2) Ortega y Gasset escribió que en el siglo XX empezaba la «era de la *aspirina*», individualizando, probablemente, en este medicamento todo el esplendoroso desarrollo de la Química farmacéutica.

contra las enfermedades tropicales surgieron medicamentos tales como la germanina, eficaz contra la enfermedad del sueño. En África especialmente miles de personas y animales domésticos eran víctimas todos los años de esta infección mortífera transmitida por la mosca Tsetsé. Este producto permitió a los hombres poder habitar las regiones tropicales. Un científico inglés dijo en 1924 que este descubrimiento había sido para los aliados, desde el punto de vista financiero, más valioso que todas las sumas exigidas como reparaciones a Alemania.

Aquí mismo, en este mismo salón, a propósito del fallecimiento de Domagk, tuve que ocuparme del descubrimiento de la primera sulfonamida que redujo la mortalidad por estreptococias y neumonías perniciosas. Sería ocioso repetir lo de entonces sobre este nuevo método de curar las enfermedades infecciosas y el auge que tomó la sulfonamidoterapia (1).

En Alemania mismo, en Darmstadt, surge otro complejo industrial, bien conocido de todos los farmacéuticos y químicos, acaso el de más raigambre farmacéutica, ya que se remonta a 1816 y deriva directamente de la farmacia del Angel fundada en 1654, y hoy en numerosas filiales autónomas está presente en las principales naciones y continúa considerando que

el hombre es el más importante beneficiario de la investigación e industria farmacéutica. Este humanismo, que quizá es el rasgo más simpático de la empresa, que le hace perpetuar el nombre de su primer fundador, farmacéutico, está ligado a Goethe, el gran debelador de la polifarmacia, a Herder y a los principales personajes de la intelectual ex-Corte de Weimar.

De otra farmacia, de la farmacia verde de Berlín, surgen lanzándose por los caminos más difíciles y oscuros de la Química farmacéutica, los trabajos de investigación sobre hormonas en cuya tarea colaboraron permanentemente prestigiosos hombres de Ciencia, entre ellos Zondek, Kaufmann, los premios Nobel Butenandt y Windaus, abriendo el interesante capítulo de las hormonas esteroideas de tanta trascendencia en la Terapéutica. El Profesor Lichtwitz, practicando ensayos clínicos con el derivado metil-yodo-piridín y con la sal acetosódica del mismo, en la estreptococia de las vacas, comunicó que el derivado metílico sería apropiado como medio de contraste en Röntgenología para hacer visibles los riñones de los animales, y este descubrimiento fue el principio de unos ensayos que culminaron en la preparación de la sal sódica del 3-5-diiodo-4-piridoxil-N-metil-2-6-ácido dicarbónico que

(1) Evocación de la figura del Académico de Honor Gerardo Domagk. Sesión del 16-VI-1964. ANALES DE MEDICINA Y CIRUGÍA, año XL, núm. 184.

contiene 51,5 % de yodo fuertemente combinado soluble en agua apto para la obtención de urografías intravenosa o descendente, y que constituyó un descubrimiento trascendental para la Urología, y se abrió el camino a la aortografía y a la colecistografía.

¿Y en América la Industria farmacéutica deriva también de la Farmacia tradicional? Sin negar que hay industrias de post-guerra que han surgido aprovechando la experiencia surgida en otros campos, como por ejemplo en la fabricación de antibióticos la experiencia adquirida en plantas de fermentación y destilación, también las hay de pura raíz farmacéutica. Acaso la más antigua y de mayor renombre y con filiales en todo el mundo, deriva del farmacéutico que a raíz de la guerra de Secesión americana dirigió el laboratorio farmacéutico de la Secretaría de Marina, donde adquirió experiencia en la fabricación de productos farmacéuticos y que luego le proporcionaría óptimos frutos. Es una empresa que conserva el nombre de su fundador farmacéutico y que se distingue no sólo por lo correcto de sus productos sino por la «ética» de su actuación comercial, no cediendo a tentaciones de moralidad dudosa, amparado en el lema fijado por su creador: «*Dios y uno son la mayoría*».

Asimismo la industria farmacéutica, ampliando su campo estricto, ha creado departamentos de Fito-

farmacia preparando productos contra agentes zoonóticos, herbicidas y en general para combatir toda clase de fitodermias.

Y... a orillas del Rhone en Francia, y en los arrabales de Milán en Italia, y en Londres, y en Tokio, y en muchas otras partes, hombres de mono azul y hombres de bata blanca hermanados por la Ciencia laboran conjuntamente en la búsqueda de nuevos medicamentos en esta especie de cruzada por la salud.

No me he propuesto describir los núcleos científicos, descubridores de nuevos medicamentos; ello sería tanto como describir la Ciencia y la Industria de los países más desarrollados, ni el catálogo de los medicamentos últimos de la terapéutica —que al acabar de leerlos ya no serían los últimos—, sino simplemente algunos ejemplos de cómo surgieron estos medicamentos que fueron, en cierto modo, cabezas de una serie de medicamentos más complejos o más perfeccionados y que forman el eficaz arsenal medicamentoso actual.

En este vasto campo, sólo esbozado, es el progreso el medio mágico con el cual se dominan las dificultades económicas y se crea bienestar. Y el progreso por la investigación se ha convertido en nuestros días en uno de los lemas más populares. Nada ha revelado tanto al hombre de la calle la importancia de la investigación como la creación de las medias de nylon

y el descubrimiento de la bomba atómica.

La investigación en su sentido propio, es decir, la llamada investigación fundamental o básica fue, hasta finales del siglo XIX, prácticamente exclusivo dominio de las Universidades. Su objetivo era puramente académico, sin tener en cuenta el aspecto comercial, pero bien pronto industriales perspicaces supieron reconocer que un progreso industrial solamente es posible con el tiempo sustituyendo la pura experiencia —por muy amplia que ésta sea— por el trabajo de investigación científica. De este modo nació la investigación aplicada, basada no obstante en los conocimientos fundamentales de las Universidades, y las empresas que trabajaban sobre fundamentos científicos adquirieron pronto un tal incremento que los resultados de la investigación de las Universidades ya no bastaron para poder satisfacer a la Industria deseosa de progresar cada vez más. Debido a esto hubo que decidirse a practicar también la investigación en la Industria, habiendo adquirido una amplitud tal que las Universidades no pueden ya ponerse al nivel de la misma. La diferencia esencial entre la investigación universitaria y la industrial consiste hoy en que los investiga-

dores universitarios —contrariamente a los de la Industria— gozan de más libertad en la elección de su tema de trabajo; no obstante, la mayor satisfacción que puede tener un investigador es, sin embargo, la de conquistar un nuevo terreno científico sobre el cual puedan erigirse pronto grandes plantas de producción, pues solamente entonces se regala a la Humanidad al mismo tiempo valores ideales y materiales. De aquí la necesidad de la coordinación entre investigadores universitarios e industriales (1).

