

EL FARMACÉUTICO EN LA INVESTIGACIÓN DESDE EL SIGLO XVIII

Un poco de historia de la medicina y la farmacia desde 1977-2022

Historia de las tertulias tecnológicas:

En la primera tertulia oficial (febrero 2005) expuse el objetivo de las tertulias y decía: «con vosotros llegaremos al fin del mundo, o sea a conocer mejor todos los procesos científicos, tecnológicos y legales relacionados con el medicamento y nuestra amistad puede ser eterna»

Ramon Salazar Macian

Título: *El farmacéutico en la investigación desde el siglo XVIII*

© Ramon Salazar Macian, 2022

© por la presente edición: Kit-book Servicios Editoriales, 2022

www.kit-book.net

kit@kit-book.net

1ª edición: abril, 2022

«Las opiniones expresadas en esta publicación son responsabilidad exclusiva de los autores».

«Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento por escrito del autor o editor».

Índice general

Dedicatoria	7
Agradecimientos.....	9
Introducción	11
Currículo del autor	13
El farmacéutico en la investigación desde el siglo XVIII.....	15

Dedicatoria

Al meus fills Albert i Ramon Salazar Soler.

Només em cal recordar aquell pensament de la escola pitagórica i que sempre us comento: «Parla solament quan les paraules siguin millor que el silenci».

El vell professor
Ramon Salazar Macian

Agradecimientos

En el año 1998 edité el cuaderno *Estabilidad de medicamentos*, resumen de las clases de Doctorado que hacíamos en la Facultad de Farmacia de la UB junto con los profesores Josep María Suñé y Joaquín Amela.

Por lo tanto, han pasado 24 años desde que iniciamos estos libros y posteriormente en el 2005 nos reunimos por primera vez con las «Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar Macian». Por lo tanto gracias a Dios he realizado un larga singladura como Maestro y por ello he sido un hombre feliz, pues ha sido y es mi vocación...

Este libro, representa el epilogó de Ramon Salazar Macian, de su labor profesional y por ello tengo la satisfacción de haber colaborado con una serie de muy buenos profesionales, amigos/as, y buenas personas.

Finalmente, con mi agradecimiento, un abrazo muy fuerte a todos mis amigos/as colaboradores de los 16 libros que hemos escrito y también a mis amigos tertulianos por su apoyo a lo largo de estos años, y a los lectores y alumnos por estudiar con estos libros, la mayoría de la colección de tecnología farmacéutica.

Ramon Salazar Macian

Introducción

«Delante de un problema, podemos intuir su solución, pero siempre se han de estudiar todas las posibles causas mediante el análisis sistemático de los datos»

Ramon Salazar Macian

Introducción

Este libro es un resumen histórico, de la trayectoria seguida por los farmacéuticos desde el siglo XVIII hasta nuestros días (abril 2022).

Pretende ser el último de los que he editado hasta ahora desde 1998 en que se editó Estabilidad de medicamentos.

En primer lugar, por mi edad debido a que mi salud no me acompaña.

En segundo lugar, porque creo que se habrá terminado mi trayectoria como escritor pues este libro intento que sea mi despedida a todos mis lectores, y amigos, colaboradores farmacéuticos, químicos y médicos, sin olvidar a mis exalumnos.

Desde joven siempre tuve vocación de estudiar y mis preferencias eran farmacia, química y medicina.

Finalmente me matriculé en Farmacia en 1958 y en el primer curso obtuve una notas muy brillantes. Ello condujo a que en el segundo curso me matriculara del segundo curso de Farmacia y del primer curso de Ciencias químicas en la Universidad de Barcelona. Hice las dos carreras al mismo tiempo sin aprovechar las asignaturas comunes, que me hubieran aprobado por ley, y sin perder ningún curso.

Pocos años después pensé en estudiar medicina, pues creía, y creo, que en su mayor parte son carreras que se complementan orientadas al medicamento, sobre todo en los estudios de investigación.

Sin embargo, entre mi trabajo en Laboratorios del Dr. Esteve S.A. y en la Facultad de Farmacia, donde era profesor a tiempo parcial, no tenía apenas tiempo de dedicarme, cosa que he lamentado toda mi vida.

Sin embargo, mis hijos Alberto y Ramon son médicos, y gracias a Dios he tenido esta satisfacción complementaria.

Ramon Salazar Macian

Currículo del autor

Salazar Macian, Ramon: Licenciado y doctor en Farmacia. Licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Barcelona. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Exprofesor Titular de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Ha trabajado profesionalmente en Laboratorios Dr. Esteve S.A. durante 36 años. Académico numerario de la Real Academia de Farmacia de Catalunya. Medalla de Honor de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación.

Contacto: ramonsalazar@ub.edu

El farmacéutico en la investigación desde el siglo XVIII

Un poco de historia de la medicina y la farmacia 1977- 2022

SALAZAR MACIAN, RAMON

Resumen: 1. Un poco de historia de la medicina y la farmacia desde el siglo XVIII, 17 — 1a Inicio de la medicina moderna, 17 — 1b. Aportación científica de los químicos y farmacéuticos en la medicina moderna, 19 — 2. Consideraciones presentes, 27 — 2a Evolución del individuo investigador al equipo, 27 — 3. Consideraciones futuras, 34 — 3.a Características y tipos de investigación. innovación tecnológica, 34 — 3b. Se contemplan tres tipos de investigación, 36 — 4. Calidad en la Investigación, 38 — 5. Bibliografía: Resumen de las citas del artículo, 40 — 6. Corolario, 45

El origen de este tema es un artículo (tema 5, Investigación y Calidad Total) que escribí en el libro *Calidad Total* editado en la colección *Apuntes sobre tecnología Farmacéutica*, Barcelona mayo 2002. Editor Ramon Salazar Macian.

