



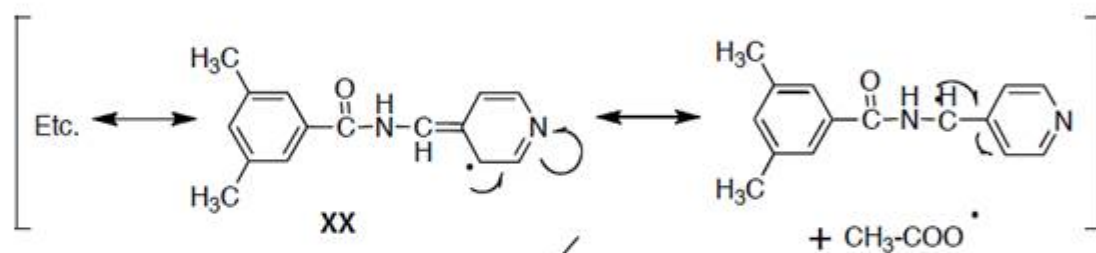
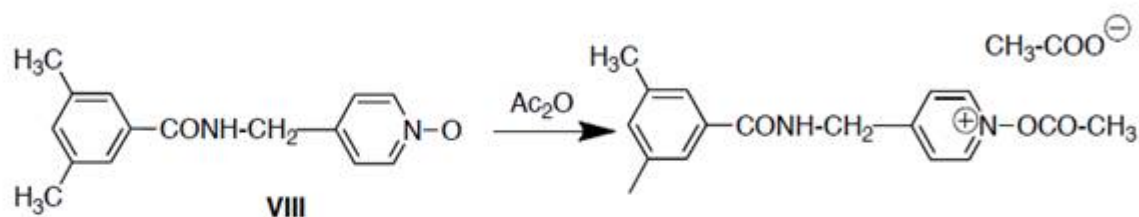
RANF

An. R. Acad. Nac. Farm.

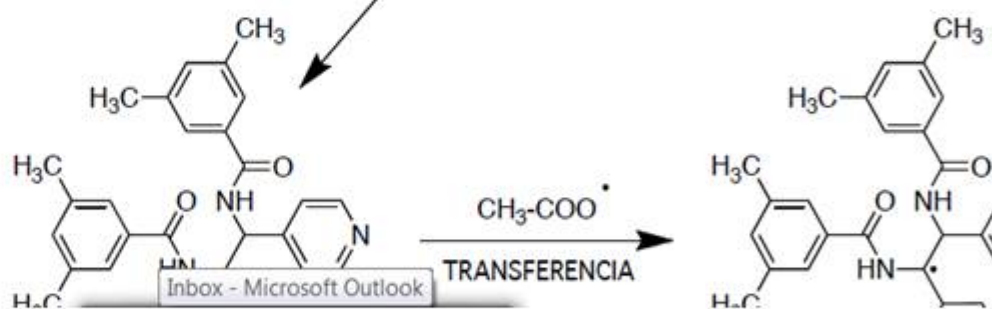
Vol. 77. n. 3 2011

ISSN 1697-4271

Publicación electrónica
trimestral



DIMERIZACION



El problema del control de la polución y las medidas de los contaminantes



Antonio L. Doadrio

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
Recibido el 27 de septiembre de 2011
e-mail: edicion@ranf.com

Los controles a efectuar dependen de las ciudades, gobiernos o comunidades. Medidas que podemos considerar clásicas son las de SO₂, partículas suspendidas, CO, ozono y plomo. Medidas más avanzadas, incluyen además los NO_x, PAH (hidrocarburos aromáticos policíclicos), COV (compuestos orgánicos volátiles) y metales pesados. La unidad de medida es el µg/m³ y los datos se expresan en medias anuales, percentiles y tendencias.

Existen preferencias en cuanto a la concentración atmosférica de contaminantes del aire. Así, en general, cuando los NO_x y el ozono aumentan, descienden los niveles de otros contaminantes. El SO₂ y las partículas suspendidas aumentan cuando se intensifican las combustiones. Los NO_x y el ozono aumentan como consecuencia del incremento del tráfico y los COVs se incrementan debido a las fuentes industriales.

Las medidas para el control de la contaminación atmosférica, se pueden realizar sobre la emisión de contaminantes específicos o sobre la inmisión de ellos.

Para determinar la emisión de contaminantes de una fuente se usan cuatro métodos de referencia. Estos métodos, permiten conocer la ubicación apropiada de la muestra, así como la velocidad, la composición y el contenido en humedad del flujo de gas. Estos cuatro métodos se usan junto con otros específicos, diseñados para medir la concentración de contaminantes, como las partículas y el dióxido de azufre.

De estas medidas, se obtienen los inventarios de emisiones, listados detallados de contaminantes emitidos por fuentes fijas, en una determinada área. Son herramientas valiosas de planificación y evaluación y ayudan a definir la relación entre las fuentes contaminantes y las comunidades vecinas, contribuyen al

desarrollo de estrategias alternativas para el control de la contaminación y proporcionan información precisa sobre contaminantes, fuentes y emisiones.

Sin embargo, el desarrollo de un inventario de emisiones, es una tarea tediosa y detallada. Los datos que constituyen el inventario deben ser recopilados y analizados cuidadosamente. Se deben seguir controles estrictos de garantía de calidad, para asegurar la precisión y validez del inventario.

La Comunidad de Madrid, desde 1990 ha utilizado el inventario de emisiones a la atmósfera en el ámbito nacional denominado CORINE-AIRE, para obtener una estimación de la importancia de las emisiones a la atmósfera en los últimos años, así como de los sectores que más influyen en cada tipo de emisiones. De dicho inventario, se deduce que las emisiones de SO₂ son poco importantes en la Comunidad de Madrid, siendo la distribución por sectores de estas emisiones la más repartida: la combustión comercial, residencial e institucional, la industria y el transporte son los principales contribuyentes. Por otro lado, las emisiones de COVs y NO_x son considerables, siendo en este caso el sector del transporte la principal fuente. En cuanto al CH₄, las emisiones también son importantes, siendo el principal y casi único sector responsable de las mismas el constituido por el tratamiento y la eliminación de residuos. Por último, las emisiones de CO y CO₂ son las más altas en la Comunidad de Madrid. En el caso del CO, las emisiones proceden fundamentalmente del transporte, mientras que las de CO₂ tienen un origen más repartido sectorialmente: la combustión comercial, residencial e institucional, el transporte y en menor importancia, los procesos industriales y la naturaleza, son sus principales fuentes.

Desde 2003 se realizan inventarios siguiendo el denominado “Plan Azul”, que surge como una respuesta del Gobierno de España en su conjunto ante la necesidad de reducir las emisiones de gases de efecto invernadero y mejorar la calidad del aire. El último inventario data de 2007 y se aplican las metodologías definidas por organismos especializados como el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) o la Agencia Europea sobre el Medio Ambiente (AEMA).

Por otra parte, en las grandes ciudades, se utilizan generalmente medidas de inmisión y de fuentes móviles (tráfico rodado) de los contaminantes del aire.

Los indicadores básicos de referencia de la contaminación atmosférica, se denominan “*contaminantes criterio*”. En las medidas de contaminación del aire urbano, se suelen utilizar para este fin, las partículas y el SO₂, por su efecto sinérgico.

Actualmente, para detectar la contaminación atmosférica, se emplean las llamadas redes de vigilancia, que tienen carácter automático. Un modelo a seguir, es la Red de Vigilancia del Excmo. Ayuntamiento de Madrid, obra iniciada por el

Prof. Doadrio López, como fundador en 1968 y primer Jefe del Servicio de Contaminación Atmosférica, actualmente integrada en el denominado “Sistema Integral de la Calidad del Aire” y acreditada como una de las más solventes tradiciones de nuestra nación en la medida de contaminantes. Desde entonces, Madrid capital cuenta con 25 estaciones automáticas de medida, repartidas por toda la ciudad, que computan la concentración en el aire de dióxido de azufre, partículas en suspensión, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono, ozono, benceno, tolueno, hidrocarburos, compuestos orgánicos volátiles, ácido clorhídrico, así como niveles sonoros, radiación U.V., temperatura, humedad relativa, presión, velocidad y dirección del viento; factores muy importantes estos últimos para el estudio de la dispersión de los contaminantes. Las concentraciones diarias de estas medidas, en tiempo real, son almacenadas en un ordenador central, que analiza los resultados.

Por resolución del 11 de noviembre de 2009, se aprueba la adaptación de la Red de Vigilancia de la Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid a la Directiva 2008/50, de 21 de mayo, relativa a la calidad del aire ambiente y una atmósfera más limpia en Europa.

Un problema que se plantea en las grandes urbes, es la dificultad de evaluar el nivel de exposición de una persona cuando camina o conduce en medio del tráfico, como se deduce de los estudios realizados en México DF, que demuestran que las concentraciones encontradas en microambientes, como en las banquetas de calles de tráfico intenso (acera de la calle, paso a lo largo de la fachada de las casas) o en el interior de vehículos, son mayores que las concentraciones detectadas en las estaciones de medida.

La Red Española de Vigilancia de la Contaminación Atmosférica en el ámbito regional, está integrada en el Programa EMEP (European Monitoring Evaluation Programme), nacido del Convenio de Ginebra sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Gran Distancia, y en la Red BAPMoN (Background Air Pollution Monitoring Network), del Programa para la Vigilancia de la Atmósfera Global, de la Organización Meteorológica Mundial.

En el ámbito mundial, hay una gran preocupación por el establecimiento de estas Redes de Vigilancia y ya desde hace décadas, en muchos países se han puesto en marcha, promovidos por Organizaciones Internacionales, Gubernamentales o privadas. La OMS, creó el Sistema de Información de la Gestión de la Calidad del Aire (AMIS), con presencia a nivel mundial, que brinda información global para la gestión racional de la calidad del aire, incluyendo modelos de calidad, elaboración de inventarios de emisiones y todo lo relacionado con las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica.

En 1967, la OPS (Organización Panamericana de la Salud), a través del Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (CEPIS), crea la Red Panamericana de Muestreo Normalizado de la Contaminación del Aire, conocido por REDPANAIRES, que en 1973 contaba con más de 80 estaciones, distribuidas en 14 países, lo que supuso un gran avance en el control de la contaminación, en los países del Caribe y América Latina, pues ningún país de la OPS, conocía la magnitud real de sus problemas. A este respecto, cabe destacar el esfuerzo realizado por México, que cuenta con inventarios de emisiones en la Zonas Metropolitanas del Valle de México, Guadalajara, Monterrey, Toluca, y Ciudad Juárez. Asimismo, se realiza un control de inmisiones de la ciudad de México, donde se ha establecido un índice de contaminación, el IMECA (índice Metropolitano de Calidad del Aire), en el que se representa con un valor de 100 puntos, el límite considerado como satisfactorio. Todos los días, a través de la radio, la televisión, los periódicos y algunas pantallas colocadas en los principales cruces, se informan de las condiciones del aire, que mide constantemente la denominada Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA).

Además de las Redes de Vigilancia, se establecen otros controles en el ámbito supranacional. Por ejemplo, los científicos del Centro Común de Investigación de la Comisión Europea, han contribuido al desarrollo y pruebas de un sensor, que permite hacer un mapa de la contaminación del aire urbano en toda Europa. En el proyecto MACBETH de la CE, se utilizaron estos sensores para medir los niveles de benceno en seis ciudades europeas, incluyendo Copenhague en el Norte y Atenas en el Sur, demostrando que las concentraciones de benceno, van aumentando según se baja hacia el Sur de Europa. Los niveles de benceno son diferentes a causa del tiempo, del estilo de vida, de la estructura de la ciudad y de la densidad del tráfico.

Ya que niveles altos de contaminación atmosférica se asocian con un exceso de morbi-mortalidad, es importante mantener una alerta y establecer normativas que nos protejan de altos niveles de concentración de contaminantes, además de desarrollar políticas de reducción de los mismos. No olvidemos sucesos graves, como el del Valle del Mosa (Bélgica), Donora (Pensilvania) o Londres, que causaron la muerte de un número importante de personas expuestas a unos niveles de contaminación extremadamente altos.

El Ayuntamiento de Madrid, mantiene informado a sus ciudadanos desde su página web <http://www.mambiente.munimadrid.es/> de la calidad del aire, emitiendo las alertas correspondientes y ha creado la llamada "Estrategia Local de Calidad del Aire", desarrollando varios de los aspectos claves de la ciudad, como la limitación del tráfico, el fomento del transporte público o la reducción de emisiones domésticas, potenciando las actuaciones concretas que actualmente ya se están llevando a cabo y estableciendo nuevas medidas con este objetivo.

La viruela y su impacto social: sí o no a la destrucción del virus



Mariano Esteban Rodríguez

Académico de Número

Publicado el 10 de mayo de 2011 en Madrid+d

Reproducido con permiso del autor

e-mail: edicion@ranf.com

Se puede decir que la viruela ha diezclado a la población en muchas partes del mundo desde que tenemos evidencias hacia el siglo V antes de Cristo. Su introducción durante la colonización de las Américas fue la mayor causa de mortandad en la población indígena. Finalmente a través de un programa de vacunación masivo se consiguió erradicar dicha enfermedad. Fue en 1980 cuando la OMS decretó la erradicación de la viruela, que se puede considerar como uno de los mayores hitos de la historia de nuestra civilización, al ser la primera enfermedad infecciosa que el ser humano ha conseguido eliminar en nuestro planeta. Han transcurrido 31 años y la pregunta que surge es por qué no destruir todos los remanentes de viruela y nos quedaremos tan contentos ya que “muerto el perro se acabó la rabia”. ¿Pero es esto cierto? Analicemos los hechos: ¿qué es la viruela? ¿quién la causa? ¿cómo se consiguió erradicar dicha enfermedad? ¿en qué situación nos encontramos de defensa frente a la viruela? ¿podemos eliminar los últimos restos y evitar que vuelva a aparecer? ¿tenemos métodos eficaces de protección si así ocurriera? ¿cuál es el futuro? Intentaré responder brevemente a dichas consideraciones.

La viruela es una enfermedad infecciosa que se adquiere por contacto directo y por vías respiratorias, provocando lesiones típicas de ulceración en la piel entre los días 17 a 32 referidas como mácula, pápula, vesícula, pústula, y costra, afectando a la cara, extremidades y tronco. La palabra viruela viene del latín cuyo significado es “manchado”, por los abultamientos que aparecen en la piel. La mortalidad va en función del grado de extensión de la infección, siendo muy alta (30-40%) cuando hay diseminación generalizada en distintos órganos. ¿Pero quién la causa? La identificación del agente causal de la enfermedad, el virus de la viruela, no fue hasta comienzos del siglo 20 mediante métodos de microscopía electrónica. Estudios posteriores sobre éste virus demuestran que pertenece a la familia de Poxvirus, género Orthopoxvirus, siendo uno de los más representativos de dicha familia y mejor caracterizados el virus Vaccinia, que en el Centro Nacional

de Biotecnología del CSIC hemos definido su ultraestructura, con la mayor resolución obtenida hasta el momento. Nos demuestra que el virus tiene unos 360 x 270 x 250 nanómetros de tamaño, cubierto por una membrana lipídica en cuyo interior (nucleoide) se encuentra una molécula de ADN que lleva la información genética capaz de codificar por unas 200 distintas proteínas. Son estas proteínas las que confieren el poder replicativo del virus y capacidad destructiva de la célula infectada. Ha sido el estudio básico sobre el virus Vaccinia, lo que ha permitido descubrir mecanismos fundamentales sobre la biología del virus de la viruela, como la demostración de que estos virus contienen genes que desarman al sistema inmunológico en su favor, facilitando la multiplicación y muerte celular. Sin embargo los genes que determinan la capacidad intrínseca del virus de la viruela para infectar sólo humanos y de producir efectos tan dramáticos en el organismo de las personas como la muerte, permanecen aún desconocidos. ¿Queremos realmente conocer por qué el virus de la viruela ha sido tan mortífero? Desde el punto de vista científico y en aras del conocimiento, parece imperativo que los humanos entendamos el origen de las enfermedades que nos han afectado en el pasado o afectan actualmente, pues es gracias a estos conocimientos cuando estamos en posición de desarrollar procedimientos, como son los métodos de diagnóstico, vacunas o fármacos, para el control de muchas de las patologías que padecemos.

La situación en la que nos encontramos actualmente es que la viruela no ha vuelto a aparecer desde el último caso en Somalia en 1977. La cuestión es si el virus de la viruela puede reaparecer y si tenemos procedimientos para su control

A la pregunta de cómo se consiguió erradicar dicha enfermedad, fueron los chinos los primeros en utilizar una práctica, posteriormente denominada “variolización”, consistente en secar al sol las lesiones (pústula) de piel en individuos infectados y administrarlas en la cavidad nasal de una persona sana para así poder protegerles contra una posible infección. Ni que decir tiene que era un método muy limitado en su eficacia (0.5-2%). Pero no fue hasta que un médico inglés, Jenner, demostró en 1796 que se podía proteger contra la viruela utilizando las lesiones que aparecían en la ubre de las vacas infectadas por la viruela de las vacas, proceso que posteriormente el gran científico francés Pasteur bautizó con el nombre que hoy conocemos como “vacunación” (por su procedencia de la vaca). Posteriormente, y una de las grandes contribuciones de España en la lucha contra la viruela, no bien reconocida internacionalmente, aunque fue una de las empresas de salud pública mas extraordinarias, fue la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806) patrocinada por la Corona y dirigida por Balmis, que el 30 de noviembre de 1803 partió del puerto de La Coruña en la corbeta “María de Pita” con un grupo de 22 niños (utilizados por no haber padecido la enfermedad). Durante el viaje la vacuna de Jenner se mantenía por inoculaciones de brazo a

brazo entre los niños. Este protocolo sirvió como semilla para vacunar a casi medio millón de personas en las colonias de ultramar, las Américas y Filipinas, pues la viruela estaba causando grandes estragos en la población. Tuvieron que transcurrir muchos años hasta que después de una campaña de vacunación masiva coordinada por la OMS e iniciada en 1967, y con una vacuna semejante a la de Jenner (pero basada en el virus Vaccinia), la OMS decretó en 1980 la completa erradicación de la viruela sobre nuestro planeta. Ello fue posible gracias a la existencia de una vacuna eficaz que administrada mediante escarificación en la piel causaba protección y de esta forma la vacunación salvó millones de muertes.

Así pues, la situación en la que nos encontramos actualmente es que la viruela no ha vuelto a aparecer desde el último caso en Somalia en 1977, aunque hay otras enfermedades causadas por miembros de la misma familia, especialmente la viruela de monos, que no es virulenta como la viruela en los casos de infección en humanos. La cuestión es si el virus de la viruela puede reaparecer y si tenemos procedimientos para su control. Si consideramos que sólo hay dos lugares donde se mantienen muestras del virus de la viruela y que no hay escondido en otros lugares muestras del virus (algo que desconocemos), lo lógico y esperado es que la destrucción de estas muestras conlleve a la eliminación total del virus y de la enfermedad. Por ello, la OMS a través de las recomendaciones de un grupo de expertos, entre los que me encuentro, ha elaborado un informe donde se hacen consideraciones y se describen las actividades científicas realizadas a nivel mundial y en los dos centros, CDC y Vector, durante el período 1999-2010. En dicho informe se definen todos los procedimientos que disponemos actualmente para combatir al virus de la viruela si reapareciera. Claramente los avances espectaculares de la biología molecular y las tecnologías de la secuenciación genómica han permitido descifrar la secuencia de un buen número de aislados del virus de la viruela en distintos continentes (47 secuencias en las bases de datos público) y han permitido establecer procedimientos de diagnóstico, identificar dos fármacos que han demostrado su eficacia en monos frente al virus de la viruela y desarrollar nuevas vacunas más seguras frente a viruela. ¿Es esto suficiente para sentirnos seguros de que nunca va a aparecer el virus de la viruela? Como he mencionado, las tecnologías actuales de síntesis de material genético nos permiten, en el caso de que no exista el patógeno, pero se conozca su secuencia de ADN, el poder resintetizar el genoma del patógeno y recuperarlo. Así se ha conseguido resintetizar múltiples genomas, como el virus de la poliomielitis y el de la gripe española, ambos agentes causales de millones de muertes globalmente. Además, estas nuevas tecnologías permiten sintetizar genomas muy grandes, como el genoma de *Mycoplasma mycoides* (un millón de nucleótidos) y regenerar agentes infecciosos. Así pues, tenemos la capacidad de reconstruir el genoma del virus de la viruela, aunque destruyamos las muestras de virus existentes. Si es así, cualquier desaprensivo con conocimientos de la tecnología puede reconstruir el virus de la

viruela, por lo que da lo mismo destruir las muestras almacenadas. Por ello, la Asamblea Mundial de Salud considerará si la destrucción de las muestras sirve para algo o podemos utilizar estas muestras, bajo estricto control de la OMS, como material para seguir avanzando en el conocimiento científico del virus de la viruela. Así, hay preguntas sin responder, como la especificidad del virus por los humanos, cuales son los genes causantes de la virulencia, si los métodos de diagnóstico diferencian claramente la infección por el virus de la viruela de otras infecciones, si dos fármacos capaces de bloquear la infección viral son suficientes o necesitamos más actuando a varios niveles en su replicación para evitar resistencias por mutaciones. Estas y algunas otras preguntas no se podrán responder en ausencia de muestras del virus. La humanidad se mantendrá más segura si tenemos un conocimiento profundo sobre el virus. Las nuevas tecnologías desarrolladas en estos últimos años permitirán avances impensables años atrás sobre los agentes infecciosos que nos afectan pero sin olvidarnos de aquellos que fueron devastadores pero de los que aún podemos aprender para entender mejor nuestro organismo. Si se destruye el virus de la viruela no se podrá trabajar nunca más en ninguna parte del mundo con dicho virus. Y si reapareciera siglos después estaríamos totalmente indefensos, lo que podría causar millones de muertes. La decisión final la tiene la Asamblea Mundial de la Salud votando sí o no a la destrucción del virus.

El “Libro Blanco de Grado en Farmacia”, tierra de llegada o punto de partida. ¿Quo vadis Pharmacy?



Agustín García Asuero

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Recibido el 1 de junio de 2011

e-mail: asuero@us.es

1. INTRODUCCIÓN

La acción comunitaria en materia de educación superior persigue decididamente el objetivo de promover la cooperación transversal, contribuyendo a crear un Espacio Europeo de Educación Superior. En frase de Cervantes: “Viajar y lo que viajar comporta, es una de las condiciones necesarias para que los hombres se hagan sabios”. La misión de la Universidad no consiste en preparar solo para la vida profesional, sino también en transmitir sabiduría, experiencia y conocimiento. La movilidad física prepara a los estudiantes para su vida personal, cultural, social y profesional, llevando implícita la convergencia y confianza mutua, el reconocimiento de los estudios y el acceso a dobles titulaciones.

En particular y en Europa, la unión económica, política y social ha supuesto lo que podría darse en llamar una recuperación de la idea universitaria del Renacimiento. Los fines y objetivos que aspiran a lograr las distintas universidades del continente son parecidos, aunque no idénticos, sin que la puesta en común suponga necesariamente una homogeneización y normalización de actitudes, sino más bien un proceso de convergencia voluntario y concertado.

Tras una iniciativa del Profesor Don Benito del Castillo, las Facultades de Farmacia de España, tanto públicas como privadas, nos embarcamos, bajo los auspicios de la ANECA en un Proyecto de Libro Blanco de Grado en Farmacia, que con su apoyo y el del Profesor D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, tuve el honor de coordinar. La experiencia, que contó con la ayuda del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y de la Real Academia Nacional de Farmacia, entre otras Instituciones, fue única, lográndose conseguir –no sin superar ciertas dificultades– un consenso unánime, lo que me indujo a situar en el encabezamiento del

agradecimiento, situado en la última página del Proyecto, unos versos de Juan Ramón Jiménez: “He llegado a una tierra de llegada”. Pero, ¿tierra de llegada o punto de partida? ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos?

2. CONDICIONES DE CONTORNO: LA DIRECTIVA EUROPEA

A pesar de la importancia atribuida a la identidad cultural, la cultura y la educación no se consideran entre los dominios de competencia de las comunidades europeas enunciadas en el Tratado de Roma de 1957, ni tampoco en el Acta Única Europea de 1986, que abarca dominios que ignora el Tratado, como medio ambiente, investigación o política social. El artículo 57 del Tratado, suministra la base sobre la que se han adoptado algunas iniciativas en el ámbito de la formación (art. 64 en la nueva numeración del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, denominado así desde el 1 de diciembre de 2009, fecha de entrada en vigor del Tratado de Lisboa).

En lo que respecta a los estudios de Farmacia, la Directiva 85/432/CEE refrendada por la 2005/36/CE relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales, fija las bases precisando: i) las condiciones necesarias para la obtención del Diploma o Certificado de farmacéutico en materia de conocimientos y en materia de duración del ciclo de formación y ii) las actividades susceptibles de ser ejercidas por los titulares del Diploma, Título universitario o Certificado de farmacéutico. La Directiva 85/433/CEE modificada por las 85/584/CEE y 90/658/CEE, visa el reconocimiento mutuo de diplomas, certificados y otros títulos de Farmacia, y contiene disposiciones destinadas a facilitar el ejercicio efectivo al derecho de establecimiento. La decisión 85/434/CEE conduce asimismo, a la creación del Comité Consultivo para la formación del farmacéutico, la cual se hace efectiva en marzo de 1989.

La formación de los estudiantes, se orienta a la capacitación de especialistas con conocimiento y habilidades en el tratamiento científico, sanitario y ético del medicamento. La Directiva, por otra parte, no restringe el establecimiento de condiciones suplementarias de enseñanza para el acceso a las actividades no incluidas en el “rango mínimo coordinado de actividades (o materias)”, respetando de esta manera la historia, la tradición y las especiales características de las regulaciones nacionales de los estados miembros. Las catorce materias mínimas contempladas en la Directiva son: Botánica y Zoología, Física, Química General e Inorgánica, Química Orgánica, Química Analítica, Química Farmacéutica (incluyendo el análisis de los medicamentos), Bioquímica general y aplicada (médica), Anatomía y Fisiología (terminología médica), Microbiología, Farmacología y Farmacoterapia, Tecnología Farmacéutica, Toxicología, Farmacognosia y Legislación y en su caso Deontología.

3. MARCO LEGAL DEL FARMACEUTICO

La ley 44/2003 de ordenación de las profesiones sanitarias reconoce a la Farmacia en su artículo 2.2.a, como profesión sanitaria de nivel Licenciado, compitiéndole las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, fármaco-terapéuticos y de vigilancia de la salud pública (art. 6.2 b).

La formación de Licenciado en Farmacia capacita para desempeñar la profesión en oficinas de farmacia, en la industria farmacéutica, en especializaciones hospitalarias y no hospitalarias, en laboratorios de análisis, en la gestión sanitaria y en actividades de educación e investigación.

El farmacéutico, es experto en el medicamento y en lo que concierne a la salud pública en los ámbitos químico y biológico, de tal manera que en España, los farmacéuticos han sido viveros de científicos tales como botánicos, químicos, bioquímicos, analistas, bromatólogos, edafólogos, parasitólogos, microbiólogos, etc., pues sus disciplinas se han introducido en nuestro país, en buena medida, desde las aulas de las Facultades de Farmacia.

Conviene destacar asimismo, la amplia participación de los farmacéuticos en la andadura del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), desde José María Albareda Herrera en sus orígenes, o más recientemente Manuel Losada Villasante y César Nombela Cano.

La ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios, recoge en su exposición de motivos: “el trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios realizan en los procesos de atención farmacéutica también tiene una importancia esencial, ya que asegura la accesibilidad al medicamento, ofreciendo en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento fármaco-terapéutico y apoyo profesional al paciente”.

4. EL LIBRO BLANCO DE GRADO EN FARMACIA

El Libro Blanco, suscrito por las Universidades en las que se imparten las enseñanzas de Farmacia, supone una reflexión en torno al nuevo paradigma educativo. Basado en un diseño “*top/down*”, desde la Sociedad a la Academia, recoge el análisis de la situación de los estudios de Farmacia en Europa, el modelo de estudios europeos seleccionado, las relaciones de oferta/demanda en cada Centro español, los estudios de inserción laboral y perfiles profesionales e incide fuertemente en el tema de las competencias, habiéndose realizado a tal fin encuestas entre contratantes, estudiantes y profesores, definiéndose sobre la base de toda esta información previa, los objetivos del título, las competencias profesionales y una propuesta de Plan de Estudio formulada sobre la base de las seis grandes áreas definidas por el Comité Consultivo para la formación del

farmacéutico: Química, Física y Matemáticas, Biología, Farmacia y Tecnología, Medicina y Farmacología, Legislación y Farmacia Social, que ha servido al Ministerio de guía en la elaboración de la Orden CIN/2137/2008 de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión farmacéutica.

El Grupo Consultivo de Vancouver de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha identificado en 1977 siete roles en lo que respecta al farmacéutico: prestador de servicios farmacéuticos, responsable de la toma de decisiones, comunicador, líder, gestor, estudiante perpetuo y educador. El Grupo Consultivo de Vancouver entiende, con carácter previo a la Declaración de Bolonia, que la educación debe de estar más centrada en el estudiante, participando este en el proceso de aprendizaje, destacando la importancia de desarrollar las habilidades encaminadas a la solución de problemas y al desarrollo del pensamiento crítico, coincidiendo en este sentido con los objetivos plasmados más adelante en el “*Tuning*” de la Unión Europea .

Los determinantes del nuevo paradigma son: aprendizaje (más que enseñanza), estudiante (más que profesor), sociedad (más que Universidad), destrezas (no solo conocimientos), LLL (*long life learning*) (no enciclopedismo inicial y luego desierto), por lo que resulta necesaria la incorporación paulatina de modalidades de enseñanza centradas en el desarrollo de competencias: estudio de casos, aprendizaje basado en problemas, resolución de ejercicios y problemas, aprendizaje cooperativo, aprendizaje orientado a proyectos o contrato de aprendizaje.

Las Buenas Prácticas de Educación Farmacéutica de la FIP (Federación Internacional de Farmacia), en su Declaración de Viena, indican que los Programas de Grado deberían proporcionar a los estudiantes de Farmacia una base firme y equilibrada sobre las ciencias naturales, farmacéuticas y sanitarias que les proporcionen los fundamentos esenciales para la práctica de la farmacia en un medio multi profesional de cuidados sanitarios.

El punto 4.4 del informe elaborado por el Comité Consultivo para la formación de los farmacéuticos de la Unión Europea, ya recogía que durante el desarrollo de los estudios, los estudiantes de Farmacia han de recibir una formación sólida y equilibrada en física, química, biología, materias que representan la base de su formación específica en: i) sistemas biológicos, química de los medicamentos y otras sustancias que entran en su composición, así como su interacción; ii) elaboración y fabricación de medicamentos; iii) los efectos y el uso de los medicamentos y otros productos y iv) introducción práctica de la farmacia de laboratorio, a la hospitalaria, industrial y en el ámbito de la formación universitaria que incluya una introducción a las ciencias sociales y del comportamiento.

Los Programas educativos -2º punto de la Declaración de Viena de la FIP- deberían asegurar que la atención farmacéutica enfocada hacia el paciente forme parte obligatoria del programa de estudios, hecho por el que han abogado la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFF) en sus Documentos de La Laguna y Malta, bajo la Presidencia del Profesor D. Benito del Castillo y el Grupo Farmacéutico Profesional Europeo (PGEU) en su Declaración sobre “El Proceso de Bolonia y la Enseñanza en Farmacia”, bajo la dirección de D. Pedro Capilla.

El árbol de la ciencia, era una clasificación artificial y los contenidos en cada rama están prácticamente agotados. Hoy en día, los adelantos se producen en las interfases entre las disciplinas. La Química, la Farmacia, tuvieron una interfase con la Física tras la Segunda Guerra Mundial. Era la época de la instrumentación, de la introducción de los poderosos métodos físicos de medida. En los años 70, esta interfase se produjo con las Matemáticas, gracias a la irrupción de los computadores y ordenadores personales. Era la época de la Quimiometría, de la Farmacometría, de la aplicación de los métodos matemáticos y estadísticos a los procesos de medida. Actualmente, la interfase es con la Biología, como había anticipado hace años Arthur Kornberg. De ahí, que la Declaración de Viena de la FIP en su tercer punto abogue por la necesidad de la introducción de nuevas materias como la biología molecular, la biotecnología y la terapia génica, así como los desarrollos informáticos de los últimos años.

El Libro Blanco ha sido sensible a la interfases asistencial, con la Biología Molecular: Biotecnología Farmacéutica, con sus descriptores Genómica y Proteómica, identificación de dianas terapéuticas, producción biotecnológica de fármacos, Farmacogenómica y a la informática, Información y Metodología Científica en Farmacia, apostando además por la revolución en los contenidos de los continentes marcados como materias mínimas por la Directiva, abundando en descriptores tales como: Fitoterapia, Química Bioinorgánica, Quimiometría, Ensayos Clínicos, Dietoterapia, Nutracéuticos, Ecotoxicología, Farmacoeconomía, Biofísica, Quimioinformática, Síntesis combinatoria de fármacos o Registro de Medicamentos.