No es extraño, pues, que la investigación consume grandes cantidades, y en los países que hemos mencionado, que van a la cabeza en cuanto a la Industria Farmacéutica, el Estado permite promedios de beneficios superiores a los fabricantes de otros productos, promedios que oscilan entre un 20,5 % sobre las inversiones a sólo un 12,6 por 100. Tales resultados no pueden ser deplorados sino por quienes desconocen sus consecuencias, pues mientras que en 1948 sólo la Industria Farmacéutica americana había invertido 30 millones en investigación, en 1959 dedicó a este sector 170 millones de dólares que ahora ya, como luego veremos, son muchísimos más. Los resultados han sido —ya lo acaba-

(1) En muchas naciones hay laboratorios *privados* de investigación que a petición de sus *clientes* resuelven hasta donde es posible sus problemas. Están equipados con material científico moderno y cuentan con personal técnico altamente calificado. Están orientados principalmente a la síntesis orgánica, y se extienden desde síntesis sencillas o de fijación de cadenas laterales, a síntesis completas, productos biológicos, vitaminas, esteroides, etc. Asimismo aconsejan técnicamente para la instalación de plantas pilotos e instalaciones semi-industriales.

mos de ver— no solamente un gran número de medicamentos nuevos que prolongan la existencia humana y alivian el sufrimiento y el dolor, sino también una baja considerable, por paradójico que parezca, en el precio de los medicamentos.

* * *

No tendría sentido que yo exponiera aquí y en esta circunstancia, una referencia ni siquiera somera de hacia qué orientación se dirigen actualmente las investigaciones en la Industria Farmacéutica, en primer lugar, por el riguroso secreto con que se llevan, casi aureoladas con la etiqueta de «secreto de Estado», y en segundo lugar, porque no están agotadas, ni mucho menos, todas las posibilidades a que puede dar lugar la exploración científica y clínica en el campo actual de la Química farmacéutica. Los que por razón de profesión estamos en contacto diariamente con los representantes de las firmas farmacéuticas nacionales y extranjeras, sabemos de la abundancia de preparados, con modificaciones pequeñas unas, básicas otras, que van corrigiendo y perfeccionando los preparados iniciales, pero no es aventurado indicar que es hacia los remedios para aquellas enfermedades que no han sido vencidas todavía hacia donde principalmente se dirige la alta investigación en Universidades y en la Industria. Cualquier

indicio, cualquier descubrimiento científico es explotado inmediatamente. Un ejemplo: en 1959 el científico ruso Joseph Polonski descubre el papel del ácido desoxirribonucleico (ADN) en el funcionamiento de las células y se demuestra su papel en la transmisión de los caracteres hereditarios. Las investigaciones actuales se dirigen a encontrar sustancias radiomiméticas, llamadas así porque simulan los efectos mutágenos y citotóxicos de la radiación, y aunque de éstas no se conoce su mecanismo de acción, se cree que actúan alquilando algunos nucleótidos en el ADN. Las sustancias de este grupo en las que se han puesto esperanzas, tienen dos o más porciones alquilantes por molécula, y se cree que el enlace transversal de las moléculas del ADN es importante para su acción. Es sólo el inicio de una serie de investigaciones; entre tanto, en todos los capítulos de la Farmacología, la Industria Farmacéutica sigue igualmente investigando, así en los medicamentos que pueden ser agrupados según conceptos químicos, como en los que lo pueden ser según criterio biológico. En esta aparente división se refleja la compleja unión que existe entre las dos principales ramas científicas de la investigación farmacéutica. Ambas son impulsoras.

No puede decirse en puridad de verdad que las *formas farmacéuticas* hayan cambiado, pero sí debe

decirse en puridad de verdad que *todas van siendo revisadas* a la luz de los conocimientos científicos, a medida que la mecánica, la físico-química, la farmacología, etcétera, van descubriendo nuevos horizontes. El resultado ha sido una mejor *administración y dosificación* de los medicamentos, cuando no sólo una mejor *presentación*.

Sería necio que yo intentara describir estas *pseudo-neo-formas*, pues todos las conocéis, puesto que las prescribís y empleáis a diario. Fijaos solamente en la diferencia que va no ya desde los clásicos *papelitos*, sino de los *sellos* u *obleas*, ya en los inicios de la industrialización farmacéutica, a las modernas *grageas* y *comprimidos*, en plena fase de automatización.

Uno de los capítulos más interesantes de la Farmacia es, sin duda alguna, el capítulo que trata de los medicamentos de acción prolongada. En los últimos diez años se ha visto la introducción de gran número de productos de la industria farmacéutica que tienen por objeto proporcionar acción terapéutica prolongada después de la administración bucal o parenteral. Estos productos se conocen con varias denominaciones: «*liberación sostenida*», «*liberación regular*», «*acción prolongada*», «*efecto duradero*», etc. Todas dan a entender un largo período de la acción de una droga determinada en alguna forma especial de dosificación. Es evidente que los pro-

ductos que tratan de proporcionar acción prolongada de una droga con una sola dosis pueden considerarse como formas de dosificación de *conveniencia* en virtud de suprimir la necesidad de administrar varias dosis durante el día, pero otras veces se obtienen beneficios terapéuticos por la aportación lenta y constante de la droga al organismo. La eliminación de los ataques epilépticos nocturnos, el control del nivel del sueño durante todo el período de éste, el de la enuresis, el de la incidencia del dolor en la hemicránea al despertar y la eliminación de efectos concomitantes indeseables y, sobre todo, el mantenimiento de niveles efectivos en el suero, etc., demuestra que los medicamentos de efecto duradero significan un progreso terapéutico y deben considerarse como mucho más que formas de dosificación de *conveniencia*.

Un estudio detenido sobre la absorción de las drogas en el conducto gastro-intestinal y sobre su velocidad de eliminación, son premisas obligadas para una perfecta programación de la forma farmacéutica y de su eficacia. Los glóbulos de eliminación lenta encapsulados, las grageas con núcleos de liberación lenta, las tabletas de acción repetida, las de capas múltiples, la adición de resinas de intercambio de iones, la formación de sales o complejos poco solubles, etcétera, son otros tantos ejem-

plos de *pseudo-neo-formas* que son utilizadas modernamente.

Por vía parenteral, la mayoría de las drogas administradas en solución acuosa, producen su efecto con bastante rapidez, pero el principio rápido de la acción en virtud del nivel terapéutico en la sangre, va acompañado generalmente de inactivación o excreción bastante rápida de la droga; pero el nivel en la sangre durante un tiempo determinado podrá mostrar altas y bajas que con frecuencia son inconvenientes. Un método muy usado consiste en administrar la droga disuelta o suspendida en aceite. Una de las primeras formas de *depósito* de la penicilina fue la fórmula de Romansky, que figuró en la Farmacopea de los Estados Unidos como penicilina inyectable en aceite y cera. En su versión moderna se usa la penicilina procaína, poco soluble, en vez de la sal sódica o potásica, solubles, y se agrega el aceite 2 % de estearato de aluminio en vez de cera. El estearato de aluminio no sólo retarda la velocidad de liberación de la penicilina, sino que forma un gel *tixotrópico* con el aceite fijo. En general, las soluciones o suspensiones acuosas pueden producir en inyección un efecto de depósito, si la droga es suficientemente insoluble o el medio acuoso está modificado con la adición de ciertos hidrocoloides, como la gelatina, la carboximetilcelulosa o la polivinil pirrolidona.

La alteración química de la dro-

ga contribuye algunas veces a lograr un efecto más eficaz de depósito. La penicilina benzatínica que es la sal de dipenicilina y N, N'-dibenciletilenodiamina es aún menos hidrosoluble y permite una liberación más lenta que la penicilina procaínica.