Resumen

Se realiza un estudio histórico de la evolución que ha experimentado la Medicina y la Farmacia desde el siglo XVIII. Es importante destacar los importantes descubrimientos de Robert Koch y Luis Pasteur y también

gracias a los farmacéuticos que en su oficina de farmacia empezaban a aislar los principios activos, alcaloides y glucósidos de las drogas vegetales.

También se describe la aportación investigadora de farmacéuticos, a los que se debe la creación de numerosas industrias químico-farmacéuticas.

Se llega a la época actual donde se profundiza en la necesidad de un equipo en la investigación, en colaboración de otras profesiones afines.

Se exponen los pasos fundamentales que se han de seguir en la investigación actual de nuevas sustancias medicamentosas, resaltando el papel del farmacéutico en el equipo investigador.

1. Un poco de historia de la Medicina y la Farmacia desde el siglo XVIII

La historia de la Medicina está íntimamente ligada a la historia de la Farmacia y en consecuencia, podríamos encontrar numerosos ejemplos de ilustres médicos y farmacéuticos que han contribuido con su aportación personal al desarrollo de nuevos descubrimientos científicos de aplicación terapéutica.

La evolución que ha experimentado el medicamento en estos últimos cien años, podemos decir, que ha sido una verdadera explosión terapéutica

La calidad de un médico citaba el Dr. Salvá (discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Barcelona y en el Congreso de Sevilla 1977, de Farmacéuticos de la Industria) se media hace unos 60 años, por la justicia de su diagnóstico, por su precisión en pronosticar un desenlace, pero nunca, por la terapéutica manejada. La falta de sustancias medicamentosas, hacia que las recetas «magistrales» tuvieran numerosos ingredientes y el arte de recetar era el atributo más apreciado de un buen médico.

1a. Inicio de la medicina moderna

Con Koch y Pasteur, **se inició el estudio sistemático de las enfermedades microbianas** y se puede pensar que se inició la medicina moderna.

Robert Koch, nació el 11 de diciembre 1843 en Clausthal-Zellerfel Ger. Murió el 27 de mayo 1910, en

Ger, siendo uno de los fundadores de la bacteriología. Descubrió el ciclo de la enfermedad del Anthrax, de la bacteria responsable de la tuberculosis y el cólera. Por sus descubrimientos recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1905.

Louis Pasteur nació en Dole, Francia, el 27 de diciembre de 1822. Murió en Marnes-la-Coquette, Francia, el 28 de septiembre de 1895) fue un químico, físico, matemático y bacteriólogo francés, cuyos descubrimientos tuvieron una enorme importancia en diversos campos de las ciencias naturales, sobre todo, en la química y la microbiología

Estos dos grandes científicos fueron coetáneos y merecen el respeto y admiración de toda la humanidad, sin excluir a todos los hombres y mujeres que han contribuido al desarrollo de la civilización.

A Pasteur, se debe la técnica conocida como pasteurización (eliminar parte o todos los gérmenes de un producto elevando su temperatura durante un corto tiempo) que permitió desarrollar la esterilización por autoclave. A través de experimentos, refutó definitivamente la teoría de la generación espontánea y desarrolló la teoría germinal de las enfermedades infecciosas. Por sus trabajos, se le considera el pionero de la microbiología moderna, con lo que inició la llamada «Edad de Oro de la Microbiología».

Aunque la teoría microbiana fue muy controvertida en sus inicios, hoy en día es fundamental en la medicina moderna y la microbiología clínica, que condujo a innovaciones tan importantes como el desarrollo de vacunas, en los antibióticos, la esterilización y la higiene como métodos efectivos de cura y prevención contra

la propagación de las enfermedades infecciosas. **Esta idea representa el inicio de la medicina científica, al demostrar que la enfermedad es el efecto visible (signos y síntomas) de una causa que puede buscarse y eliminarse mediante un tratamiento específico.** En el caso de las enfermedades infecciosas, se debe buscar el germen causante de cada enfermedad para hallar un modo de combatirlo.

Su primera contribución importante a la ciencia fue en físico-química, con el descubrimiento del dimorfismo del ácido tartárico, al observar al microscopio que el ácido racémico presentaba dos tipos de cristal, con simetría especular, contradiciendo los descubrimientos de Eilhard Mitscherlich, químico de prestigio de la época. Este descubrimiento lo realizó Pasteur cuando contaba con poco más de 20 años de edad. Fue, por tanto, el descubridor de las formas dextrógiras y levógiras que desviaban el plano de polarización de la luz con el mismo ángulo, pero en sentido contrario.

1b. Aportación científica de los químicos y farmacéuticos en la medicina moderna

Los farmacéuticos en esta etapa que denominamos moderna han aportado en su investigación numerosas sustancias medicamentosas que han contribuido al desarrollo de la aplicación terapéutica y no existe una separación clara entre farmacéuticos y químicos

1. En España, el farmacéutico **Félix Palacios** (que fue decidido partidario de la farmacia química experimental) publica en 1706 la primera edición de la *Palestra farmacéutica químico-galénica*.

2. A finales del siglo XVIII, **Antoine Lavoisier** publicó el *Traité élémentaire de Chimie* (1789).

3. **Edwudad Jennner** (1796) aplicó por primera vez a una persona con éxito la vacuna de la viruela.

El trabajo de Lavoisier constituye la base de la química moderna y a su vez Jenner consiguió establecer la vacunación como un método eficaz de la medicina preventiva.