5. LA ORDEN CIN/2137/2008 DE 3 DE JULIO

A lo largo de la historia, como ha indicado en numerosas ocasiones el Profesor Puerto Sarmiento, los estudios de Farmacia han sufrido numerosas modificaciones, fruto del progreso y diferenciación de las distintas ramas de la ciencia implicadas en la titulación, de la evolución de la profesión y también de las transformaciones sufridas por las instituciones universitarias.

Las Directrices de 1990 reconocían de forma escueta: “asimismo se proporcionarían los conocimientos de salud pública, educación sanitaria y de los

análisis relacionados con la salud, necesarios en materia de ejercicio de las actividades farmacéuticas”.

Las competencias profesionales recogidas en la Orden de 3 de julio de 2008, *in extenso*, son prácticamente transcripción literal de las referidas en el Libro Blanco, páginas 194 y 195 (adaptación de un acuerdo sobre “Ensenyament de Farmacia”, aprobado por la Junta de la Facultad de Farmacia de Barcelona), entre las que podemos destacar, al margen de las tradicionales contempladas en la Directiva Comunitario antes mencionada:

- diseñar, aplicar y evaluar reactivos, métodos y técnicas analíticas clínicas, conociendo los fundamentos básicos de los análisis clínicos y las características y contenidos de los dictámenes de diagnóstico de laboratorio.

- diseño y evaluación clínica de ensayos preclínicos y clínicos.

- participar en las actividades de farmacovigilancia.

- prestar consejo terapéutico en farmacoterapia y dietoterapia, así como en el ámbito nutricional y alimentario en los establecimientos en los que presten servicios.

- llevar a cabo las actividades de farmacia clínica y social siguiendo el ciclo de atención farmacéutica.

- intervenir en las actividades de promoción de la salud, prevención de la enfermedad en el ámbito individual, familiar y comunitario; con una visión integral y multi profesional del proceso salud-enfermedad.

- desarrollar análisis higiénico-sanitarios, especialmente los relacionados con los alimentos y medio ambiente.

- desarrollar habilidades de comunicación e información, tanto orales como escritas, para tratar con pacientes y usuarios donde desempeñe su actividad profesional.

- promover las capacidades de trabajo y colaboración en equipos multidisciplinares y las relaciones con otros profesionales sanitarios.

Todo esto, es un producto del acuerdo unánime conseguido en torno al Libro Blanco y del consenso entre el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y la Conferencia de Decanos de Facultades de Farmacia de España, en su reunión de 21 de diciembre de 2007, tras sugerir conjuntamente modificaciones en el texto primitivo de la Orden, remitida por el Ministerio de Ciencia e Innovación para su consideración y estudio. Sesenta y cuatro años después de la publicación del Decreto de 7 de julio de 1944 sobre la Ordenación de la Facultad de Farmacia, se hace de nuevo justicia a la Farmacia.

6. LOS NUEVOS ROLES

En la actualidad, la profesión farmacéutica ha desarrollado nuevas funciones y responsabilidades en respuesta a la eficacia, potencia, precisión, riesgo y coste de la terapia de los medicamentos. El alcance de estas actividades incluye hoy en día, la participación en el proceso de toma de decisiones acerca de la terapia. Estas funciones, son soporte del uso racional terapéutico de los medicamentos y están dirigidas hacia el paciente. Algunas de estas actividades se realizan por profesionales de la salud que no son farmacéuticos, otras son rutinariamente llevadas a cabo por farmacéuticos, y un número cada vez mayor de farmacéuticos están comprometidos en todas estas actividades. Una exposición más detallada de estos aspectos pueden contemplarse en los trabajos citados en este apartado y en el epígrafe “Misión de la Farmacia y de la Práctica Farmacéutica”, del Libro Blanco de Título de Grado en Farmacia, antes indicado. La Orden CIN/2137/2008 de 3 de julio, supone un espaldarazo definitivo en este contexto, como hemos podido comprobar anteriormente.

7. DE DONDE VENIMOS

La Farmacia fue distinguida por Felipe IV como arte científico, igualándola a la Medicina. Posteriormente, fue creado por Pragmática de Felipe V en 1737, el Real Colegio de Boticarios de Madrid, destinado al cultivo y adelantamiento de la Farmacia, Química, Botánica e Historia Natural, que con el paso del tiempo dio lugar primero a la Facultad de Farmacia de Madrid y más adelante -en 1932- a la Academia Nacional de Farmacia. Un Decreto de Julio de 1944, reconocía que “la íntima conexión de la Farmacia con la Química y el notorio incremento de los límites de esta Ciencia con sus particulares relaciones en el campo de la Biología, han provocado una estrecha alianza de finalidades entre ambas ramas del saber humano, que sirve de base al actual concepto de Farmacia”.

8. HACIA DONDE VAMOS

En un dominical de ABC, Paulo Coelho, conocido escritor brasileño, comentaba en una reseña “De aquí a 50 años”, que solo pervivirían los estudios de Medicina, Derecho e Ingeniería, porque la gente estaba cansada de estudiar cosas que no le valían para nada. Dejando de lado la oportunidad o no de estas opiniones, podría entenderse Medicina en sentido amplio como Ciencias de la Salud –siempre tan demandadas- pero en cualquier caso no hay motivo alguno para la alarma. Sin que sea necesario tampoco sacar a colación el argumento de que el hombre se diferencia de los animales por el deseo de tomar medicamentos, conocida sentencia de un autor anglosajón puesta en boca por el Prof. Aquiles Arancibia en su entrada en la Academia Iberoamericana de Farmacia.

Una lectura detallada del artículo científico “Valor de las Ciencias Farmacéuticas” de Ronald T. Borchardt, basado en un informe de la Asociación Farmacéutica Norteamericana, nos saca de dudas. Indicaremos algunos ítems ¿Qué son profármacos?, preformulación en “Physical Pharmacy”, análisis de fármacos, tecnología de la fabricación, disposición de fármacos, toxicocinética, evaluación terapéutica, química combinatorial, técnicas biofarmacéuticas “*in vitro*”, aspectos moleculares del metabolismo de fármacos, tecnología analítica, biomateriales, terapia de genes...

Las células madre, como sostiene la Profesora Miras Portugal, ofrecen algunas oportunidades prometedoras para la medicina regenerativa, la biotecnología y la industria farmacéutica; de ahí la necesidad de una formación específica en biología celular y molecular, en biología y tecnología de las células madre, en ingeniería de tejidos y las aplicaciones clínicas.

Podemos citar, entre las áreas de mayor demanda: modelos animales, desarrollo de ensayos, bioensayos, bioinformática, biología celular, clonado, electrofisiología, etc. Una ojeada a las posibilidades que oferta la Industria a través de la distribución de las tareas de los afiliados a la AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria), también nos permite ser optimistas: Registros, Director Técnico, Control de Calidad, Producción, Director Técnico, Garantía de Calidad, Investigación, Marketing, Ensayos Clínicos, Farmacovigilancia, Desarrollo Galénico, Departamento Médico, Gerencia, Documentación, Relaciones Institucionales, desarrollo de negocio.

La aparición de nuevas revistas científicas auspiciadas por prestigiosas editoriales, “Recent Patents on Drug Delivery & Formulation”, por ejemplo, supone un signo evidente de vitalidad.

9. EL ESPEJO DE LA DIVERSIDAD

La separación legal entre Medicina y Farmacia se produjo por primera vez, en la Europa Occidental cristiana en 1240, en el Reino de las Dos Sicilias.

La dicotomía Ciencia/Profesión ha existido siempre. Ya Rouelle el viejo, Demostrador del Rey en el Jardín de Plantas de Paris, Maestro Boticario, reconocía: “se distingue mal a propósito de la Farmacia en Galénica y Química. Sin esta última, la otra no hace más que combinaciones a la deriva de mezclas que lejos de conseguir el fin que se proponen son a menudo funestas...”. En 1800, un conflicto – del que se hizo eco los “Annals de Chimie”- se produjo entre un joven químico ambicioso Thenard y un farmacéutico experimentado, Delunel, a propósito de la formación de los farmacéuticos. Thenard, se mostraba partidario de una formación teórica previa en los principios de la Química, mientras que Delunel defendía la importancia del aprendizaje práctico de las operaciones diarias del oficio. La

aportación de médicos y farmacéuticos a la creación de la química, ha sido objeto de estudio por D. Ricardo Montequi. El conocimiento farmacéutico, es uno de los atributos clave únicos de la profesión farmacéutica y sino es utilizado en su totalidad, el “*status*” de la profesión puede llegar a ser cuestionado.

Urdang, en su excelente trabajo sobre “Historia de la Farmacia como disciplina académica”, reconoce las finalidades comunes con la Medicina, pero nos alerta al mismo tiempo sobre los límites de la Farmacia. En el mismo sentido, se había manifestado mucho antes Magin Bonet y Bonfill en su discurso de entrada en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en 1868, titulado: “De la constitución de individuo o especie en Química”, en una nota a pie de página sobre Davy.

La “*Comision to Implement Change in Pharmaceutical Education*”, reafirma la necesidad de una componente fuertemente científica en el currículo, destacando a las ciencias básicas como fundamento de la educación farmacéutica y soporte del credo de la Atención Farmacéutica. La prestación de la Atención Farmacéutica a los pacientes, requiere una comprensión de la entidad de los medicamentos, de las características de liberación de las formulaciones, de la distribución de los principios activos en los diferentes compartimientos y de los resultados fisiológicos y farmacológicos de sus interacciones con el organismo biológico.

Lo que hace a los farmacéuticos únicos entre los profesionales de la salud, es estar en posesión de un conocimiento profundo de las interacciones físicas, químicas y biológicas sobre los resultados de la terapia.

Bajo el título “*Le miroir de la diversité*”, el órgano oficial de la prestigiosa Academia Nacional de Farmacia de Francia, los “*Annales Pharmaceutiques Françaises*”, en su descripción indica: “Actor fundamental de la salud, la Farmacia se encuentra en la encrucijada de los caminos de la química, la biología, la farmacología y ciencias afines. Este amplio dominio de competencias abarca los aspectos científicos, jurídicos, normativos, éticos y prácticos. Este especialista del medicamento, entiende también sobre la cosmetología, medio ambiente y dietética...”. “Tal diversidad, se inscribe en un ambiente pluridisciplinar y polivalente”. Es esa misma formación pluridisciplinar, la que ha reclamado el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y la que ha preconizado el Libro Blanco del Título de Grado en Farmacia, en consonancia con lo prevenido en la Directiva 2005/36/CEE, por la que se rigen los estudios de Farmacia.

Química Farmacéutica de las Acilaminometilpiridinas

Miguel Fernández Braña^{1*}, Yolanda Martín-Cantalejo², Marina Gordaliza³, Ana Sánchez-Migallón⁴

¹Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia. ²Departamento de Ciencias. Escuela Politécnica. Universidad Europea de Madrid. ³Facultad de Farmacia. Instituto de Estudios de la Ciencia y la Técnica. Universidad de Salamanca. ⁴Departamento de Química. Universidad de Castilla La Mancha.

Recibido el 5 de mayo de 2011.

e-mail: mifbrana@gmail.com

RESUMEN

Se han sintetizado una nueva familia de depresores del Sistema Nervioso Central, basado en un sistema denominado actualmente la "utilización de fragmentos". A uno de los fármacos obtenidos por este procedimiento la OMS le asignó el nombre de picobenzida. Al tratarse de una benzamida sustituida se prepararon análogos modificando los sustituyentes del anillo aromático y se llevó a cabo un estudio QSAR de la serie, que condujo a la optimización de la misma. Un ensayo para modificar el anillo de piridina condujo a una nueva reacción de dimerización para esta clase de compuestos.

Palabras clave: Acilaminometilpiridinas; Picolilamidas; Picobenzida; N-óxidos; QSAR.

ABSTRACT

Pharmaceutical Chemistry of Acylaminomethylpyridines

A new family of central nervous system depressants has been synthesized, applying the methodology now known as the "use of fragments". One of the drugs produced by this process was assigned the name picobenzide by WHO. Being a substituted benzamide, analogues were prepared modifying the substituents of the aromatic ring. A QSAR study was carried out which led to the optimization of the series. A test to modify the pyridine ring led to a new dimerization reaction of this kind of compounds.

Keywords: Acylaminomethylpyridines; Picolilamines; Picobenzide; N-oxides; QSAR.

1. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, se han empleado diversos procedimientos de la química farmacéutica para el diseño de fármacos, basados en diversas aproximaciones, desde el aislamiento e identificación de productos naturales, hasta la obtención de productos de síntesis fundamentados en los conocimientos bioquímicos, metabólicos, etc. (1). En la década de los 90 se desplaza el interés hacia la química combinatoria, HTS y el estudio de dianas basado en la estructura de las mismas y el modelado molecular. No obstante, el resultado no ha sido lo suficientemente satisfactorios en cuanto a fármacos comercializados (2). Otra herramienta que ha surgido en los últimos años, consiste en el diseño de fármacos basados en el empleo de fragmentos, considerando que sería más eficaz chequear muy pocas moléculas, los “fragmentos” y, a partir de ellas, obtener otras nuevas por unión, expansión o conjugando los mismos (3).

2. DISEÑO

A principio de los años 70, iniciamos un programa de investigación dirigido a la síntesis de nuevos agentes anticonvulsivantes, utilizando el procedimiento de selección y unión de fragmentos, basándonos en dos modelos de gran interés en aquella época: la beclamida I y el ácido valproico II.

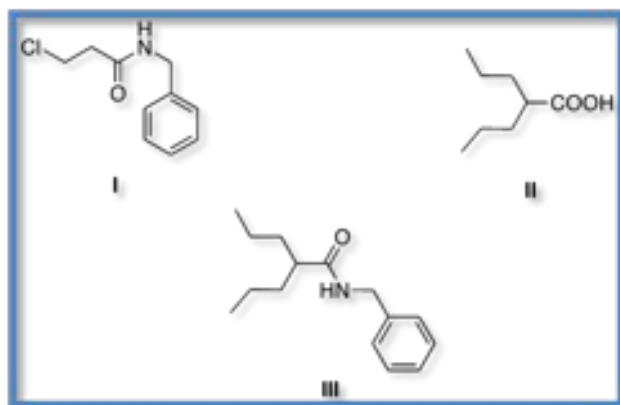


Figura 1. - Diseño de N-bencildipropilacetamida.

La beclamida I fue descrita por Kushner y col. en el año 1951 (4), habiendo sido empleada para el tratamiento del Gran Mal y de la epilepsia psicomotora (5). Las propiedades anticonvulsivantes del ácido valproico se descubrieron de forma casual, en un claro ejemplo de serendipia, cuando Meunier observó que algunos derivados de khellina disueltos en este ácido protegían a los animales de experimentación de las convulsiones producidas por el cardiazol (6). La aplicación clínica se ha dirigido, fundamentalmente, al tratamiento del *Pequeño Mal* y a las

epilepsias temporales, debido a su actividad inhibitoria de la GABA-a-cetoglutaratotransaminasa, si bien no son descartables otros mecanismos de acción (7).

Al considerar como modelos ambos compuestos I y II, nos pareció razonable la sustitución en I del radical 2-cloropropionilo por el dipropilacetilo. De esta forma se llegó a la N-bencildipropilacetamida III (Figura 1), dotada de una actividad anticonvulsivante muy débil, pero con una importante acción espasmolítica inespecífica. Este resultado negativo motivó la sustitución del resto acilo en III por el 3,5-dimetilbenzoilo, que simularía en parte una geometría “cíclica y plana” del radical dipropilacetilo. La N-bencil-3,5-dimetilbenzamida IV así obtenida, carece de actividad anticonvulsivante y no es espasmolítica, presentando una potente actividad adrenolítica. No obstante, los resultados obtenidos para esta última actividad eran muy erráticos, debido posiblemente a su escasa solubilidad en medio acuoso, lo que motivó la sustitución del fenilo por los tres regioisómeros posibles de la piridina, V, VI y VII (Figura 2), potencialmente capaces de formar sales hidrosolubles. De los tres, VII es el compuesto más activo, ya que es adrenolítico, antiespasmódico, depresor de la actividad espontánea, potenciador de barbitúricos y analgésicos centrales, hipotermizante y anticonvulsivante en la prueba de la tiosemicarbazida (8).

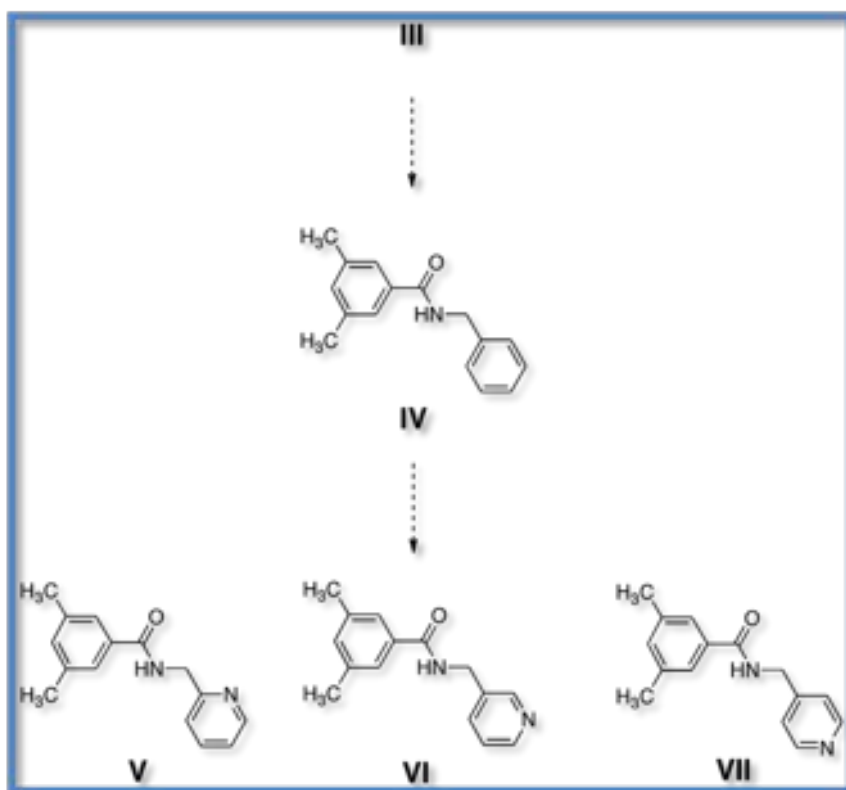


Figura 2. - Origen de las acilaminometilpiridinas.

Este espectro de actividades, que simula en parte el de algunas fenotiacinas, motivó que el compuesto VII fuera seleccionado para el desarrollo preclínico y clínico. La OMS le asignó el nombre de Picobenzide y en nuestro laboratorio se le reconoció como M-14012-4. En la FASE 1 clínica, se aplicó en neuroleptoanalgesia, motivado por su acción potenciadora de los analgésicos centrales (9, 10). Posteriormente, se detuvo el desarrollo clínico por motivos empresariales (en Septiembre de 1984 Knoll A.G. adquirió Laboratorios Made y solo se interesó por la investigación en cáncer).

El estudio de la biotransformación de picobenzida VII en rata demostró, como era de esperar, que el principal metabolito es el N-óxido (Figura 3) que se elimina por vía renal con gran rapidez (11).

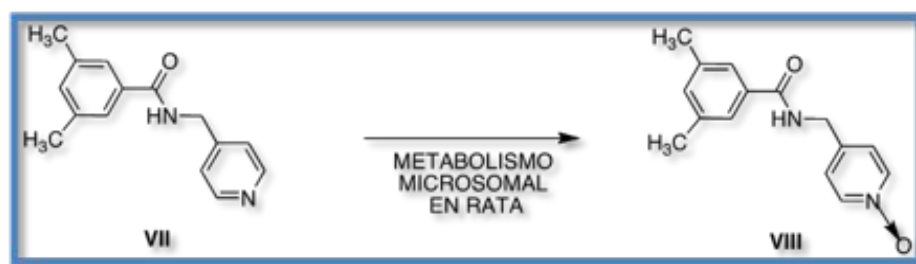


Figura 3. - Biotransformación de picobenzida VII.

Debido al interés terapéutico de picobenzida nos propusimos hacer modificaciones estructurales de acuerdo con la sistemática de la química farmacéutica, iniciando el estudio variando los sustituyentes del anillo bencénico.

3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En una revisión bibliográfica para conocer el estado de la técnica, se encontró que en el año 1936, Graf y col. (12) prepararon las tres N-piridilmetilbenzamidias isómeras. Posteriormente, en una patente del año 1962 (13), se describen las propiedades hipotensoras que presentan las N-piridilmetil-3,5-dimetoxibenzamidias, sustituidas en la posición 4 del anillo bencénico y en el anillo de piridina. Hankovsky y col. (14) describieron la síntesis y los efectos sedantes antagonistas de la desoxiefedrina de determinadas N-[w-(piridil)alquil]benzamidias. En un trabajo posterior (15) que las amidias con un metileno más entre el NH y el anillo de piridina eran tranquilizantes y analgésicas.

En el año 1975, se publicó una patente de Upjohn (16) en la que se describen N-piridilalquilbenzamidias activadoras de la biogénesis de prostaglandinas, reivindicando la máxima actividad para la N-(4-piridilmetil)-2-

clorobenzamida. Finalmente, también se han empleado determinadas N-(4-piridil)benzamidias como productos de partida para preparar, por hidrogenación catalítica las correspondientes piperidinas, de propiedades adrenérgicas (17).

4. INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN EL FENILO SOBRE LA ACTIVIDAD

4.1. Síntesis de N-piridilmetilbenzamidias

Para la síntesis de las N-piridilmetilbenzamidias con diversos sustituyentes en el anillo bencénico se han empleado los tres métodos convencionales que se indican en la Figura 4.

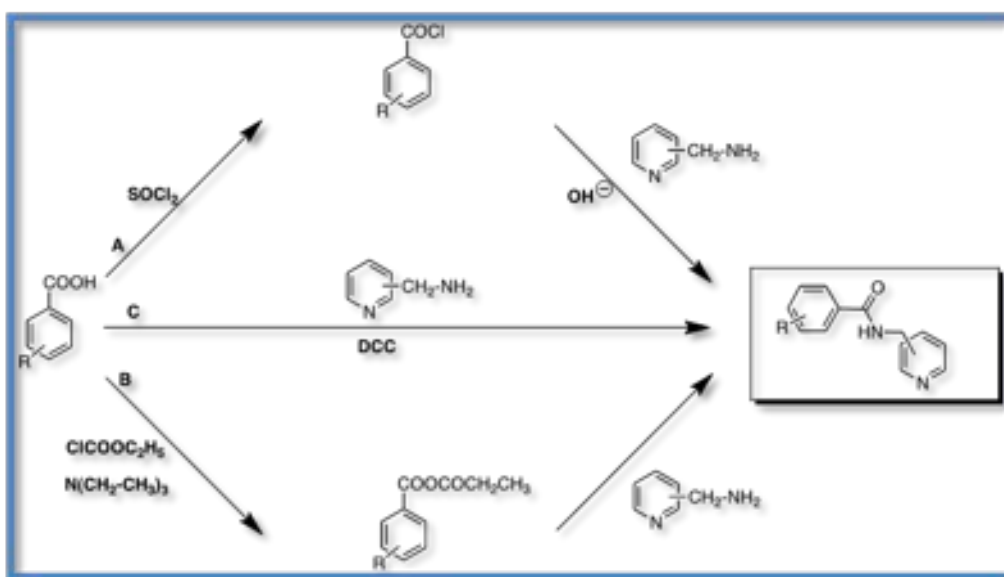
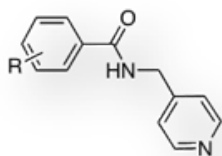


Figura 4.- Síntesis de las N-piridilmetilbenzamidias.

Por el método A se preparó el correspondiente cloruro de benzoilo, que sin purificación posterior se trató con la aminometilpiridina en medio básico; la reacción transcurre con rendimientos medios. Por el método B se realizó la síntesis por reacción directa de la amina con el ácido en presencia de diciclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte, en las condiciones empleadas en la obtención clásica de péptidos, con buenos rendimientos. Finalmente, el método del anhídrido mixto por reacción del ácido con cloroformiato de etilo y trietilamina en acetona a 0-5 °C y adición posterior al medio de reacción de la amina en disolución de acetona acuosa, también con buenos rendimientos. La purificación posterior se realizó en todos los casos por cristalización (8).

Tabla 1. - Características de las N-(4-piridilmetil)benzamidas.

COM.	R.	MET.	CRYST.	P.F. °C	Rto. %	REF.
1	H	B	EtOH/H ₂ O	114-5	60	14
2	4-CH ₃	B	H ₂ O	130-1	70	13
3	3-CH ₃	B	DMF/H ₂ O	104-5	65	---
4	2-CH ₃	B	DMF/H ₂ O	146-8	50	13
5	4-t-C ₄ H ₉	B	BENCENE	127-0	90	---
6	4-OCH ₃	B	H ₂ O	138-0	65	13
7	4-SCH ₃	B	EtOH/H ₂ O	150-2	70	---
8	4-OH	B	DMF/H ₂ O	>260	40	13
9	4-NO ₂	A	EtOH/H ₂ O	198-0	66	---
10	4-NH ₂	9+H ₂ /Pd	DMF/H ₂ O	260	86	13
11	4-N(CH ₃) ₂	B	DMF/H ₂ O	206-7	61	---
12	4-NHCOCH ₃	B	H ₂ O	233-5	67	---
13	4-SO ₂ NH ₂	B	H ₂ O	235-7	65	---
14	4-C ₆ H ₅	B	MeOH/H ₂ O	193-4	69	---
15	4-Cl	B	DMF/H ₂ O	133-4	64	13
16	3-Cl	B	EtOH/H ₂ O	88-0	53	---
17	2-Cl	B	EtOH/H ₂ O	98-9	50	12
18	3,5-Cl ₂	B	DMF/H ₂ O	144-6	58	---
19	4-F	A	AcOEt/He	88-0	30	13
20	4-CF ₃	C	MeOH	167-9	94	12
21	4-NHSO ₂ C ₆ H ₅	B	AcOEt	180-1	42	---

Centrándonos en el las 4-benzoilaminometilpiridinas, se prepararon las amidas de esa manera y cuyas características principales se indican en la [Tabla 1](#), así como las referencias correspondientes.

4.2. Estudio de la relación estructura-actividad de la N-4-piridilmetilbenzamidas sustituidas en la posición para

Un estudio inicial tomando todas las amidas de la [Tabla 1](#) no condujo a resultados significativos, por lo que limitamos el método a las mono sustituidas en la posición para de anillo bencénico.

5. EXPRESIÓN DE LA TOXICIDAD Y LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La determinación de la toxicidad y de la actividad biológica puede realizarse fijando las dosis suministradas de fármaco (equidosis), midiendo la variación cuantitativa de la respuesta farmacológica, o bien valorando la cantidad de compuesto que provoca una respuesta estándar (equirespuesta).

Como factor de equirespuesta para la toxicidad se ha utilizado la DL50, determinada en una población de ratones de raza ICR-Swiss, mediante el método de Litchfield-Wilconson (15), administrándose los productos por vía intraperitoneal en forma de hidrocloreuro.

Para el estudio QSAR se utilizó el cologaritmo de la dosis letal cincuenta, pDL50, para cuyo cálculo se emplearon valores molares. Los datos obtenidos se indican en la [Tabla 2](#).

La determinación de la disminución de la motilidad espontánea (A), como medida de la acción depresora sobre el SNC, se realizó según la técnica descrita por Irving (19), utilizando una dosis de 72 mg/kg vía i.p., en sublotos de cinco ratones hembras de raza ICR_Swiss, valorándose en el Actímetro cada diez minutos, durante un tiempo de actuación de 30 min.

Para cuantificar la actividad se empleó el % de la disminución de la motilidad espontánea a la dosis indicada. Los resultados se indican en la [Tabla 3](#).

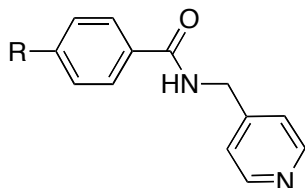
6. ESTUDIO QSAR DE LA TOXICIDAD Y DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

6.1. Toxicidad

Se aplicó el método de Hansch-Fujita para correlacionar la estructura química con la toxicidad y actividad farmacológica de las benzamidas sustituidas en para, empleado los parámetros físico-químicos habituales (20).

En la [Tabla 4](#) se representa la matriz de correlación de los parámetros electrónicos, de lipofilia y estéricos más generales frente a la toxicidad para los compuestos relacionados en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. - Toxicidad de las N-(4-piridilmetil)benzamidias para sustituidas.



COMPUESTO	R	DL ₅₀ mg/kg	DL ₅₀ Mol/kg.10 ⁻³	pDL ₅₀
2	CH ₃	364,4	1,610	2,79
5	t-C ₄ H ₉	114,7	0,427	3,379
6	O-CH ₃	390,0	1,610	2,79
8	OH	1277,7	5,597	2,25
9	NO ₂	350,1	1.355	2,87
10	NH ₂	613,1	2,697	2,57
11	N(CH ₃) ₂	300,0	1,175	2,92
12	NHCOCH ₃	1333,8	4,953	2,30
13	SO ₂ NH ₂	1314,1	4,511	2,34
15	Cl	240,0	0,973	3,01
19	F	339,1	1,473	2,83

A partir de la matriz de correlación y teniendo en cuenta el bajo valor de la significación estadística del parámetro electrónico σ , se establecieron las siguientes ecuaciones de correlación:

$$\text{pDL}_{50} = 0,2893\pi + 2,7682 \quad [1]$$

$$n = 11 \quad r = 0,889 \quad s = 0,148$$

$$\text{pDL}_{50} = 0,2834\pi + 0,0045MR + 2,77270 \quad [2]$$

$$n = 11 \quad r = 0,889 \quad s = 0,148$$

Tabla 3.- Valores determinados de la acción depresora de las N-(4-piridilmetil)benzamidias p-sustituidas.

COMPUESTO	R	A	lgA
2	CH ₃	56,3	1,7505
5	t-C ₄ H ₉	97,5	1,9890
6	O-CH ₃	72,9	1,8627
8	OH	98,3	1,9925
9	NO ₂	85,1	1,9299
10	NH ₂	65,6	1,8169
11	N(CH ₃) ₂	93,6	1,9713
12	NHCOCH ₃	99,8	1,9991
13	SO ₂ NH ₂	90,2	1,9552
15	Cl	95,3	1,9791
19	F	97,6	1,9894

De las Ecuaciones 1 y 2 se deduce que la toxicidad depende exclusivamente de fenómenos de lipofilia, ya que la introducción del parámetro estérico MR no modificó el valor del coeficiente de correlación. Para conseguir parametrizar mejor estos efectos, deberían utilizarse constantes de lipofilia características de esta serie de amidias, es decir, recurriendo a parámetros experimentales de fácil determinación, tales como el ΔR_m cromatográfico en lugar de las constantes tabuladas π de Hansch. Así se llegó a la Ecuación 3.

$$pDL50 = a\Delta R_m + b \quad [3]$$

Sin embargo, el problema principal que surgió fue que dichas constantes cromatográficas sirven únicamente para explicar los mecanismos de acción-distribución, lo que limita el modelo hasta el punto de no ser predictivo. Para soslayar el citado problema, se ha venido relacionando los valores de ΔR_m con las constantes tabuladas π . Así, se encontró que existe una relación lineal en la mayoría de los casos (21-23).

Tabla 4.- Matriz de correlación.

	pDL50	σ	π	MR
pDL50	1	0,432 t = 0,13 10%	0,8893 t = 5,83 99,9%	0,2821 t = 0,88 60%
σ		1	0,1530	0,0946
π			1	0,2345
MR				1

Con este objeto, se determinaron los valores cromatográfico del ΔR_m para los 11 compuestos. La correlación entre ambos valores de lipofilia se establece mediante la Ecuación:

$$\Delta R_m = -0,381\pi + 0,0028 \quad [4]$$

n = 11 r = 0,931 s = 0,054

No obstante, tal y como se muestra en la [Tabla 5](#), existe una diferencia significativa entre los valores experimentales y los calculados a partir de la [Ecuación 4](#). Aún más, esta ecuación no tiene ningún valor predictivo para los valores de ΔR_m de los sustituyentes para dos compuestos no incluidos en el análisis (R= H y R= SCH₃) indicados en la [Tabla 6](#). Por ello, no cumple el ya señalado principal objetivo de este tipo de cálculos tendientes a la optimización de la serie; en nuestro caso una menor toxicidad. Con objeto de ajustar ambas series de valores, se introdujeron las variables HB de Fujita, que parametrizan la existencia o ausencia de asociación específica por puentes de hidrógeno en los fenómenos de interacción fármaco-receptor, cuando dicha asociación, que tiene lugar en el medio biológico, es distinta que en el sistema n-octanol/agua (24). Así, se describen dos variables: indicador HB₁ para los aceptores de hidrógeno y HB₂ para los anfiproticos, asignando los valores de 1 cuando se corresponde con alguno

de los casos, y 0 para aquellos sustituyentes que no donan ni reciben hidrógeno; p.e. el grupo NO₂ tendría un valor de HB₁ igual a 1 y HB₂ igual a 0; el OH tendría un valor de 0 para el HB₁ y de 1 para el HB₂; finalmente, un grupo CH₃ tendría un valor de 0 para ambas variables.