Las formas de insulina usadas con efecto de depósito son bien conocidas y la insulina-cinc-protamina es casi demasiado lenta en su liberación, a menos que se modifique añadiéndole algo de insulina soluble. Las drogas que tienen un grupo alcohólico pueden administrarse como un éter formado con un ácido graso o un derivado de él. Este método se usa con varias hormonas esteroides. Por ejemplo: la testosterona en aceite inyectada por vía intramuscular produce un efecto que dura de 12 a 24 horas, mientras que su propionato dura de 24 a 48 horas. El ciclopentilpropionato de testosterona en aceite produce un efecto que persiste durante siete días y el enantato de dos a cuatro semanas. El *ter*-butilacetato de hidrocortisona o sus análogos son ésteres poco solubles que en suspensión son particularmente útiles en la inyección periarticular, pues permiten la liberación lenta del medicamento para que actúe en la articulación inflamada que se quiere tratar. Estos ésteres no solamente son insolubles en agua, sino que también dependen de la acción de las esterases de los tejidos para liberar el componente alcohóli-

co que tiene actividad terapéutica.

Una forma de depósito de la vitamina B₁₂ se prepara por reacción entre la vitamina, el ácido tánico y cinc.

Una modificación del uso de una suspensión de microcristales es la inyección de una solución bastante concentrada de la droga en un disolvente miscible en agua, como el glicol propilénico o el alcohol bencílico. Al contacto de la sustancia inyectada con los líquidos tisulares se precipitan los microcristales en el lugar que se inyectaron y se forma un depósito. En el caso del alcohol bencílico su acción anestésica local reduce algo el dolor de la inyección.

Y de la misma manera que unos incompletos brochazos sobre la historia de los medicamentos y de su descubrimiento, creo habrán sido suficientes para mostrar todo el complejo pormenor que acompaña a su nacimiento, valga esta sucinta exposición como ejemplo para mostrar cómo la técnica farmacéutica sabe aprovechar todos los recursos de la Ciencia para modernizar en el sentido de mayor eficacia todas las formas farmacéuticas siempre en perpetua renovación, y séame también permitido indicar que sin los progresos de la Mecánica muchos medicamentos de hoy no hubieran sido posibles. Hoy no se concibe un Laboratorio farmacéutico, no ya de investigación, sino de simple manejo de medicamentos, que no cuente además del laboratorio analítico,

con instalaciones de liofilización, agua desionizada y apirógena, cámara estéril, máquinas automáticas de llenado y cierre, etc. No es necesario insistir más, puesto que ello representa la parte externa y *visible* y más popularmente conocida de la Industria Farmacéutica.

* * *

Gran parte de lo indicado hasta aquí se refiere a la Industria Farmacéutica, verdadera creadora de nuevos medicamentos, y que se apoya como acabamos de demostrar en los dos soportes señalados; una potente industria básica y una excelente y costosa investigación científica. Ello sólo puede ser privativo, por el momento, de aquella docena escasa de países que hemos mencionado. En países menos desarrollados y como primer estadio de la formación de la Industria Farmacéutica, surgen también empresas que tienen una sólida base en sus respectivos mercados nacionales, produciendo especialidades farmacéuticas a base de asociar sustancias o transformar fármacos adquiridos en el mercado internacional. Vuelve hasta cierto punto la complejidad de la prescripción médica de antes, al ofrecer al facultativo, aunque en forma standardizada, una extensa gama de productos ya elaborados, con todas las combinaciones posibles y que si hubiéramos de ponerle una crítica, sería la de la abundancia y reiteración de es-

pecilidades similares. El peligro está, pues, en el excesivo multiplicarse de estos laboratorios que no llegan a alcanzar un volumen de producción que permita un aceptable nivel de automatización. Una mentalidad quizá más profesional que industrial les induce a carecer de sentido asociativo. La enfermedad de muchas de estas empresas sigue un curso irreversible casi fatal: el crecimiento desproporcionado de los gastos de propaganda que absorben las disponibilidades que serían necesarias para poner al día las instalaciones y para dedicar dinero al propio control de sus productos y a la investigación, y la intervención del Estado que por razones teóricas o prácticas de interés público, tiende a reducir los precios y crea limitaciones, dificultades y problemas a la libre iniciativa.

No sería justo, ni beneficioso, ni remunerativo para aquellas empresas realmente creadoras, que sus productos no llegaran al mundo entero, pero una libre circulación y liberalización absoluta no sería conveniente a los intereses nacionales y surge así otro tipo de laboratorios farmacéuticos con capitales nacionales o mixtos —algunas veces capital nominativo figurado—, bien equipados y que son en realidad filiales o meros representantes en cada país de las empresas extranjeras y que trabajan a base de patentes, concesiones y licencias, cuando no en una completa subordinación. Al parecer, se

cumple así una rigurosa nacionalización de la Industria Farmacéutica. ¿Pero es esto verdadero y conveniente? La adquisición de técnica extranjera por medio de la compra de patentes y procedimientos de fabricación, royalties, etc., constituye un primer paso necesario para el desarrollo industrial y constituye un medio eficaz de acelerar el proceso de crecimiento. Sin embargo, es evidente que la adquisición masiva de técnica extranjera no es ni puede ser más que una solución transitoria, dado que si se convirtiera en permanente llegaríamos a colocarnos en una situación de verdadero «colonialismo técnico». En 1959 los abonos que España realizó por pagos de patentes a los restantes países ascendieron a 900 millones, y en 1964 rozaban ya los 2.000 millones. Todas estas consideraciones no deben hacernos olvidar que el progreso económico tiene la exigencia de contar con técnica propia, la cual no puede ser lograda sino —y volvemos a encontrarnos en un mismo punto de partida—, por medio del mejoramiento de la enseñanza y de la investigación. Y permitidme que insista en este punto, pues estimamos que un programa activo de enseñanza e investigación supondría rápidamente la liberación de gran parte de estas servidumbres. No se solicita una vanguardia del descubrimiento, ni nos mueve una xenofobia que está muy alejada de nuestro espíritu, sólo que el país sea instalado

en una sólida plataforma de estudio a nuestras necesidades peculiares y a los problemas que se nos imponen insoslayablemente y en el caso concreto del que nos ocupa, que la farmacia española vuelva a la vía creadora (1). Desgraciadamente la realidad farmacéutica al ofrecer casi siempre por simples razones económicas mejor situación al farmacéutico detallista que al técnico de una fábrica o laboratorio, no mueve al optimismo, como no lo mueve el estado de nuestra enseñanza que en un reciente plan de estudios de las Facultades de Farmacia —y en España los planes de estudio suelen durar lustros— no se han tenido en cuenta estas realidades, decidiéndose más bien por un inmovilismo más o menos disfrazado (2).

Asimismo la investigación oficial necesita de amplias ayudas para que se desarrolle de una manera eficiente, y en cuanto a la universitaria debe dejar de ser en una gran parte el complemento de sueldo, a una sola labor docente. La proyectada transformación del Ministerio de E. N. por el de Educación Nacional y Ciencias, puede ser un síntoma favorable, como evidentemente lo es el Decreto de agrupación de Cátedras en Departamentos e Institutos.

Vuelvo a insistir con algún detalle más en los gastos de investigación de las grandes compañías farmacéuticas extranjeras. En el año 1960 en el Reino Unido de un total de 58.000 empleados en la industria, un 7 % estaban dedicados a la investigación, y representa un costo total de 7,5 millones de libras, con un costo por investigador graduado, es decir, universitario, de 5.000 libras. En el Canadá son un 6 % y 3,50 millones de libras como gastos de investigación, con un costo por investigador graduado de 6.800 libras, y en U.S.A. estos conceptos están representados por 12,9 % como empleados en las actividades de la investigación, 77 millones de libras como gasto total y 10.500 libras aproximadamente como costo por investigador.