Los trabajos científicos de los farmacéuticos tuvieron una enorme influencia en el desarrollo de la química orgánica y provocaron una verdadera revolución en la terapéutica.

4. A finales del siglo XVIII, los farmacéuticos, en su oficina de Farmacia, se esforzaban en aislar los principios activos, alcaloides y glucósidos de las drogas vegetales. El reino exclusivo de tisanas, polvos, decocciones y ungüentos de la «prehistoria» de la farmacia, terminó con ellos.

Entre estos pioneros citaremos: **Serturmer**, en 1805 nos detalla el procedimiento de purificación de la morfina; **Liebig** realizó la síntesis y estudio del cloral (1803-75).

Merck, aisló la papaverina en su oficina de Darmstad; Nicolas **Vauquelin** aisló el cromo y la urea pura en 1797; **Robiquet**, veinte años después, aisló la morfina, la nicotina y posteriormente la codeína.

En 1832 Pelletier y Caventou descubrieron la quinina y Pelletier aisló la emetina (1816). Este último asociado con J.B. Berthelot, que creó en 1824 una industria química clichy (La Plandotte). **Nativelle** aisló la digitalina, aún hoy en día irremplazable contra la insuficiencia cardíaca.

Courtois descubridor del lodo, a partir de 1822 fabrica este metaloide y todas sus sales en su pequeña fábrica situada en 3, Quai de la cité.

Durazoler, que prepara en su fábrica de rue de Sèvres, el éter acetilo y los calomelanos al vapor.

De manera que en Francia se crearon numerosas industrias gracias a la aportación investigadora de farmacéuticos y lo mismo ocurrió con otros países: así tenemos que, en Inglaterra, 5. los **Howards** preparan la quinina desde 1823 y 6. en Alemania, **la vieja Farmacia del Angel, del farmacéutico Merck en Darmstadt, creada en 1654**, da nacimiento en 1816 a un gran complejo industrial, que empezó produciendo morfina y la mayor parte de alcaloides, y glucósidos entonces recientemente descubiertos. Asimismo, de otra farmacia, «la farmacia verde de Berlin» surgen lanzándose por los caminos más difíciles de la química farmacéutica, los trabajos de investigación sobre hormonas, en cuyas tareas colaboraron permanentemente prestigiosos hombres de ciencia, abriendo el interesante capítulo de las hormonas esteroideas, de tanta trascendencia en la terapéutica. (ver Dr. Isamat Vila, discurso inaugural Real Academia de Medicina, 30 de enero 1966).

También hemos de citar que, en América del Norte, muchas industrias farmacéuticas nacieron a partir de la creación personal e investigadora de farmacéuticos con oficina de farmacia. Acaso la más antigua y de gran renombre y con filiales en todo el mundo, 7. fue fundada por el farmacéutico Squibbs, que a raíz de la guerra de Secesión americana dirigió el laboratorio farmacéutico de la Secretaría de Marina.

8. **William Henry Perkin**, como estudiante del Royal College of Chemistry de Londres en 1856, descubrió por error la síntesis de la anilina como primer colorante sintético.

En las primeras décadas del siglo XX, se inicia en Europa el desarrollo de la grandes compañías químico-farmacéuticas y el incremento de la química de colorantes que conllevó en 1930 al descubrimiento del Prontosil y a una nueva familia terapéutica de sulfamidas que tuvieron una amplia utilización y que hoy en día aún se utilizan cuando fallan los antibióticos, que por cierto fueron descubiertos por sir **Alexander Fleming**. La penicilina fue el primer antibiótico que se aplicó con gran éxito a los soldados heridos en la Segunda Guerra mundial (1940-1945).

De manera que podemos afirmar, como decía el **Dr. Isamat Vila** que **«casi todas las firmas farmacéuticas industriales más importantes del mundo han tenido su origen en una farmacia o han sido farmacéuticos sus primeros y principales promotores»**.

Por lo tanto, gracias a la visión de iluminados, al tesón indomable, al progresismo profético y a la voluntad férrea de estos hombres farmacéuticos, es en los principios del siglo XX cuando en los países adelantados se inicia la Industria Farmacéutica. Estos inicios, que se efectúan con verdadera carencia de medios y con una gran inseguridad en cuanto a su continuidad, son realizados por las oficinas de farmacia, mediante la creación de laboratorios anexos.

También tenemos en España, numerosos ejemplos de laboratorios farmacéuticos importantes que empezaron los

trabajos de «investigación» en sus reboticas. Limitándonos a los catalanes más representativos citaremos: 9. **Salvador Andreu Grau**, nacido en Barcelona en 1841 que preparó las famosas pastillas del Dr. Andreu contra la tos, que hoy en día aún se comercializan y fue el fundador de los laboratorios farmacéuticos del Dr. Andreu, que fue vendido en 1988 a la empresa Hoffman- la Roche. (ver Laboratorios del Dr. Andreu. *Historia del medicamento*).

Fue en el pequeño laboratorio, anexo a la farmacia situada e la Plaza del Olm de Manresa, en donde 10. el **Dr. Antonio Esteve i Subirana** empieza recién licenciado, a investigar, y es en el año1929, cuando funda los laboratorios del Dr. Esteve S.A, saliendo al mercado con la especialidad Esterosol, solución oleosa de vitamina D, obtenida por primera vez en España, por irradiación del ergosterol. En este mismo laboratorio se estudia y sintetiza el Neo-Spirol primer arsenobenceno nacional de aplicación terapéutica de la Sífilis.

11. El fundador de la dinastía farmacéutica de J. Uriach y Cia., no fue farmacéutico, pero si lo han ido sus descendientes. Inició en 1838 sus actividades, en una droguería en la antigua plaza del Borne y en 1897 fundó el laboratorio de especialidades farmacéuticas.