Tabla 5.- Valores de ΔR_m.

COMPUESTO	R	ΔR _m ^{esp}	ΔR _m (Ec. 4)	ΔR _m (Ec. 5)	ΔR _m (Ec. 6)
2	CH ₃	-0,074	-0,0074	-0,063	-0,060
5	t-C ₄ H ₉	-0,200	-0,271	-0,206	-0,210
6	O-CH ₃	-0,068	0,005	-0,072	-0,076
8	OH	0,150	0,095	0,154	0,149
9	NO ₂	-0,052	-0,041	-0,046	-0,049
10	NH ₂	0,219	0,173	0,210	0,209
11	N(CH ₃) ₂	-0,097	-0,022	-0,092	-0,098
12	NHCOCH ₃	0,174	0,137	0,184	0,181
13	SO ₂ NH ₂	0,274	0,254	0,269	0,271
15	Cl	-0,079	-0,095	-0,079	-0,076
19	F	-0,020	-0,016	-0,023	-0,015

La introducción de esas variables de indicador en la Ecuación 4 que relaciona ΔR_m con π, conduce a la Ecuación 5.

$$\Delta R_m = -0,0997\pi - 0,0675HB_1 + 0,0962HB_2 - 0,0062 \quad [5]$$

n = 11 r = 0,999 s = 0,006

Aunque dicha Ecuación de correlación posee un excelente coeficiente de correlación y ajusta mejor los valores de ΔR_m experimentales y calculados (Tabla 5), mejorando el carácter predictivo como se observa en la Tabla 6, mostró sin embargo una elevada dependencia entre π y la variable indicador HB₂.

Tabla 6.- Valores de ΔR_m obtenidos en las predicciones de los compuestos p-1 y p-2

COMPUESTO	R	ΔR_{mesp}	ΔR_m (Ec. 4)	ΔR_m (Ec. 5)	ΔR_m (Ec. 6)
p-1	H	0,000	0,002	0,006	0,000
p-2	SCH3	-0,142	-0,081	-0,135	-0,143

Cuando se hizo una representación gráfica de los valores de π tabulados frente a los correspondientes valores de ΔR_m (Figura 5), se encontró una distribución de puntos que se ajusta a tres rectas paralelas. A partir de esta representación, definimos una variable indicador, ID, que supuso una modificación de las HB de Fujita, a la que se le asignaron los valores +1, 0 y -1, para el grupo de sustituyentes que aparecen en las rectas a, b y c, respectivamente.

Mientras que la variable indicador HB de Fujita parametriza la existencia o no existencia de interacción por enlace de hidrógeno con el disolvente, la nueva variable ID supone una extensión del significado físico de aquella, toda vez que el valor de ID = -1 indica que en el medio biológico existe menor asociación que la parametrizada por la constante π de Hansch, medida en el sistema normalizado n-octanol/agua. De la misma forma un valor de ID = 0 significaría una asociación similar en el medio biológico y en el sistema n-octanol/agua. Finalmente, el valor de ID = +1 supondría que en el medio biológico existe una mayor asociación que en sistema químico citado.

La introducción de esta variable en la Ecuación 4, que relaciona ΔR_m con π , conduce a la Ecuación 6:

$$\Delta R_m = -0,1062\pi - 0,0784 ID - 0,002 \quad [6]$$

$$n = 11 \quad r = 0,999 \quad s = 0,007$$

La Ecuación 6 tiene mayor carácter predictivo que las anteriores (Tabla 6) y presenta, adicionalmente, la ventaja de que todas sus variables son relativamente ortogonales (Tabla 7).

Con objeto de aumentar la correlación entre la toxicidad y los parámetros de lipofilia de la Ecuación 1, se ha sustituido en la Ecuación 3 el valor de ΔR_m tal y como se expresa en la Ecuación 6, obteniéndose la Ecuación 7.

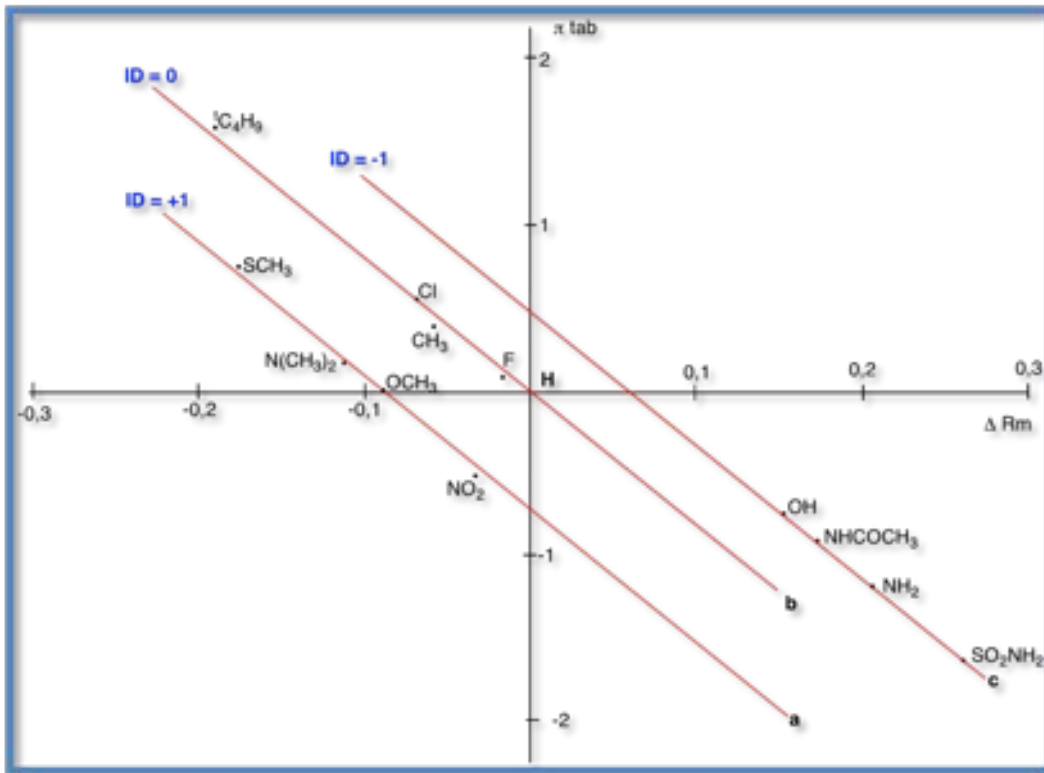


Figura 5. - Relación gráfica entre el π calculado y ΔR_m .

Tabla 7. - Matriz de correlación de las variables indicador y p.

	π	HB ₁	HB ₂	ID
π	1	0,0054	0,7923	0,5117
HB ₁		1	0,4629	0,0946
HB ₂			1	-
ID				1

$$\text{pDL}_{50} = 0,2441\pi + 0,1110 \text{ ID} + 2,77725 \quad [7]$$

$n = 11 \quad r = 0,919 \quad s = 0,127$

Cuando se aplicó a la Ecuación 7 el test F de significación estadística, se obtuvo un valor teórico del mismo de 23,37, con los valores tabulados de $F_{2,8} (\alpha = 0,05) = 4,46$ y $F_{2,8} (\alpha = 0,01) = 8,65$; en consecuencia, la correlación fue significativa para el 99% de los casos.

Además del alto grado de significación estadística, el modelo mostró un carácter predictivo excelente como se deduce de la similitud de los valores calculados a priori y los observados de los compuestos p-1 y p-2, no incluidos en el análisis de regresión, tal y como se indica en la [Tabla 9](#).

En la [Tabla 8](#) se representan los valores observados y calculados de la toxicidad utilizando la Ecuación 7.

Tabla 8.- Diferencias del valor de pDL₅₀ observado y calculado.

COMPUESTO	R	pDL ₅₀ obs.	pDL ₅₀ calc.	Δ pDL ₅₀
2	CH ₃	2,79	2,90	-0,11
5	t-C ₄ H ₉	3,37	3,26	0,11
6	O-CH ₃	2,79	2,87	-0,08
8	OH	2,25	2,49	-0,24
9	NO ₂	2,87	2,82	0,05
10	NH ₂	2,57	2,36	0,21
11	N(CH ₃) ₂	2,92	2,92	0,00
12	NHCOCH ₃	2,30	2,42	-0,12
13	SO ₂ NH ₂	2,34	3,22	0,12
15	Cl	3,01	2,95	0,06
19	F	2,83	2,81	0,02

Tabla 9.- Diferencia de los valores de la pDL50 observados y calculados de los compuestos p-1 y p-2.

COMPUESTO	R	pDL50 obs.	pDL50 Calc.	ΔpDL50
p-1	H	2,70	2,77	-0,07
p-2	SCH3	2,99	3,03	-0.004

6.2. Actividad

Como ya se ha indicado más arriba, la actividad A, empleando una equidosis común, 72 mg/kg en ratón para todos los compuestos, indica la disminución de la actividad espontánea en el Actímetro. Para la optimización de la serie en cuanto a la actividad, también se recurrió al método de Hansch-Fujita como en el caso de la toxicidad para los compuestos de la serie de benzamidas para sustituidas de la [Tabla 11](#). En la [Tabla 10](#) se representa la matriz de correlación que enfrenta la actividad en forma de logA con los parámetros σ , F, R, π y MR.

A partir de la matriz de correlación se obtuvieron las cuatro ecuaciones siguientes:

$$\log A = 0,0413\sigma + 0,046MR + 1,8925 \quad [8]$$

n = 11 r = 0,381 s = 0,074 F = 0,7

$$\log A = 0,0622\sigma + 0,0014MR^2 - 0,0233MR + 1,9919 \quad [9]$$

n = 11 r = 0,614 s = 0,063 F = 1,5

$$\log A = 0,2178F + 0,0073MR + 1,8104 \quad [10]$$

n = 11 r = 0,632 s = 0,062 F = 2,9

$$\log A = 0,2862F + 0,0017MR^2 - 0,0267MR + 1,9082 \quad [11]$$

n = 11 r = 0,866 s = 0,039 F = 7,0

En la [Tabla 11](#) se indican los valores observados y calculados de la actividad farmacológica a partir de la [Ecuación 11](#), que es la que presenta mayor significación estadística.

Además la [Ecuación 11](#) supone un modelo predictivo, como se deduce de la pequeña diferencia entre los valores calculados a priori y observados de los compuestos p-1 y p-2 de la [Tabla 12](#), no incluidos en el análisis de regresión.

Tabla 10. - Matriz de correlación para la actividad.

	logA	σ	F	R	π	MR
LogA	1	0,2075 t=0,64 45%	0,4146 t=1,37 80%	0,0338 t=0,10 10%	0,0611 t=0,18 15%	0,2991 t=0,94 65%
σ		1	0,7599	0,9172	0,1530	0,0946
F			1	0,4379	0,3617	0,3555
R				1	0,0128	0,0894
π					1	0,2345
MR						1

De las Ecuaciones 7 y 11, se puede concluir que, mientras que la toxicidad DL50 depende exclusivamente del parámetro de lipofilia, la actividad depresora de la actividad espontánea A es función de la constante de campo F y de la refractividad molecular MR. Según la Ecuación 7 el compuesto teóricamente óptimo de la serie debería presentar valores bajos de π y negativos de ID con lo que la toxicidad sería mínima; mientras que la actividad máxima, según la Ecuación 11 se correspondería con valores altos de F y MR.

De todos los posibles, el compuesto más asequible desde el punto de vista sintético y que cumplía las condiciones anteriores sería el fenilsulfonilamino 21 (Figura 6).

Tabla 11.- Diferencias entre los valores experimentales y calculados de logA.

COMPUESTO	R	logA obs.	logA calc.	$\Delta\log A$
2	CH ₃	1,75	1,80	-0,05
5	t-C ₄ H ₉	1,99	2,01	-0,02
6	O-CH ₃	1,86	1,87	-0,01
8	OH	1,99	1,92	0,07
9	NO ₂	1,93	1,99	-0,06
10	NH ₂	1,81	1,81	0,00
11	N(CH ₃) ₂	1,97	1,93	0,04
12	NHCOCH ₃	1,99	1,96	0,03
13	SO ₂ NH ₂	1,95	1,95	0,00
15	Cl	1,97	1,92	0,05
19	F	1,98	2,00	0,02

Tabla 12.- Diferencia de los valores de logA observados y calculados de los compuestos p-1 y p-2.

COMPUESTO	R	logA obs.	logA calc.	$\Delta\log A$
p-1	H	1,80	1,87	-0,07
p-2	SCH ₃	1,94	1,92	0,02

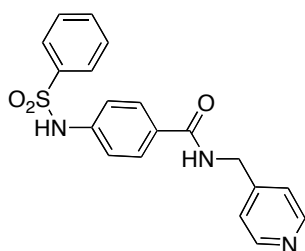


Figura 6.- Estructura del fenilsulfonilamino 21.

El compuesto 21 fue sintetizado por reacción del compuesto 10 con cloruro de bencenosulfonilo en las condiciones de una reacción de Hinsberg.

Cuando se determinó la DL50, se encontró una buena concordancia entre la toxicidad experimental y la calculada con la Ecuación 7, siendo 21 mucho menos tóxico que el prototipo picobenzida, con un valor de DL50 > 1.600 mg/kg en el ratón por vía intraperitoneal. Respecto al valor de la actividad, presentó a la misma equidosis empleada, una actividad superior al 100%, por lo que hubo que reducir la dosis a 12 mg/kg. La actividad encontrada fue de $\log A = 1,70$, valor parecido al de picobenzida, $\log A = 1,62$ para la dosis elevada (25).

6.3. Influencia de los sustituyentes en el metileno piridínico

En el primer ensayo que se realizó para funcionalizar el metileno piridínico de las picobenzida, se trató el correspondiente N-óxido de picobenzida con anhídrido acético en las condiciones de una reacción de Polonovski (26), ver Figura 7, en su extensión a los N-óxidos de piridina (27).

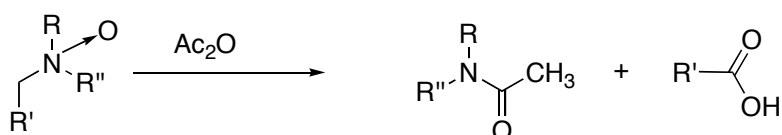


Figura 7. - Esquema de la reacción de Polonovski.

Así, por tratamiento de la picobenzida con agua oxigenada en medio acético (28), según la reacción indicada en la Figura 8, se obtuvo el compuesto VIII, con un rendimiento del 70%, que cristalizó en etanol y presentó un punto de fusión de 180 °C. Todos los datos espectroscópicos y el análisis elemental confirmaron la estructura indicada.

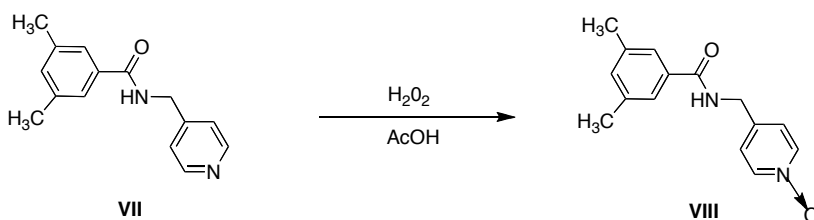


Figura 8.- Síntesis del N-óxido de la picobenzida.

6.4. Reacción de VIII con anhídrido acético a 100 °C

Por calefacción a 100 °C de VIII con anhídrido acético en baño de agua, se obtuvo un compuesto blanco, que fue caracterizado por sus datos analíticos y

espectroscópicos y que se correspondía con la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX (Figura 9).

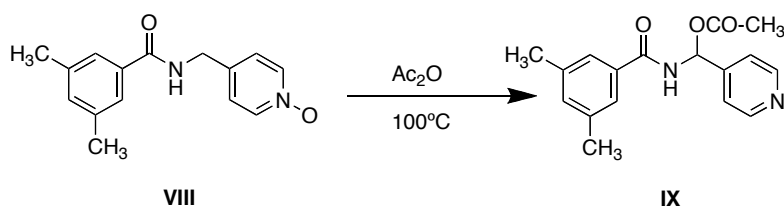


Figura 9.- Reacción del N-óxido de picobenzida VIII con anhídrido acético a 100°C .

La formación de IX se justificó a través del esquema aceptado en la literatura para los N-óxidos de piridina sustituidos en posición 4 con grupos alquilo, por reacción con el anhídrido acético (29). Así, el paso inicial consistiría en la acetilación de la función N-óxido para formar la sal de N-acetoxipicolinio X, que al perder un protón, que captaría la base acetato, daría lugar a la anhidro base XI, que, por transposición molecular vía un par iónico, daría lugar a IX, como se representa en la Figura 10.

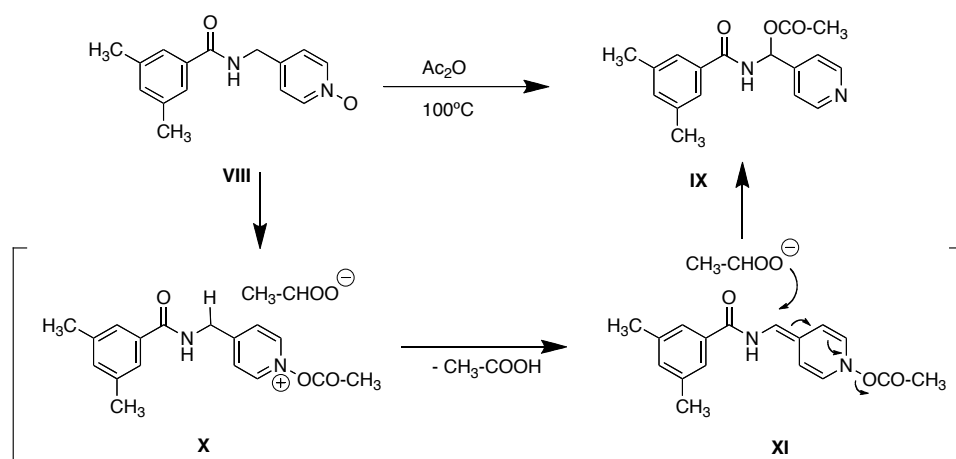


Figura 10. - Mecanismo de formación de N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX.

En la cromatografía en capa fina de la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX, empleando como eluyente benceno-etanol 9:1, se observaron tres manchas de intensidad semejante, cuyos respectivos R_f fueron de 0,28, 0,18 y 0,14, respectivamente. Para el aislamiento e identificación de dichos productos se recurrió a la cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando el mismo disolvente que en la capa fina. Únicamente la primera fracción se correspondía con el producto de $R_f = 0,28$ y se identificó como la N-[(α -etoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida XII, mediante técnicas analíticas y espectroscópicas. La segunda

fracción estaba constituida por una mezcla de aldehído isonicotínico XIII impurificado por XII. La tercera fracción fue 3,5-dimetilbenzamida pura XIV. El mecanismo de formación de estos compuestos se representa en la [Figura 11](#).

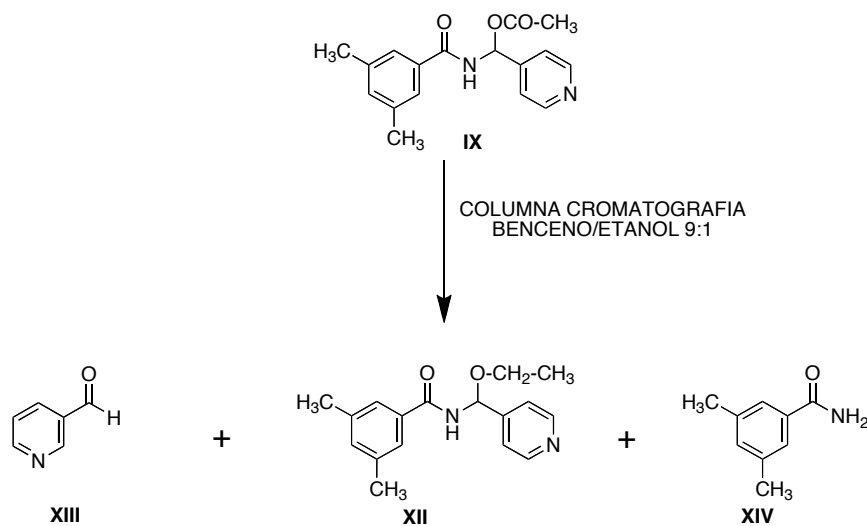


Figura 11. - Transformación de IX en cromatografía.

La formación de XII puede justificarse por la sustitución nucleófila del acetato por un etoxilo, mientras que XIII y XIV aparecerían por la fácil hidrólisis correspondiente a una naturaleza de derivado de un hemiaminal. Para justificar la reactividad de IX, se llevó a cabo una hidrólisis parcial con mezclas de DMF/Agua, pudiendo aislarse la N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida XV, por cuyo $R_f = 0,14$ se correspondía con una de las manchas de la cromatografía en capa fina de IX. Para justificar la relación estructural de IX y XV, se procedió a la acetilación de la segunda con anhídrido acético a 100 °C, obteniéndose la primera con rendimiento cuantitativo. La hidrólisis de XV suministró XIII y XIV, como era de esperar. En la [Figura 12](#) se representan los pasos indicados. En resumen, el comportamiento de IX es distinto en la cromatografía en capa fina y en la de columna. En la primera, IX con un $R_f = 0,18$ daría lugar por alcoholisis del grupo acetoxilo al etoxiderivado XII con un $R_f = 0,28$; a través de una hidrólisis parcial de IX aparecería el hidroxi derivado XV de $R_f = 0,14$.

Sin embargo, en la columna cromatográfica con el mismo eluyente, la evolución es distinta, pues no se forma XV, aunque si sus productos de alcoholisis XII y de hidrólisis XIII y XIV.

Para estudiar la generalidad de la sustitución nucleófila del acetato por el etoxilo, se trató IX, además de con etanol, con alcohol isopropílico y con alcohol

terbutílico, obteniéndose los productos esperados de la SN, con aceptables rendimientos (30).

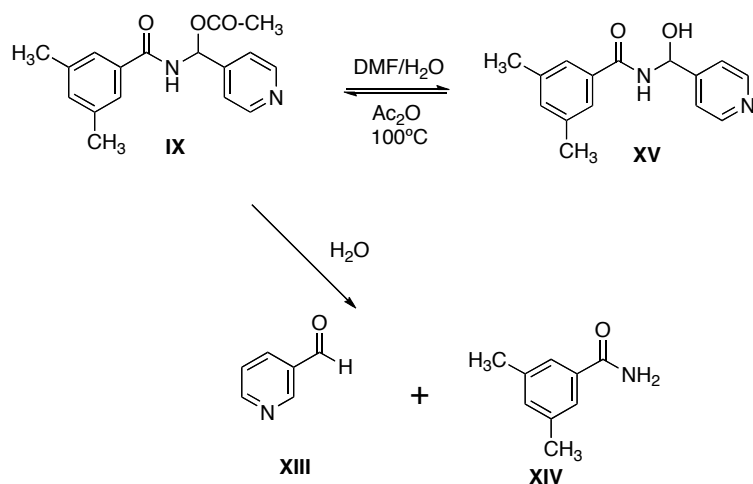


Figura 12. - Hidrólisis parcial y total de la N-[(α-acetoxi)- 4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX.

6.5. Reacción de VIII con anhídrido acético a 140 °C

Cuando se probó la calefacción del N-óxido VIII con anhídrido acético a la temperatura de reflujo (140 °C), se formó en poco tiempo e inesperadamente, un precipitado blanco, compuesto por dos productos, con distinto rendimiento, de naturaleza dendrímica, la N,N'-bis-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil) etilendiamina XVI y la N,N'-bis-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil) vinilendiamina XVII (Figura 13), perfectamente caracterizadas por sus datos analíticos y espectroscópicos (31).

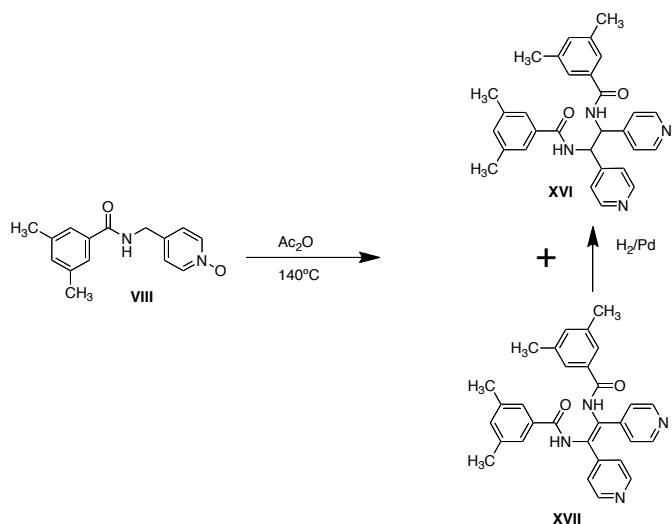


Figura 13.- Reacción de VIII con anhídrido acético a 140°C.

Para confirmar la relación estructural entre ambos dímeros se realizó una hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C al 10%, obteniendo XVI a partir de XVII, con rendimiento prácticamente cuantitativo. Lamentablemente, el estudio estereoquímico de XVII no se pudo llevar a cabo debido a su elevada insolubilidad y la falta de instrumentación adecuada.

Para confirmar la estructura de XVI, se procedió a la hidrólisis con ácido sulfúrico al 30%, aislándose el ácido 3,5-dimetilbenzoico y otro compuesto de estructura nueva que se identificó como la 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-2-imidazolina XVIII. En las mismas condiciones XVII suministra el mismo ácido y el imidazol correspondiente XIX (Figura 14).

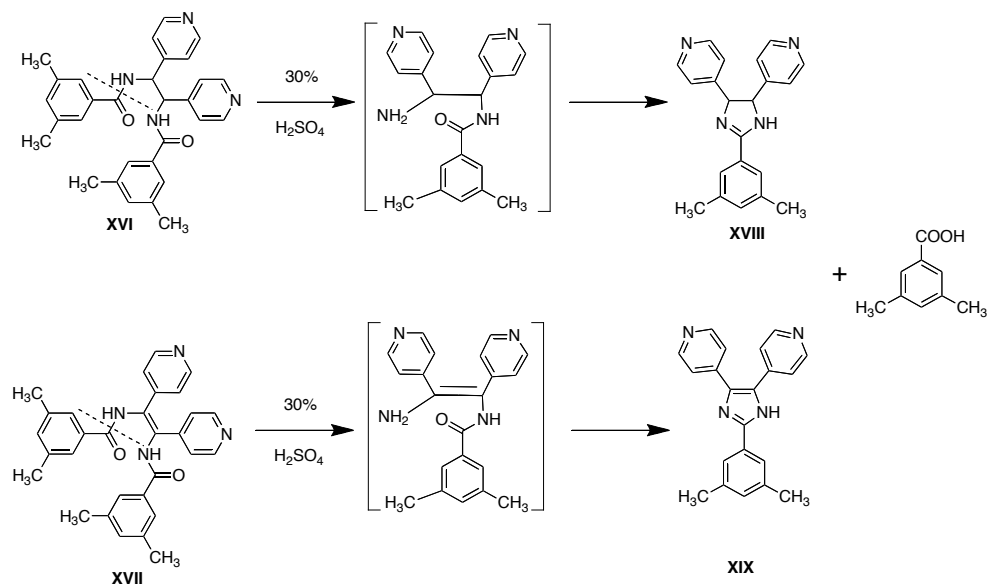


Figura 14.- Hidrólisis parcial de los dímeros XVI y XVII.

El hecho de que en la reacción del N-óxido de picobenzida VIII con anhídrido acético a 140 °C se obtengan los compuestos de dimerización y no se aisle la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX, obtenida como producto único cuando la reacción se hace a 100 °C, parece indicar que hay un proceso de ruptura homolítico frente al heterolítico (Figura 15). El primer paso del proceso, supondría la formación de IX, siguiendo el esquema de la Figura 10, que por una ruptura homolítica daría lugar a la formación del radical de naturaleza resonante XX y éste por coligación daría lugar al dímero XVI, el cual mediante una reacción de transferencia, seguida de desproporción radicalica formaría el homólogo insaturado XVII.

Para confirmar que la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida IX es el intermedio preconizado de la reacción, repetimos la misma partiendo directamente de IX, en las mismas condiciones experimentales, llegándose a XVI sin modificación en el rendimiento.

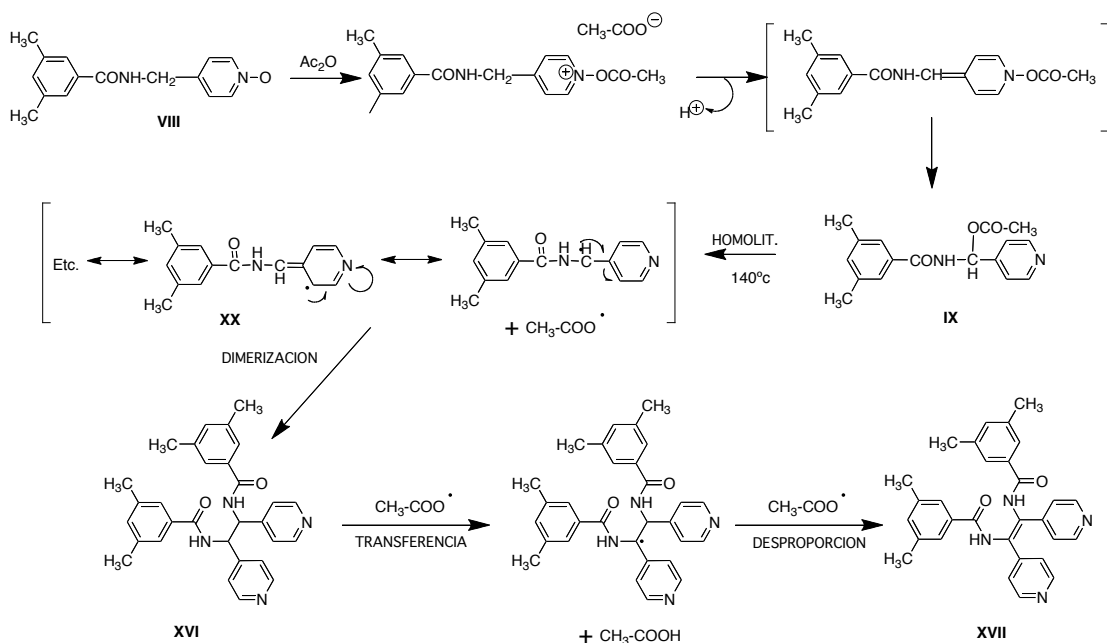


Figura 15.- Posible mecanismo de la reacción de formación de los dímeros XVI y XVII.

El hecho de que cuando la reacción se realiza en presencia de generadores de radicales, como el peróxido de benzoilo, o de inhibidores, como la hidroquinona, tampoco exista modificación aparente del rendimiento de XVI y XVII, parece indicar que dicha reacción transcurre por un mecanismo de radicales enjaulados, lo que, por otra parte, confirma los trabajos de Oae y Traynelis (32-34).

Finalmente, cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones fotoquímicas se formó XVI con mejores rendimientos que en condiciones térmicas, lo que aboga aún más en la existencia de procesos homolíticos (31).

En el screening ciego el compuesto XVI presentó un intensa actividad como analgésico-antinflamatorio, superior incluso al dextropropoxifeno, analgésico morfínico que habitualmente se utilizaba como patrón en la determinación de la actividad analgésica, tanto por vía intraperitoneal como por vía oral. Este resultado justificó el desarrollo preclínico posterior y la síntesis de una serie relacionada, conforme a la metodología de la química farmacéutica.

7. AGRADECIMIENTOS

A Dña. Estrella Cruzado que fue la primera en observar la correlación de la Figura 5.

8. REFERENCIAS

1. Abrahan, D.J., & Rotella, D.P. (2010) Burger's Medicinal Chemistry. Drug Discovery and Development, (7th Ed.). Wiley. Nueva York.