Como en otros países, también en Suiza hasta la segunda guerra mundial, sus firmas farmacéuticas tenían concentrada su investigación en su lugar de origen. Salvo el pequeñísimo mercado interior, éste está hoy orientado casi en un 95 % a la exportación. La competencia mundial planteó el problema de la descentralización y nuevos centros suizos de investigación fueron creados en U. S. A. y en Inglaterra con los dispendios consiguientes.

Estos gastos están aumentando

(1) Véase «Un cuarto de siglo en la Industria Químico-farmacéutica», por el Dr. S. Salvador Brosa Rabassa. Publicaciones de la Real Academia de Farmacia, vol. IX, 1965.

(2) Hay que hacer la excepción de que la Cátedra de Farmacia Galénica de Barcelona organiza cursos monográficos de Farmacia Industrial y ha sido la promotora de dos Convenciones de esta modalidad profesional.

continuamente; aproximadamente un 20 % anual en Inglaterra; en el Canadá del 12 al 14 %, y en U.S.A. ha habido un aumento quintuple en los últimos años. En estos tres países los gastos de investigación, un 20-25 %, se dedican a investigación fundamental, es decir, a proyectos no identificados con un producto específico determinado o a la aplicación de procesos, es decir, que más bien tiene el objetivo primario de añadir conocimientos científicos (1).

¿De dónde proviene el dinero para poder soportar tan vasta investigación con un gasto totalizado sólo en los tres países antes mencionados de más de 100 millones de libras anuales? Evidentemente proviene de los beneficios de los productos que han tenido un éxito comercial, no de productos que a pesar de venderse pueden ser unos fracasos comercialmente. Los fondos necesarios vienen del desarrollo de altos volúmenes de ventas, en lugar de volúmenes de ventas bajos y precios muy elevados. Piénsese además que un medicamento tiende a declinar y puede ser reemplazado por otro, de la misma firma a consecuencia de la propia investigación creadora, o por la firma de sus competidores, y este eclipse puede borrar 3 ó 5 años de grandes inversiones, en investigación y desarrollo.

Todas estas consideraciones me llevan como de la mano para indicar muy someramente —como la cruz de este problema— la respuesta a una pregunta que flota en la atmósfera, en la atmósfera de aquí y del mundo entero, y claro está que esta respuesta debe referirse, a lo general, no a un o unos casos concretos. *¿Son caros los productos farmacéuticos?* En el año 1962 un Senador de los EE.UU. —no es necesario decir su nombre— Senador de espíritu infatigable para las investigaciones parlamentarias, planteó en los EE. UU. esta cuestión —y ya hemos visto cómo en gran parte dependemos de ellos— con un éxito de público extraordinario. La droga que toma el Presidente Kennedy —decía un poco demagógicamente— para sus dolores de espalda, la «*prednisona*» manufacturada por determinada casa farmacéutica, se vende al farmacéutico a 200 % de su precio intrínseco de coste. La «*reserpina*» que tomaba, se vende a 50 veces más de su valor real. El Senador indicado, observó también que en el campo de los antibióticos ocurría algo parecido, y como conclusión proponía que las patentes de los productos farmacéuticos debían caducar a los tres años de uso exclusivo y dejarlas a la libre competencia (2). Estos hechos son reales. Las objeciones que

(1) No todas las casas comerciales publican su relación de gastos y de resultados; los que figuran, evidentemente no completos, son cálculos entresacados de diferentes publicaciones.

(2) Véase «Patentabilidad de los medicamentos», por el Dr. D. Antonio Esteve Subirana. Publicaciones de la Real Academia de Farmacia. Vol. VII, 1963.

puso la industria en respuesta a la campaña, eran previsibles; se basaban simplemente en las grandes inversiones hechas, en los grandes gastos de propaganda (un 50 %), a los gastos de los visitadores individuales o representantes que visitan a todos los médicos de todos los países, y que el promedio de vida había aumentado en los últimos veinte años, en diez años sólo gracias a la *Industria Farmacéutica*. Pero algo había desagradable y que se comprobó a raíz de las investigaciones pertinentes. Seis firmas principales norteamericanas que vendían el 68 % de todos los antibióticos que se producían en EE.UU. habían hecho un convenio entre ellas que tenía por objeto mantener obligatoriamente altos los precios. Operaron de la siguiente manera: una firma poseedora de una patente original de la tetraciclina que comprendía en sus diversas formas un tercio de todas las ventas de antibióticos por valor de más de 200 millones de dólares, cedió a otras cinco compañías la licencia de poner en el mercado la droga con su propio nombre de patente. Cada firma tenía varias formas de la droga, cada una de las cuales representaba diversos compuestos químicos de la tetraciclina o asociaciones con otras drogas. Sin entrar en detalles que no hacen el caso, es evidente que las seis compañías ha-

bían participado en una conspiración de precios contra el público.

Evidentemente hubo falta de «ética». La gran industria farmacéutica no puede trabajar de manera similar a los fabricantes de vestidos de señoras o de automóviles, para que su curva de ventas quede en subida, y lanzar en cada estación sus nuevos modelos o sus nuevas presentaciones. Tendrán que venir —en su nación de origen— modificaciones a las leyes «anti-trust» de modo que abarquen los secretos de las compañías farmacéuticas encaminados a eliminar la competencia, y leyes para aminorar la propaganda injustificada. Caso contrario, los Estados subdesarrollados crearán las posibilidades necesarias para procurarse drogas con gasto mínimo para aquellas personas económicamente débiles, o instituciones de Seguridad Social. Es una faceta más hacia un problema que no ha sido tocado pero que es fundamental. ¿Es posible confiar la protección de la salud pública a la llamada libre empresa? La libre empresa —que como hemos visto tanto tiene de positivo en su haber— tendrá que resolver el problema con inteligencia, comprensión y buena voluntad, para no caer en la sima de la «Industria socializada» con la que parece amenazar las Instituciones de la Seguridad Social (1).

(1) Sin entrar en cuestiones ajenas hay que tener presente ciertas consideraciones que van más allá de la simple ética comercial, ya que se ha conseguido vencer enfermedades antes mortales, disminuir estancias en los hospitales y aun, «en las dolencias que todavía siembran el dolor y la muerte nos sentimos henchidos por la confianza que presagia la victoria» (Ritchie Calder).

Quizás por ello en Francia —país cartesiano— se exigía que en los Consejos de Administración de los Laboratorios farmacéuticos, figurase un determinado número de profesionales, en algunos casos hasta el 50 %, para que den una norma deontológica y responsable y no se esté sólo a merced de un capitalismo anónimo y desenfrenado, y de una propaganda inconveniente y perjudicial.

En 1957 los farmacéuticos de los EE.UU. dispensaron 712 millones de recetas médicas, lo que da aproximadamente 4 recetas por cada hombre, mujer o niño de la nación. En este número no están incluidas las drogas dispensadas sin receta y las dispensadas en Hospitales, Clínicas, Ejército, Marina, etcétera. Téngase en cuenta que sólo en los EE.UU. se sintetizan anualmente como posibles drogas (*Potential Drugs*) más de 100.000 especies nuevas: de ellas alrededor de unas 2.000 corrientemente muestran suficiente garantía en pruebas previas para ser ensayadas en el cuerpo humano y de ellas sólo unas 40 encuentran lugar en el mercado farmacéutico. También y sólo en los EE.UU. (y son datos de 1956) el 30 % de las recetas dispensadas lo fueron de productos ataráxicos. Más de un billón de comprimidos tranquilizantes se considera que fue el consumo anual en 1956 y desde entonces cada año el consumo habrá aumentado. Evidentemente parece como si estu-

viéramos bajo el imperio de las drogas, y algunos de los problemas creados por este abuso y fe ciega en las drogas no están todavía resueltos.