El nombre de Laboratorios Almirall está unido a una saga familiar, los Gallardo. Los orígenes de la compañía se remontan a 1943 cuando el patriarca, **Antonio Gallardo Carrera**, fundó en Barcelona el laboratorio, contando con el apoyo del **farmacéutico Víctor Almirall Rius**. Actualmente Almirall es una industria farmacéutica pionera en investigación y Desarrollo.

Es evidente y queremos resaltar, que, si bien hablamos de la importancia del farmacéutico en el desarrollo de las ciencias médicas, pecaríamos de ilusos o injustos si no citáramos que, gracias a los descubrimientos de ilustres químicos y médicos, la humanidad ha ido descubriendo nuevos elementos para la lucha contra la enfermedad

Estos hombres en sus pequeños laboratorios, con escasos medios, pero con una gran voluntad y gran raciocinio, investigaron y llegaron a resultados realmente asombrosos. Aquí deseamos testimoniar a los médicos y químicos, nuestro gran respeto y admiración. La lista es muy larga y la tenemos en nuestra memoria, pero vale la pena resaltar de nuevo a Robert Koch, Louis Pasteur y citar a Ehrlich, Domak, Fleming, etc.

Gracias, pues, a todos nuestros ilustres antepasados, químicos, médicos y farmacéuticos, hemos podido llegar a unas alturas realmente asombrosas, en el descubrimiento de nuevas sustancias medicamentosas para el alivio, prevención y cura de las enfermedades.

Al repasar los catálogos de especialidades publicadas por las empresas farmacéuticas durante los 20 primeros años del siglo XX, encontramos muchos preparados, anticuados hoy en día, que nos hacen sonreír. No obstante, no hemos de olvidar, que ha sido la base en donde se ha cimentado nuestra experiencia, y el patrimonio de los conocimientos que han conducido a los progresos actuales.

Fue, a partir de 1930 y hasta 1960, los años clásicos, que se llegó a una eclosión extraordinaria en el desarrollo de una investigación farmacéutica: durante este período un número de campos de biología humana en los que

la naturaleza de los procesos fisiológicos y patológicos era relativamente bien conocida, fueron objetos de investigación en orden al medicamento y así se aislaron determinadas estructuras y síntesis de vitaminas, hormonas, alcaloides y antibióticos.

Desde entonces la investigación básica en la Industria Farmacéutica en Europa ha fomentado un gran avance médico basado en nuevos logros científicos. Así por ejemplo las vacunas y los antibióticos han jugado un papel imprescindible en la casi erradicación de la mayoría de las enfermedades que amenazaban la vida como la tuberculosis, el sarampión, sífilis, difteria, poliomielitis, etc., pero el descubrimiento de nuevas moléculas no habría aportado los beneficios que, sin duda, se han producido, sin unas formas de administración de fármacos adecuadas, punto donde es imprescindible la Tecnología Farmacéutica. y sobre todo la aplicación de la Biotecnología a la obtención de nuevos medicamentos.

El progreso experimentado por la terapéutica en este reducido número de años ha sido muy superior a los veinte siglos que nos separan de Hipócrates.

La bibliografía existente sobre investigación farmacéutica es muy extensa, y en este capítulo hemos querido resaltar los principales puntos a considerar en este terreno.

12. Vale la pena recordar el informe de la UNESCO elaborado por P. Anger, titulado «Tendencias Actuales de la Investigación Científica» (Lieja 1961) dice: «La industria farmacéutica ha contribuido al progreso de la terapéutica, descubriendo muchas medicinas útiles; mientras que en otras épocas las medicinas se descubrían en general en las universidades o en los laboratorios de los hospitales».

13. Cabe recordar que el descubrimiento por Domagck de la actividad antibacteriana del colorante Prontosil en 1935 y la posterior deducción y síntesis de la molécula de Sulfanilamida, conllevó por primera vez en la historia a tener un producto activo frente a las infecciones bacterianas sistémicas. Es sabido que Domagck era patólogo y bacteriólogo, Premio Nobel de Medicina 1939 (ver Wikipedia) y trabajaba en Bayer Leverkusen. A partir de aquí se inauguró una era espléndida en el camino de la investigación química farmacéutica con la consecución a lo largo de los últimos 80 años de un importante arsenal terapéutico, que ha contribuido a reducir de manera significativa la incidencia de importantes enfermedades que están presentes en la mente de todos nosotros.

De manera que **«se puede aceptar este periodo como la frontera entre el investigador y el equipo investigador».**

2. Consideraciones presentes

En el siglo XX la Investigación en la Industria farmacéutica ha sido uno de los factores más importantes del aumento extraordinario de la Salud- Calidad de vida de los hombres y mujeres que vivimos en el Planeta Tierra.

En 1930 la edad de vida media de un adulto era de 59 años, en 1959 era de 69,7 años y actualmente es superior a 75,5 años (en el mundo occidental). Está demostrado que ésta progresión en el campo de la salud ha sido a la introducción de nuevos campos terapéuticos, en los cuales esencialmente, más del 90% de las moléculas activas introducidas fueron descubiertas por la Industria farmacéutica.

El camino para recorrer por los investigadores es aún largo. Existen enfermedades que están por vencer ó por mejorar, tales como la psoriasis, cáncer, fibrosis quística, esclerosis múltiple, malaria, hipertensión, parkinson, infarto de miocardio, Alzheimer, esquizofrenia, paranoia y enfermedades víricas, en especial el SIDA, etc.