2. Hajduk, P.J., & Greer, J. (2007) A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Reviews/Drug Discovery*, 6: 211-219.
3. Erlanson, D.A., McDowell, R.S., & O'Brien T. (2004) Fragment-based drug discovery. *J. Med. Chem.*, 47: 3463-3482.
4. Kushner, S., Casell, R.I., Morton, J., & Williams, J.H. (1951) Anticonvulsants. N-Bencilamides. *J. Org. Chem.*, 16: 1283-1288.
5. Schmitt H. (1973) *Elements de Pharmacologie* (5e. Ed.). Pag. 90. Flamarion, París.
6. Meunier, G., Carraz, G., Meunier, Y., Eymard, P., & Aimard, M. (1963) Pharmacodynamic properties of 2,2-dipropylacetic acid. *Thérapie*, 18: 435-438.
7. Rosemberg, G. (2007) The mechanism of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell. Mol. Life Sci.*, 64: 2090-2103.
8. Braña, M.F., Castellano, J.M., Roldán., C.M., & Rabadán, F.P. (1978) Medicinal Chemistry of 3,5-dimethylbenzoic acid. I. N-picolylamides. *Arch. Farmacol. Toxicol.*, IV: 237-246.
9. Carrasco, M.S., Nalda, M.A., Casais, L., & Cuenca, E. (1985) Clinical Pharmacological studies on a new substance with posible neuroleptic activity. Its use in anesthesiology. *Farmacía clínica*, 2: 100-2: 108-109: 111-113.
10. Calvo, M.V. Nalda, M.A, Lanao M.J. Domínguez-Gil, A., & Carrasco S. (1985) Pharmacokinetics and initial distribution of a new neuroleptic agent Picobenzide (M-14012-4). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 25: 233-237.
11. García de Jalón, P.D., González, E., Idoipe A., Larrañaga M.R.M., & Braña M.F. (1979) Metabolism and kinetics of renal elimination of N-picolyl-3,5-dimethylbenza-mides. *Arzneim. Forsch./Drug. Res.*, 29: 1704-1707.
12. Graf, R., Perathoner, G., & Tatzel, M. (1936) Pyridylaminomethanes *J. Prak. Chemie (Leipzig)*, 146: 88-104.
13. U.S. Pat. 912,496 (1962. (a American Cyanamid Co.).
14. Hankovsky, H.O., & Hideg, K. (1966) Preparation of some N-(pyridylalkyl)-benzamides and benzoate derivatives. *J. Med. Chem.*, 9: 151-153.
15. Sam, J. ((1967) New compounds. Amides derived from 2-(2pyridyl)ethylamines. *J. Pharm Sci.*, 56:1202-1205.
16. Callahan, W.A., Glen, E.M., & Rector D.L, (1975) Ger. Offen. 2,460,756 (a Upjhon Co.).
17. Roll, W.D. (1977) Preparation of piperidinyl-alkylbenzamides. US Pat. 4,035,373 (a University of Toledo, OH).
18. Litchfield, J.T., & Wilconson, F.J. (1949) A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 96: 99-113.
19. Irwin, S. (1965) The organization of screening. Screening methods in pharmacology. Ed. R.A. Turner. Academic Press. Nueva York.
20. Hansch, C., Leo, A., Unger, S.H., Kim, K.H., Nikaitani, D., & Lien E.J. (1973) Armatic substituent constants for structure-activity correlations. *J. Med. Chem.*, 16: 1207-1216.
21. Tomlison, E. (1975) Chromatographic Hydrophobic parameters in correlation analysis of structure-activity relationships. *J. Chromatogr.*, 113: 1-45.
22. Biagi, G.L., Barbaro, A.M.Gandolfi, O., Guerra, M.C., & cantalli-Forti. Rm values of steroids as an expression of their lipophilic character in structure-activity studies. *J. Med. Chem.*, 18: 873-883.
23. Teulade, J.C., Grasssy, G., Girard, J.P., Chapat, J.P., & Simeon de Bouchberg, M. (1978) Antibacterial derivatives of 3-nitroimidazo (1,2-a)Pyridine and in vitro structure-activity relationship. *Eur. J. Med. Chem.*, 13: 271-276.
24. Fujita, T., Nikioka, T. & Nakajima, N. (1977) Hydrogen -bonding parameter and its significance in quantitative structure-activity studies. *J. Med. Chem.*, 20: 1071-1081,

25. Braña, M.F., López Rodríguez, M.L., & López Arenosa, R. (1981) Relación estructura-actividad cuantitativa de una serie de N-(4-piridilmetil)-benzamidias p-sustituidas con acción neuroléptica. *An. Quim.*, 77: 159-165.
26. Polonovsky, M., & Polonovski, M. (1927) Polonovski reaction. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 41: 1190-1208.
27. Oae, S., Tamagaki, S., & Kozuca, S (1970) The mechanism of the reaction of 2- and 4-alkylpyridine N-oxides with acetic anhydride. *Tetrahedron*, 26: 4051-4063.
28. Katritzky, A.R., & Lagowski, J.M. (1971) Chemistry of the heterocyclic N-oxides. Pag. 279-362. Academic Press, Londres.
29. Boekelhelde, V., & Linn, W.J. (1954) Rearrangements of N-oxides. A novel synthesis of piridil carbinols and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 1286-1291.
30. Braña, M.F., & López Rodríguez, M.L. (1981) Synthesis and reactivity of N-[(a-acetoxy)-4-pyridylmethyl]-3,5-dimethylbenzamide. *J. Heterocyclic Chem.*, 18: 869-871.
31. Braña, M.F., & López Rodríguez, M.L. (1980) Reaction of N-(4-pyridylmethyl)-amide N-oxides with acetic anhydride. *Tetrahedron Lett.*, 21: 3923-3924.
32. Oae, S., Kitao, T., & Kitaoka, Y. (1962) The mechanism of the reaction of 4-pycoline N-oxide with acetic anhydride. *J. Am. Chem Soc.*, 84: 3362-3365.
33. Traynelis, V.J., & Gallagher, A.I. (1965) Aromatic N-oxides.V. The reaction of 4-picoline N-oxide with various anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.*, 87: 5710-5715.
34. Oae, S., Tamagaki, S., Negoro, T., & Kozuka, S. (1970) The mechanism of the reaction of 2- and 4-alkylpyridine N-oxides with acetic anhydride. *Tetrahedron*, 26: 4051-4063.

Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina

Guillermo Torrado Durán^{1*}, María del Rosario Aberturas Ramos¹, Jesús Molpeceres García del Pozo¹, M^a Ángeles Peña Fernández¹, Alicia Villarrubia Penedo²

¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares. Campus Univeritario Km 33,600 Carretera A2 Alcalá 28871 Madrid (Spain). ²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Campezo 1 Edificio 8. Parque Empresarial Las Mercedes 28022 Madrid (Spain).

Recibido el 30 de agosto de 2011.

e-mail: guillermo.torrado@uah.es

RESUMEN

Las formas de dosificación bucodispersables son productos farmacéuticos que se disgregan y disuelven rápidamente en la saliva cuando se colocan en la boca. Hay distintos tipos de formulaciones y procesos de fabricación que pueden emplearse para su elaboración. En este trabajo, se estudia las diferencias entre los genéricos bucodispersables con 10 mg de olanzapina comercialmente disponibles en España y Zyprexa Velotab reconocido como innovación galénica. Se han analizado distintos aspectos, tales como forma y tamaño, formulación cualitativa, tiempo de disgregación *in vitro* en saliva artificial y material de acondicionamiento. Entre todos los productos analizados, Zyprexa Velotab fue el que tuvo una ultrarrápida disgregación en 3 segundos y el menor residuo de dispersión.

Palabras clave: Olanzapina; Disgregación; Comprimidos bucodispersables.

ABSTRACT

Comparative study on the disintegration of different olanzapine formulations

Orally dispersible dosage forms are pharmaceutical products that disintegrate and dissolve rapidly in saliva when placed in the mouth. There are several types of formulations and manufacturing technologies, which may be used to produce orodispersibles. This work investigates different generic 10 mg olanzapine orodispersible products commercially available in Spain and the innovative Zyprexa Velotab manufactured by Eli Lilly & Co. Several aspects such as the shape and size,

qualitative formulation, in vitro disintegration time in artificial saliva and packaging are analyzed. Among all the products tested Zyprexa Velotab showed an ultra fast disintegration in 3 seconds and the lowest dispersión.

Keywords: Olanzapine; Disintegration; Orodispersable tablets.

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de distintos excipientes y diferentes procesos tecnológicos dan lugar a formas farmacéuticas que pueden presentar distintas propiedades farmacotécnicas. A la hora de seleccionar y diseñar una forma farmacéutica, además de los aspectos tecnológicos y de formulación, se deben tener presentes muchos otros condicionantes, entre los que cabe mencionar la capacidad del paciente para cumplir con el tratamiento farmacológico. Este aspecto, resulta especialmente importante en el caso de algunos pacientes de psiquiatría poco dispuestos a cumplir la terapia medicamentosa, lo que ha obligado a diseñar formulaciones sólidas de administración oral con una muy rápida disgregación como los comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables se definen en la Real Farmacopea Española como comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados. Estos comprimidos deben disgregarse en un tiempo inferior a 3 minutos cuando son sometidos al ensayo general de disgregación para comprimidos y cápsulas (1). La FDA los define como aquella forma sólida que conteniendo un principio activo se disuelve rápidamente en menos de 30 segundos una vez puestos en la lengua (2).

Como se observa en ambas definiciones, el parámetro crítico de estudio farmacotécnico es la disgregación, es decir la etapa inicial de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Las formulaciones solubles, las dispersables y las bucodispersables son las que presentan un menor tiempo de disgregación .

Existen diversos procesos tecnológicos y formulaciones aplicables a la obtención de este tipo de formulaciones (3-5). Estos procesos podríamos agruparlos en tres: Técnicas de compresión, técnicas de liofilización y el método de polisacáridos entrecruzados.

El primer método, consiste en utilizar técnicas convencionales de obtención de comprimidos mejorando la disgregación en la cavidad oral, por lo que se debe de elegir los disgregantes adecuados. Por otro lado, se tiene que conseguir una cierta resistencia mecánica del comprimido (dureza y friabilidad) que permita

realizar sobre el mismo las operaciones de acondicionamiento. Cabe mencionar las técnicas de flashtab, wowtab, orasolv y durasolv.

La técnica de liofilización, permite obtener unos tiempos de disgregación más cortos, con una gran diferencia sobre el resto. Sin embargo, su mayor desventaja es su alto coste, aunque la fabricación industrial puede minimizar la relevancia de esta desventaja. Implica la pérdida de agua por sublimación tras un proceso de congelación de una suspensión, lo que da lugar a un producto sólido con una porosidad muy elevada que se disuelve muy rápidamente en agua (nunca supera los 10 segundos en disgregarse) y una baja humedad residual que prolonga la fecha de caducidad (hasta 3 años en el caso de Zyprexa Velotab). Para mejorar las características de la matriz de liofilizado se utilizan promotores de la liofilización (manitol), agentes viscosizantes como gelatina, dextranos o alginatos, así como los necesarios edulcorantes y saborizantes. En cuanto al material de acondicionamiento son blister de PVC-aluminio por la fragilidad del propio liofilizado y para proteger de la humedad. Existen diversas tecnologías que utilizan la técnica de liofilización, las más utilizadas son Lyoc, Quicksolv y Zydis. La técnica Zydis es la más usada y en ella, la matriz que contiene el principio activo está formada por un polímero soluble en agua (gelatina) y un poliol, normalmente manitol, que confieren las propiedades de dureza suficiente para acondicionarlo en el blister. El proceso consiste en el llenado del blister con una suspensión de baja viscosidad. El producto obtenido altamente poroso permite su disgregación en menos de 3 segundos y debido a su escaso contenido en productos sólidos proporciona una casi imperceptible sensación en la boca.

En algunas formulaciones se utilizan excipientes que mejoran las características organolépticas, como edulcorantes y saborizantes así como técnicas de enmascaramiento del sabor con complejos de resinas de intercambio iónico o microencapsulación. El producto se acondiciona en blister de aluminio laminado.

El método de polisacáridos entrecruzados (Flashdose), consiste en la formación de un entramado de fibras de azúcares obtenido mediante la aplicación de temperatura y fuerza centrífuga. Las etapas del proceso son: mezclado de los azúcares con surfactante, formación de las fibras por calentamiento y centrifugación, obteniendo hilos largos y delgados que posteriormente se procesan mediante cizalla, favoreciendo la cristalización mediante una solución de etanol o mediante el curado a 40°C y humedad relativa del 80%. Por último, se incorporan el principio activo y el resto de los excipientes y se procede a su compresión.

La Olanzapina, es un fármaco antipsicótico cuya patente caduca en 2011 y que a fecha de 15 de abril tiene 214 registros aprobados como genéricos (6, 7), tanto de comprimidos convencionales como de comprimidos bucodispersables y recubiertos. Este alto número de registros se corresponde con distintas dosis.

En el Anexo 1 se recogen los 53 productos registrados como comprimidos bucodispersables, de los que 18 incluyen la denominación Flas. Como se puede observar en aquel, al 15 de abril de 2011 no existía disponibilidad de genéricos en los canales de distribución farmacéutica, mientras que a fecha de 14 de junio de 2011, una nueva revisión de la página web de la Agencia Española de Medicamentos informa de 267 productos de Olanzapina, de los cuales aparecen comercializados 70, entre los que incluimos los registrados con marca en el Anexo 2.

El objetivo de este estudio ha sido analizar y comparar las diferencias en los tiempos de disgregación *in vitro* de los productos genéricos de Olanzapina bucodispersables disponibles en el mes de Junio de 2011 y Zyprexa Velotab. Zyprexa Velotab es el único producto que ha sido reconocido y declarado como una innovación galénica, habiendo sido incluido en la lista del Anexo 2 del Real Decreto 1338/2006 – declarado en la disposición adicional 8 de la Orden SPI/3052/2010, de 26 de Noviembre – ya que significativamente mejora el uso terapéutico del Zyprexa en estos pacientes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

A fin de realizar el estudio, se han adquirido todos los medicamentos bucodispersables con Olanzapina disponibles en el mercado hasta el día 1 de junio de 2011, a través de las empresas de distribución COFARES y Alliance-Healthcare (Tabla 1).

Se escogió una dosis de 10 mg de Olanzapina para todos los comprimidos, ya que es la dosis diaria recomendada. El análisis comparativo que realizamos incluyó además de la evaluación de los tiempos de disgregación *in vitro*, el análisis comparativo de las diferentes características de las formulaciones de los comprimidos. El método de disgregación estándar no es suficientemente discriminativo para diferenciar claramente entre todos los productos declarados como bucodispersables. Las velocidades de agitación los medios y las temperaturas son demasiado extremos para representar el ambiente bucal.

El estudio del proceso de disgregación se ha llevado a cabo en condiciones estáticas colocando un comprimido en una placa petri de 10 cm de diámetro con 30 mL y/o 50 mL de saliva artificial a 37°C de temperatura inicial. Se ha utilizado una Balanza Mettler Toledo AG 245 con una precisión de 0,0001 g y una placa calefactora Ovan modelo Basic MagMix. El volumen de 50 mL se ha utilizado en algunas ocasiones para conseguir una completa inmersión del comprimido debido a los diferentes tamaños de los comprimidos. La Tabla 2 muestra la composición de la saliva artificial (8) utilizada en el estudio. Si durante la disgregación del

comprimido se observa una rápida humectación pero no hay una total disgregación, el residuo del comprimido se somete a una ligera agitación manual, para probar la existencia o no de un núcleo no disgregado, de forma que esa agitación manual ayude a determinar un tiempo de disgregación más exacto.

Tabla 1.- Medicamentos estudiados.

Nombre comercial	Fabricante	Lote	Caducidad	País de fabricación	Titular de la autorización	Código Nacional
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	Ranbaxy ireland limited	2237268	11/2012	Irlanda	Ranbaxy S.L	669448.0
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	Adamed Sp.z.o.o.	001D11CP	04/2013	Polonia	Adamed laboratorios S.L.U	677650.6
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	Actavis Ltd	F28131	03/2014	Malta	Laboratorio Stada S.L.	677490.8
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	Eli lilly	1147477A	12/2013	Reino Unido y España	Eli lilly Nederland	651649.2
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Actavis Ltd	F28185	03/2014	Malta	Actavis Group PTC ehf	676010.9
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Actavis Ltd	F28221	09/2012	Malta	Mabo-Farma	672148.3
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	Laboratorios Lesvi S.L	E212	04/2013	España	Qualigen S.L.	659364.6
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	Laboratorio s Lesvi S.L	E223	04/2013	España	Qualigen S.L.	673781.1

Para realizar la comparativa, se realizó la grabación del ensayo de disgregación de todos los medicamentos ensayados con una cámara de vídeo. Además, se tomaron fotografías a distintos tiempos durante el proceso de disgregación.

Tabla 2.- Composición de la saliva artificial.

Ingrediente	g/L de agua purificada
Sodium chloride (NaCl)	0.126
Potassium chloride (KCl)	0.964
Potassium thiocyanide (KSCN)	0.189
Potassium phosphate monobasic (KH ₂ PO ₄)	0.655
Urea	0.200
Sodium Sulfate (Na ₂ SO ₄ 10 H ₂ O)	0.763
Ammonium chloride (NH ₄ Cl)	0.178
Calcium chloride dyhydrate (CaCl ₂ 2H ₂ O)	0.228

3. RESULTADOS

La Tabla 3 muestra las diferencias morfológicas de los comprimidos ensayados. Cabe destacar que solo la formulación de referencia Zyprexa Velotab se ha obtenido con la tecnología Zydis que aplica la técnica de liofilización. Por lo tanto, es una forma sólida de dosificación bucodispersable obtenida por un proceso tecnológico diferente a la compresión. El resto de los productos se han obtenido mediante técnicas de compresión. Es destacable también la utilización del aluminio como material de acondicionamiento en todos los casos. Con respecto a las dimensiones de los comprimidos oscilan entre los 6mm de diámetro de Olanzapina flas Qualigen y los 10 mm de Zyprexa o Arenbil.

En la Tabla 4 se recoge la composición cualitativa declarada en la ficha técnica para cada medicamento y el tiempo de disgregación obtenido. Los resultados son la media de al menos 3 ensayos. La importancia de una agitación manual durante la disgregación del comprimido puede observarse, por ejemplo, con el caso de la Olanzapina flas Stada que tuvo una disminución del tiempo de disgregación de 4 min. a 1 min. Esto no significa que la agitación acelere la disgregación, sino que permite una determinación más exacta del tiempo de disgregación en base a la ausencia de residuos de núcleos de comprimidos.

En la Tabla 5 se muestran fotografías del proceso de disgregación estática a los 4, 10, 30 y 60 segundos, tras el contacto del comprimido con la saliva artificial a 37°C. No se han hallado diferencias de tiempo de disgregación significativas entre comprimidos del mismo lote, pero si claramente en función del proceso de fabricación. Se observa que el producto de Ranbaxy es el que presenta un mayor

tiempo de disgregación que alcanza en las condiciones del estudio los 15 minutos, mientras que el resto de las formulaciones se disgregaron en menos de 180 segundos. No obstante, es importante destacar que solamente la formulación Zyprexa velotab sufre un proceso de disgregación instantáneo (3 segundos.) dando lugar a una dispersión homogénea en la saliva artificial (ver foto Tabla 5). El resto de productos, aunque disgregan dan lugar a un residuo en el fondo de la placa petri con un mayor tamaño de partícula que dificulta su dispersión homogénea.

Tabla 3.- Características de los comprimidos y del material de acondicionamiento en los medicamentos estudiados.







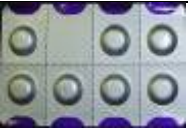









































Nombre	Diámetro y aspecto	Acondicionamiento primario	Método de fabricación	Aspecto
Olanzapina Ranbaxy 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	8,00 mm Blanco		Compresión	
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	8,00 mm Amarillo		Compresión	
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	8,00 mm Blanco		Compresión	
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	10,00 mm Amarillo		Liofilización	
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	8,00 mm Amarillo		Compresión	
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	7,50 mm Amarillo		Compresión	
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	10,00 mm Blanco		Compresión	
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	6,00 mm Amarillo		Compresión	

Tabla 4.- Excipientes declarados en el prospecto del medicamento y resultado de disgregación.

Nombre	Excipientes	Tiempo de disgregación *
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	Manitol, crospovidona, aspartamo, talco y estearato magnésico.	15 min
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	Manitol (E-421), crospovidona (tipo B), aspartamo (E-951), aroma de naranja (E 307), sílice coloidal anhidra y sodio estearil fumarato.	2 min
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	Estearato de magnesio, L-metionina, sílice coloidal anhidra, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona (tipo B) aspartamo (E-951), celulosa microcristalina, goma guar, carbonato magnésico pesado y aroma de naranja.	1 min
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	Gelatina, manitol (E 421), aspartamo (E951) metilparahidroxibenzoato de sodio (E 219) y propilparahidroxibenzoato de sodio (E 217)	3 seg
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Estearato de magnesio, L-metionina, sílice coloidal anhidra, hidroxipropil celulosa 8 baja sustitución), crospovidona (tipo B) aspartamo, celulosa microcristalina, goma guar, carbonato pesado de magnesio y aroma de naranja.	1 min
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Carbonato magnésico pesado, celulosa microcristalina, crospovidona, celulosa microcristalina y goma guar, aspartamo E 951, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, aroma de naranja, sílice coloidal anhidra, estearato de magnésio, L-metionina.	30 seg
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	<u>Núcleo:</u> lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio. <u>Recubrimiento:</u> Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina y goma xantán.	1 min 30 seg
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	lactosa monohidrato, silicato de calcio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona, aspartamo, aroma de naranja, aroma de platano, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio	20 seg

* en 30 mL de saliva artificial y observaciones.

Tabla 5.- Fotos del ensayo de disgregación.

Nombre	Foto a los 4 s	Foto a los 10 s	Foto a los 30 s	Foto a 1 min
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)				
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)				
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)				
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)				
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG				
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG				
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)				
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables				

Como material suplementario electrónico se incluyen los vídeos de las diferentes comparativas entre el innovador y los genéricos en la página web: <http://www.anales.ranf.com/ojs/2011/03/videos/index.html>

4. CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir que Zyprexa Velotab (la única de las formulaciones comparadas obtenida por liofilización), es la formulación bucodispersable más rápida *in vitro* utilizando saliva artificial, un medio que puede ser considerado como una aproximación para el proceso de disgregación en la boca del paciente. Las diferencias en la formulación y procesos de fabricación de los productos analizados se refleja en su peso y en su velocidad de disgregación en saliva artificial; estas diferencias pueden potencialmente influir en su uso en la práctica clínica. La disgregación ultrarápida y el escaso residuo de dispersión de Zyprexa Velotab ofrece una mayor flexibilidad y posiblemente el mejor grado de aceptación al paciente en la administración de la Olanzapina.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Martín Alonso Martos, Técnico de Laboratorio del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica su colaboración en el tratamiento de imágenes. Este estudio ha sido financiado por Eli Lilly and Company.

6. REFERENCIAS

1. Real Farmacopea Española, 3rd. Ed. (2005). Fomas farmacéuticas: comprimidos.
2. FDA/CDER. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. U.S. Department of Health and Human Services, December 2008.
3. Ghosh, T., Ghosh, A., & Prasad, D. (2011) A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3, (1): 1-7.
4. Bandari, S., Mittapalli, R. K., Gannu, R., & Rao, Y. M. (2008) Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm*, 2, (1): 2-11.
5. Fernandes, D. F., Espada, J. I., Martín, C., Gil, M. E., & Torres, A. I. (2009) Comprimidos bucodispersables: Ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *ARS Pharmaceutica*, 50, (3): 153-167.
6. Agemed. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>. Consulting dates: April 15th 2011 and June 14th 2011.
7. Agemed. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/pestanias.do?metodo=registroMedicamentos>. Consulting dates: April 15th 2011 and June 14th 2011.

8. Hobbs, D., Karagianis, Treuer, T., Raskin, J. June 2011. An in-vitro analysis of disintegration times of different formulations of orally disintegrating olanzapine. 10th World Congress of Biological Psychiatry. Prague, Czech Republic. June 2011.

Anexo 1.- Registros de genéricos de olanzapina bucodispersables y flas a fecha 15 de abril de 2011.

Nº *	Nombre del Medicamento	Principio Activo	Titular de la Autorización de comercialización	Fecha de Primera Autorización	Condiciones Prescripción y Uso	Comentarios
72994	OLANZAPINA ACTAVIS 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72995	OLANZAPINA ACTAVIS 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72996	OLANZAPINA ACTAVIS 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72993	OLANZAPINA ACTAVIS 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
73413	OLANZAPINA ALTER 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73415	OLANZAPINA ALTER 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73416	OLANZAPINA ALTER 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73412	OLANZAPINA ALTER 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
71561	OLANZAPINA APHAR 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	REDDY PHARMA IBERIA S.A.	20/10/2009	Con receta	No comercializado
71559	OLANZAPINA APHAR 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	REDDY PHARMA IBERIA S.A.	20/10/2009	Con receta	No comercializado
10635010	OLANZAPINA APOTEX 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635011	OLANZAPINA APOTEX 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635012	OLANZAPINA APOTEX 15 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635013	OLANZAPINA APOTEX 20 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado

10635008	OLANZAPINA APOTEX 5 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
73476	OLANZAPINA BELMAC 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73477	OLANZAPINA BELMAC 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73588	OLANZAPINA CANTABRIA 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/03/2011	Con receta	No comercializado
73589	OLANZAPINA CANTABRIA 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/03/2011	Con receta	No comercializado
73587	OLANZAPINA CANTABRIA 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/03/2011	Con receta	No comercializado
71324	OLANZAPINA COMBIX 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71326	OLANZAPINA COMBIX 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71316	OLANZAPINA COMBIX 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
73689	OLANZAPINA FLAS CINFA 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS CINFA S.A.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73686	OLANZAPINA FLAS CINFA 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS CINFA S.A.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73679	OLANZAPINA FLAS LESVI 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
73681	OLANZAPINA FLAS LESVI 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
73694	OLANZAPINA FLAS NEREDAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73692	OLANZAPINA FLAS NEREDAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73678	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	QUALIGEN S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado

73677	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 5 mg comprimidos bucodisp.	Olanzapina	QUALIGEN S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
71397	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	28/09/2009	Con receta	No comercializado
71396	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 15 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	28/09/2009	Con receta	No comercializado
71391	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 20 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	24/09/2009	Con receta	No comercializado
71389	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	24/09/2009	Con receta	No comercializado
73684	OLANZAPINA FLAS ROENBAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73685	OLANZAPINA FLAS ROENBAL 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
72736	OLANZAPINA FLAS STADA 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS STADA S.L.	02/02/2011	Con receta	No comercializado
72735	OLANZAPINA FLAS STADA 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS STADA S.L.	02/02/2011	Con receta	No comercializado
73682	OLANZAPINA FLAS VIRFUTON 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73680	OLANZAPINA FLAS VIRFUTON 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
71315	OLANZAPINA MABO 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71320	OLANZAPINA MABO 15 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71322	OLANZAPINA MABO 20 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71314	OLANZAPINA MABO 5 mg comprimidos	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado

	bucodispersable					
70683	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.	18/10/2010	Con receta	No comercializado
70680	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.	18/10/2010	Con receta	No comercializado
72159	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS RANBAXY S.L.	28/05/2010	Con receta	No comercializado
72158	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS RANBAXY S.L.	28/05/2010	Con receta	No comercializado
73479	OLANZAPINA RATIO 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73481	OLANZAPINA RATIO 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73478	OLANZAPINA TEVAGEN 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73482	OLANZAPINA TEVAGEN 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado

*nº de registro.

Anexo II.- Registros de productos de olanzapina con autorización de comercialización en España a fecha 14 de junio de 2011.

Número*	Nombre del Medicamento	Titular de la autorización de comercialización	Fecha de Primera Autorización	Condiciones de Prescripción y Uso	Comentarios
73789	ARENBIL FLAS 10 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	01/04/2011	CON RECETA	Comercializado
73788	ARENBIL FLAS 5 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	01/04/2011	CON RECETA	Comercializado
68993	ARENBIL 10 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68990	ARENBIL 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68991	ARENBIL 5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68992	ARENBIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68964	OLANZAPINA ALTER 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	14/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68961	OLANZAPINA ALTER 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	13/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68962	OLANZAPINA ALTER 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	13/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68963	OLANZAPINA ALTER 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	14/06/2007	CON RECETA	Comercializado
73682	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA 10 mg comprimidos bucodispersables	KERN PHARMA, S.L.	22/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73680	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA 5 mg comprimidos bucodispersables	KERN PHARMA, S.L.	22/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73678	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 10 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	21/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73677	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 5 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	21/03/2011	CON RECETA	Comercializado
72736	OLANZAPINA FLAS STADA 10 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIO STADA, S.L.	02/02/2011	CON RECETA	Comercializado
72735	OLANZAPINA FLAS STADA 5 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIO STADA, S.L.	02/02/2011	CON RECETA	Comercializado
68680	OLANZAPINA KERN PHARMA 10 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68677*	Olanzapina KERN PHARMA 2,5 mg	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado

68678	Olanzapina KERN PHARMA 5 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68679	OLANZAPINA KERN PHARMA 7,5 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
70683	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 10 mg comprimidos bucodispersables	MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.	18/10/2010	CON RECETA	Comercializado
70680	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 5 mg comprimidos bucodispersables	MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.	18/10/2010	CON RECETA	Comercializado
68838	OLANZAPINA NORMON 10 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68835	OLANZAPINA NORMON 2,5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68836	OLANZAPINA NORMON 5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68837	OLANZAPINA NORMON 7,5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68902	OLANZAPINA PENZA 10 mg Comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68899	OLANZAPINA PENZA 2,5 mg comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68900	OLANZAPINA PENZA 5 mg Comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	25/11/2008	CON RECETA	Comercializado
68901	OLANZAPINA PENZA 7,5 mg comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68735	OLANZAPINA QUALIGEN 10 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	27/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68732	OLANZAPINA QUALIGEN 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	30/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68733	OLANZAPINA QUALIGEN 5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	27/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68734	OLANZAPINA QUALIGEN 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	30/04/2007	CON RECETA	Comercializado
72157	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72159	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	17/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72155	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72158	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	28/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72156	OLANZAPINA RANBAXY 7,5 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado

71754	OLANZAPINA SANDOZ 10 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71750	OLANZAPINA SANDOZ 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71751	OLANZAPINA SANDOZ 5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71753	OLANZAPINA SANDOZ 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	09/07/2010	CON RECETA	Comercializado
68758	OLANZAPINA STADA 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	07/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68755	OLANZAPINA STADA 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	04/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68756	OLANZAPINA STADA 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	07/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68984	ZAPRIS 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68981	ZAPRIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68982	ZAPRIS 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68983	ZAPRIS 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
73569	ZOLAFREN FLAS 10 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73568	ZOLAFREN FLAS 15 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73567	ZOLAFREN FLAS 20 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73570	ZOLAFREN FLAS 5 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
70351	ZOLAFREN 10 mg comprimidos	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	19/01/2009	CON RECETA	Comercializado
70350	ZOLAFREN 5 mg comprimidos	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	19/01/2009	CON RECETA	Comercializado
8479001	Zypadhera 210 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado
8479002	Zypadhera 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado

8479003	Zypadhera 405 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado
99125002	ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	28/12/2000	CON RECETA	Comercializado
99125006	ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125003	ZYPREXA VELOTAB 15 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125004	ZYPREXA VELOTAB 20 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125001	ZYPREXA VELOTAB 5 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	28/12/2000	CON RECETA	Comercializado
96022009	ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado
96022010	ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/02/1997	CON RECETA	Comercializado
96022016	ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable	ELI LILLY NEDERLAND BV	31/08/2001	CON RECETA	Comercializado
96022002	ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/08/1992	CON RECETA	Comercializado
96022004	ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado
96022006	ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado

*nº de registro. +Comprimidos.

Ciencia, trabajo y piedad: el quehacer farmacéutico en la España de la primera mitad del XVIII

Antonio González Bueno

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Recibido el 24 de febrero de 2011.

e-mail: agbueno@farm.ucm.es

RESUMEN

La llegada de la dinastía Borbón a España supuso cambios trascendentales que habrían de afectar no sólo a la administración o a la economía, sino a todo el orden social. La profesión farmacéutica no permaneció al margen de estos cambios. Nuestro propósito es analizar los modos en que se efectuó esta adaptación y los procedimientos a los que los boticarios ilustrados recurrieron para asentarse en el sistema pergeñado por la nueva dinastía. La aceptación de la nueva situación política y social por parte del colectivo farmacéutico no fue rupturista; la profesión supo valorar su pasado y adaptarlo a las nuevas necesidades de los tiempos. El proceso no fue lineal, ni exitoso en todos sus frentes; se nos presenta pleno de ambigüedades, de arduas negociaciones y plagado de intereses personales. Pero estos trabajos acometidos en la primera mitad del XVIII, permitieron los avances, más nítidos, en ocasiones espectaculares, de los que gozó la profesión farmacéutica en el reinado de Carlos III.

Palabras clave: Farmacia; Profesión; Congregaciones; Colegio de Boticarios.

ABSTRACT

Science, work and piety: pharmaceutical activity in the Spain of the first half of the 18th

The arrival of the Bourbon dynasty in Spain introduced changes that would affect not only the administration or the economy, but the entire social order. The pharmacy profession did not stand apart from these changes. Our purpose is to analyze the ways in which this adaptation was made and the procedures to which the illustrated apothecaries resorted to settle in the system conceived by the new dynasty. Acceptance of the new political and social situation on the part of pharmacists did not rupture, the profession could appreciate their past and adapt to

the changing needs of the times. The process was not linear, or successful on all fronts, appears to us full of ambiguities, of arduous negotiations and full of personal interest. But these activities started in the first half of the eighteenth century, allowed the progress, the sharper, sometimes spectacular, of those who enjoyed the pharmacy profession in the reign of Carlos III.