En España, para paliar en parte estos inconvenientes, se ha promulgado una Disposición (B. O. del E. de 28-9-1965) que obliga a ciertos medicamentos distribuidos en 18 grupos, a no dispensarlos en las farmacias sin la correspondiente receta médica, que tendrá una vigencia de 10 días y solamente será válida para una dispensación. La receta quedará registrada, sellada y con la fecha de dispensación. Los medicamentos incluidos en la Orden son:

- I. — Preparados que contengan algún estupefaciente de la lista II aprobada por las Naciones Unidas en la convención única sobre estupefacientes.
- II. — Anestésicos generales.
- III. — Anticoagulantes.
- IV. — Anticonvulsivos.
- V. — Antiepilépticos.
- VI. — Preparados antihemorrágicos de alcaloides del cornezuelo de centeno y derivados.
- VII. — Antileprosos, antipalúdicos y leishmanicidas específicos.
- VIII. — Preparados biológicos. Sueros y antitoxinas.
- IX. — Citostáticos.
- X. — Antileucémicos.
- XI. — Córticosteroides inyectables.
- XII. — Diuréticos mercuriales.
- XIII. — Fungostáticos y fungicidas, excepto los de aplicación local.
- XIV. — Otras hormonas y productos de acción hormonal, excepto anabolizantes de uso oral en mezclas complejas de uso tópico.
- XV. — Barbitúricos.
- XVI. — Anfetaminas.
- XVII. — Medios internos de diagnóstico.
- XVIII. — Occitócicos.

(B. O. del E., 28-9-1965 y del 25-11-1965.)

Esta disposición de nuestra Dirección General de Sanidad está dictada a consecuencia de los acuerdos de la 31.ª reunión del Consejo Ejecutivo de la O.M.S., y

tiende a que los países miembros de la O.M.S. estén en condiciones de actuar para proteger al público contra el uso indiscriminado de muchos medicamentos, o contra los riesgos de medicamentos insuficientemente experimentados.

También para aclarar el confusiónismo reinante en las denominaciones de las preparaciones farmacéuticas, la O.M.S. ha dictado recientemente —1964— unos principios generales de orientación. Estos principios pueden resumirse en:

- 1.º Las denominaciones deberán distinguirse fonética y ortográficamente. No serán excesivamente largas ni deberán prestarse a confusión con denominaciones ya en uso.
- 2.º La denominación para una sustancia que pertenezca a un grupo de sustancias emparentadas farmacológicamente debe indicar este parentesco. La denominación debe carecer de toda sugestión anatómica, fisiológica, patológica o terapéutica.
- 3.º El parentesco de grupo se pondrá de manifiesto en los nombres con preferencia me-

diante el empleo de sílabas comunes tomadas de la lista adjunta. (Página siguiente.)

El número de preparados farmacéuticos aumenta con rapidez. Los que utilizaba la generación anterior relativamente pocos eran distintos de los que se usan ahora y se puede predecir con poco riesgo de equivocarse que casi todos los que prescriba la próxima generación de médicos serán distintos de los que existen en la actualidad (1). Cada año se introducen en la terapéutica unas 100 preparaciones farmacéuticas nuevas que duran en el mercado de dos a cinco años por término medio. Es —como ya hemos dado a entender—, un número muy limitado de países el que crea casi todas las nuevas sustancias empleadas en las especialidades farmacéuticas de todo el mundo, pero el número de especialidades y preparados farmacéuticos a disposición de los médicos y del público varía mucho de unos países a otros, según sus posibilidades y los distintos tipos de limitaciones impuestas por los Gobiernos, etc. Por ejemplo en Bélgica y en Suiza hay en el mer-

(1) La Asamblea general de la Agrupación Profesional de Farmacéuticos de la Industria Farmacéutica del Mercado Común que tuvo lugar en Bruselas el sábado 18 de septiembre de 1965 en presencia de los representantes de los seis países miembros acordó por unanimidad:

1.º «El farmacéutico es el solo universitario habilitado para asumir la responsabilidad del medicamento en la industria.»

2.º «Las seis delegaciones desean la creación lo más rápidamente posible de un Diploma común (europeo) de farmacéutico, válido en los seis países miembros, sancionando cinco años de estudios universitarios.»

3.º «Para poder ser elegido responsable de la producción de un laboratorio farmacéutico, será necesario obtener, además del título de farmacéutico, un Diploma de *Farmacia Industrial*, que exigirá un año de estudios complementarios y acreditar cinco años como mínimo de ejercicio en la Industria farmacéutica.»

| <i>Latín</i> | <i>Inglés</i> | <i>Español</i> | |
|--------------|---------------|----------------|---|
| --andr- | --andr- | --andr- | } esteroides, andrógenos. |
| --stan- | --stan- | --estan- | |
| --ster- | --ster- | --ester- | |
| --arolum | --arolu | --arol | anticoagulantes. |
| --barbum- | --barb | --barbo | ácidos barbitúricos. |
| --cainum | --caine | --caina | anestésicos locales tipo procaina. |
| --cillinum | --cillin | --cilina | penicilinas: derivados del ácido 6-carboxilamino-penicilánico. |
| --cortm | --cort | --cort | esteroides, glucocorticoides y mineralcorticoides, distintos de los derivados de la prednisolona. |
| --crinum | --crine | --crina | derivados de la acridina. |
| --curinem | --curine | --curina | curarizantes. |
| --cyclinum | --cycline | --ciclina | antibióticos derivados de la tetraciclina. |
| --dionum | --dione | --diona | antiepilépticos derivados de la oxozolidinodiona. |
| --estr- | --estr- | --estr- | estrógenos. |
| --gest- | --gest- | --gest- | esteroides, progestantes. |
| --gly- | --gly- | --gli- | antidiabéticos vía oral. |
| --mer- | --mer- | --mer- | mercuriales y diuréticos. |
| --mycinum | --mycin | --micina | antibióticos derivados del streptomycetes. |
| --quinum | --quine | --quina | antipalúdicos derivados de la quinoleína. |
| --stigminum | --stigmine | --estigmina | anticolinesterasas. |
| --sulfa- | --sulfa- | --sulfa- | sulfamidas antimicrobianas. |
| --toinum | --toin | --toina | antiepilépticos derivados de la hidantoína. |
| --verinum | --verin | --verina | espasmodolíticos tipo papaverina. |
| --olum | --ol | --ol | alcoholes y fenoles grupo --OH. |
| --alum | --al | --al | aldehidos. |
| --inum | --ine | --ina | alcaloides y bases orgánicas. |
| --onum | --one | --ona | cetonas grupo CO. |
| --onium | --onium | --onio | aminas cuaternarias. |
| --anum | --ane | --ano | hidrocarburos saturados. |
| --enum | --ene | --eno | hidrocarburos no saturados. |

cado más de 30.000 especialidades farmacéuticas distintas; 25.000 en Canadá, mientras en Suecia son sólo 3.500 y en Dinamarca no llegan a 2.000, y aún en ciertos países donde están nacionalizadas la producción y distribución de productos farmacéuticos, se pone a disposición del médico un número relativamente menor de sustancias.