Por todo ello, se comprende que el Dr. Josep Esteve i Soler ex presidente del Grupo Esteve, (fallecido en setiembre 2019) haya dicho en repetidas ocasiones: **«La investigación es la raíz y razón de ser de la Industria farmacéutica»**.

2.a. Evolución del individuo investigador al equipo

Hemos visto la evolución histórica desde el investigador, farmacéutico, químico y médico trabajando prácticamente

solo en su pequeño laboratorio hasta el nacimiento de la Industria Farmacéutica y asimismo, el periodo histórico desde 1930-1960, en que esta investigación se ha realizado fundamentalmente en la Industria Farmacéutica.

Aunque el químico o farmacéutico cronológicamente a partir del siglo XVIII han sido —en general— el primer eslabón, en la creación de nuevos medicamentos modernos, **hoy en día, se ha de considerar además los conocimientos y aportación de biólogos, médicos, informáticos, clínicos etc.... es decir, un equipo coordinado que trabaje en las coordenadas precisas para encontrar nuevas sustancias medicamentosas de aplicación terapéutica.**

14. Según la O.C.D.E. (Ecartis technologiques Produits Pharmaceutiques, Paris 1969), en la década de los 70, para que una empresa de productos farmacéuticos tenga posibilidades razonables de desarrollarse, es necesario que tenga como mínimo 300 investigadores. El presupuesto mínimo correspondiente sería alrededor de 2.500.000 dólares por año. De hecho, las empresas que ejercen importantes actividades a nivel internacional emplean normalmente un mínimo de 600 investigadores y su presupuesto anual de investigación se sitúa entre los 5 y 10 millones de dólares.

15. El profesor F. Mayor Zaragoza en su ponencia de investigación (Jornadas de la D.G.S. y laboratorios farmacéuticos, en enero de 1973), citaba que junto a estos gigantes «existirán siempre sociedades de investigación farmacéutica de dimensiones más modestas, y más especializadas, que realizan una investigación seria y de prestigio, normalmente a través de conciertos de

investigación universitarios y estatales que les ofrecen un trabajo eficiente, en equipo y a un precio razonable».

A nivel mundial en estos últimos 50 años la investigación se ha incrementado en los estudios de ingeniería genética y biotecnología, habiendo alcanzado unos niveles. De aplicación y de conocimientos extraordinarios.

Mi experiencia profesional y bibliográfica he de decir que el 90% de todas las especialidades que han aparecido durante estos últimos 80 años (1940-2020) proceden de los laboratorios de la Industria Farmacéutica.

En España, tenemos un ejemplo a nivel mundial de laboratorios Grifols (ver información en Google).

Sus orígenes se remontan a 1909, cuando Josep Antoni Grifols fundó un laboratorio de análisis clínicos en Barcelona. Es una compañía líder en la producción de medicamentos derivados del plasma y medicina transfusional. Sus productos y servicios se comercializan en más de 100 países y tiene presencia directa en más de 30 países.

Finalmente hemos de citar a un farmacéutico que estudio en la Facultad de Farmacia de Barcelona y probablemente fue alumno mío en la asignatura de Tecnología Farmacéutica. El Dr. Joan Massagué i Solé, investigador, reconocido como una de las máximas autoridades mundiales en investigador del cáncer. Desde 1979 ha desarrollado su carrera científica en Estados Unidos y mantiene estrechos vínculos con la comunidad científica catalana.

16. El profesor Massagué hace años es el máximo responsable de investigación del «Memorial Sloan Kettering» de Nueva York (Hospital del Cáncer) y a mi entender su investigación y resultados sobre la metástasis del cáncer le puede llevar a obtener el Premio Nobel en un día cercano.

En este apartado también se ha colocado a los **farmacéuticos/as que trabajan en Farmacias hospitalarias** que están realizando una gran labor no solo en la preparación de nuevos preparados de aplicación hospitalaria, sino también cooperando en los trabajos de investigación y desarrollo aportando su experiencia y conocimientos a los equipos de investigación en donde como se ha dicho hoy día es imprescindible que sea realizada por equipos multifuncionales.

17. En todos los SF de hospitales que realizan investigación, para iniciar cualquier ensayo clínico se necesita la aprobación del CEIM, (comité de ética de la investigación con medicamentos) y la autorización de la AEMPS y la conformidad de la Dirección Médica del Hospital. El promotor del ensayo (habitualmente laboratorio farmacéutico) es quien aporta las muestras de medicamento objeto de ensayo y toda la documentación relativa al ensayo, protocolo, cuaderno de recogida de datos, y las tareas específicas de cada participante.

En el libro *Organización y Calidad en el ámbito hospitalario* editado en Barcelona, Octubre 2021, por Albert Salazar y Ramon Salazar Macian, en el tema 5.5 escrito por Codina Jané, Carles y Mangues Bafalluy, M^a Antonia «Calidad en Investigación hospitalaria» se describen todas la funciones a desarrollar en un Servicio de Farmacia Hospitalaria.

18. Asimismo, en los **Departamentos de Farmacia de Tecnología Farmacéutica de Universidades** se realizan estudios de Desarrollo farmacéutico trabajando para Laboratorios Industriales Farmacéuticos para complementar los ensayos que han de realizar exigidos por las autoridades Sanitarias (vale la pena recordar en especial, los distintos apartados de las ICH, las Buenas prácticas clínicas, y las Normas correctas de Fabricación).

Sin embargo, se ha de decir que muchos laboratorios de investigación tienen su Departamento de Desarrollo, aunque a menudo trabajan en colaboración con departamentos de Farmacia y químicos de universidades.