Key words: Pharmacy; Profession; Congregations; College of Apothecaries.

1. LA CONGREGACIÓN Y COLEGIO DEL SEÑOR SAN LUCAS Y NUESTRA SEÑORA DE LA PURIFICACIÓN

Los orígenes de la Congregación y Colegio del Señor San Lucas y Nuestra Señora de la Purificación nos son desconocidos; en el archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia se custodia un libro en el que consta como 'nuebamente instituido' con fecha de 16 de noviembre de 1589¹; pero el documento debe ser puesto en cuestión; en él los datos más antiguos conservados se refieren a los años centrales del XVII y no guardan, en su encuadernación, una estructura cronológica. La impresión que produce es que esta documentación fue recogida, hacia principios del XVIII, con ánimo de dar consistencia a una estructura gremial, activa, pero carente de bagaje documental².

Los años anotados en este volumen son los posteriores a la Real Pragmática de Felipe IV, concedida en marzo de 1650, mediante la cual los boticarios madrileños dejan de ser considerados miembros de los gremios artesanales menores, esto es, se les reconoce como 'arte científica' y no manual, lo que supone la exención de algunos impuestos sobre el comercio '-cientos' y 'alcabalas'- y les asimila al naciente grupo social de la burguesía.

La Congregación y Colegio del Señor San Lucas y Nuestra Señora de la Purificación es una estructura estrictamente gremial, constituida sólo por boticarios madrileños, y garante de los privilegios concedidos a este grupo profesional por los monarcas españoles; la adscripción a ella era voluntaria, pese a lo cual la práctica totalidad de los boticarios de la Corte figuran entre sus congregantes, aunque no todos³.

Nada conocemos del funcionamiento de esta estructura gremial desde 1674, año en que dejan de figurar anotaciones en la documentación conservada. Éstas se retoman con el inicio del XVIII; en enero de 1700 un nuevo grupo de boticarios intentan dotar de nuevo brío a su estructura gremial, retoman y reordenan la documentación conservada y aportan un notable monto económico a las arcas de la Corporación, sólo en la junta celebrada el 9 de febrero de 1700 se dio entrada a 43 nuevos congregantes⁴. A todas luces, en los inicios del XVIII se asiste a una 'refundición' de la Congregación de San Lucas, pero los esfuerzos de

este nuevo grupo impulsor fueron –aparentemente- baldíos; en 1712 volvemos a perder el hilo documental para recuperarlo en enero de 1722, y entonces sólo para dejar anotada la fusión de ésta, con otra congregación madrileña, la Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados.

Los motivos de esta ‘refundación’ de 1700 se corresponden con los intereses de este grupo profesional en revalidar, ante Felipe V, los privilegios concedidos por su antecesor Felipe IV, hecho confirmado por el nuevo monarca con fecha de 24 de mayo de 1701⁵. El privilegio exigía el abono de la media anata de mercedes que, de acuerdo con el privilegio de Felipe IV, les eximía de la jurisdicción del Corregidor de la Villa; este pago, distribuido en cuatro períodos de quince años, cumplió en 1710, fue gestionado por Francisco Bote Díaz, a la sazón secretario de la Congregación, tras su abono por el Colegio de San Lucas quedó liberado de esta carga fiscal⁶. La documentación conservada se corresponde, a la claras, con la revalidación de este privilegio.

La Congregación y Colegio de San Lucas careció de sede propia; acostumbraban a tener sus reuniones en casa de algún congregante y a celebrar sus actos religiosos, al menos en los primeros años el XVIII, en el Convento del Espíritu Santo⁷. Como el resto de las hermandades pías, quedaba bajo la jurisdicción eclesiástica, en este caso bajo la tutela del Arzobispo de Toledo, y celebraba actos litúrgicos, particularmente de sufragio por el alma de sus congregantes tras su muerte⁸.

2. LA CONGREGACION Y HERMANDAD DE NUESTRA SEÑORA DE LOS DESAMPARADOS

A fines del XVII se funda, en Madrid, una cofradía ligada al Hospital de la Pasión de la Corte⁹, para su culto se fabricó, en el camposanto de este Hospital, una capilla dedicada a la Virgen de los Desamparados¹⁰; sus Constituciones fueron aprobadas por el arzobispo de Toledo en abril de 1685¹¹, se ocuparon de su gestión el hermano mayor, Luis de Abalsa Moreira y sus dos asistentes, Juan López de Aboraysedes y Diego Bartolomé Moreno, estos dos últimos boticarios asentados en la Corte.

Esta Hermandad nace con un carácter religioso y benéfico-social, no gremial; para formar parte de ella sólo se exige que el postulante fuese casado o viudo, con casa y familia, pacífico, de buena conducta¹² y con medios económicos suficientes para satisfacer las cuotas de la congregación¹³.

Los actos públicos de esta Hermandad fueron el ofrecimiento, el segundo día de Pascua de Resurrección, de un desayuno a las pobres enfermas del Hospital de la Pasión, y la celebración de su propia fiesta patronal, el tercer domingo del mes de mayo, en homenaje a Nuestra Señora de los Desamparados¹⁴. Además, en

su Capilla se celebraba una misa diaria, por el alma de sus cofrades, vivos y difuntos¹⁵ y la Congregación atendía el entierro de sus congregantes, para lo que dispone, además del hábito franciscano, de las indulgencias concedidas al efecto por la autoridad eclesiástica¹⁶. A estas actuaciones, de carácter religioso, se unen las benéfico-asistenciales; los congregantes son socorridos, por el fondo de la Hermandad, en casos de enfermedad y convalecencia¹⁷.

La de los Desamparados es una congregación rica, aparte del bien inmueble que constituye su Capilla, cuenta con los donativos, generalmente en metálico o en elementos de culto, que la directiva saliente, en especial el Hermano Mayor, suele hacer como ofrecimiento a la Congregación.

Aunque un buen número de boticarios de la Corte se integraron, desde sus inicios, en esta Cofradía, no fue exclusiva de este grupo profesional; el secretario de la Hermandad, prácticamente desde su fundación en 1685 hasta 1707, fue Marcos López Coronado, Escribano de S.M. y de sus Reales Hospitales¹⁸, y sus ausencias fueron cubiertas por Martín Freile de Córdoba, Oficial mayor de la contaduría de los Reales Hospitales¹⁹.

La vida de la Hermandad transcurre, desde su fundación hasta diciembre de 1707, sin problemas internos; las celebraciones religiosas solemnes, en particular su fiesta mayor, se celebra en la Capilla con luminarias de cera blanca, música de las Descalzas Reales y un grupo de instrumentistas, entre ellos una trompa marina, pífano, tambor y órgano; el sermón corre a cargo de predicador contratado al efecto y de la ornamentación del espacio se ocupan unos 'altareros' profesionales²⁰. El desayuno, que los propios congregantes distribuían a las pobres en el segundo día de Pascua, tras la administración del viático, consistía en bizcochos bañados, pasas de Cieza y unos panes de Vallecas para las desdentadas. Sólo el paso del tiempo irá cambiando el nombre de los congregantes agrupados en el taumatúrgico número de la edad de Cristo. Al igual que otras agrupaciones semejantes, la Congregación y Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados, se nos manifiesta como una 'familia artificial'²¹ que afirma su solidaridad en términos de asistencia material y espiritual.

En éste diciembre de 1707 asistimos a una primera etapa de crisis; como todas las festividades de la Inmaculada, correspondía elegir nueva junta directiva, sin embargo la elección no pudo producirse al carecerse de *quorum* para ello, particularmente motivado por las ausencias de la directiva saliente²²; se opta por trasladar la reunión a otra festividad mariana, el 18 de diciembre, Nuestra Señora de la O, pero tampoco este día pudo realizarse.

No ha de extrañar esta crisis en los convulsos años del comienzo del XVIII; en el verano de 1706 el marqués de Minas había proclamado al archiduque Carlos rey de España desde un balcón de la Casa de la Panadería, y el propio archiduque –

Carlos III para sus partidarios- haría su entrada en Madrid, en el septiembre de 1710, apenas unos días después que Felipe V, junto a la Reina y parte de su Corte, abandonara la ciudad para trasladarse a Valladolid²³.

La Hermandad continuó desarrollando sus actividades piadosas tras 1707, pero su vida institucional fue languideciendo desde entonces²⁴, el número de asistentes a las juntas de la Congregación decrece y, con ello, los caudales disponibles²⁵; en 1714 la Congregación está tan carente de fondos que decide suprimir la celebración de su fiesta mayor²⁶ y limitar sus funciones religiosas a las que quedaba obligada por sus Constituciones²⁷.

3. LA CONGREGACIÓN Y COLEGIO DE NUESTRA SEÑORA DE LOS DESAMPARADOS Y SAN LUCAS EVANGELISTA

Pese a sus evidentes diferencias, las dos congregaciones de las que acabamos de ocuparnos presentan algunos elementos comunes: ambas mantenían una estructura orgánica análoga y unas cuotas de ingreso similares; aunque estatutariamente no coincidían en número, en la práctica sí lo hacían: la Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados restringía sus congregantes a 33, mientras la de San Lucas sólo exigía al congregante el ejercicio de la profesión de boticario en la Corte, pero éstos oscilaron, en la primera mitad del XVIII, en torno a este mismo número.

Ocurre, además, otro hecho notorio: a fines de la primera década del XVIII, una veintena de boticarios formaron parte, de manera simultánea, de ambas Cofradías²⁸; buena parte de ellos integrados en la de Nuestra Señora de los Desamparados en el período en que la entidad atravesaba su etapa crítica, claramente marcada por los acontecimientos políticos. La composición de la Cofradía de los Desamparados conoce, en estos años del comienzo del XVIII, un cambio profundo en su estructura social; sus miembros fundadores vinculados al Real Tribunal del Protomedicato han dejado de pertenecer a ella, bien por fallecimiento bien por la situación derivada de la Guerra de Sucesión, y sus puestos han sido ocupados por boticarios cuyo establecimiento en la Corte les mantuvo fijos en el territorio.

De esta forma, por un proceso de progresiva ‘colonización’, la Congregación y Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados se había transformado, en el momento de consolidación de la dinastía borbónica en el trono de España, en una agrupación religiosa mayoritariamente constituida por boticarios.

No ha de extrañar, por tanto, su fusión con la cofradía madrileña de los boticarios, la Congregación y Colegio del Señor San Lucas y Nuestra Señora de la Purificación²⁹. Una fusión algo particular pues, aunque la documentación nos presente una ‘unión’ entre cofradías, ésta no es tal; en los aspectos devocionales y

en la manifestación pública seguirá perviviendo el espíritu de la Hermandad de los Desamparados, la cual capta a los individuos de la de San Lucas que aún no se habían incorporado a ella; una ‘absorción’, en términos actuales³⁰.

La Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas, tal será el nombre que habría de recibir la nueva agrupación, tuvo su sede canónica en la Capilla del camposanto del Hospital de la Pasión de Madrid y mantuvo la misma estructura orgánica que la de los Desamparados, de la que procede y cuyas constituciones asume, ateniéndose a sus costumbres sociales, las manifestaciones piadosas y los ritos propios de la Congregación mariana, sólo alterados en su calendario festivo, que atenderá ahora a sus dobles patronos: el 14 de mayo se celebrará Nuestra Señora de los Desamparados y el 18 de octubre a San Lucas. El resto en nada se ve alterado; la nueva Congregación conservará, incluso, estructuras formales no escritas, como que el cargo de secretario sea desempeñado por un escribano del Protomedicato y no por un farmacéutico.

El acto público de la creación de esta nueva Hermandad tiene lugar el 30 de julio de 1723, en la sede canónica de la Congregación; en él asumirá el cargo de secretario José de Quesada, “escribano del Rey y propietario del Real Protomedicato”. En esta misma reunión en la que se formaliza la constitución de la nueva Hermandad, dos boticarios, Luis Llorente y José Manzano, provenientes de la antigua Cofradía de San Lucas, y que ocuparán en la estructura de la nueva Congregación el cargo de consiliarios, dan cuenta:

“... de haverse tratado en Junta particular de las cosas pertenezient^s á la fundaz^{on} del Colegio de Boticarios, y se avia considerado, en ella, ser nezesario, antes de entablar la pretension, se hiziese publicam^{te} la Theriaca, y Mitridato; para q^e hecho fuesse mas formal dha prettesion; q^e entendido por la Junta combino, en el todo, y se acuerdo, que para ayuda de hazer dha Theriaca, respecto de existir, algun caudal del Colegio de Sⁿ Lucas, se usase de el para dho efecto...”³¹.

Habremos de volver luego sobre este momento crucial para la profesión farmacéutica, pero continuemos con el relato biográfico de esta nueva Hermandad que transcurre, como tantas otras del Madrid del comienzos de la Ilustración, entre honras, misas y sufragios por los difuntos, limosnas y otras caridades minuciosamente anotadas en los libros de cuentas, el mantenimiento de la capilla de la Congregación y algún que otro pleito.

Centrémonos en uno de estos pleitos, completamente banal, pero que puede ayudarnos a entender el funcionamiento de estas agrupaciones aún barrocas en su mentalidad. Se trata de la exclusión temporal de Cristóbal Vélez como miembro de la Hermandad, en el otoño de 1739; el motivo: su enfrentamiento con Miguel

Echeverría, a la sazón consiliario primero de la Congregación, al negarse Vélez a postular a favor de la Hermandad mediante la venta de unas roscas, y hacerlo públicamente³². El caso nos interesa porque Cristóbal Vélez apeló a las autoridades superiores, y éstas no fueron otras que las religiosas, porque la vinculación administrativa de la Hermandad se establece con el vicario eclesiástico y no con los poderes civiles³³.

La actitud de Cristóbal Vélez, negándose a limosnear para la Cofradía, no fue un caso aislado; es una reacción frente a la 'costumbre antigua' que intenta perpetuar viejos hábitos de piedad pública, comunes en el Barroco, pero obsoletos para muchas mentes ilustradas.

Las actas de las sesiones de la Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas, que perdurará pujante hasta bien entrado el siglo XIX, aunque carente del sentido gremial que ostentó en el primer tercio del XVIII, nos dejan entrever una paulatina transformación hacia una religiosidad más íntima, más personal, alejada de la pompa de la celebración, que progresivamente disminuye en suntuosidad; sirva como ejemplo el acta de la sesión celebrada el 15 de marzo de 1751, en la que se acuerda:

“... proponer, la ninguna utilidad q^e. trahía á la Congregacion, la Mussica, que en la principal fiesta de N^{ra}. S^{ra}. se practicaba llevar á la funcion, cuio gasto, le parecia mas propio destinarlo para las urgencias de la Congregacion, y beneficio espiritual de los Herm^s. Congregantes...”³⁴.

Y esto sin merma del sentir religioso propio de la Hermandad, pues, a renglón seguido:

“Tambien se acordo que N^{ra}. S^{ra}. no estaba Bendita, y que era necessario bendecirla, por lo que el Sr. Herm^o. Maior, encargó esta diligencia al Sr. Dⁿ. Martin de Arevalo, primer Comnsiliario, para q^e. sin dilacion buscasse sugeto eclesiatico con potestad para ello, y se bendixesse...”³⁵.

En definitiva, un intento de superar las viejas formas 'barrocas' de devoción, una muestra más de la actitud reformadora con que los boticarios de mediados del XVIII encaran los nuevos tiempos.

Boticarios, sí, porque al menos desde diciembre de 1748, la Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas estuvo compuesta sólo por estos profesionales³⁶, la exclusividad se produce años después de escindido el Real Colegio, por un mecanismo que es consecuencia de la propia segregación de esta Corporación: a los boticarios colegiados se les obliga a estar inscritos en esta Cofradía, pues es ella quien se ocupa, además de las cuestiones devocionales, de los aspectos asistenciales³⁷, con lo cual la entidad se convierte *de facto* en una congregación profesional, aunque no lo fue *de iure*³⁸.

Pero, aunque estén constituidas por el mismo colectivo, Congregación y Real Colegio son entidades independientes, con normas de funcionamiento propias, y con autonomía en sus respectivas contabilidades³⁹.

Los boticarios de la Congregación y Colegio de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas funcionaron con las constituciones de la Hermandad mariana, barrocas en su estructura, anteriores a la fusión entre ambas corporaciones; no se remodelaron tras su unión con la Congregación de San Lucas, ni tampoco tras la segregación de funciones asumidas por el Real Colegio de Boticarios. En los años centrales del XVIII, la Congregación y Colegio de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas en nada se parecía a la Hermandad mariana de procedencia; de igual modo que en 1737 se habían autorizado unos nuevos *Estatutos...* para regularizar las funciones del Real Colegio, se hacía preciso redactar unas nuevas Ordenanzas que normalizaran la vida cotidiana de la Hermandad y adoptara sus estructuras a la realidad de la España ilustrada; nos consta la redacción de tales normas en el verano de 1760⁴⁰, pero no fueron aceptadas por un conflicto de competencias entre la jurisdicción real y la eclesiástica; pese a todo, la Hermandad las tomó como propias y las usó en su vida diaria. No me extenderé sobre ellas, sólo señalaré algunas de sus particularidades: el abandono de la antigua tradición de ofrecer un desayuno a las pobres enfermas del Hospital de la Pasión –la propia esencia de la inicial Hermandad barroca-, la contención del gasto en las actividades públicas de la Congregación –‘sin aparato de pompa ni vanidad’-, la particular atención a la asistencia de los congregantes en el momento de su fallecimiento y la incorporación de los mancebos como parte de la familia del difunto, para quienes se destinan los mismos sufragios que para los hijos y viudas. Estas nuevas ordenanzas de 1760 estipulan, por primera vez de manera formal, “Que no se admita Congreg^{te} que no sea Boticario y con Botica propia en Madrid”⁴¹.

4. EL REAL COLEGIO DE BOTICARIOS DE MADRID

Líneas arriba apuntábamos la génesis de un movimiento de renovación en la estructura gremial farmacéutica, acaecido en el verano de 1723; allí los boticarios Luis Llorente y José Manzano manifestaban la conveniencia de dotar de individualidad a sus actividades profesionales utilizando como argumento –y como manifestación pública- la solemnidad de los trabajos de elaboración de la Triaca⁴²; su propuesta sería retomada cuatro años después por Francisco Sierra, quien, en la primavera de 1727, mientras ejercía como Hermano Mayor de la Congregación y Colegio de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas, propuso la elaboración de cincuenta arrobas de Triaca magna “echa con las solemnidades que acostumbran hazer por otros Colegios Pharmazepicos de otros Reynos...”⁴³.

Poco hay de aleatorio en esta manifestación; por un lado la puesta en escena de la preparación de un medicamento como signo de la identidad profesional del grupo; por otro, la reproducción en nuestro territorio de las mismas pautas culturales de identificación profesional que en otros espacios europeos; y, por último, el marcado carácter de centralización con que se aborda el proyecto, “teniendo también presente que echa es Justicia el sacar privilegio del Consejo para que en las Castillas no se gaste otra Triaca que la echa en esta solemnidad, y q^e esto facilitara el despacho de ella...”⁴⁴.

Es fácil ver en esta moción una decidida apuesta de aproximación de la profesión farmacéutica a las nuevas relaciones institucionales definidas por la dinastía borbónica, donde las pautas de europeización y centralismo quedan expresamente manifiestas.

La situación corporativa se nos presenta complicada: no todos los hermanos de la Cofradía y Colegio son boticarios y, por tanto, no a todos incumbe participar en los beneficios -económicos y profesionales- derivados de la preparación y venta de la Triaca magna; tampoco los fondos de esta Hermandad, eminentemente religiosa de acuerdo con sus constituciones, pueden ponerse al servicio de un grupo profesional, aun cuando su presencia en ella sea mayoritaria.

La solución proyectada es compleja y llevará tiempo en su desarrollo: parte de la disminución de los gastos ocasionados por las manifestaciones religiosas de la Cofradía⁴⁵, la supresión de los pagos correspondientes a la asistencia por enfermedad, salvo casos excepcionales⁴⁶, y la elección de un grupo de boticarios notables que se ocupen de negociar, con el Protomedicato, las condiciones del privilegio para la elaboración de la Triaca⁴⁷.

Las negociaciones debieron ser arduas, pero en 1732 Felipe V otorgó, en Sevilla, un 15 de marzo, el deseado privilegio de elaboración de la ‘Teriaca magna de Andromaco’ tomando como modelo -no podía ser de otro modo- la “que executó el Rey Christianissimo Luis Decimo quinto (...) que se hizo en la Botica de Versallas [sic], el año de mil setecientos y veinte y ocho...”⁴⁸; el privilegio real se concede una vez elaborada la primera Triaca, con las solemnidades versallescas, en el Monasterio de las Descalzas Reales⁴⁹ y otorga al ‘Colegio de Boticarios de la Villa de Madrid’ el privilegio de elaboración y venta de este medicamento, al precio fijado por el Real Tribunal del Protomedicato⁵⁰.

No hay error en la concesión del privilegio; éste se otorga a una agrupación ficticia, englobada en una cofradía religiosa; obviamente no era ésta una situación que pudiera mantenerse por mucho tiempo; la separación de funciones se presenta como la única solución, y para ello es necesario discernir entre lo profesional y lo devocional. En enero de 1736, la Congregación y Colegio de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas acuerda nombrar una comisión

mixta, conformada por boticarios y no boticarios, que se ocupe de reformar los estatutos de su Hermandad para hacer viable la independencia colegial, la conforman Félix Palacios, José Quesada, Juan Moreno Bote, José Hortega y Lorenzo Alquizaleta⁵¹.

En menos de un año, la comisión redactó el texto de los *Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid*, aprobados en asamblea reunida el 12 de diciembre de 1736. El Real Colegio se configura como una corporación limitada a los boticarios con establecimiento abierto en Madrid, siendo obligatoria la colegiación si se desea gozar de los beneficios de la Corporación⁵². Se rige por una junta directiva compuesta por un director, dos diputados o vicedirectores, un secretario, un fiscal, un tesorero y un contador, cuyo mandato se estipula con una vigencia anual.

El peso que el desarrollo profesional tendría en la configuración de los trabajos de los que habría de ocuparse este Real Colegio, está explicitado en las funciones asignadas a los dos diputados; en ellas se intuye cómo la concesión del privilegio concedido en 1732 fue la razón primera que condujo a la adaptación de la vieja estructura a otra más acorde -al menos formalmente- con los nuevos presupuestos ilustrados⁵³.

Los Estatutos así conformados fueron elevados por José Hortega, en nombre del Colegio de Boticarios, ante el Tribunal del Protomedicato⁵⁴; fue su compañero de la Real Academia Médica Matritense, Baltasar de la Torre y Ocón quien, actuando como Presidente subdelegado del Real Tribunal del Protomedicato solicitó, en 2 de enero de 1737, el informe pertinente del Fiscal del Tribunal; éste fue redactado, apenas un par de días después, por el boticario Miguel de Echeverría, quien los reconoció y dio por válidos el 5 de enero⁵⁵.

Baltasar de la Torre remitió los *Estatutos...* con la aprobación del Real Tribunal, un 12 de enero de 1737; pasaron a manos de José de Quesada, secretario del Real Tribunal, a la vez que activo congregante de la de Nuestra Señora de los Desamparados de la que, en esos momentos, ocupaba el cargo de Hermano Mayor⁵⁶, éste tuvo diligenciada toda la documentación el 23 de febrero de 1737. La tramitación no pudo producirse de manera más rápida.

Los Estatutos del Colegio de Boticarios, favorablemente informados por el Real Tribunal del Protomedicato, pasaron al Consejo Real de Castilla; el 21 de agosto de 1737 da a ellos su aprobación su presidente, fray Gaspar de Molina, quien los firmará como Obispo de Málaga.

El círculo se cierra el 14 de septiembre de 1737, ese día la Cofradía de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas realiza, en su capilla del Real Hospital de la Pasión, un acto extraordinario, presidido por Baltasar de la Torre, médico de Cámara y presidente de la delegación castellana del

Real Tribunal del Protomedicato; en él se aceptan formalmente los *Estatutos...* por los que habría de regirse el Real Colegio de Boticarios de Madrid, que toma de la Cofradía los privilegios relativos al trabajo de los boticarios⁵⁷.

¿Cómo se logra tanta presteza administrativa? Es posible que se deba a dos razones: por un lado el peso social e institucional alcanzado por algunos boticarios, particularmente por José Hortega; de otro, por la adecuación de los *Estatutos...* a las propias querencias de la Administración borbónica. En ellos tiene lugar un cambio estructural sustancial: el paso de Cofradía a Colegio. Las cofradías -y la Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados no es una excepción-, quedan bajo la jurisdicción eclesiástica, ante la que han de rendir cuentas y acudir en caso de protección o autoridad⁵⁸. Con los nuevos *Estatutos...* el Real Colegio de Boticarios acepta su condición de institución sanitaria y queda bajo el cobijo del Real Tribunal del Protomedicato; se erige en una institución de carácter civil⁵⁹. Los *Estatutos...* del Real Colegio de Boticarios son, en definitiva, una manifestación de la adscripción regalista con que el gremio asume su integración en la estructura estatal borbónica⁶⁰.

Por tanto, los *Estatutos...* de 1737 no 'crean' el Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid, vigente desde que el Colegio del glorioso San Lucas cobrara forma legal, sino que legitima a éste, bajo una nueva cobertura, acorde a las exigencias ilustradas.

Los *Estatutos...* normalizan una estructura ya existente, que había permanecido larvada durante décadas, y que ahora se desarrolla al calor de las luces ilustradas; los propios boticarios reconocen la existencia de su corporación gremial, aun cuando ésta no tenga cobertura legal hasta la proclamación de septiembre de 1737 a la que acabamos de referirnos. Y a los hechos me remito: José Hortega admite la existencia del Colegio de Boticarios cuando, en los comienzos del octubre de 1734, y a instancias de quien entonces ostentaba la presidencia de la Real Academia Médica Matritense, el protomédico Baltasar de la Torre y Ocón, comunica la fundación del nuevo instituto; en unos términos básicamente similares a los que utilizará el propio Colegio al establecer el objeto de su fundación en sus Estatutos de 1737: la utilidad pública, el amor a la Nación, el desarrollo de las disciplinas sanitarias y la imitación de lo practicado en otras Cortes europeas⁶¹. Y nos queda constancia de que, al menos, en 1735, se preparó Triaca por parte del 'Colegio de Boticarios de Madrid'; su elaboración estuvo a cargo de José Ignacio Muñoz de Valdivieso, quien otorgó las correspondientes cuentas; se obtuvo con ello un pequeño caudal que no revirtió en las arcas de la Congregación de los Desamparados, lo que induce a pensar en la independencia que venimos señalando⁶².

El Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid no nace *ex novo*; es la estructura resultante de adaptar, a la nueva realidad de la España borbónica, la anquilosada agrupación barroca, por ello mantiene los viejos privilegios concedidos -o adquiridos- en tiempos de los Austrias, de cuya defensa y mantenimiento se ocupará. La refundación del Real Colegio de Boticarios es una necesidad de los tiempos; es imposible imaginar que el privilegio para la elaboración -y comercialización- de la Triaca magna, o las ventajosas condiciones del comercio del aguardiente concedidas a los boticarios madrileños hubieran sido sancionadas por Felipe V a favor de una estructura sobre la que el Protomedicato no tuviera poder coercitivo y, desde luego, nunca lo tuvo ante la Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados.

La actuación ‘políticamente correcta’ de quienes se ocuparon de elaborar los *Estatutos...* del Real Colegio les permitiría disponer de nuevas prerrogativas: la elaboración de la *Pharmacopea matritense...* y el establecimiento de las nuevas tarifas de medicamentos. Para ello tuvieron que conciliar sus exigencias gremiales con el ideario ilustrado defendido por los ministros de Felipe V; en el primero de los cuarenta estatutos con que los boticarios madrileños se dotan para su organización interna se establece:

“El Fin primario, é Idea general del Colegio de Boticarios de Madrid, será el cultivo, y adelantamiento de la Pharmacia, Chimia, Botanica, é Historia natural; para lo qual se formará un Jardin Botanico, y un Laboratorio Chimico, donde publicamente se hagan todos los años, por sus Colegiales, un Curso de Operaciones Chemicas, y otro de Lecciones y Demostraciones de Plantas, y Drogas Exoticas...”⁶³.

Una exposición de motivos en la que se hace evidente el modelo seguido: el propuesto por la Real Academia Médica Matritense en sus *Estatutos...* de 1734, con las salvedades propias de las respectivas disciplinas⁶⁴. Como aquéllos también incorporan la organización de actos literarios, con carácter público⁶⁵ y la conveniencia de mantener “comunicación, y comercio literario con los Professores Pharmazeuticos, Chemicos y Botanicos, que puedan servirles de alguna utilidad para el desempeño del fin primario que se á propuesto...”⁶⁶; actitudes ambas muy del gusto ilustrado, tanto por su carácter centralista, su afán de acercar a la sociedad los adelantos científico-técnico y el esfuerzo por insertar las actuaciones de estas instituciones entre las de sus homólogas, españolas o europeas.

Pero no hemos de llevarnos a engaño, tras estas remozadas formas ilustradas se encuentra la estructura gremial heredada, por ello -y en clara diferencia frente a los Estatutos de la Academia Médica Matritense que le sirven de modelo- en los del Colegio de Profesores Boticarios se prevé, también, una función asistencial para sus colegiales, fijada en términos estrictamente económicos y no

religiosos⁶⁷ y normas sobre la organización del trabajo, fundamentalmente centradas en los mecanismos de acceso a la formación profesional de los futuros boticarios⁶⁸.

Los libros de actas del Real Colegio nos presentan los trabajos cotidianos de la Corporación: la elaboración de la Triaca y la defensa de los beneficios adquiridos por los boticarios de Madrid colmaron todas las actuaciones de los colegiales; el fin primero recogido en sus *Estatutos...* ilustrados quedó postergado ante la necesidad de solventar los problemas diarios; no exento de dolor, así lo reconoce un cansado Juan Moreno Bote, en un escrito firmado el 22 de diciembre de 1742:

“Siendo el principal instituto de este ilustre, y recomendable Colegio, el adelantam^{to}. de las partes, que hermocean la Pharmacia, en maior alivio, y utilidad del publico, hasta hoy no numeramos otro progresso que el de la arreglada formazion de la celebre Thériaca, y la exquisita edicion de n^{ra}. Pharmacopea...”⁶⁹.

Quizás no otra cosa pretendieran los boticarios madrileños, quienes centraron su actividad científica en la Real Academia Médica Matritense, limitándose su actuación en la vida colegial, al menos hasta donde la documentación conservada nos permite deducir, a la estricta y diligente defensa de los privilegios profesionales y a la distribución de las producciones colegiales: tarifas, farmacopea y Triaca, entre los boticarios ubicados en el resto del territorio nacional.

El asentamiento del Real Colegio en Madrid, dentro de una política estatal de marcado carácter centralista, habría de convertirle pronto en modelo a seguir y en el interlocutor válido para plantear, ante el poder regio, las reivindicaciones profesionales de los boticarios del Reino. La primera actuación que revela este carácter centralista se produce con la edición de la *Pharmacopoeia Matritensis...* (Madrid, 1739), cuya impresión le fue encomendada, por el Real Tribunal del Protomedicato, al Real Colegio de Profesores Boticarios⁷⁰. La segunda, las acciones legales emprendidas contra las boticas de las comunidades religiosas⁷¹, un problema que mantuvo la atención del Real Colegio entre 1745 y 1747⁷²; sus diligencias fueron divulgadas entre todos los profesionales del Reino, con lo cual cumplía una doble misión: servir como elemento para concienciar a los profesionales aún indecisos, a través de la compilación realizada de textos legales y morales favorables a sus pretensiones⁷³ y, por otra parte, promover la correspondencia entre los boticarios del Reino y la Corporación madrileña⁷⁴, convirtiéndose ésta en aglutinadora de las demandas emitidas en todo el territorio nacional⁷⁵. Desde junio de 1748, el Real Colegio acuerda admitir como miembros a todos los boticarios establecidos en la Corte; la colegiación tomó, desde entonces, carácter obligatorio⁷⁶, acentuando el carácter gremial de esta Corporación.

Desde su ‘regeneración’, el Real Colegio de Boticarios contó con un espacio propio, unos locales alquilados en la calle San Pedro⁷⁷, pero parece que éstos sólo fueron utilizados para la teatral exposición de los simples que habría de contener la Triaca y para su compleja preparación, de la que la *Gaceta de Madrid* da noticia, al menos desde 1738⁷⁸. Sin embargo, y sin duda conviene señalarlo una vez más, las juntas del Colegio no tenían lugar aquí, sino en la capilla de Nuestra Señora de los Desamparados, propiedad de la Congregación mariana.