La introducción de tantas preparaciones farmacéuticas nuevas

crea dificultades a las autoridades encargadas de inspeccionar la calidad, y aún admitiendo que la información al respecto del país de origen sea aceptada, surge la pregunta: ¿Hasta qué punto los datos farmacológicos y clínicos sobre una nueva preparación suministrada por las autoridades del país de fabricación, son aceptables para los demás países? ¿Qué criterios de calidad para la inspec-

ción pueden tener validez universal?

Uno de los peligros que puede amenazar a la Industria Farmacéutica *autóctona* es el que se deriva de la posible integración de España en el Mercado Común Europeo. Ya el Consejo de Europa ha empezado a tomar acuerdos que inciden en la Farmacia de los países miembros o adheridos. Destaquemos la creación (1964) de una Convención europea de Farmacopea preveyéndose el plazo de cinco años para la preparación de una Farmacopea completa. Este es un trabajo técnico, pero las cuestiones legislativas, los problemas de aprobación concernientes a la fabricación y a la venta de las especialidades, dependen del Subcomité de cuestiones farmacéuticas que las tiene en estudio. Otra de las realizaciones del Consejo de Europa ha sido la estandarización de los métodos de colecta, conservación, preparación, embalaje y etiquetaje de los productos terapéuticos de origen humano, tales como sangre, albúmina, gamma globulina, etc.

La Reglamentación de estupefacientes es otro de los empeños del Consejo de Europa. Fue editada en 1961 y 1962, y sólo fue aceptada en principio por siete países, pero desde 1963 se extiende ya a quince. Los trabajos en esta materia dieron como resultado la elaboración de dos listas. Para el establecimiento de la primera ha sido

convenido adoptar una nomenclatura común para toda publicación oficial concerniente a las sustancias reconocidas por la O.M.S. como engendradoras de toxicomanías. Se ha utilizado la lengua latina y las sustancias toxicomanógenas han sido clasificadas por orden alfabético de las denominaciones comunes internacionales. Con respecto a la segunda, los países firmantes se han obligado a publicar juntos y a mantener al día la lista de especialidades farmacéuticas que se encuentran en el mercado de sus respectivos países y a las cuales las convenciones internacionales sobre estupefacientes son aplicables. No obstante, el Subcomité de cuestiones farmacéuticas recomienda prudencia en la utilización de estas listas, debido a que la rapidez con la cual aparecen actualmente, sean nuevas sustancias toxicomanógenas, sean nuevos nombres de fantasía, pueden hacer que estas listas no sean completas. Sobre la importancia de este acuerdo no es preciso insistir, pues debido a que nuestros tiempos se caracterizan por la formación de comunidades económicas, en el interior de las cuales reina la libre circulación de mercancías, es necesario que las autoridades sanitarias de los países que forman parte de estas comunidades tomen en común medidas que les permitan continuar ejerciendo un control severo sobre estupefacientes.

La amplia acción legislativa del

Consejo de Europa se ha extendido también al campo de equivalencia de Títulos o Diplomas. Se ha actuado por etapas: en 1953 regulando la equivalencia de Diplomas que dan acceso a las Universidades; en 1955 la equivalencia de los períodos de estudios cursados en las Universidades extranjeras; en 1959 organizando el reconocimiento académico de las calificaciones universitarias. Los estadios siguientes han sido el establecimiento de Universidades europeas y la equivalencia de los diplomas universitarios. *La puerta ha sido abierta.* El médico europeo, o sea el médico que podrá ejercer libremente en cualquiera de los países del Mercado Común, será una realidad en 1968. Hemos de hacer resaltar que ya algunos países, bajo condiciones de reciprocidad, admiten médicos, cirujanos, farmacéuticos, químicos, etc. La Convención Europea de Establecimiento ha sido forjada para preparar una verdadera ciudadanía europea. Quizás en España estemos todavía lejos, pero el sueño de ayer de unos pocos, puede ser mañana realidad de muchos.

Como consecuencia de la evolución que de forma constante y en todos los campos, lleva de lo simple a lo complejo, también el «arte y la ciencia» farmacéuticos propio de las oficinas de farmacia de antaño al evolucionar hacia la preparación en serie, lleva a la complejidad de la Industria Farmacéutica actual. Si toda estandarización

prevé un nivel de calidad exigible a la producción de cualquier industria, este nivel de calidad en la Industria Farmacéutica está prefijado con mínimas fluctuaciones, en unas normas determinadas oficiales o no, ya que el medicamento incide sobre un punto tan importante para la Sociedad como es la salud pública, y es el Estado mismo con sus inspecciones y controles el que cuida de fiscalizar y de asegurar, aparte de que cada empresa farmacéutica por su prestigio debe dirigir y dirige su atención hacia este aspecto que tan altamente relacionado está con la parte comercial, y con su propia responsabilidad. Todo control interior, es decir, el de la propia empresa, debe actuar sobre las materias primas y sobre el material de acondicionamiento, sobre las fases intermedias de fabricación y sobre la especialidad terminada, formando en conjunto el llamado control de producción. Ello implica hacer frente a los cuantiosos gastos que determina la tenencia de un importante número de aparatos, costosísimos algunos de ellos, y al elevado número de especialistas que son necesarios para los controles. Una comparación estadística sobre este punto es sumamente instructiva. Alrededor del 50 % del personal de la Industria Farmacéutica está constituido por científicos —universitarios y técnicos—, altamente especializados, o por decirlo con más exactitud, en la Industria Farmacéutica, una nómina

de 100 personas está compuesta, más o menos, de 58 obreros y 42 empleados, de los cuales 20 son universitarios. En cambio, en la Industria Eléctrica hay sólo 28 empleados sobre 100 obreros; en la Metalúrgica, 6; en la Alimenticia, 15 y en la Textil, 7.

El control exterior, es decir la inspección analítica amplia, de la especialidad farmacéutica, una vez elaborada, es en muchos países el Estado el que lo verifica, en sus propios laboratorios oficiales; en Alemania occidental, Bélgica, Finlandia, etc., son las propias organizaciones profesionales farmacéuticas, en Suiza y otros países se utilizan para la fiscalización los laboratorios universitarios.

También la O.M.S., esta especie de Ministerio de Sanidad Internacional, ha publicado un informe basado en los debates de una reunión técnica que se celebró en Varsovia sobre este control y análisis exterior de la especialidad farmacéutica. Propugna el enlace estrecho entre el fabricante y las autoridades de inspección. La experiencia adquirida en cierto número de países ha demostrado que esta asociación no implica una pérdida de prestigio por parte de las autoridades de inspección ni perjudica los intereses legítimos de los fabricantes. Se pueden establecer comités mixtos, formados por especialistas empleados en la industria y autoridades de inspección que examinan los métodos de análisis de las nuevas preparacio-

nes farmacéuticas. Los fabricantes son los primeros interesados en que las autoridades de inspección conozcan a fondo estos métodos, y así sus resultados confirmarán los obtenidos por los laboratorios. El uso correcto de los complicados aparatos necesarios para los precisos métodos actuales, exige una gran pericia y adiestramiento técnico y la posesión de amplios conocimientos matemáticos y estadísticos; y es muy difícil encontrar personal con el adiestramiento adecuado y muchas veces podrá ser necesario facilitarle la formación complementaria precisa.