También vale la pena citar que cada día adquieren mayor relieve los estudios de farmacogenética, biogenética, y biotecnología que están trasladando la aplicación de la tecnología a espacios siderales.

Precisamente he de citar la conferencia de mi admirado amigo 19. Pere Berga farmacéutico y farmacólogo, y vicepresidente de la Real Academia de Farmacia de Catalunya «**La investigación en la Industria farmacéutica**» (Discurs sessió inaugural del març del 2022) donde hace una lección magistral y revisa el desarrollo de la Industria Farmacéutica y resalta el trabajo el de las compañías biotecnológicas, en donde se estudia, la tecnología del ADN recombinante, la cual puede ser definida como el proceso durante el cual se consigue la clonación del gen que codifica una determinada proteína en un vector y su transformación en una bacteria o en una célula de mamífero.

20. Entre 1969 y 1975 la investigación científica aportó tres descubrimientos imprescindibles para el nacimiento

y la evolución de la biotecnología farmacéutica: los descubrimientos de las lincocinas, de las enzimas de restricción, y la obtención de los primeros anticuerpos monoclonales.

En junio de 1994, el Comité de especialidades farmacéuticas de la actual Unión Europea, ya había informado favorablemente 31 productos obtenidos por biotecnología entre los que se encontraban:

- Insulina recombinante
- Hormona de crecimiento
- Interferon V
- Factor de crecimiento
- Activador tisular del plasminógeno (rt PA)
- Glucagón
- Interferón a
- Interleukina 2
- Eritropoyetina
- Factor VIII plasmático

El mercado mundial de estos productos ha tenido un gran éxito.

Se ha de aclarar que la palabra Biofármaco, se aplica a cualquier agente terapéutico obtenido mediante métodos biotecnológicos y es el nombre común que se da a estos productos.

La mayor parte de los biofarmacos actualmente disponibles en clínica se pueden incluir en algunos de los siguientes grupos:

1. Anticuerpos monoclonales
2. Citocinas
3. Factores de crecimiento
4. Factores hematopoyéticos
5. Proteínas y péptidos
6. Vacunas biotecnológicas

Un tema paralelo a los biotecnológicos/biofármacos, son los Biosimilares.

Un biosimilar (o medicamento biológico similar) es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia. La posología y vía de administración deben ser las mismas, y el biosimilar se autoriza para todas, o algunas de las indicaciones aprobadas para el biológico de referencia.

21. Precisamente la Dra. Elisabet Rosell el 13 de septiembre del 2018 expuso en la Tertulia de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación con los amigos del profesor Ramon Salazar un trabajo excelente en relación al éxito de estos productos en el sentido que tienen las mismas cualidades terapéuticas que el medicamento biológico de referencia pero son más baratos e hizo un resumen de la «Situación actual de los medicamentos biosimilares», donde se estudia la biosíntesis y fabricación de estos productos.

También en Internet se puede encontrar la lista de productos que están en el mercado, recordando que los primeros se estudiaron y comercializaron en USA.

3. Consideraciones futuras

Creemos que existe una base consolidada en España que nos permitirá a medio plazo estar a la altura de los países más adelantados de la Unión Europea en investigación. Nuestros científicos salidos de las Universidades españolas cada día están mejor preparados y a nivel mundial nuestros trabajos de investigación se pueden comparar con los mejores.

Sin embargo, de este capítulo nos preocupa que haya dispersión de esfuerzos y que no exista la necesaria colaboración entre los centros oficiales, y universitarios. Es necesario que la Universidad del siglo XXI sea distinta. Que exista menos amiguismo en las esferas oficiales de la Universidad y en los propios departamentos y asimismo en las esferas oficiales de las distintas Autonomías que componen el Estado español.

Desde otra perspectiva, la Industria farmacéutica española también tiene que concentrarse. Aún existen demasiados «grandes laboratorios españoles» cuyas inversiones a pesar de ser importantes son muy bajas si las comparamos a nivel europeo como ya se ha comentado.

3.a. Características y tipos de investigación. Innovación tecnológica

La investigación en la Industria Farmacéutica tiene tres rasgos fundamentales que la distinguen de cualquier otro tipo de investigación:

1. Tiene una finalidad propia, dirigida a la consecución de un medicamento
2. Se refiere a sistemas vivos y es por ello multidisciplinar.
3. Es por naturaleza una investigación científica aplicada

Además, ha de tener o necesitar de ayudas oficiales, sin las cuales no se pueden realizar grandes proyectos dada la dimensión de los laboratorios españoles y al mismo tiempo también necesita de los «cerebros» universitarios, con objeto de sumar las capacidades potenciales de la Industria y Universidad. Ejemplo clásico de colaboración entre Universidad-Industria, podemos citar el desarrollo, e industrialización de la penicilina.

Sin el esfuerzo de los técnicos de la industria farmacéutica de la Gran Bretaña no se hubiera podido fabricar a gran escala la penicilina, en el tiempo récord en el que se realizó (desde noviembre de 1942 a enero de 1944), lo cual era estratégicamente necesario al estar en tiempo de guerra (Segunda Guerra Mundial), pues la penicilina salvo un gran número de soldados.

La complejidad de los estudios de I+D, viene determinados por la propia naturaleza del cuerpo humano. Existe mucha literatura con relación al largo camino que se ha de caminar, estudios del desarrollo farmacéutico, toxicológico, clínico y finalmente se prepara la documentación de todos los ensayos realizados los cuales se presentarán a las autoridades sanitarias para el registro de una nueva especialidad farmacéutica.