En el verano de 1748, bajo los auspicios de Zenón de Somodevilla y Bengoechea, marqués de la Ensenada (1702-1781) y por decisión de José Hortega, el Real Colegio consiguió el alquiler de unos locales en la calle del Barquillo; el nuevo inmueble permitiría, además de realizar en él las operaciones para preparar la Triaca magna⁷⁹, la instalación de un jardín botánico y la construcción del laboratorio químico previsto en los Estatutos colegiales⁸⁰; en el jardín, activo desde el otoño de 1748, ordenado de acuerdo a la propuesta sistemática de Joseph Pitton de Tournefort (1656-1708), comenzaron a impartir clases de Botánica, a los mancebos de botica, en el otoño de 1751; se ocupó de ello Cristóbal Vélez⁸¹.

Este año de 1751 es época de cambios en el Real Colegio; durante el verano, la Corporación, instigada por las propuestas de Cristóbal Vélez⁸², comienza a desarrollar sesiones científicas; los temas tratados en ellas se reducirían, inicialmente, a los productos incluidos en la *Pharmacopoeia Matritensis...*; la primera de las disertaciones corrió a cargo de José Hortega, se ocupó en ella de la Pulmonaria officinal⁸³; significativamente hizo preceder su estudio de un “Discurso Preliminar (...) con la historia del restablecim^{to}. del Real Colegio, sus progresos, y el estado en q^e oy se alla...”⁸⁴; su contenido no ha llegado a nuestro días, pero sí sabemos de la crítica que en él realizó a los drogueros y herbolarios. A la disertación de Hortega siguieron, con periodicidad mensual, las de Cristóbal Vélez, sobre la naturaleza y origen de la sal de amoniaco⁸⁵, Juan Minuart acerca de la artemisia officinal, Gregorio Ahedo sobre las escrofularias medicinales⁸⁶, Clemente Zaydin sobre la composición del kermes mineral, José Manuel Fernández Hontanillas sobre el esperma de ballena⁸⁷, José de Cubas acerca del aceite petróleo y del betún judaico⁸⁸, Antonio Matet sobre la descripción de los dorónicos⁸⁹, José de Zabaleta en torno a la elección, preparación y uso de los cardamomos⁹⁰, José Martínez, con unas reglas sobre el método de preparar la infusión⁹¹, José Burruezo acerca de la diferencia entre el lirio de Florencia y el de España⁹², Gregorio del Arco sobre la fraxinela, la escila y la preparación de sus trociscos⁹³ y Juan Félix Jamarguín sobre el origen, uso y virtudes del tártaro⁹⁴; en septiembre de 1752, Manuel Girón habría de pronunciar una conferencia sobre la historia natural de las víboras, sus propiedades, preparación y uso de ellas en medicina, que no llegó a tener lugar⁹⁵.

Una situación externa, en apariencia banal, socavará esta renacida Corporación, que comenzaba a articularse en torno a sus fines ilustrados; se trata de la solicitud que realiza el Ayuntamiento de Madrid, en el verano de éste 1752, para que la Corporación colaborara, ‘por vía de limosna’, a las fiestas con las que celebrar la concesión del culto público a Santa María de la Cabeza⁹⁶. La polémica gira en torno a un asunto de identidad institucional; las colaboraciones económicas se solicitan a las agrupaciones gremiales, y algunos colegiados se muestran contrarios a tal consideración, argumentando los privilegios de los que dispone el Real Colegio⁹⁷. La división de opiniones produjo un cisma en la Corporación⁹⁸, que tardaría décadas en resolverse.

Los grupos nos quedan nítidamente definidos; por un lado José Moreno Bote y José Hortega, quienes hasta entonces habían ejercido la total autoridad sobre el Real Colegio, al disponer, desde la génesis de la Corporación, de poderes especiales otorgados para actuar en su representación⁹⁹; de otro, el liderado por Francisco Lerma, contrario a los poderes permanentes otorgados a estos dos boticarios.

Finalmente el Real Colegio contribuyó a los gastos de entronización canónica de Santa María de la Cabeza con 3.000 rs., entendiendo “que esta limosna se pide y se da según la voluntad de la debocion de cada uno y no por otro motivo”¹⁰⁰. Juan Moreno Bote, que se mantuvo al frente del Real Colegio hasta diciembre de 1753, intentó que la situación volviera a los cauces por los que había discurrido hasta el verano del año anterior; en la primavera de éste 1753 se toman medidas para restablecer el buen funcionamiento del jardín colegial¹⁰¹ y se retorna a las conferencias mensuales impartidos por los colegiados¹⁰²: Francisco Aldea lee, en mayo de éste 1753, su “Discurso sobre la Euphrasia ofizinal, y Ruta Capraria”¹⁰³, es un canto de cisne ante una situación interna crítica, potenciada por la ausencia de José Hortega de la Corte, quien hasta mayo de 1753 estuvo de viaje por Europa, con objeto de sentar las bases de una *non nata* Academia de Ciencias, el fallecimiento de Cristóbal Vélez en ese mayo de 1753 y el de Juan Moreno Bote, al término de 1755.

Las funciones de ‘botánico’ del Real Colegio, desempeñadas desde la instauración del jardín por Cristóbal Vélez, pasarán, tras la muerte de éste, a las manos de José Hortega¹⁰⁴ y la vacante de Juan Moreno Bote como apoderado de la Corporación sería cubierta por Gregorio Ahedo¹⁰⁵. No obstante, pese a estos cambios, que suponen una continuidad en la cúpula colegial, el Real Colegio no logrará superar la crisis latente desde 1752; entre 1753 y 1756 sólo celebró dos juntas generales anuales, el gobierno de la Corporación se trasladó a las decisiones de las juntas particulares y aún éstas resultaron menos frecuentes que en períodos anteriores.

Esta etapa de hibernación sería superada en 1756, al acceder a la dirección del Real Colegio Francisco Lerma; en la primavera de éste 1756, la necesidad de disponer de una nueva edición de la *Pharmacopoeia Matritensis...*, agotadas sus existencias, lleva al nuevo director del Real Colegio a presentar, ante el protomédico José Suñol, solicitud de permiso para su edición, similar al ya concedido en 1739¹⁰⁶. La respuesta de José Suñol es favorable a los intereses del Real Colegio¹⁰⁷ y éste encarga a José Hortega los trabajos de edición de la nueva 'Matritense'¹⁰⁸; pero cuando los trámites parecían ya superados, José Suñol retiene, en nombre del Real Tribunal del Protomedicato, los permisos de impresión.

Las actas del Real Colegio se nos muestran esquivas para interpretar los motivos por los que el Real Tribunal ralentiza la concesión de los permisos de edición; parece escudarse en los informes de Miguel Borbón, Gaspar Casal y José Amar¹⁰⁹; pero, en el fondo, asistimos a una lucha interna por el control del Real Colegio y de los privilegios a éste concedidos: los antagonistas nos son viejos conocidos: José Hortega y Francisco Lerma; sus polémicas reverdecen durante los años 1756 y 1757, cuando ambos ocupan lugar en la junta directiva del Colegio; el primero como fiscal y el segundo como director.

Es posible que las negociaciones en torno a la edición de la nueva *Pharmacopoeia Matritensis...* se gestaran durante la visita a los géneros que habrían de componer la Triaca magna, a la que asistieron, en el verano de 1756, los protomédicos José Suñol, Miguel Borbón, Gaspar Casal y José Amar, y de la que no fueron informados algunos colegiales, entre ellos José Hortega¹¹⁰. Apenas un año después, en los comienzos de junio de 1757, Francisco Lerma se desplaza a San Lorenzo del Escorial para negociar, con Gabriel de Olmeda, marqués de los Llanos (1704-1758), varios asuntos tocantes al Colegio, entre ellos la reedición del texto¹¹¹.

Los acuerdos de Francisco Lerma con el Vice-protector del Real Tribunal¹¹² supusieron fuertes cambios en la dinámica del Real Colegio, sin duda favorables a los intereses de los boticarios madrileños, pero excesivamente arriesgados desde un aspecto económico. El Protomedicato exigió al Real Colegio la construcción del laboratorio químico previsto en sus Estatutos fundacionales¹¹³; a cambio permitió la impresión de la nueva *Pharmacopoeia Matritensis...* y comprometió la promulgación de un Real Decreto por el que se impidiese la venta de medicamentos simples al por menor en todas las tiendas de la Corte, salvo en las boticas; la norma fue promulgada el 30 de junio de éste 1757¹¹⁴. En respuesta, el Real Colegio abordó, con premura y exceso de gastos, la construcción del laboratorio químico¹¹⁵.

El protagonismo adquirido por Francisco Lerma le llevó, aprovechando una obligada ausencia de su antagonista de la Corte, a privar a José Hortega de los

privilegios que a éste tenía concedido el Real Colegio desde marzo de 1740, y que asumió como propios¹¹⁶.

La tensa polémica habría de resolverse en una junta general extraordinaria, convocada en agosto de 1757, por decisión del propio José Suñol, quien atendía así a una solicitud formulada por José Hortega¹¹⁷; el cual -entre otras irregularidades- mantuvo que Francisco Lerma había renovado la junta directiva sin elección, realizado actuaciones económicas perjudiciales para la Corporación, usado de las arcas de ésta sin control y permitido una errónea preparación de la Triaca¹¹⁸. Como resultado de la reunión, el Real Colegio dispuso una serie de normas tendentes a contener, dentro de los límites estatutarios¹¹⁹, las capacidades del Director, pero José Hortega no logró el voto de censura esperado; en enero de 1758 reiterará sus protestas y, ante el silencio de la Corporación, optó por abandonarla¹²⁰.

Tras la junta general de agosto de 1757 nada volvió a ser como antaño; los gastos del Real Colegio se disparan: aumenta el coste del alquiler de los locales que éste ocupaba, la tasación de las obras del laboratorio químico ascienden a un valor inalcanzable para las arcas colegiales¹²¹, los sueldos del administrador¹²² y otros empleados contratados durante la dirección de Francisco Lerma¹²³ sobrepasan la capacidad económica del Colegio y las necesarias obras de reparación en el inmueble y su jardín botánico hundan la economía colegial.

La solución se buscó fuera del Real Colegio pero dentro del colectivo profesional; el acta de la junta general de 19 de junio de 1759 recoge la aceptación como colegiado de Bartolomé Fernández Ortiz, Boticario mayor de la Reina viuda, Isabel de Farnesio¹²⁴; quizás el asunto no mereciera mayor importancia, salvo porque este colegial, que ahora se recibe con todos los honores, había sido expresamente repudiado por el Real Colegio, en diciembre de 1744, “p^r varios motivos secretos”, de los que, entonces, se dio cuenta al protomédico José Cerví¹²⁵, quien ostentaba, además, el cargo de Médico de la Reina.

Los motivos para su recusación en 1744 se vislumbran dentro del intrigante entramado cortesano de los últimos años del reinado de Felipe V (1683-1746)¹²⁶; los de su aceptación en el verano de 1759 son más evidentes: en el otoño de este año Bartolomé Fernández Ortiz negocia una cesión de su capital con el Real Colegio, aceptando como bienes garantes todos los enseres de la Corporación, incluyendo la producción de Triaca, reservándose la venta y distribución del medicamento elaborado bajo privilegio¹²⁷; el monto económico es imprescindible para hacer frente a los pagos -ya judicialmente demandados- de la construcción del laboratorio químico¹²⁸. En enero de 1760, apenas unos meses después de aceptado como colegial, es elegido como director de un Real Colegio, del que ya es depositario oficial de sus enseres, producciones y documentación¹²⁹.

Consciente de la caótica situación a que ha llevado a la Corporación, Francisco Lerma presentará, en enero de 1760, su dimisión como colegial; el Real Colegio le concederá la consideración de ‘jubilado’¹³⁰. En sesión general celebrada el 1 de febrero de 1760, el Colegio de Boticarios acuerda devolver los poderes generales de la Corporación a Gregorio Ahedo y José Hortega:

“... que se hallan agraviados con razon del modo con que se executo este despoxo, lo mui util q^e hallaba el q^e a dhos señores se les devolviessen con todas las Preheminiencias, y facultades correspondientes, y la especial de poderlos substituir en otro alguno de sus individuos, lo que p^r pluralidad de votos quedo otorgado a favor de dhos señores en virtud del amor, celo y desinter^s con q^e han servido al R^l. Colegio...”¹³¹.

Es más una muestra de cortesía que un traspaso legal de poderes; la ‘propiedad’ del Real Colegio está en manos de Bartolomé Fernández Ortiz quien ni siquiera reúne a su junta en los locales del Colegio, sino que los convoca en su propia casa. El dolido honor de un, ya anciano, Gregorio Ahedo, le impidió aceptar esta ‘devolución’ de poderes; José Hortega sí los volvió a asumir¹³² y ‘convenció’ al Real Colegio para que, por escrito, se retractara de las declaraciones que la Corporación había efectuado, en torno a sus comentarios sobre la composición de la Triaca magna, en la junta publica de agosto de 1757, convocada por José Suñol¹³³.

José Hortega se reincorpora al Real Colegio con nuevos bríos; sus esfuerzos se dirigen a reconducir los trabajos de edición de la *Pharmacopoeia Matritensis*...¹³⁴ pero no pudo ver impresos los resultados de sus afanes; enfermo desde noviembre de 1760, habría de fallecer en el enero de 1761¹³⁵ y el polémico texto, apenas remozado frente a la versión anterior, no estuvo disponible hasta 1762¹³⁶. Obviamente, la edición del texto requirió de una inversión económica para la que el Real Colegio carecía de fondos por lo que hubo de acudir, una vez más, a un préstamo otorgado por Bartolomé Fernández Ortiz, al interés habitual del mercado, reservándose esta vez como garantía los trabajos de edición, distribución y venta del texto oficial¹³⁷.

La enfermedad de José Hortega hizo ‘aconsejable’ un traspaso de sus poderes como ‘apoderado’ del Real Colegio que, no podría entenderse otra posibilidad, pasaron a manos de Bartolomé Fernández Ortiz¹³⁸. Como era de esperar, durante el período en que el Boticario de la Reina Madre ocupó la dirección del Real Colegio, ni él ni sus diputados rindieron cuentas a la Corporación –no había de qué darlas, siendo el propio director el ‘propietario’ de los caudales-; tampoco se practicaron elecciones¹³⁹.

Bartolomé Fernández Ortiz actuó como factótum de la Corporación; suplió de su peculio las necesidades económicas del Real Colegio, nombró peritos para

que representaran los intereses de la Institución¹⁴⁰, e incluso forzó la formación de nuevos Estatutos¹⁴¹.

En el verano de 1761 Fernández Ortiz adquiere, en subasta judicial, los locales en que el propio Real Colegio desarrollaba su actividad y en las que tenía instalado el laboratorio químico y el jardín botánico; se convierte así en arrendador de las instalaciones colegiales, que alquila a la Corporación¹⁴², admitiendo “en hipoteca no solo de las expresadas casas luego, que sean del Colegio sino es también de todos los demás bienes utensilios, privilegios, y Generos que tiene, y que en adelante adquiriese...”¹⁴³.

Juan Herrera, fiscal del Real Colegio entre 1759 y 1761 expresaría la difícil situación por la que atravesaba la entidad en diciembre de éste 1761:

“Señores estoi tocado de un penetrante dolor, cansado de ver el Colegio cada dia mas lleno de empeños, que los que hasta aquí ha experimentado...”¹⁴⁴.

5. LA TERTULIA DE LA BOTICA DE MONTERA

José Horteiga acostumbró a celebrar tertulia, al menos desde los comienzos de la década de 1730, en ‘la pieza de librería’ sita en la vivienda que tenía sobre su botica, en la madrileña calle de la Montera. Asistían a ella un grupo de profesionales sanitarios, entre los que se encontraban José Corralón, médico de familia de la Reina y del duque de Solferino, Juan Andrés Bereterrechea, cirujano mayor del Ejército, Vicente Carreras, examinador del Real Tribunal del Protomedicato, Francisco García Rico y su hermano, José García Rico, ambos cirujanos asentados en Madrid y Alejandro Martínez de Argandoña, examinador del Real Tribunal del Protomedicato¹⁴⁵.

En el verano de 1733, un 12 de julio, aquella tertulia, dedicada a ‘castigar el ocio’ discutiendo sobre ‘lo que la casualidad ofrecía’, decide dotarse de un cierto orden interno y organizarse en ‘Tertulia Literaria Medico-Chymico-Phisica’¹⁴⁶; tras dejar correr los meses del estío, los tertulianos se reúnen en la tarde del 1 de septiembre de 1733 y acuerdan un primer reparto de funciones: José Corralón es elegido como presidente “a quien se le reconociese por cabeza”, José Horteiga asumirá las tareas de secretario, “para que con puntualidad escribiese los ácuerdos, y árchivase los papeles, y los tubiese prompts para quando fuesen menester”¹⁴⁷ y Alejandro Martínez de Argandoña aceptó las funciones de fiscal, responsable de regular el discurrir de las reuniones. El dos de septiembre definen sus funciones y comienzan la elaboración de los Estatutos que habrían de regirles¹⁴⁸.

No puede quedar duda del afán renovador con que los tertulianos emprenden su tarea; tampoco del campo profesional al que dirigen sus actuaciones: todo el ámbito sanitario, en igualdad profesional entre quienes recibían su formación en la Universidad con quienes la adquirirían mediante sistemas gremiales: médicos, cirujanos y farmacéuticos dotados de la misma legitimidad para ejercer como asesores en asuntos científicos¹⁴⁹.

Los Estatutos por los que se habrían de regir los tertulianos, unas ‘bien pensadas máximas’, fueron aprobados y firmados en su reunión de 5 de septiembre de éste 1733¹⁵⁰; se trata de un profuso reglamento en el que se establece, incluso, el formato en que habrían de construirse las disertaciones, en la que la opción neo-hipocrática es claramente resaltada¹⁵¹.

La ‘Tertulia Literaria Medico-Chymico-Phisica’ optó, en la primavera de 1734, por reformar su estructura; en mayo los tertulianos detienen su actividad¹⁵² y emplean los meses del verano en realizar los trámites para legalizar su situación ante el Consejo de Castilla. En la sesión del 12 de agosto de 1734 la ‘Tertulia Literaria’ se convierte, por decisión de sus fundadores, en ‘Academia’¹⁵³; sus nuevos Estatutos obtienen el refrendo regio en septiembre de 1734¹⁵⁴; nacía así oficialmente la ‘Academia Médica Matritense’.

El cambio de ‘Tertulia’ a ‘Academia’ no es baladí, supone el tránsito de una agrupación particular a una institución oficial, sometida al poder del Consejo de Castilla y, por ende, a los deseos del Monarca¹⁵⁵.

Los Estatutos de 1734 son, en esencia, similares a los de 1733, de los que resultan ser una versión ampliada¹⁵⁶; se mantiene en ellos el fin primordial, claramente imbuido de las ideas ilustradas, con el que la Tertulia fue fundada¹⁵⁷. No obstante los nuevos Estatutos presentan algunos cambios que conviene señalar: los académicos quedan ordenados en tres categorías: de número, de ejercicio y de honor¹⁵⁸; los de número se fijan en veinticuatro, de ellos ocho médicos, ocho cirujanos y otros ocho farmacéuticos¹⁵⁹; los académicos de ejercicio guardan igual distribución y número; los de honor ascienden a cuarenta y ocho¹⁶⁰. No es éste un dato anecdótico, la ‘Real Academia Médica Matritense’, es -en su origen- tan médica como farmacéutica o quirúrgica, y sus miembros se organizan, internamente, en tres secciones, cada una con su presidente y con sus particularidades temáticas.

A estos nuevos Estatutos de 1734, conformados al gusto de los tertulianos, el Consejo de Castilla añadió unas ‘limitaciones y aditamentos’, de cumplimiento obligado y que suponían el sometimiento de la Academia al Real Tribunal del Protomedicato¹⁶¹. En cualquier caso, la transformación de Tertulia a Academia supuso una evidente pérdida de independencia, una sujeción formal al Real Tribunal del Protomedicato y a la injerencia decidida de los médicos de la Real

Casa; a cambio, la institución recibía el plázet del Consejo de Castilla y obtenía la práctica seguridad del auxilio de la Corona¹⁶².

En cualquier caso, lo que aquí nos interesa destacar es la existencia de un grupo de boticarios, un tercio de la composición de la 'Real Academia Médica-Matritense', con una sección y estructura propia en el seno de la Corporación, reunidos para ocuparse de los asuntos científicos concernientes a su profesión y de la relación de ésta con los problemas sanitarios *sensu lato*.

A José Hortega se añadió, en noviembre de 1734, Andrés Famada; en marzo de 1736 Cristóbal Vélez y, en el enero de 1737, Francisco Lerma; por citar sólo a algunos de los boticarios cuyos nombres ya nos son conocidos; por supuesto hubo más, el poder de la Real Cámara se manifiesta, al igual que ocurriera en la sección de Medicina, con la presencia de Louis Riquer y, avanzados los años, con la de José Martínez Toledano, elegido académico en el enero de 1750, por 'voluntad' de José Suñol.

Los boticarios de la Academia Médica Matritense se ocupan, preferentemente, de los asuntos botánicos y químicos, pero también intervienen en las sesiones anatómicas o en cualesquiera otras desarrolladas en el seno de la Corporación.

Bajo la dirección de José Hortega la Real Academia Médica Matritense impartió, en el otoño de 1737, un ciclo sobre plantas medicinales¹⁶³ y, durante el año 1738, Hortega preparó para la Academia otra serie de conferencias bajo el tópico general de 'Memorias para la Historia de las Plantas de España'¹⁶⁴. Para entonces ya estaban aprobados los *Estatutos...* del Real Colegio de Boticarios, en cuya redacción el propio Hortega había tomado parte destacada, pero optó por desarrollar sus conferencias en el seno de la Academia y no en el Colegio. ¿Cómo interpretarlo?

Los *Estatutos...* del Real Colegio establecen, tanto entre sus finalidades como en su artículo XXIV, la creación de un jardín botánico y la impartición en él "de Lecciones, y Demonstraciones de Plantas, y Simples Exoticos..." ¿por qué se demoró hasta el verano de 1751 su puesta en práctica? Sin duda, por los intereses de los respectivos colectivos: los académicos de la Médica Matritense entendieron las 'Lecciones Botánicas' como parte de su propia proyección cultural; los miembros del Real Colegio las interpretan como elemento de la formación que han de recibir sus mancebos para el mejor desarrollo de su ejercicio profesional. La diferencia fundamental entre las tertulias de la Academia y las desarrolladas por el Real Colegio no se encuentra tanto en los temas abordados, como en el público al que van destinados; son colectivos distintos y, por ende, diferentes la metodología y el proceso de difusión de los contenidos.

La organización interna de la 'sección de Farmacia' de la Real Academia y la del Real Colegio presentan otra diferencia esencial: ambas admiten en su seno miembros honorarios; el acceso a esta categoría se produce, en ambos casos, tras haber servido a la Corporación en el desarrollo de sus actividades u ofertar la posibilidad de ser útiles para ello. El mayor número de colegiales honorarios se produce en torno al verano de 1745, cuando la Corporación se hallaba necesitada de información sobre la situación de las boticas conventuales en el resto del territorio nacional; en el caso de la Academia ocurre en el otoño de 1737, como consecuencia de la necesidad de cooperantes para el proyecto de redacción de la 'Historia Natural y Médica de España'. Un asunto estrictamente profesional el primero, racionalmente científico el segundo, lo que nos pone en evidencia la distinta naturaleza de ambas instituciones, aun cuando 'formalmente' los fines nos resulten tan próximos. Desde nuestro punto de vista es sólo el 'lenguaje' propio de la Ilustración –con lo que ello lleva aparejado de 'puesta en escena'- el que las hace explícitamente similares.

Y esta disparidad en las actuaciones solicitadas a los miembros honorarios explica su desigual valoración dentro de la Corporación: mientras los honorarios del Real Colegio sólo prestan informes, pero no pueden beneficiarse de las prerrogativas y privilegios de la Corporación, reservados a los boticarios madrileños; los honorarios de la Real Academia –en esta primera mitad del XVIII– pueden, incluso, llegar a dirigir la sección de Farmacia, al igual que un académico de número. Las primeras direcciones, las correspondientes a los años 1736 y 1737 fueron ostentadas por Louis Riqueur (c. 1655-1737), Boticario Mayor de Su Majestad, cuyas ausencias –generalizadas, pues no queda testimonio que asistiera a sesión alguna– fueron cubiertas por Andrés Famada (1736) o Cristóbal Vélez (1737); pero después ocuparon tal puesto un variado grupo de boticarios, tanto honorarios como numerarios, entre los primeros figuran José Salvador (1739, 1743, 1746, 1748), Juan Minuart (1742, 1749), Jaime Salvador (1738), fray Antonio Rodríguez (1741) o Francisco Lozosayn (1745) y entre los de número, José Horteiga (1744, 1747) y Cristóbal Vélez (1740), hasta que, en 1750 se impusiera, desde los salones de Palacio, la figura de José Martínez Toledano (1696-1783) Boticario Mayor de Fernando VI desde diciembre de 1749.

La función del director de cada una de las tres secciones con que contó la primitiva Real Academia Médica-Matritense no queda concretada en sus actas; pero de la documentación conservada se desprende que corría de su cargo la coordinación de los individuos de la misma profesión, en cuanto a los temas a tratar durante cada año, a la par que ostentaba la representación del grupo en los asuntos, de carácter general, presentados a la junta que ostenta la dirección de la Academia en cada momento.

6. COROLARIO

“Dimidium facti qui coepit habet: sapere aude” [Quien ha comenzado, sólo ha hecho la mitad: atrevete a saber] escribiría Horacio en la Epístola II de su *Epistularum liber primus...*; siglos después Immanuel Kant (1724-1804), rescataría la frase horaciana para ofrecernos, en 1784, una ‘Respuesta a la pregunta: ¿Qué es Ilustración?’ [Beantwortung der Frage: Was ist Aufklärung?] “Sapere aude! ¡Ten valor de servirte de tu propio entendimiento! He aquí la divisa de la ilustración”¹⁶⁵.

El ‘Sapere aude’ kantiano ha guiado, desde su formulación, la polémica en torno al significado de la propia Ilustración; nosotros hemos querido acercarnos al modo en que un reducido -pero significativo- grupo de boticarios entendieron su Siglo, con sus particulares ‘luces’, no exentas de las sombras que el individualismo, las relaciones personales y los intereses particulares provocan sobre un colectivo al que la historiografía ha tratado, en no pocas ocasiones, de manera hagiográfica.

7. NOTAS

1. *Libro de la Congregación y Colegio de el Señor San Lucas y Nuestra Señora de la purificación nuebamente instituido por los Boticarios de esta V^a de Madrid. Corte de el Rey Don Phelipe Nuestro Sr., Segundo de este Nombre, y confirmado por el Il^{mo}. Sr. Dn. Gaspar de quiroga. Cardenal en la S^{ta}. Iglesia de Roma. Arzobispo de Toledo. Ett^a en diez y seis dias de el mes de Noviembre de Mill y quinientos y ochenta y nueve años.* (ARANF, L-1). La documentación, sin orden cronológico estricto y fragmentaria, abarca sólo el período 1654-1675. Gaspar de Quiroga y Vela (1512-1594) ocupó el arzobispo de Toledo desde 1577 hasta su fallecimiento; en cuanto al término ‘nuebamente’ ha de interpretarse como lo hace el primer ‘Diccionario de autoridades’. “De poco tiempo á esta parte, o con novedad” (Real Academia Española (1734). *Diccionario de la lengua castellana, en que se explica el verdadero sentido de las voces... con las phrases o modos de hablar, los proverbios o refranes y otras cosas convenientes al uso de la lengua...* En Madrid: en la imprenta de Francisco del Hierro, 1726-1739. 6 vols. [cf. vol. 4, p. 689]).

2. “... segun las noticias y papeles que se hallaron sueltos en el año siguiente [1700] en los libros, se formara otra razon (...) en donde se mencionan cosas de lo que se ha ejecutado en parte del año pasado de 1699 y en este de 1700 (...) para volver a seguir el orden de la Congregacion, que se había suspendido desde este año [16]80, según una noticia que quedo retroescrita, no con buen orden, y volviendo a encuadernar el libro, se perdian las firmas de los congregantes, por lo cual se han quedado con algunos folios blancos que se han anotado en ellos algunas cosas que se han inquirido por noticias de otros folios perdidos y rotos que tenian los Libros del Contador y Secretario de la Congregacion...” (ARANF, L-1, fol. 43r). En 1705 se deja anotado que la documentación se encontraba dividida en cuatro partes y que, al reunir las, se mantuvieron estas quiebras y duplicaciones de noticias (ARANF, L-1, fol. 66r).

3. Al menos en los inicios del XVIII; los datos disponibles hacen variar su composición entre los 50 congregantes de 1707 y los 27 de 1705, pero con cifras más próximas a la cuarentena (46 en 1700, 44 en 1701, 31 en 1703, 41 en 1704, 27 en 1705, 42 en 1706, 50 en 1707, 37 en 178, 45 en 1711). Los datos proceden de las aportaciones por cuotas realizadas a la Hermandad (ARANF, L-1).

4. Miguel de Iztueta entregó, el 3-I-1700, 120 rs. como limosna de ingreso, frente a los 66 rs. reglamentados; Francisco Antonio Balboa, José González y Antonio Sánchez, incorporados en 9-II-1700, aportarán, por vía de ingreso, 120 rs., 78 rs. y 75 rs. respectivamente (ARANF, L-1); ese mismo año se encarga un arca donde guardar la documentación (ARANF, L-1, fol. 45r) y se imprimen unas Constituciones (ARANF, L-1, fol. 53r), que no han llegado hasta nosotros.

5. La Congregación dispuso su inmediata impresión, para lo que empleó 933 rs. de su aún escaso peculio (ARANF, L-1, fol. 55r).

6. El pago se elevaba a 7.500 ms., fueron entregados, por Francisco Bote, a José Gerónimo de Somoza, contador de la Real Hacienda; este contador certifica, el 16-III-1711, su entrega a José Despital, Tesorero general del derecho de la media anata de mercedes (ARANF, L-1, fol. 90r).

7. Entre 1654 y 1682 ocupó un espacio en el Convento de San Felipe el Real, ese año adquirió nicho y seis sepulturas en el Convento de la Merced (ARANF, leg. 1.8), en 1688 se traslada al Convento del Espíritu Santo.

8. La Congregación ofrecía doce misas por el alma de sus congregantes fallecidos, las cuales quedan fragmentariamente anotadas en sus libros de cuentas (ARANF, L-1).

9. No era ésta la única cofradía vinculada al Hospital General, conocemos otras a lo largo de este siglo XVIII: la Congregación de la Concordia de la Capilla del Obispo para asistir a los enfermos del Hospital General (fl. 1696); la Real Archicofradía y Congregación del Santísimo Sacramento, Nuestra Señora de la Misericordia y Ánimas de Purgatorio de los difuntos pobres del Hospital General, con advocación de la Visitación de Nuestra Señora a Santa Isabel (fl. 1721-1755) (cf. Mercedes Agulló Cobo (2007). Archicofradías, cofradías, congregaciones, esclavitudes y hermandades de Madrid (siglos XVII-XVIII). *Anales del Instituto de Estudios Madrileños*, 47, 715-726). Francisco Aguilar Piñal [(1971). Asociaciones piadosas madrileñas del siglo XVIII: descripción bibliográfica de sus Constituciones. *Anales del Instituto de Estudios Madrileños*, 7, 253-268], recoge las constituciones publicadas por la Hermandad de Nuestra Señora de la Caridad, con sede en el Hospital Real de la Pasión (ca. 1715), la de la Congregación de Nuestro Padre y Patriarca San Felipe Neri, de seglares, siervos de los pobres enfermos del Real Hospital (1745), la Real Congregación de indignos esclavos del Santísimo Cristo de la Obediencia y Nuestra Señora de las Tres Necesidades, sita en la Iglesia del Buen Suceso, del Real Hospital de la Corte (1749) y la de la Congregación del glorioso San Antonio de Padua erigida en la iglesia del Real Hospital General de esta Corte (1799).

10. Sus orígenes se remontan, al menos, a 1685, cuando José de Sobremonte solicitó, de Antonio de Monsalbe, a la sazón Protector de los Reales Hospitales de la Corte, fabricar, a sus expensas, una capilla en el camposanto del Hospital de la Pasión, dedicada a la Virgen de los Desamparados, la cual construyó y ornó, a tenor de su propio comentario (*Libro de las luntas dela Congregacion y Hermandad de Nuestra Señora delos Desamparados, sita en la Capilla del Campo santo del Hospital dela Passion desta Corte; desde el Año de 1685, en adelante....* [ARANF, L-2], junta general 7-X-1685, fols. 1r-3r). Estuvo activa, al menos, en el último trimestre de 1684, donde ya se recaudaron cuotas entre los hermanos (cf. *Libro de Quenta y Razon de la Congregaxion y Hermandad de N^{ra} Señora de los Desamparados. Sita en el Campo Santo del Hospital de la Passion de esta Corte, desde el Año de 1685 en Adelante* [1747]. [ARANF, L-2bis], fols. 1r-2v). La capilla fue ampliamente remozada durante el segundo semestre de 1689; en junio y julio de éste 1689 los congregantes realizaron ofrecimientos especiales para su reconstrucción (cf. ARANF, L-2bis, fols. 19r-29r).