Pero no es sobre este aspecto, puramente técnico y profesional, sobre el que quisiera insistir, sino sobre otro aspecto de control que en estos últimos años ha adquirido gran importancia, es decir, el control farmacológico. Recordemos ante todo que el objeto de la Farmacología no es otro que estudiar los efectos de un medicamento o más generalmente de una sustancia química sobre un animal, pero también localizar esta acción, precisar en lo posible su mecanismo, señalar la influencia de la vía de administración, establecer la cinética de la acción, seguir el metabolismo y eliminación de la sustancia administrada, determinar la relación entre dosis y respuesta, etcétera. Por de pronto, la farmacología es inseparable de la toxicología. El estudio del medicamento sobre el animal comporta necesariamente la evidencia de su to-

xicidad aguda, subaguda o a largo término. Estos estudios constituyen una etapa indispensable y previa al lanzamiento de un mero medicamento, sea para orientar el trabajo del químico hacia la síntesis de derivados más activos, sea para establecer una elección entre muchos derivados pertenecientes a una misma serie o a series vecinas, sea, en fin, para profundizar los diferentes aspectos de comportamiento de la sustancia así seleccionada frente al organismo animal. Pero se sabe con qué prudencia los resultados de estas experiencias deben ser interpretados. Las diferencias de sensibilidad entre diversas especies animales, la dificultad que hay para descubrir en el animal efectos del medicamento que afectan en particular las funciones psíquicas, la casi imposibilidad de descubrir efectos que se revelan en el hombre sin manifestaciones exteriores como son vértigos, cefaleas, náuseas, ansiedad, etc., la imposibilidad que hay para observar de manera *directa* los efectos del medicamento que modifican la sensibilidad, como los anestésicos y analgésicos, etcétera. Por todas estas razones el estudio farmacológico sobre un animal debe ser seguido del estudio clínico sobre el hombre, sano o enfermo. Surge así una nueva Farmacología: la Farmacología clínica o estudio clínico de los medicamentos. ¡Cuán delicada debe ser desde el punto de vista ético la labor del farmacólogo clínico!

Como médico debe, ante todo, dispensar sus cuidados a los enfermos de manera que sus ensayos sobre los efectos del medicamento no comprometan en forma alguna el estado del paciente. Como los otros farmacólogos, el farmacólogo clínico debe atenerse a los parámetros de acción tanto como a los mecanismos de acción.

A pesar de ser ciencia nueva, los americanos han resumido recientemente —año 1964— la evaluación de la actividad de un medicamento en el hombre dividiendo el proceso en tres fases que yo no hago más que indicar.

Fase 1.^a — Fase de tolerancia aguda. Consiste en la determinación de la cantidad necesaria para producir en el hombre un efecto farmacológico determinado, y la determinación de la dosis no tolerada seguida a la administración de una dosis aguda. Es evidente que este ensayo no puede ser emprendido más que después del estudio farmacológico y toxicológico sobre diferentes especies animales. Este ensayo clínico inicial debe ser acompañado por los exámenes a intervalos regulares de la sangre, funciones renales y hepáticas, presión sanguínea, de E.C.G., del estado neurológico, etc. El paso de la experiencia animal a la experiencia sobre los primeros individuos humanos es ciertamente una de las fases más importantes en el nacimiento y desarrollo de un nuevo medicamento, pero no es

en modo alguno una fase peligrosa cuando los estudios sobre el animal han sido convenientemente efectuados y la vigilancia por el farmacólogo clínico es cuidadosa y competente.

Fase 2.^a — Fase de exploración terapéutica. Este estudio está destinado a apreciar la utilidad de una droga administrada de una manera aguda o subaguda a un grupo de enfermos, afectos de la misma enfermedad o presentando las mismas alteraciones fisiopatológicas o los mismos síntomas. Está indicado entonces hacer variar las condiciones experimentales y en particular la posología pasando de un grupo de enfermos a otro grupo, de manera de obtener lo más aproximadamente posible el efecto más beneficioso con un mínimo de efectos secundarios. En un estudio de este género se debe aumentar la dosis del medicamento hasta el punto de llegada del límite de tolerancia para determinar el tanto por ciento de enfermos con respuesta negativa, admitiéndose que se está en presencia de una toxicidad significativa cuando el 25 % de los enfermos presentan intolerancias a la droga. Los efectos de intolerancia a la droga por idiosincrasias o alergias no deben pasar del 5 al 10 por 100.

Fase 3.^a — Fase de extensión terapéutica. El programa de esta fase varía con el tipo de medicamento considerado y las condiciones experimentales adoptadas. Es recomendable comparar el efecto de la sustancia en estudio a los de una sustancia de control y al de un placebo (1), de manera a asegurar que los efectos secundarios eventuales no se producen más que en el caso de la sustancia en estudio.

Este desarrollo que he indicado en sus líneas generales, de la Farmacología clínica o del estudio clínico de los medicamentos, como se prefiera, ¿quiere indicar que la experimentación farmacológica clásica no pueda prever las acciones secundarias o laterales de los medicamentos? Nada más exacto. Hay algunas acciones secundarias que son fáciles de prever y están basadas en la analogía de las estructuras químicas o en la analogía de los grupos farmacológicos. No se puede perder de vista que hay medicamentos cuya acción fisiológica es múltiple y que son prácticamente imposibles de actuar sobre un órgano, o sobre una sola función con exclusión de todas las demás, el diurético puro, el espasmolítico puro, el hipnótico puro, no existen. Por el momento parece imposible considerar un hipnótico

(1) Preparación farmacéutica desprovista de todo principio activo que se administra para complacer a un enfermo, para investigar la estabilidad psíquica de un individuo o para comprobar comparativamente en uno mismo o entre varios enfermos, el efecto específico de otro medicamento activo. Definición aceptada por la Real Academia Española a propuesta de nuestro Presidente de Honor, el Dr. D. Víctor Cónill Montobbio.

que no tenga una acción depresiva más o menos generalizada al nivel del sistema nervioso central.

Pero hay acciones que son muy difíciles de prever. Hay acciones que se producen —lesionándolos— en ciertos tejidos u órganos y que no se observan más que al cabo de cierto tiempo. Son los fenómenos teratogénicos. Sólo el profundo estudio de esta toxicidad crónica o toxicidad a distancia podrá darnos algunas normas.

Pero el conocimiento de la acción teratogénica no es de ahora; es bastante antiguo. Hubo una antigua creencia que los huevos de gallina de forma alargada producían embriones machos y que los más cortos producían embriones hembras. Si así fuera, ¿no se podría cambiar el destino sexual de un embrión cambiando la forma de un huevo? Esto es lo que se preguntó Geoffroy Saint-Hilaire en 1800, pero bien pronto ampliando la idea se propuso provocar desviaciones orgánicas determinadas usando diversos procedimientos.