No es de extrañar pues que se precise, para el desarrollo de una nueva sustancia una colaboración científica que algunos autores cifran en 58.000 horas de trabajo, que aproximadamente corresponde a 19 años de trabajo de un investigador y según los modernos métodos de trabajo en equipo, en un período de 3 a 6 años del mismo modo para llegar a obtener una realidad de una idea, siempre y cuando ésta cristalice en el resultado apetecible, es decir en un nuevo medicamento.

3b. Se contemplan tres tipos de investigación

Básica, Pura, Fundamental

Investigación enfocada a la adquisición de nuevos conocimientos sin aplicación específica prevista.

Estratégica

Investigación con aplicaciones prácticas previstas eventualmente, aunque no estén claramente especificadas al inicio.

Aplicada

Investigación directamente enfocada a objetivos y propósitos prácticos

Actualmente se ha de considerar también como investigación, la Innovación Tecnológica la cual como se ha dicho cada día coge más importancia. Sin duda, ya nadie duda de la importancia de su aplicación en las empresas. En realidad, es una Investigación aplicada, la cual no necesariamente ha de venir de un desarrollo científico. Una mejora en un proceso de fabricación, construcción de un nuevo tipo de maquinaria,

modificación en la forma de administración para facilitar la dosis. Un nuevo diseño, reorganización de la empresa, nuevo sistema informático etc. Son ejemplos válidos, implantación o mejora del sistema de Garantía de Calidad y modificación de la organización de una empresa, en nuestro caso podemos pensar en el libro editado de *Organización y calidad en el ámbito hospitalario* que citamos en el próximo apartado. Por lo tanto, **las siglas de Investigación han de ser I+D+I.**

4. Calidad en la investigación

Existen aún demasiados errores en los estudios de I+D+I que no se detectan y todos ellos al final quien los sufre es el cliente, es decir el enfermo

Actualmente en la Industria Farmacéutica se aplica un Sistema Integral de Calidad ó Calidad Total desde los primeros pasos de la I+D, es decir desde el «screening farmacológico hasta los estudios clínicos de fase IV, así como con la aplicación de un programa de Farmacovigilancia, en donde se realiza el control del producto a nivel del enfermo (estudiando y vigilando los efectos indeseables).

Todo este proceso, de aplicación de un Sistema de Garantía de Calidad no tendrá éxito si no va acompañado del correspondiente programa de Gestión de la calidad.

22. En el libro *Calidad Total* editado en Barcelona mayo del 2002 por el profesor Ramon Salazar Macian se estudia con amplitud la aplicación de este programa de calidad, dedicado a la Industria Farmacéutica y a los estudios de investigación que se han de realizar a nivel no clínico y clínico para la correspondiente Aprobación de las Autoridades Sanitarias, siguiendo las 23). Normativas de Correcta Fabricación (Vol. 4 Eudralex), las ICH, fundamentales en los ensayos clínicos, las Buena Prácticas clínicas y entre otros vale la pena citar el report de la World Health Organization 908, «WHO Expet Committee on Specifications fpr Pharmacetial Preparations», Geneve 2003 y sin olvidar 24. el discurso leído en la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya del Dr. Martí Pujol i Forn farmacéutico, el 18 de noviembre

de 1998. «Evolución de la Calidad en la Industria Farmacéutica».

Asimismo, 25. en el libro *Organización y Calidad en el ámbito hospitalario* editado en octubre del 2021 por Alberto Salazar y el viejo profesor Ramon Salazar M., todos los autores son responsables de la mayoría de los departamentos Asistenciales de diversos hospitales del Área de Barcelona y realizan un trabajo especializado en la organización y calidad. **Se ha hecho un esfuerzo selectivo en estudiar y orientar este libro en el trabajo diario que se realiza en un hospital, con el objetivo de incrementar la calidad de todas las actividades y resultados, con un plus añadido debido a que los autores de este libro trabajan diariamente sobre estos temas en su lugar de trabajo.**

Este libro está escrito por farmacéuticos y médicos y se demuestra que, sin una buena organización, no hay calidad.

Tenemos esperanza fundamentada, que cada día habrá menos errores hospitalarios y los que puedan aparecer sean muy «leves» para el paciente.

5. Bibliografía

Resumen de las citas del artículo

1. En España, el farmacéutico Félix Palacios (que fue decidido partidario de la farmacia química experimental) publica en 1706 la primera edición de la *Palestra farmacéutica químico-galénica*.
2. A finales del siglo XVIII, Antoine Lavoisier publicó el *Traité élémentaire de Chimie* (1789).
3. Edwudad Jennner (1796) aplicó por primera vez a una persona con éxito la vacuna de la viruela.
4. A finales del siglo XVIII, los farmacéuticos, en su oficina de Farmàcia, se esforzaban en aislar los principios activos, alcaloides y glucósidos de las drogas vegetales.
5. En Inglaterra, los Howards preparan la quinina desde 1823.
6. En Alemania, la vieja Farmacia del Angel, del farmacéutico Merck en Darmstatd, creada en 1654, da nacimiento en 1816 a un gran complejo industrial
7. Squibbs Pharmaceutical fue fundada por el farmacéutico Squibbs, que a raíz de la guerra de Secesión americana dirigió el laboratorio farmacéutico de la Secretaría de Marina.
8. William Henry Perkin, como estudiante del Royal College of Chemistry de Londres en 1856,

descubrió por error la síntesis de la anilina como primer colorante sintético.