11. Estos tres comisionados presentaron, el 8-IV-1685, ante Pedro Coronado, notario apostólico, el poder de la Congregación, formalizado por Juan López Temprano y Nicolás López de Arellano, procuradores de la Audiencia Arzobispal de Toledo, para que el Arzobispo de Toledo aprobase las Constituciones redactadas por la Corporación y se les diese licencia para usar de ellas. El secretario del Cardenal, Bernabé de Vinuesa, notificó, con fecha 30-IV-1685, la aprobación de las constituciones presentadas “con las notas puestas al marhen dellas rubricadas del dho S^{rio}”. Las Constituciones fueron impresas –se ocupó de ello José de Sobremonte– y se repartieron entre los congregantes “para que sepa lo que ha de hazer y observar y le sirva de patente para que en falliesiendo se le hagan los sufragios que en las dhas Constituciones esta acordado...” (ARANF, L-2, junta general de 7-X-1685, fols. 1r-3r). Lamentablemente no ha llegado hasta nosotros ningún ejemplar de estas Constituciones; la reconstrucción que presentamos de ellas se realiza sobre las alusiones realizadas en los Libros de Actas de la Congregación.

12. Así debía señalarlo la constitución 29^a, a la que reiteradamente se alude cada vez que es propuesto un nuevo congregante; “por concurrir en el susodho ser casado con casa y familia, quieto y las demas zircunstanziyas que se rrequerian...” (ARANF, L-2, junta general de 7-X-1685, fols. 1r-3r).

13. Sobre ello se insiste en la constitución 10^a, en la que se establece que cuando un congregante no pague las mesadas correspondientes se le dé de baja en los libros de la Congregación y deje de gozar de sus gracias, indulgencias, prerrogativas y socorros; la constitución 23^a insiste en la

necesidad de que los congregantes estén al corriente de pago para disfrutar de los privilegios de la Congregación; la constitución 27^a establece el carácter trimestral de los pagos y el plazo de su abono, antes de cumplido el mes siguiente al trimestre y la constitución 41^a fija que el nuevo congregante abonará al tesorero de la Hermandad 66 rs. en concepto de limosna de ingreso.

14. Ambas celebraciones fueron sufragadas mediante las aportaciones de los congregantes, suplidas, en su defecto, por el fondo de la Congregación.

15. La fiesta principal queda establecida en la constitución 2^a; el desayuno a las enfermas hospitalizadas en la constitución 5^a y sobre las misas celebradas en la capilla de la Congregación se extienden las constituciones 4^a y 42^a, ésta relativa al nombramiento del capellán.

16. El inventario realizado por Pedro Marzo, capellán de la Hermandad, en 1699, señala estas indulgencias: jubileo perpetuo para cada congregante en el día de su ingreso, en el de defunción, el tercer domingo de mayo y en la festividad de los Desamparados y otros cuatro para los días de Anunciación, Concepción, Natividad y Asunción de la Virgen (*Libro 2^o De las Juntas de la Congregacion y Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados sita en la Capilla del Campo santo del Hospital de la Passion de esta Corte desde el Año de 1699. en Adelante* [1791]. [ARANF, L-3], junta general de 8-XII-1699, fols. 1r-9r); los jubileos se encontraban, impresos y enmarcados, en la Capilla: “treinta y tres reales que tubieron de costa la impresion de dos jubileos que Su Santidad fue servido de conceder en dha Capilla y marcos que se hicieron para Ponerlos en ella...” (Cuenta que se toma a Diego Bartolomé Moreno. 8-XII-1686. L-2bis, fols. 3r-6v).

17. Hasta un máximo de 24 días de enfermedad y seis de convalecencia; del socorro a los congregantes, sus condiciones y cuantía, establecida en 10 rs. diarios, se debieron ocuparse las constituciones 21^a-25^a.

18. Como tal firma, el 20-I-1691, el testimonio del testamento que otorgara José de Matienzo, transcrito por Fidel Fita Colomé (1898). San Miguel de Escalada. Postrera época de su historia. *Boletín de la Real Academia de la Historia*, 32, 475-520 (cf. p. 495). No ocupó el cargo de secretario en 1688 ni en 1697, en el primer año fue electo como Asistente primero y, en el segundo, como Hermano Mayor.

19. Así firma, en 20-I-1691, una certificación relacionada con el enterramiento de José de Matienzo, transcrito por Fidel Fita Colomé (1898. *Op. cit. ut supra*, cf. p. 495). Ejerció como secretario suplente durante los años 1693-1695, en 1696 actuó como secretario, ese año Marcos López Coronado fue electo Hermano Mayor.

20. Hasta limitar, en 1705, el gasto que esta celebración suponía para la Corporación: “... por haverse reconocido en la dha Congreg^{on} que en la fiesta p^{ral} de n^{ra} señora se gastaron los referidos mil quatro zienttos y settenta y seis r^s y que siendo el gasto muy excesivo mas que en otros años y que en el Arca del tesoro de la dha congreg^{on}, no ay m^{rs} ningunos para poderlos suplir = Por cuyos motivos para los dhos S^{res}. Hermano mayor consiliario y demas ofiziales y congreg^{tes} de ella unanimes y conformes, Acordaron que desde oy dho dia en adelanteen la fiesta p^{ral} de n^{ra} s^{ra} de los desamparados que se a de zelebrar en la dha Capilla el t^{ter} Domingo del mes de mayo de cada año no excedan los gastos della de mil r^s de vellon y que estos solos, ha de hazer buenos la dha Congregazion y no otra cantidad alguna; y si no llegasen los gastos de la dha fiesta á los dhos mill r^s ha de ser en beneficio y utilidad de la dha Congreg^{on} y si importare mas cant^a que los referidos mill r^s de vellon, ha de ser por quenta y a costa, de los S^{res} Comisarios que fuesen nombrados p^a ello...” (ARANF, L-3, junta general de 8-XII-1705, fols. 58v-62v).

21. Milagrosa Romero Samper (1998). *Las cofradías en el Madrid del siglo XVIII*. Madrid, Universidad Complutense de Madrid (cf. p. 71).

22. “... y que no havia venido el Sr. Dⁿ Fran^{co} Alfaro hermano maior ni los Señores Antonio Millan y Joseph de Sobremonte Sacristanes, ni otros muchos de los Señores Congregantes para tomar resolucion de lo que va expresado, y que por no haver mas de diez no se podia determinar sobre ello, y que les parecia se devia çesar y no tomar resolucion y que se convocase a Junta Gen^l. para este efecto el dia diez y ocho deste mes de Diziembre que es el de Ntra S^a de la O, y que se convocase á Junta Gen^l. a la dha Congrg^{on}. para este dia...” (ARANF, L-3, junta general de 8-XII-1707, fols. 78r-78v).

23. Es la Guerra de Sucesión, sobre la que disponemos de abundante literatura, *cf.* Joaquim Albareda Salvadó (2010). *La Guerra de Sucesión de España (1700-1714)*. Barcelona: Crítica; Carmen Sanz Ayán (1997). *La Guerra de Sucesión Española*. Madrid: Akal, 1997; José Calvo (1988). *La Guerra de Sucesión*. Madrid: Anaya, entre otros.

24. De hecho carecemos de anotaciones entre esta junta del 8-XII-1707 y la posterior, celebrada el 10-III-1709, en que se hace cuenta sumaria de lo acaecido en este período de año y medio; una anotación del nuevo secretario, Manuel de Artola, presenta la justificación: "... que mediante la ausencia del Sr. Dⁿ. Marcos Lopez Coronado s^{rio} de la dha Congregⁿ. no me entregaron luego los Libros de ella; asta oy dia de la fha [10-III-1709] Respecto de lo qual no pude entegar en ellos a los S^{res} Joseph de Ontanilla, Juan Balentín, Juan Ruiz de la Camara, Fran^{co} Perez Presa, Alexandro de Valencia y Silbestre Prieto, los quales pongo aora..." (ARANF, L-3, fols. 80v-81r).

25. En la junta particular reunida el 12-IV-1711 se encomienda a los consiliarios organizar la fiesta de mayo por valor de 600 rs., procedente de los fondos de la Congregación, "Y que si alguna cosa gastasen mas los dhos consiliarios sea por su q^{ta} y no de la Congregⁿ. y que para la dha fiesta no haya ofrecim^{to} de los S^{res} Congregantes..." (ARANF, L-3, fols. 83v-84r).

26. "Este dia [2-IV-1714] Acordo la mayor parte de los S^{res} Congreg^{tes} de esta Congreg^{on} que mediante estar la dha Congreg^{on} tan exausta de caudales y faltar siete Congreg^{tes} p^a los treinta y tres que es estilo que haya: No se haga la fiesta principal de N^{ra} S^{ra} este año por no tener caudal alguno en la Thesoreria (...) Y que el dia que se havia de hazer dha fiesta se dijese Una Missa cantada como las que se dizen en las nueve festividades de N^{ra} S^{ra}...." (ARANF, L-3, junta general de 2-IV-1714, fols. 90r-91r).

27. "... significandole [al capellán, Miguel Melchor Fernández] como la Congreg^{on} estava sin medios y muy aniquilada; que bien lo podia conozer respecto de no hazer la fiesta principal de N^{ra} S^{ra}. Y que esta la dha Congreg^{on} exsimida de dezir la Missa todos los dias por el Consejo de la Governacion de Toledo a quien se le dio quenta como no podia mandarla dezir..." (ARANF, L-3, junta general de 9-IV-1714, fols. 91r-91v).

28. De acuerdo con los datos que aportan sus respectivos libros, hemos anotado a Francisco Alfaro, Lorenzo Alquizaleta, Juan Elías de Ariza, Juan de Armunia, Francisco Antonio Balboa, Jacinto Barroso Fernández, Diego Bartolomé Moreno, Lucas Casero, José María Hontanilla, Manuel Jiménez, Francisco López del Castillo, Luis Malo Morcilla, Francisco Ortiz Crespo, Francisco Pérez Preso, Diego Silvestre Prieto, Luis Rebollo, Santiago Rubio Aponte, Juan Ruiz de la Cámara, Alejandro de Valencia y Juan Valentín.

29. Por supuesto no eran éstas las únicas agrupaciones religiosas a las que se vincularon los boticarios establecidos en la Corte: Antonio del Año, congregante de la del evangelista San Lucas, lo era también de la Real Hermandad de la Encarnación; Juan Criado, miembro de la de San Lucas, era cofrade en la del Santísimo Cristo de la Iglesia de San Gines, en la que ejerció como tesorero; José González, que fue congregante de la de San Lucas, requirió los servicios de su Cofradía del Santísimo Sacramento para salir de la cárcel, a la que había sido condenado por impago; obviamente no son los únicos casos (*cf.* Basante Pol, R. (1980). Notas sobre algunos de los boticarios madrileños de los primeros años del siglo XVIII. *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia*, 31(123), 235-258..

30. Desde luego en lo que a bienes materiales se refiere: Silvestre Fernández del Villar, quien en el momento de la fusión ejercía como sacristán de la Cofradía de los Desamparados, ofrecerá un largo inventario de las pertenencias de la Hermandad (ARANF, L-3, fols.94r-96r); Francisco Bote, Hermano Mayor de la de San Lucas en 1722, entregará las pertenencias de la suya: un estandarte con las efigies de Nuestra Señora y San Lucas, cuatro blandones y un arca de cera (ARANF, L-3, fol. 96r).

31. ARANF, L-3, junta general de 30-VII-1723 (fols. 96v-97r).

32. El motivo de la exclusión de Cristóbal Vélez queda reflejado en el acta de la junta general reunida el 20-XI-1739: "para deliberar sobre un caso y accion Indecente que ejecuto Dⁿ. Cristoval Velez Congreg^{te}. Boticario en la Plazuela de la Red de Sⁿ. Luis con Dⁿ. Miguel Echeverria fiscal del R^l. Protomedicato y consiliario primero de dha. Congregⁿ. yendo como Consiliario repartiendo las rroscas, como es costumbre antigua a los Herm^s. Congreg^{tes}. y recoger la limosma para parte de los gastos de las Honrras que se celebran todos los años por nuestros Hermanos Congregantes

Difuntos al entregarle en su mano dho Consiliario las rrosas las rrecibio y Inmediatam^{te}. las tiro a la calle dho Velez en su misma Botica, y volviendo la espalda se apartaron, por cuio motibo y Accion tan Indecorosa pidio dho Consiliario satisfacion a dha Congreg^{on}.; y en vista de su memorial y declaracion de Antonio Mizⁿ, Criado de dha Congreg^{on}, Determino por pluralidad de Botos se le vorre el asiento que tiene en dha Congreg^{on}, para que no goze de emolumento alguno, y dho. Miguel de Echevarria se contentó y se dio por satisfecho en la dha Congreg^{on}...” (ARANF, L-3, junta general de 20-XI-1739, fols. 112v-113r).

33. Cristóbal Vélez, descontento con el dictamen de la Congregación, acudió al Vicario “pidiendo que se le volviese á rrecibir en dha Congreg^{on}. como estava antes y echo autos sobre esto se rrecurrio por rrecurso aparte de la Congreg^{on} al referido Sr. Vicario, y visto lo rreferido por Congreg^{on}, Acordo nombrar quatro sugetos garantes para componer dha dependencia dejando vien puesto a la dha Congreg^{on} y a Dⁿ. Miguel de Echeverria quien perdono su vejacion publicam^{te}...” (ARANF, L-3, junta general de 1-XII-1739, fol. 113v). Cristóbal Vélez fue readmitido en la junta general celebrada el 18-XII-1739: “... se le recivio por Congreg^{te}. Asentando en los Libros á Dⁿ. Christoval Velez por haver cumplido en lo que se le mando ejecutar por los dhos Quatro Diputados...” (ARANF, L-3, fol. 114r).

34. No obstante, en la propia junta particular hubo sus discrepancias, de forma que quedó pactado: “Pareció assi mismo á la Junta, q^e. en lugar de la Mussica, se podria llevar, seis niños de los expositos, y sus Maestros, para la Missa, y demas funcion, ajustandolo primero, como las honrras funerales en lo [que] quedaron convenidos...” (ARANF, L-3, fol. 126v). Los acuerdos fueron llevados a la junta general celebrada el 18-III-1751, “cuias proposiciones fueron admitidas, y aprobadas por toda la Junta general nemine discrepante. Tambien se aprobó por dicha Junta general el combenio ó ajuste q^e. el Her^o Maior y el Ss^{rio}. de n^{ra}. Congregacion [José de Zabaleta] hicieron con el Capellan Maior ó Protector de los niños expositos, y fue q^e. la Congregacion, les havia de dar por cada funeral treinta r^s. de vellon, y q^e devian asistir seis niños de buenas voces, sus Maestros, con vaxon, y vaxoncillo. Y q^e. en la fiesta grande de N^{ra}. S^{ra}. se les havia de dar ochenta reales de vellon, por mañana y tarde, acudiendo á la Missa, y á la fiesta para reservar, y los intermedios de los instrumentos, y organo, corrian por cuenta de los referidos Maestros, llebando sugetos aptos para sus ejercicios, y todo esto por los ochenta r^s. arriba mencionados, en los q^e. qedamos combenidos, aunq^e. sin obligacion de papel, ni escritura...”(ARANF, L-3, junta general de 18-III-1751, fol. 127r).

35. Cf. ARANF, L-3 (junta particular de 15-III-1751, fol. 126v).

36. El literal de la junta particular celebrada el 18-XII-1748 nos revela: “.. tambien se acordó en dicha Junta, q^e para en ádelante, se propusiessen para Consiliarios, un antiguo Herm^o con otro moderno; en esta Junta se admitieron por Herm^s de la referida congregacion (haviendo precedido los informes y demas requisitos; q^e previenen las Constituciones, y hallarse todos los pretendientes admitidos por colegiales del R^l. Collegio de esta Corte de Madrid)...” (ARANF, L-3, junta particular de 18-XII-1748, fols. 124r-124v).

37. Tal es el caso de Juan Rebollo, de quien se leyó un memorial en junta particular de 31-I-1754, y “se acordó concederle ciento, y cinq^{ta} rr^s. vⁿ por contemplar en grave, y estrecha necesidad...” (ARANF, L-3, fols. 132r-132v).

38. Los propios congregantes reconocen este carácter de cofradía religiosa vinculada a una actividad gremial: “Estando juntos los Herm^s. Congregantes, en la Capilla de N^{ra} S^{ra} de los Desamparados, sita en el campo s^{to} del Hospital R^l de la Passion de esta Corte (propia dicha Capilla de la Congregacion de los Profesores Boticarios)...” (ARANF, L-3, junta particular de 18-XI-1750, fols. 126r-126v). Incluso en las manifestaciones formales, tal la junta particular celebrada el 16-XI-1751, reunida en casa del director del Real Colegio “... quien haze las vezes del Herm^o Maior, por hallarse este ausente y tener acordado la Junta General, que en el caso de hallarse impedido el q^e es, y en adelante fuese Herm^o Maior ocupase su lugar el Director que fuese del Colegio, y en defecto de este ocupe el lugar el Decano del Colegio...” (ARANF, L-3, fol. 127v).

39. Hasta el extremo de que los gastos para la remodelación de la Capilla de la Hermandad, donde acostumbraba a reunirse el Real Colegio en sus juntas generales con anterioridad a disponer de los locales de la calle Barquillo, serán financiados con fondos allegados por la Congregación, la cual pedirá un préstamo al Real Colegio, que devolverá en las condiciones pactadas. En la junta de 18-XII-1754, que excepcionalmente se reúne “en la Casa de el Colegio, atendiendo al temporal, y

malas calles...”, se da cuenta de los caudales de la Congregación “por lo perteneciente á la obra y adorno de la Capilla (...) se advierte, que aunque en los acuerdos antecedentes, se trató de nombrar Diputados para solicitar y buscar el dinero, aunque fuese a interes, resolvió el Colegio de Boticarios prestar ocho mil rrs vñ a la Congreg^{on} y de el fondo de esta, sacar quanto tenia, y lo restante hasta su cumplim^{to}, se exforzaron los Congregantes de contribuir con limosnas, según las fuerzas, y el zelo de cada uno...” (ARANF, L-3, fols. 135v-136v). En junta particular reunida el 27-II-1761, el hermano mayor, Francisco de la Fuente, “hizo presente a los Hermanos una esquila que de orden del Sr. Director del R^l. Collegio de Botica^r. de esta Villa le avia sido remitida por Dⁿ Joseph Ruiz Sse^o del dho Coleg^o por la que se pedia se sirbiese pagar la N^{ra} Congregon al dho Colegio quatro mill r^s de vñ resto de ocho mill que havia franqueado el referido Colleg^o a la Congreg^{con} para la obra que se havia echo en la Capilla y oido por los Congregantes todos convinieron en que se entregasen...” (ARANF, L-3, fols. 154r-154v).

40. “Y teniendo presente los Señores congregantes la falta que ai de nuebas ordenanzas arregladas a nuebo modo de gobierno por la calamidad, necesidad y trascurso de los tiempos; dispuso a este fin nuebas ordenanzas las que leídas en Junta particular celebrada en 11 de Marzo de 1760, se resolvió que se consultasen con persona inteligente y á maior abundam^{to} con el Abogado de mejor nota; lo que se ejecutó, y vistas por los dhos se hallaron varios inconvenientes por razon de la oposizion de la Jurisdiccion Real con la Eclesiastica, y no era posible a la Congregⁿ superar estas dificultades, por lo que determinó cesar en este asunto asta mejor ocasión (...) y para precaberse en lo sucessibo la Congregazion de las dificultades que ocurran y resoluciones q^e deban practicarse para su gobierno, determina respecto a lo antezed^{te} se gobierne la Congregⁿ por los acuerdos que en adelante se hagan y que estos tengan la misma validazion que ordenanzas (interin que se probee lo combeniente en adelante) y para su inteligencia se acordó...” (ARANF, L-3, junta general de 18-XII-1761, fols. 156r-159v).

41. El texto de las Ordenanzas fue copiado en el *Libro 2^o De las Juntas de la Congregacion y Hermandad de Nuestra Señora de los Desamparados...*, como parte del acta correspondiente a la junta general de 18-XII-1761, en que fueron aprobadas (ARANF, L-3, fols. 156r-159v).

42. Cf. ARANF, L-3, junta general de 30-VII-1723 (fols. 96v-97r).

43. Bajo el acápite de “Proposiciones del Sr. Dⁿ. Fran^{co}. de Sierra, n^{ro}. Herm^o m^r.” se anota: “Que todos aian de estar unidos componiendo el Colegio de los Armazepticos [sic] de Madrid, y habiendo considerado ser preciso buscar alg^o. Arbitrios ó medios que sean proporcionados al lustre y honor de n^{ra}. facultad y conservacion perpetua de n^{ro}. Colegio, y para esto habiendo llamado á diferentes individuos á junta particular en donde se discurriese sobre lo referido y sobre que se moderase la limosna con que contribuien los Profesores de n^{ro}. Arte (...) se discurrio hazer un calculo de Costa que tendria la elaboracion de Cinquenta arrobas de Triaca Magna echa con las solemnidades que acostumbran hazer por otros Colegios Pharmazepticos de otros Reynos, y habiendo parecido á n^{ra}. Profesion, y utilidad al Colegio, y al mismo tiempo havra caudal del Colegio que con poca diferencia bastara para poner en execucion la referida elavorazion de Triaca...” (ARANF, L-3, fols. 101v-102v).

44. “Proposiciones del Sr. Dⁿ. Fran^{co}. de Sierra, n^{ro}. Herm^o m^r.” (ARANF, L-3, fols. 101v-102v).

45. “... y tambien se discurrio que no teniendo el Colegio caudal se mirase la ajuda de costa que se les dava a los Maiordomos ó Consiliarios que era mil y doscientos rrs por ahora se les diese ochocientos rrs para las dos festividades de n^{ra} s^{ra} y del glorioso evangelista sⁿ Lucas con la advertencia que la cera de las dos fiestas ha de quedar para el uso de n^{ra} capilla (...) Y tambien se discurrio para el aorro del Colegio por lo atrasado que se alla el que la Missa diaria que se dezia se digan solo cada semana tres missas por el Colegio, y las quatro restantes para el cumplimiento de la semana de la Limosna el Capellan de Dⁿ Joseph de Sobremonte ...” (“Proposiciones del Sr. Dⁿ. Fran^{co}. de Sierra, n^{ro}. Herm^o m^r.” ARANF, L-3, fols. 101v-102v).

46. “... tambien se acordó conformandose conforme las constituciones de n^{ro} Colegio, no se de socorro de aquí adelante a ninguno de los hermanos Colegiales sin acuerdo espezial que haia en adelante...” (“Acuerdo de 6 de Abril de 1726”. ARANF, L-3, fols. 101v-102v).

47. “... y para la elavorazion de la Triaca, para eleccion y compra de los simples, y para todo lo demas que se ofreziere se nombraron los Colegiales siguientes por Diputados: Liz^{do}. Dⁿ. Felix Palacios, Dⁿ. Ignacio Echevarria, Dⁿ. Fran^{co} Botte Díaz, Dⁿ. Juan Elias de Ariza, Dⁿ. Fran^{co} Alfaro, Dⁿ.

Joseph Ontanilla, Dⁿ. Joseph Manzano, Dⁿ. Fran^{co} Ortiz, Dⁿ. Antonio Sanchez de Mena, Dⁿ. Antonio Iznardo de Mora, Dⁿ. Joseph Muñoz, Dⁿ. Miguel Garcia Parra, Dⁿ. Joseph Malo y Lorenzo Alquizaete y lo firme como S^{crio} de dha Congregacion y Colegio... [Lorenzo de Alquizaete]" ("Acuerdo de 6 de Abril de 1726". ARANF, L-3, fols. 101v-102v).

48. Una copia del privilegio concedido por Felipe V al 'Colegio de Boticarios de la Villa de Madrid', firmado en Sevilla, a 15-III-1732, se conserva en ARANF, leg. 4.1. Ha sido reproducido, de manera facsimilar, en Zúñiga Sánchez-Cerrudo, T. [M.C. Francés Causapé, ed.] (2002). *Historia de la Real Academia de Farmacia. I. Las Congregaciones de boticarios* (pp. 81-87). Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia.

49. "... os movió á acordar el fabricarla con la mayor solemnidad, y exáctitud, haziendo traher acosta de mucho cuydado y dispendio los generos mas selectos de los parages donde ay Compañía de Levante; y recogidos todos, y puestos de manifesto, en la Oficina de las Descalzas reales por tres dias, reconocidos, y aprovados con asistencia del Doctor Don Pedro de Aquenza Prothomedico, la de el Fiscal, y otros Professores del Colegio, se executo dicho Medicamento con toda puntualidad, y observancia, haviendo quedado depositado en dicha Oficina, hasta que lo aprovase el Prothomedicato, y tasasse el precio á que se devia distribuir..." (Copia del privilegio concedido por Felipe V al 'Colegio de Boticarios de la Villa de Madrid' para elaborar la Triaca magna, firmado en Sevilla, a 15-III-1732, ARANF, leg. 4.1).

50. "... Privilegio, para que solo Vos, y vuestro Colegio pueda elaborar, y vender este Medicamento á los precios que tasare el Prothomedicato; y que si por algun Professor de fuera de Madrid se quisiere fabricar, haya de ser, con la misma formalidad que se han hecho por Vos, y vuestro Colegio, y con vuestra aprovacion, ó como la mi merced fuesse..." (Copia del privilegio concedido por Felipe V al 'Colegio de Boticarios de la Villa de Madrid' para elaborar la Triaca magna, firmado en Sevilla, a 15-III-1732, ARANF, leg. 4.1).

51. "... asi mismo se nombraron en dho dia para formar las Constituciones de la Hermandad de N^{ra} S^{ra} de los Desamparados, y las Ordenanzas y Constituciones del Colegio del Glorioso Evangelista Sⁿ. Lucas los colegiales siguientes. Dⁿ. Felix Palacios, Dⁿ Joseph Quessada, Dⁿ. Juan Moreno Botte, Dⁿ. Joseph Ortega, y a mi el infraescripto secretario [Lorenzo Alquizaete]..." (ARANF, L-3, Acuerdo de 10-I-1736, fol. 109r).

52. El Estatuto II limita su composición a los "Professores Pharmaceuticos, los quales estén examinados por el Real Protomedicato: que sean de buena vida, y costumbres, y assimismo capaces de desempeñar los assumptos, que el Colegio fiare á su cuidado"; pero el Estatuto XIX precisa: "El Colegio se compondrá de todos los Boticarios, que al tiempo de la aprobacion de estos Estatutos tuvieren Botica propia en Madrid, para que unidos todos, y congregados, coadyuven y adelanten el principal intento que se ha propuesto el Colegio en el Estatuto primero, que tiene por objeto el bien del Publico, y el adelantamiento de todos, y cada uno de los Professores Pharmaceuticos"; y aún más tajante se muestra el Estatuto XX: "Ningun Colegial podrá separarse del Colegio de Boticarios, sin licencia del Real Protomedicato". El Estatuto XXIII recuerda. "Ningun Boticario de esta Corte gozará de los Privilegios concedidos por su Magestad al Colegio, ni de los que en adelante les concediere, no siendo individuo suyo". (*Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid...* Madrid: Imprenta Real, 1737. ARANF, Leg.4,6 (reproducidos por Zúñiga Sánchez-Cerrudo, T. (2002). *Op. cit.* nota 48, pp. 94-116).

53. Estatuto VIII. "Los dos Diputados, ó Vicedirectores deberán correr con la compra, y la preparacion de todas las Drogas, que necessitase el Colegio para la elaboracion, y composicion de la Thriaca magna, que por Privilegio de su Magestad (...) está concedido privativamente al Colegio, su fecha en Sevilla á quince de Marzo de mil setecientos treinta y dos; y assimismo para otras qualesquier composiciones, assi Galenicas como Chemicas, que se resolvieren executar..." (*Estatutos... cit ut supra*, pp. 6-7).

54. "El Colegio de Professores Boticarios de esta Corte (...) Ha formado quarenta Estatutos, que tienen por objeto el bien Publico, la union de los Professores, y el cultivo, y adelantamiento de la Pharmacia, y sus partes; y respecto de intentar suplicar á su Mag. (...) la aprobacion de dichos Estatutos que exhibimos. Por tanto suplica á V.S. mande vér, y reconocer dichos Estatutos, y estando á la satisfacion del Tribunal, se le devuelvan para el efecto que lleva expressado, en que recibirá merced, & D. Joseph Ortega" (*Estatutos... cit ut supra*, pp. 20-21).

55. "... reconoció los Estatutos que se refieren, los que le parece son muy utiles al bien Publico, por las Reglas, y Maximas que establece para el cultivo, y adelantamiento de la Pharmacia, Chimica, Botanica, é Historia natural, cuyas Facultades es justo que se cultiven, y adelanten, á imitacion de las demás Naciones de la Europa (...) por lo que es digno el Colegio, que V.S. apruebe, por lo que á si toca, dichos Estatutos, interponiendo su Autoridad, para que se pongan en practica con la maior brevedad..." (*Estatutos... cit ut supra*, pp. 21-22).

56. Él mismo forma parte de comisión encargada, por acuerdo de 10-I-1736, de la redacción de unas nuevas constituciones: "Se nombraron en dho dia para formar las constituciones de la Hermandad de N^{ra}. S^{ra}. de los Desamparados y las Ordenanzas y Constituciones del Colegio del Glorioso Evangelista Sⁿ. Lucas los Colegiales siguientes: Dⁿ. Felix Palacios, Dⁿ. Joseph Quessada, Dⁿ. Juan Moreno Bote, Dⁿ. Joseph Horteiga, y a mi el infraescrito Secretario [Lorenzo Alquizaleta]" (ARANF, L-3, fol. 109r).

57. El literal del acta es como sigue: "En la Villa de Madrid á veintte y quatro dias del Mes de Septiembre de mill settezientos y treintta y siete el Sr. Dr. Dⁿ. Balthasar de la Torre y Ocon, Medico de Camara de S.M., Prothomedico de Castilla, y Presidente Subdelegado del R^l. Prothomedicato, con mi asisttencia, se halló en la Capilla de N. S^{ra}. de los Desamparados (propia del Colegio de Botticarios desta dha Villa), sita en el Campo S^{to}. deel R^l. Hosp^l. de la Passion, siendo (por papeles de avisso de su s^{ria}. deel dia antecedente) se hallaban Juntos la maior parte de los individuos de dho Colegio, á quienes hizo presentte la dignacion de su Mag^d. y de su R^l. y Supremo Consejo de Castilla, en la aprobazⁿ de los quarenta estatutos que avian firmado para los efectos expressados en ellos: como tambien la que dispensó el R^l. Tribunal del Protom^{to}., y que para continuarlo (en adelante) proporcionandose á ello el Colegio, desseaba toda buena Armonia, y uniformidad, no solo en la observaciozⁿ. de los estatutos, sino tambien en el comercio civil, economico, y christiano; Y que para que assi se estableciesse, y sirviesse de norma en lo siguiente, (supuesta la voluntad del Colegio), nombraria los sugetos que debian ocupar los empleos determinados en dhos estatutos, y por haver combenido todos los Colegiales presenttes, hizo su ss^{ria}. la siguiente eleccion, Para Director. Al Sr. Dⁿ. Joseph Muñoz Valdivieso. Para Diputado 1^o. Al Sr. Dⁿ. Sebastian Martinez. Para Diputado 2^o. Al Sr. Dⁿ. Gregorio Ahedo. Para Secretario. Al Sr. Dⁿ. Juan Moreno Botte. Para Fiscal. Al Sr. Dⁿ. Miguel de la Parra. Para Thesorero. Al Sr. Dⁿ. Fran^{co}. Ortiz Crespo. Para Contad^r. Al Sr. Dⁿ. Lorenzo Alquizaleta. La qual fue admitida, y aprobada con general consetim^{to} de todos y en su virtud los nombrados y elegidos ocuparon los respectivos assientos, y mandó su ss^{ria} se pusiesse este auto en el libro de Acuerdos de dho Colegio; en cuyo cumplimiento, y para q^e siempre conste lo executo y firmo. Joseph de Quesada [firmado]". *Juntas Generales deste el Año 1737 fundacion de Colegio hasta el año 1767*. (ARANF, L-7, fols. 1r-1v).

58. Recuérdese, a modo de ejemplo, el problema creado por la expulsión de Cristóbal Vélez, del que nos hemos ocupado líneas arriba (*cf.* ARANF, L-3, fols. 112v-114r).

59. No podía ser de otra forma, y así lo explicita el Estatuto XXXVIII: "El Colegio estará sujeto en lo que toca á la profession Pharmaceutica al Real Protomedicato, con la particularidad que el mismo Tribunal, ó en su nombre el primer Medico, que es, ó fuere de su Magestad, pueda mandar juntarle, y presidirle, como Protector suyo, siempre, y quando lo dispusiere, y á quien el Colegio deberá dar quenta de todo lo que ocurriere digno de su noticia, cuya decision se observará puntualmente..." (*Estatutos... cit ut supra*, p. 18).