Antes de intervenir dejaba que el huevo se desarrollara naturalmente durante tres días; después los agitaba violentamente, los perforaba en determinados puntos, los mantenía en posición vertical, apoyándolos sobre el extremo redondo o el más agudo, recubría la cáscara de cera, de papel barnizado, de yeso, etc., incubaba a temperaturas diferentes, y los sometía a la acción de la electricidad, etc. ¿Cuáles fueron los resultados? A pesar

de las condiciones poco favorables del establecimiento de Bourg-la-Reine donde se hacían los experimentos, parece que obtuvo pollos con anomalías de diversos tipos: triocefalia, atrofia y aun supresión completa de los ojos, eventración, fisura espinal, cabeza y pico de loro, etc. Muy recientemente se han encontrado manuscritos y grabados inéditos del citado naturalista en que se describen con más detalle estas experiencias y que Geoffroy no difundió entonces más ampliamente, muy posible, por probidad científica, ya que no pudo sacar de ellas conclusiones definitivas, pero abrió el camino, y hoy el desarrollo de estos estudios es ya grande, sobre todo gracias a los trabajos de P. Ancel sobre quimio-teratogénesis, y de Wolf sobre la acción de la radioactividad. Mientras el problema de la inscripción bajo la forma de códex o clave de la información parece relativamente bien explorado, y aun próximo a su resolución, la manera como la información incide en el desarrollo sobre todo en los primeros estadios, está aún oscura. M. Raven ha dedicado una gran parte de su actividad científica al estudio concierne a la estructura del feto en el proceso de su formación y durante el desarrollo. De ello se deduce la extrema plasticidad del embrión, y aunque sabemos que estos caracteres adquiridos, por precozmente que se manifiesten, si no llegan a inscribirse en la célula germinal no afectan al patrimonio

hereditario, es gravísimo el daño que se puede producir al individuo humano si por falta de la suficiente observación se administra un medicamento que interfiera el normal desarrollo del embrión o éste es sometido a una acción masiva de índole radiactiva. Como consecuencia del desarrollo de la energía atómica, está ampliamente difundida la idea de los cambios profundos que la radiación puede originar en los seres vivos. El exceso de radioactividad puede causar al hombre la muerte generalmente por leucemia con destrucción de la médula ósea. En dosis más pequeñas, aun sin efecto directo a la mujer gestante, causa al feto su deformación o muerte. Actualmente las investigaciones están dirigidas a encontrar una sustancia capaz de proteger a los seres humanos y a los animales de las radiaciones producidas por eventuales explosiones nucleares. A consecuencia de las mismas se ha venido comprobando que se elevan a 1 % los casos de cáncer infantil como consecuencia de un mayor contenido en Sr_{90} en la leche. Parece ser que el C_{14} con un período de desintegración de 5.570 años ha sido ya la causa, él solo, de 140.000 nacimientos anormales. La properdina (?), una proteína sanguínea aislada en 1954 por los biólogos del Instituto de Patología de Cleveland, parece ser un buen protector. Los ensayos, no obstante, no han pasado todavía de su fase experimental.

Sin duda alguna el caso de la Thalidomida (imida del ácido N-Ftalilglutámico) es el que ha dado más resonancia a todas estas cuestiones. Es curioso que en los ensayos farmacológicos resultase tan *inocua* para los *animales* como para las *personas*. Incluso se prescribía a los niños y se fabricaba a la escala de la tonelada. Experimentada primero como anticonvulsivo, se observó en seguida que era un gran sedante y se convirtió en el hipnótico favorito de Alemania occidental, Francia, Suiza, etc. En abril de 1961 se observó que su uso prolongado originaba polineuritis, y en 26 de noviembre de 1961 se retiró del mercado por considerar que el gran número de niños nacidos con focomelia era debido a haber ingerido sus madres la droga en los inicios de la gestación. La Thalidomida parece ser el teratógeno más altamente específico que nunca se haya conocido. Una sola dosis de 100 miligramos puede ser suficiente para provocar focomelia severa, y parece que hay un *factor hereditario* responsable de que un ser humano sea susceptible a su acción teratógena.

Sin la resonancia de la Thalidomida, ha habido bastantes casos de productos teratógenos, y recientemente y de acuerdo con las autoridades sanitarias españolas, la casa productora en España de la droga Gomasol 90, ha decidido suspender el suministro de esta especialidad porque los ensayos realizados en distintos centros de investiga-

ción mundial, parecen demostrar la producción de ciertos trastornos en el índice de refracción del cristalino. Esta droga se había demostrado muy eficiente por vía oral o tópica contra las neuritis.

Finalmente, las mismas casas productoras, los mismos Gobiernos de diversos países, la Administración de Alimentos y Drogas en los EE. UU., concretamente, son los encargados de verificar estos ensayos minuciosos y aun de determinar la severidad, amplitud y extensión de los mismos. Existe además la Asociación europea para el estudio de la toxicidad de los medicamentos, que ha celebrado dos reuniones internacionales, la última tuvo lugar en Leyden (Holanda) en junio de 1963 con cuatro grupos de trabajo: el 1.º dedicado al estudio de la duración de los ensayos de toxicidad crónica; el 2.º especializado en los métodos para la estimación de los medicamentos en lo que se refiere a su acción sobre el feto; el 3.º se ocupó de las especies y cepas empleadas en los ensayos de toxicidad, y el 4.º polarizado en la valoración de la acción de los medicamentos sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos. Resumir los trabajos presentados y conclusiones adoptadas sería alargarme demasiado.

* * *

Yo no sé si esta visión panorámica que he trazado y en la que me he limitado a señalar los re-

lieves más importantes, es suficiente para explicar la ayuda que a la Ciencia médica ha podido prestar la Ciencia farmacéutica, siempre desde los inicios de la Humanidad estrechamente unidas, pues el primer deseo del hombre fue el de vencer a la enfermedad, pero es curioso observar que de los primeros remedios —tierra, agua, plantas, barro, etc.— surgen hoy los maravillosos medicamentos que tanto han contribuido a prolongar la vida del hombre y a vencer el dolor. Y como en el árbol del Bien y del Mal del Paraíso, también tiene la Industria Farmacéutica sus tentaciones. ¿Cómo corregir el abuso en los precios? ¿Cómo corregir la tendencia actual de la Humanidad a las drogas simplemente como evasión no siempre justificada ni justificable? ¿Cómo corregir el que algunas drogas puedan ser lanzadas, por impaciencias comerciales, sin un eficiente y completo control farmacológico y clínico? A mí me parece que en cualquier caso, es en último término un problema deontológico. Parece que no puede existir una Ciencia de la Moral, pero sí existe desde luego una Moral de la Ciencia. Estamos acostumbrados por nuestra educación filosófica a fijar con este nombre de Moral, ideas sabiamente ordenadas por hombres destacados. Decimos frecuentemente: la Moral de Platón, la Moral de Aristóteles, la Moral de Kant, la de Comte, etcétera, y fácilmente nos inclinamos a creer que la Moral en todo

su conjunto está dentro de estas grandes doctrinas condensadas y firmadas. Mas para quien las observa minuciosamente vemos cómo pronto se nos disipa esta ilusión. La Ciencia no es otra cosa que el conjunto de ideas normativas que lanza a los hombres por los caminos de la investigación y que aseguran el progreso. Evidentemente si pedimos a la Ciencia que nos fabrique un ideal, se desentenderá de ello, y con razón, porque su cometido es otro; preguntémosle a la inversa, de qué ideal procede ella misma y cuáles son los principios o puntos de partida de su actividad positiva, y ciertamente nos responderá y veremos que si la Moral es la distinción del Bien y del Mal, cotejando estas respuestas podre-

mos discriminar. Hace ya muchísimos siglos que un conjunto de preceptos bajaron esculpidos en piedra de lo alto de una montaña, entre nubes, truenos y relámpagos, y a ellos debemos acomodarnos. El mito del Progreso y la Técnica parece debemos pagarlo con la tortura de unir a cada descubrimiento el dolor a que alude el terrible versículo del ECLESIASTÉS:

¡Et quid addit sciencia, addit et dolorem!

pero no, hay la esperanza, esta virtud tan nuestra. Cierto que por el espacio circulan artefactos tele-dirigidos, pero también es cierto que en el cielo lucen las estrellas.

He dicho.