9. Salvador Andreu Grau, nacido en Barcelona en 1841, farmacéutico, que preparó las famosas pastillas del Dr. Andreu contra la tos, que hoy en día aún se comercializan y fue el fundador de los laboratorios farmacéuticos del Dr. Andreu,
10. Dr. Antonio Esteve i Subirana empieza recién licenciado en Farmàcia, a investigar, y es en el año 1929, cuando funda los laboratorios del Dr. Esteve S.A, saliendo al mercado con la especialidad Esterosol.
11. J. Uriach y Cia., no fue farmacéutico, pero si lo han ido sus descendientes. Inició en 1838 sus actividades, en una droguería en la antigua plaza del Borne y en 1897 fundó el laboratorio de especialidades farmacéuticas.
12. El informe de la UNESCO elaborado por P. Anger, titulado «Tendencias Actuales de la Investigación Científica» (Lieja 1961) dice: «La industria farmacéutica ha contribuido al progreso de la terapéutica, descubriendo muchas medicinas útiles».
13. El descubrimiento por Domack de la actividad antibacteriana del colorante Prontosil en 1935 y la posterior deducción y síntesis de la molécula de Sulfanilamida, conllevó por primera vez en la historia a tener un producto activo frente a las infecciones bacterianas sistémicas.

14. O.C.D.E. (Ecartes Technologiques Produits Pharmaceutiques, Paris 1969), en la década de los 70 decía: para que una empresa de productos farmacéuticos tenga posibilidades razonables de desarrollarse, es necesario que tenga como mínimo 300 investigadores.
15. El profesor F. Mayor Zaragoza en su (ponencia de investigación Jornadas de la D.G.S. y laboratorios farmacéuticos, en enero de 1973), citaba que junto a estos gigantes «existirán siempre sociedades de investigación farmacéutica de dimensiones más modestas».
16. El profesor Massagué hace años es el máximo responsable de investigación del «Memorial Sloan Kettering» de Nueva York (Hospital del Cáncer)
17. En todos los SF de hospitales que realizan investigación, para iniciar cualquier ensayo clínico se necesita la aprobación del CEIM, (comité de ética de la investigación con medicamentos) y la autorización de la AEMPS y la conformidad de la Dirección Médica del Hospital.
18. En los Departamentos de Farmacia de Tecnología Farmacéutica de Universidades se realizan estudios de Desarrollo farmacéutico trabajando para Laboratorios Industriales Farmacéuticos para complementar los ensayos que han de realizar exigidos por las autoridades Sanitarias.
19. Pere Berga farmacéutico y farmacólogo, y vicepresidente de la Real Academia de Farmacia de Catalunya «La investigación en la Industria

farmacéutica» (Discurs sessió inaugural del març del 2022).

20. Entre 1969 y 1975 la investigación científica aportó tres descubrimientos imprescindibles para el nacimiento y la evolución de la biotecnología farmacéutica: los descubrimientos de las linfoquinas y de las enzimas de restricción, y la obtención de los primeros anticuerpos monoclonales.
21. Situación actual de los medicamentos Biosimilares, donde se estudia la biosíntesis y fabricación de estos productos. Precisamente la Dra. Elisabet Rosell el 13 de septiembre del 2018 expuso en la «Tertulia de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación con los amigos del profesor Ramon Salazar».
22. En el libro *Calidad Total* editado en Barcelona mayo del 2002 por el profesor Ramon Salazar Macian se estudia con amplitud la aplicación de este programa de calidad, dedicado a la Industria Farmacéutica y a los estudios de investigación.
23. Aprobación de las Autoridades Sanitarias, siguiendo las Normativas de Correcta Fabricación (Vol. 4 Eudralex), las ICH, fundamentales en los ensayos clínicos, las Buenas Prácticas clínicas y entre otros vale la pena citar el report de la World Health Organization 908, «WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations», Ginebra 2003».
24. Martí Pujol Forn: Discurso leído en la Real Academia de Farmàcia de Catalunya del Dr. Martí Pujol i Forn, farmacéutico, el 18 de noviembre de 1998, «Evolución de la Calidad en la Industria

Farmacéutica».

25. Libro *Organización y Calidad en el ámbito hospitalario* editado en octubre del 2021 por Alberto Salazar y Ramon Salazar. Macian. Este libro está escrito por farmacéuticos y médicos y se demuestra que, sin una buena organización, no hay calidad.

6. Corolario

Es evidente y queremos resaltar, que, si bien hablamos de la importancia del farmacéutico en el desarrollo de las ciencias médicas, pecaríamos de ilusos o injustos si no citáramos que, gracias a los descubrimientos de ilustres químicos y médicos, la humanidad ha ido descubriendo nuevos elementos para la lucha contra la enfermedad.

Estos hombres en sus pequeños laboratorios, con escasos medios, pero con una gran voluntad y gran raciocinio, investigaron y llegaron a resultados realmente asombrosos. Aquí deseamos testimoniar a los médicos y químicos, nuestro gran respeto y admiración. La lista es muy larga y la tenemos en nuestra memoria, pero vale la pena resaltar de nuevo a Robert Koch, Louis Pasteur y citar a Ehrlich, Domak, Fleming etc.

Gracias, pues, a todos nuestros ilustres antepasados, químicos, médicos y farmacéuticos, hemos podido llegar a unas alturas realmente asombrosas, en el descubrimiento de nuevas sustancias medicamentosas para el alivio, prevención y cura de las enfermedades.

Finalmente, en España existen en diversos centros hospitalarios, Institutos de Investigación y laboratorios Farmacéuticos en donde los farmacéuticos, químicos, médicos, bioquímicos, biólogos, informáticos etc. están realizando una gran labor en el campo de la investigación sanitaria y se ha subrayado que trabajan en áreas multidisciplinares es decir trabajando en equipo no solo en sus centros de trabajo sino también cooperando con

otros centros de investigación españoles y en general europeos.

Este es el camino de la Calidad, es el camino del éxito.