60. Es significativo el contenido del escrito con el que Juan Moreno Bote, secretario de la Corporación, acompaña a la copia impresa de los *Estatutos...* remitida a José Cervi, Presidente del Real Tribunal del Protomedicato: "... cuya notizia, passan gustosos á V.S^a. esperanzados en que, por su Proteccⁿ. han de lograr las maiores ventajas, á emulazion de las naziones estrangeras, cediendo todo en beneficio del Publico, en quien, como en el Colegio, vivira siempre la memoria de deverse á la Heroicidad de V.S^a. el auge, en que se contempla la facultad Medica, y el Arte Pharmaceutica..." (Traslado de carta del secretario del Real Colegio de Profesores Farmacéuticos [Juan Moreno Bote] a José Cervi [Madrid, 1737]. ARANF, leg. 3.11.2); en términos similares se dirigió a José Suñol, Médico de Cámara. Ambos contestaron dando su aprobación y apoyo a la nueva Corporación: "No he podido Yo aver recibido noticia de mayor gusto, y complacencia, que la que Vmd. en nombre del Colegio de Boticarios se ha servido participarme (...) de lo que me he alegrado infinito, pues no ay duda, de que esto servira de mucho adelantamiento al arte pharmaceutica, y de singular lustre á la Nacion Española...." (Carta de José Cervi a Juan Moreno Bote. San Ildefonso, 4-X-1737. ARANF, leg. 3.11.2).

61. “La union de algunos pocos profesores de las facultades Medica Chirurxica, y Pharmaceutica motivó el feliz atrevim^{to}. de emprender la fundazⁿ. de una Academia Medica, á imitazⁿ de las que ai en otras Cortes, que tuviese p^r fin primario el adelantam^{to}. y cultivo de aquellas facultades, y assimismo el aprovechamiento de sus individuos. El amor á la nacion en todos, y el fomento de muchos á promover la utilidad del Publico, acaloró los animos del Magistrado para que se lograrse su establecim^{to}. con las seguridades, que verá V. en sus estatutos. La facultad Pharmaceutica, como p^{ra}l parte de la Academia, contribuirá poderosam^{te}. al total desempeño del fin. Con este cuidado instituyo la Academia Plazas de Chemicos, y de Botánicos, que tendra á especial dicha las ocupen los individuos de tan ilustre, y docto congreso; pues sin duda, en poco fiaria la Medicina sus progresos, si la faltasen los ausilios de la Quimica, y la Botanica, finalmente p^r esto, y por ser uno de los cuidados de la Academia procurar la comunicazⁿ. y comercio literario con los sabios y eruditos, desde ahora la solicita con V. asegurando por su parte la maior sinceridad para una perpetua correspondencia, y deseando en todo tiempo sus mas agradables mandatos, para venerarlos con el mas profundo respeto...” Carta de José Horteiga al ‘Colegio Pharmaceutico’ de Madrid. Madrid, 5-X-1734 (ARANF, leg. 3.1.1). El escrito tuvo contestación, firmada en Madrid, a 9-X-1734, por José Quesada y Lorenzo de Alquiñazete, quienes a la sazón ocupaban los cargos de Hermano Mayor y Secretario de la Congregación de Nuestra Señora de los Desamparados y del glorioso evangelista San Lucas: “... al Colegio Pharmaceutico de esta villa le leyó su Secretario el cortesano papel de V. (...) celebrando los azertados Institutos de su fundacion, los halla tan conformes con el fin que el Colegio tubo presente al tiempo de su fundacion, que se consideran en la precision de mantener entre uno y otro cuerpo la mas senzilla é ingenua correspond^a. (...) aplaudiendo tan noble deseo, y deseando el feliz logro de su execucion, para que se interesen en su utilidad la Medicina, el honor de la Nacion, y el beneficio publico...” (ARANF, leg. 3.1.1).

62 “Cuentas dadas p^r. Joseph Ignacio Muñoz de la th^a que estuvo a su cargo. Año [17]35” (ARANF, leg. 3.10.1); los costes de elaboración se elevaron a 9.095 rs., las ganancias a 9.455 rs. 32 m^s., la diferencia supuso un beneficio para el Colegio de 360 rs. 32 m^s.; éstas cifras figuran “Aprobadas p^r. el Real Colegio y pasada en quenta”.

63. *Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid...* Madrid: Imprenta Real, 1737 (ARANF, leg. 4.6). El párrafo transcrito corresponde al Estatuto I (cf. p. 4).

64. “El fin primario ó idea general de la Academia sera manifestar las racionales y provechosas maximas de la Medicina y Cirugia y la mejor practica de sus operaciones por el camino de la obserbacion y experienzia, proponer las utilidades de la Phisica Mecanica, adelantar los descubrimientos de la Anatomia, distinguir sin confusion los experimentos chemicos y finalmente aberiguar quanto pueda ser util y combeniente de la variedad admirable de la Historia natural, en cuia consequencia se pondra con claridad lo vedadero como seguro, lo probechoso como util, lo berosimil cono opinable, y lo experimental como demostrable” (cf. Estatuto 50. “Estatutos de la Academia Médica Matritense aprobados por el R^l. y Supremo Consejo de Castilla”. Copia manuscrita, firmada por José Horteiga, en Madrid, el 1-X-1734. ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

65. Estatuto XXXII. “Si á los Actos literarios concurrieren Medicos, cirujanos, Boticarios, ú otros Sugetos de Distinticion...” (*Estatutos... cit ut supra*, p. 16).

66. Estatuto XXXVII (ARANF, leg. 4.6). El estatuto 48 de la Real Academia Médica Matritense también establece el que “La Academia procurara tener comunicazion y comercio literario, no solo con los eruditos de España, sino tambien con los extrangeros á fin de lograr por este medio los mejores lazos para su aprovecham^{to}.” (*Estatutos de la Academia Médica Matritense aprobados por el R^l. y Supremo Consejo de Castilla*. Copia manuscrita, firmada por José Horteiga, en Madrid, el 1-X-1734. ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

67. Estatuto XXXIV. “El Colegio tendrá especialissimo cuidado de mirar por las viudas, é hijos menores de sus Colegiales difuntos, procurando en quanto sea possible su alivio, para lo qual señalará el Director el Colegial que tuviere por mas conveniente”. Estatuto XXXV. “Si por la calamidad de los tiempos, ú otro motivo decente, llegase algun Colegial á tal estado, que se vea en la Carcel, ú en otro infortunio, tendrá el Colegio obligacion de atenderle, y mirar por su Botica en todo lo que fuere possible” (*Estatutos... cit ut supra*, pp. 16, 17).

68. Estatuto XXXVI. “Ningun Colegial podrá recibir en su Botica Mancebo que no sea hijo de buenos padres, y assimismo que no sepa la lengua latina; como ni tampoco admitir al que saliere de otra

Botica de esta Corte, sin que le presente justificacion por escrito del modo con que ha procedido, ó motivos por que le han despedido, ó se ha despedido” (*Estatutos... cit ut supra*, p. 17).

69. Escrito de Juan Moreno Bote. Madrid, 22-XII-1742 (ARANF, leg. 4.13.14).

70. Del carácter centralizador con el que fue redactado el texto da cuenta el decreto regio, firmado por Felipe V a instancias de su Real Protomedicato y del Consejo de Castilla, inserto tras el extenso y laudatorio texto de la dedicatoria a José Cervi: “... para que por él se hiciesen, y executassen por todos los Boticarios las Medicinas, que debian tener en sus Boticas, assi Galenicas, como Chymicas (...) havia mandado el Proto Medicato su parte, que todos los Boticarios dependientes de su jurisdiccion en estos nuestros Reynos, le tuviessen precisamente, con la calidad de que su falta fuesse Capitulo de Residencia en las Visitas que diessen; y que á todos los que en adelante se examinassen de Boticarios, se entregase con el Titulo de su aprobacion la referida Pharmacopea, pagando su importe según la tassa...”. (“Decreto del Tribunal del Real Proto-Medicato, auxiliado por el Real y Supremo Consejo de Castilla, para que todos los Professores Boticarios se arreglen en la composicion de los Medicamentos, por lo dispuesto en esta Pharmacopea Matritense &^a (...) Dado en Madrid á seis de febrero de mil setecientos y treinta y nueve años” En: *Pharmacopoeia Matritensis...*, pp. [26-32]. Matriti: typographia regia Michaelis Rodriguez, 1739).

71. Los inicios de la polémica se encuentran en la junta particular de 28-IV-1745, en la que se da noticia de la apertura de una botica en el madrileño Convento de Santo Tomás; la reacción de los miembros de la junta es unánime: “Demanda ante Juez competente, pidiendo que ninguna Comunidad Religiosa pudiese tener Botica Publica, ni vender Medicina en publico, ni en secreto según lo decretado p^r Bulas Pontificales (...) acordaron q^e los S^{res}. Apoderados del Colegio Dⁿ. Juan Bote, y Joseph Horteiga dirijan enteram^{te} esta Dependencia hasta su total Conclusion favorable ó adversa, recurriendo á S.M. ó á sus Tribunales, ó al Sumo Pontfice, ó finalm^{te} á donde juzguen p^r mas conveniente pidiendo que no solo se cierren las Boticas de las Comunidades, Congregaciones, y Lugares Píos de Madrid, sino tambien de toda España, y demas Dominios de S.M. y para q^e en esto obren con toda livertad acordó la Junta darles todas sus facultades, y las del todo el Colegio sin limitacion alguna, y q^e para ello se les libre todo el caudal q^e pidieren á fin de q^e se practique quanto se pueda para lograr este intento tan favorable al Colegio, y á la facultad...” (ARANF, L-7, fols. 49r-49v). Del análisis de estos pleitos nos ocupamos en González Bueno, A. (1993). Las farmacias de religiosos en la reforma sanitaria de la España ilustrada. *Butlletí de la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana*, 2(2), 46-54.

72. En el verano de éste 1747, José Suñol, presidente del Real Tribunal del Protomedicato, escribía a José Horteiga: “... Puede Vm. asegurar a ese R^l. Colegio, que en quanto estubiere de mi parte protegeré su justa pretension, y ya sabe VM. que siempre he sido opuesto a las boticas de los Conventos, lo malo es que tienen muchos Protectores...”. Carta de José Suñol a José Horteiga. Aranjuez, 12-VI-1747 (ARANF, leg. 7.25.1). La decisión regia se haría esperar hasta el 28-II-1761, entonces Carlos III dictaminó: “Que subsistan todas las Boticas, que tienen abiertas para el Público las Boticas Religiosas y Lugares Píos; con tal de que la encabecen en personas seglares, idoneas y aprobadas, y se sujeten a la Visita, como las de los seculares, prohibiendo su Magestad, que por ninguna Comunidad se pueda abrir otra nueva sin expresa licencia suya...” *Novísima Recopilación de las Leyes de España. Mandado formar por el señor Don Carlos IV*. Madrid: [s.n.], 1805-1807 (cf. tomo VI, libro VII, pp. 107-108). Aunque dictado el 28 de febrero, el Colegio de Boticarios de Madrid tuvo conocimiento de la decisión regia con anterioridad; el 11-II-1761 se reúne junta particular “para comunicar a todos los S^{res}. del Colegio lo resuelto por los señores del Consejo de S.M. (...) en el Pleito con los boticarios regulares...” (ARANF, L-7, fol. 232r); y en junta general del día siguiente se acuerda: “... que el Señor Director subvenga a cumplir con los Caudales necesarios para su conclusión y que gratifique y pague según parecer de los Peritos que para ello le de el Colegio su entero y cumplido poder...” (Junta general de 12-II-1761. ARANF, L-7, fol. 232v).

73. Este memorial se corresponde con el impreso conservado en ARANF, leg.4.3; José Antonio Pérez Romero (1974). El Colegio de Boticarios de Madrid y las boticas de los religiosos. *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia*, 25(99), 139-146) estudió un ejemplar de este mismo impreso, conservado en la Cátedra de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica de la Universidad de Granada; basándose en las notas marginales fija su redacción entre 1743 y 1753.

74. A partir de este memorial, y como consecuencia de la continua preocupación de la cúpula de los colegiales madrileños por el problema de las boticas religiosas, se estrechan los lazos de comunicación con otros Colegios profesionales, particularmente con el de Barcelona, que tiene planteados pleitos similares. Un total de doce cartas, dirigidas a José Hortega por Raimundo Ribas, desde Barcelona, todas durante los años 1746 y 1747 (ARANF, leg. 7.4) mantienen directamente informado al Colegio madrileño de la situación de un pleito similar entablado entre los boticarios barceloneses y el Convento de Santa Catalina, información tan precisa y detallada que José Hortega llegó a conocer las decisiones Rotaes antes, incluso, que los propios boticarios pleiteantes. ¿Influiría esta magnífica conexión con José Hortega para que Raimundo de Ribas fuera electo académico honorario de la Real Academia Médico-Matitense en la sesión de 2-III-1747?

75. Es significativo el reconocimiento que realiza Raimundo Ribas: “Estimare á Vm. me insinue quanto se ofresca para Inteligencia en el Curso de la prevencion [que] sigue su R^l. Colegio en nombre propio y de los demas de nuestra España...” (Carta de Raimundo Ribas a José Hortega. Barcelona, 20-V-1747. ARANF, leg. 7.4.12).

76. Cf. junta general de 1-VI-1748 (ARANF, L-7, fols. 61v-62v); en ese día se incorporan doce nuevos colegiales: Manuel de Torres, boticario en la calle Ancha de San Bernardo; Martín de Arévalo, boticario de la calle Magdalena; Cristóbal Pina, boticario de la Plazuela del Ángel; Antonio Ximénez, boticario de San Antonio de los Portugueses; Nicolás Regidor, boticario en la plazuela de San Ildefonso; Felipe Utrilla, boticario de la calle de Santiago; Manuel Girón, boticario de la calle del León; Pedro Sebastián Malo, boticario de la calle de León; Gregorio del Arco, boticario en la calle Provincia; Antonio Méndez, boticario de la calle del Príncipe; Matías Avanzo, boticario en la calle de Hortaleza y José Fernández de la Vega, boticario en la Fuente de Relatores.

77. Éstos eran propiedad de fray Manuel Pérez de la Villa, mercedario, residente en el Convento de la Real y Militar Orden de Nuestra Señora de la Merced Redención de Cautivos, la sede general de la Orden en estos años; se ocupaba de su cobro el Procurador general del Convento, Andrés Ramos. La cantidad semestral del alquiler ascendía 450 r^s. Los datos disponibles parecen asegurar que los locales fueron alquilados el 20-V-1738 (ARANF, leg. 4.8.2; 4.12).

78. “Por privilegio que tiene de S.M. (...) el Colegio de Boticarios de esta Corte, está preparando publicamente los simples para consingir [*sic*] una porcion considerable de Theriaca Magna de Andromaco, los que fueron aprobados por el Real Protho-Medicato y estuvieron expuestos al público tres días: Y queda asimismo aplicado en el cultivo, y adelantamiento de la Pharmacia, como lo previenen sus Estatutos, en beneficio del público...” *Gaceta de Madrid*, 19-VIII-1738. En términos similares, aún en el otoño de 1747: “Se halla en la casa del Colegio, a la entrada de la calle de San Pedro, frente del Hospital de la Pasión...” *Gaceta de Madrid*, 19-IX-1747.

79. Así lo recoge la *Gaceta de Madrid* correspondiente al 13 de mayo de 1749: “El Real Colegio de San Lucas de Profesores Boticarios de esta Corte tiene expuestos al público en su casa jardín de la calle Barquillo todos los géneros medicinales de la Triaca Magna. El Tribunal del Real Proto Medicato lo aprueba. El público queda satisfecho...”.

80. El director [José Hortega] informa “... que con el motivo de los varios Acuerdos, por los quales esta dispuesto, que se busque casa mas comoda para celebrar las funciones del Colegio, respecto de la que actualmente tenia en la calle de Sⁿ Pedro era demasiado estrecha, y assi mismo teniendo presente el deseo que tenian los S^{res}. Colegiales de que se pusiese en execucion el Jardin Botanico y el Laboratorio Chimico, que están prebenidos p^r los estatutos desde el tiempo de la fundacion del colegio habia hallado casa capaz para la consecucion de ambos intereses en la calle R^l. del Barquillo, con todas las Piezas necesarias para la celebracion de las Juntas, y assi mismo con terreno capaz para la formacion del Jardin Botanico, y del Laboratorio chimico, habiendose interesado el Ex^{cmo}. S^r. Marques de la Ensenada del Consejo de Estado, Ministro de la Guerra, Yndias, Marina, y Hacienda, para el logro de la referida casa, cuyos alquileres eran de mil R^s. de vⁿ en cada un año...” La resolución se aprueba “con todo, y en todo, dando las gracias al S^r. Director por el zelo, y quidado con que atendía á los aumentos del Colegio, y al adelantamiento de la Profesion Pharmaceutica...” (Junta particular de 11-VI-1748. ARANF, L-7, fols. 63r-63v). Las nuevas instalaciones estuvieron disponibles desde comienzos de julio de éste 1748 (cf. Junta particular de 1-VII-1748. ARANF, L-7, fols. 63v-64r).

81. “Deseando el Real Colegio el poner en execucion, lo que manda el Estatuto primero, y veinte quatro, por lo que mira a el curso de Lecciones y Demostraciones de Plantas que dice se hayan de

hacer todos los a^s. para cuyo fin se ha establecido el Jardín tres a^s ha, á costa de los caudales del Colegio y por la buena diligencia de sus individuos, con el destino, de q^e el publico consiga quanto antes el beneficio tan deseado de esta grande obra, que asta ahora no hay otra igual en España por esta linea: el S^r. Director con el unanime consentim^{to} de todos los señores Colegiados tubieron a bien el nombrar al S^r. Dⁿ Christoval Velez secretario actual del Colegio para q^e hiciese las Lecciones y Demostraciones de Plantas según el methodo de Tournefort, todos los Domingos del a^o mientras el tiempo lo permita a la ora mas comoda, para que puedan asistir a ellas, los Mancebos de Botica, y los Colegiales que pudiesen (...) dando principio a estas Lecciones desde el dia quatro de este mes que es el Domingo inmediato..." (Junta general de 1-VII-1751. ARANF, L-7, fols. 91r-92v). Del funcionamiento inicial de este Jardín Botánicos nos ocupamos en González Bueno, A. & Muñoz Calvo, S. (1986. El Jardín del Colegio de Farmacéuticos de Madrid a lo largo del siglo XVIII. En: M.P. Ferrero (ed.). *Actas del Simposium 250 aniversario del nacimiento de José Celestino Mutis*, pp. 253-259. Cádiz: Diputación Provincial de Cádiz).

82. En el acta de la junta particular celebrada el 17-II-1750 se anota la propuesta de Cristóbal Vélez para que "se diese cumplimiento al estatuto 1^o el que expresa, que ademas de la Formacion de un Jardin Botanico y un Operatorio Chymico, se hagan todos los años un Curso de operaciones, chymicas, y otro de Demostraciones de plantas y Drogas exoticas, y para cumplir en parte, se resolvió por la Junta, se diese q^{ta}. al S^r. Director, para, que este nombre seis Colegiales, para, que estos desempeñen los Diez Meses que restan de este año, siendo de obligacion de estos traer 10 actos literarios, arreglandose á no tratar, por ahora de otros generos de simples, que los, que componen la Pharmacopea Matritense en Materia Medica, y que en la eleccion de estos, sea peculiar, de el Colegial, á quien se le encargare el assumpto, y si de el S^r. Director ademas de la nominacion por su serie de sugetos, el de el dia, en que se ha de convocar la Junta particular, para que antes, que pase a la General el assumpto pase por esta su aprovacion, y visto, señale dia para convocarla..." (ARANF, L-7, fols. 79v-80v).

83. "El S^r. Fiscal Dⁿ Joseph Hortega, cumpliendo con lo prevenido en el Acuerdo antecedente, presentó una Disertacion cuyo titulo es Disertacion Physico Botanica sobre la verdadera Pulmonaria officinal, y habiendola leydo como previene el Acuerdo 17 de febrero de 1750 la Junta no solo la aprobo, si no es q^e se mostro muy satisfecha de todo el contesto de ella, y juntamente le dio las gracias, por el particular desempeño con que esta escrita: y no ofreciendose otra cosa, se determino el que se leyese en junta general..." (Junta particular de 28-VI-1751. ARANF, L-7, fols. 90r-91v). La disertación fue leída en la junta general de 1-VII-1751 (ARANF, L-7, fols. 91r-92v).

84. "... y algunas reflexiones muy utiles, sobre la equibocacion in adbertida de algunas especies de Drogas, que estan en uso sin la critica y examen que les corresponde. Una de ellas es aquella simiente que la gente Popular nos pide con el nombre de Cominos rusticos, y que n^{ros} Arbolarios ignorantes nos traen con variedad á medida de su antojo..." (Junta general de 1-VII-1751. ARANF, L-7, fols. 91r-92v).

85. Cristóbal Vélez y Rengifo. *De la naturaleza y origen de la sal ammoniaco* [Manuscrito]. [Madrid, 7-VIII-1751]. [11] h., [1] en bl. (RANF, signatura: B-18-39).

86. Gregorio Ahedo. *Disertación botánica sobre las plantas llamadas escrophularias leyda en Junta General el martes 26 de Octubre de 1751* [Manuscrito] [Madrid, 26-X-1751]. [7] h. (RANF, signatura: B-18-41).

87. José Manuel Hernández [sic por Fernández] de Hontanillas. *Disertación de la historia, naturaleza y virtudes de el medicamento llamado, aunque impropriamente, sperma de ballena* [Manuscrito]. [Madrid, 20-I-1752]. [5] h., [1] en bl. (RANF, signatura: B-17-70).

88. José de Cubas. *Disertación histórica de las más peculiares propiedades y virtudes del azeite petróleo y del bitumen judaico* [Manuscrito]. [Madrid, 17-II-1752]. [14] h. (RANF, signatura: B-18-45).

89. Antonio Matet. *Dissertación botánica sobre el dorónico, en que se demuestra su descripción, espezie, virtudes y usos en la Pharmacia* [Manuscrito]. [Madrid, 18-III-1752]. [11] h. (RANF, signatura: B-18-43).

90. José de Zabaleta. *Disertación botánica de el cardamomo y sus especies y qual sea el que debemos ussar en la medicina* [Manuscrito]. [Madrid, 9-V-1752]. [8] h., [1] en bl. (RANF, signatura: B-18-44).

91. José Martínez. *Nº 48. Disertación sobre la preparacion de la infusión de los simples o mixtos medizinales que leyo Dⁿ Josef Mr^{nz} en 19 [sic] de Mayo de 1752- fundador. 21 agosto 1737 [m.i.-1]. En el año 1752 leyó dicha disertacion. [m.i.-2] // [fol. 1]. Disertacion Pharmaceut^{ca}. sobre la preparaz^{on}. de la Infusion de los simples, ó mixtos medizinales, que se ha de Leer ál R^l. Collegio de Sⁿ. Lucas y Profesores Pharmaceuticos de Madrid [Manuscrito]. Madrid, 19-V-1752. [9] h., [2] en bl. (RANF, signatura: B-18-42).*

92. José Burruezo. *Disertación sobre la diferencia que hay entre el lirio de Florencia y el de España* [Manuscrito]. [Madrid, 21-VI-1752]. [10] h., [1] en bl. [incompleto] (RANF, signatura: B-18-46).

93. Gregorio del Arco Ahedo. *Disertación botánica de la fraxinella, de la Scilla y composición galénica de sus trociscos para la triaca magna* [Manuscrito]. [Madrid, 15-VII-1752]. [7] h., [3] en bl. (RANF, signatura: B-18-49).

94. Juan Félix Jamarguín. *Dissertación de la naturaleza de la sal esencial del vino llamada por los autorees tártaro crudo, elección y virtudes de ella* [Manuscrito]. [Madrid, 12-VIII-1752]. [7] h., [2] en bl. (RANF, signatura: B-18-47).

95. No era ésta la única conferencia prevista; en octubre Francisco Aldea habría de disertar sobre la “Descripcion y uso de la Eufrasia y de la Ruta Capraria”; en noviembre Antonio Jiménez acerca de la “Historia del Alcanfor” y, en diciembre, Andrés Caballero “Sobre el Poliomontano luteo y sobre el que vulgarmente llamamos Zamarrilla”. Los asuntos de las disertaciones le fueron asignados en junta general de 20-I-1752 (ARANF, L-7, fols. 100v-103r).

96. La Sagrada Congregación de Ritos decretó, con fechas 7-VI-1694 y 6-VII-1695, la verificación inmemorial de culto público a la esposa de san Isidro, confirmado y aprobado por el papa Inocencio XII mediante la Bula *Apostolicae servitutis officium* de 1-VIII-1697. Un decreto de Benedicto XIV, de fecha 15-IV-1752, concede en su honor oficio y misa con el rito de doble menor. Sobre la recepción de la noticia en la Villa y Corte y las celebraciones organizadas en Madrid *cf.* Cruz, N.J. (1790). *Vida de san Isidro Labrador patrón de Madrid, adjunta la de su esposa santa Maria de la Cabeza...* Madrid: Imprenta Real, 1790 [particularmente pp. 6-10].

97. José Moreno Bote, quien a la sazón ocupaba el cargo de director del Real Colegio, argumentó que “en ningun tiempo podia perjudicar este exemplar a los pribilejios de n^{ro}. Arte pues N^{ro}. Rey q^e D. G^{de} que nos los ha conzedido y declarado en el año de [17]50 por su R^l. decreto solo puede derogarlos y asi mismo el aprecio atencion y cortesia con que se nos ha hecho esta sup^{ca}. enbiando su Diputado lo que no han executado asi con todos los demas Gremios solo llamando a sus cabezas en Casa del S^r. Corregidor (...) era preciso y combeniente corresponder con bizarría en lo posible y que no tenia por acertado dar este sonrojo a la Villa de Mad^d...” (Junta particular de 4-IX-1752. ARANF, L-7, fols. 111v-113r).

98. “... ablo uno de los Comisionados [Franciscoco Lerma / José María Hontanillas] diziendo con descarada autoridad y destemple, Señores despacito que eso no se debe executar que mi Compañero y yo benimos aquí con veinte y cinco botos cada uno y representamos a el Colegio pleno el S^r. Director [José Moreno Bote] oiendo estas palabras fue tanto lo que se altero que no ubo forma de aquietarle lebantandose de su Asiento y saliendo diziendo era un grande atrebimiento y desverguenza contra su estimaz^{on} y honor que antes le tenia dado el Colegio; los demas oficiales oiendo y biendo esto izieron despues lo mismo quejandose que tambien a ellos se les azía poca merzed. Disolbiendose la Junta...” (Junta particular de 4-IX-1752. ARANF, L-7, fols. 111v-113r).

99. “... hazer nombram^{to}. de dos apoderados del Colegio, en quienes recayesse un poder general para seguir todas las dependenzias del Colegio, y principalm^{te} para sustituirle [sic] limitado â los sugettos foraneos, que tubiessen encargos del Colegio para las ventas de la theriaca, y denunciar lo que no fuesse de este real Colegio, aunque s^{pre} sujetandolo â la Junta particular, y con su inttervencion (...) fueron nombrados p^r Podatarios... los S^{res} Colegiales Dⁿ. Juan Moreno Bote, y Dⁿ. Joseph de Hortega ” (Junta general de 31-III-1740. ARANF, L-7, fol. 15v).

100. Junta particular de 7-X-1752 (ARANF, L-7, fols. 113r-113v).

101. “Notando el S^r. Director y otros señores de la junta particular, el notable quebranto del estanque de la noria, y que á dos pies de altura el agua se iba toda por diversas partes, prevriendole insensible hizo llamar Peritos para que lo registrasen, y no allando en ellos mas medio seguro que el de hacerlo nuevo, conboco á los señores á esta junta...” se acuerda proceder así “atendiendo de

que su fabrica sea firme y permanente para q^e despues no origine nuevos gastos á el Colegio...” (Junta particular de 20-II-1753. ARANF, L-7, fols. 116v-117r).

102. “Asi mismo se acordo el que se continuasen los ejercicios literarios que se havian suspendido p^r. razones justas, para lo qual se mando dar los avisos correspondientes...” (Junta particular de 27-III-1753. ARANF, L-7, fols. 117r-118v).

103. Junta general de 9-V-1753 (ARANF, L-7, fols. 119v-120r); le dificulta Manuel Girón “sobre si el humo se conbertia en Ayre ó no”, a lo que satisfizo el actuante.

104. “... se acordó se levante el Jardin alto quitando los arboles frutales, y que su direccion quede á la disposicion del Sr. Dⁿ. J^{ph} Hortega a cuias hordenes ha de estar sugeto el Jardinero...” (Junta general de 13-XII-1755. ARANF, L-7, fols. 129v-131r).

105. “... suplicandole concurriese con el Sr. Dⁿ Joseph Hortega, á quanto tuviere por conveniente, y favorable al Colegio” (Junta general de 13-XII-1755. ARANF, L-7, fols. 129v-131r).

106. “... á fin de q^e el usufructo se emplease en la conservacion del pequeño Jardin Botanico, que tiene dispuesto p^a la educacion de los manzebos q^e se aplican a la Pharmacia, y para las demas urgencias que pudieran ofrecerse al referido colegio (...) no tiene fondo alguno cierto p^a mantener y defender el honor de la Pharmacia bastantemente deteriorado p^r. la miseria ó infelicidad a que se hallan reducidos sus Profesores...” (Junta particular de 29-IV-1756. ARANF, L-7, fols. 136v-138v).

107. La respuesta de José Suñol es leída en junta particular de martes de 3 de abril [*sic* por mayo] de 1756 (ARANF, L-7, fols. 138v-140r); en junta general de 11-V-1756 el director solicita de los colegiados “q^e cada uno de dhos señores diese noticia y razon de los defectos q^e aia notado de la Pharmacopea, como asi mismo si tubiese algun nuevo medicam^{to} assi simple como comp^{to}, los q^e examinados por la Junta particular se proibidenciara sobre ello” (ARANF, L-7, fols. 140r-141v).

108. En junta particular reunida el 18-V-1756 se acuerda “q^e el señor fiscal Dⁿ Joseph Hortega, formase un plan para dha reimprⁿ. y que formado lo presentase en junta particular...” (ARANF, L-7, fols. 141r-142v) y, en junta particular de 9-VI-1756: “El Señor Dⁿ Joseph Hortega, cumpliendo con lo acordado en la Junta antecedente presento un plan q^e ha formado p^a la nueba edicion de la Pharmacopea Matritense, y bisto por los señores de la Junta, y hechado las reflexiones q^e pide tan grave asunto, aprobaron dho Plan, y acordaron se remitiese una copia de el, al señor D^r. Dⁿ. Joseph Suñol para su aprobacion...” (ARANF, L-7, fols. 142v-143v).

109. Cf. Junta particular de 19-VI-1756 (ARANF, L-7, fols. 143r-144v). El escrito de José Suñol está fechado en Aranjuez, el 16-VI-1756; el Real Colegio le da inmediata respuesta; en junta particular de 24-VI-1756 “acordo suspender toda las diligⁿ respecto a la reimpression de la Pharmacopea Matrit^s. asta q^e V.S. y el R^l. Proto-Medicato dispongan lo q^e hallaren p^r mas comb^{te}. porq^e el Colegio no tiene otro objeto de maior beneracion q^e la obediencia y respeto q^e tributa á V. y a sus justas determinaciones...” (ARANF, L-7, fols. 145r-145v).

110. Cf. “Visita General de los generos de que se compone la triaca magna” (ARANF, L-7, fols. 146r-147r); también asistieron los médicos de S.M. Andrés Piquer, Alfonso Lope, José de León y Pedro Sedano. La visita tuvo lugar el 7 de agosto; de ella da cuenta la *Gaceta de Madrid* correspondiente al 10 de agosto de 1756: “El sábado pasó el Tribunal del Real Proto Medicato a visitar los géneros medicinales de los que se compone el medicamento llamado Triaca Magna”. Cuando Hortega proteste por no ser avisado, las responsabilidades recaerán sobre el criado del Real Colegio: “... dio á este fin el Sr. Director la orden para ello, pero el criado olvidando algunos sugetos de la Junta particular, solo abisó, á algunos de una y otra Junta, como en efecto assistieron hasta 8, ó 10 Colegiales, por lo q^e es cierto de q^e solo concurrieron los Diputados y tal qual colegial...” (Junta general de 2-III-1758. ARANF, L-7, fols. 180r-184v).

111. El acuerdo se toma en junta particular de 3-VI-1757 (ARANF, L-7, fols. 151r-151v).

112. Tal era el cargo que, a la sazón, ocupara Gabriel de Olmeda (1704-1758), protegido de fray Gaspar de Molina, miembro de Cámara desde 1744; en el último año de su vida presidió, como Consejero de Castilla, el Honrado Concejo de la Mesta (cf. Molas Ribalta, P. (1993). Los Fiscales de la Cámara de Castilla. *Cuadernos de Historia Moderna*, 14, 11-28).

113. "... resultado haver dado los S^{res.} del Real Proto-Medicato un Memorial al Rey exponiendo á S.M. q^e para conseguir el Colegio lo que pretende se obligue este á poner el laboratorio chimico q^e tiene ofrecido en sus estatutos..." (Junta particular de 14-VI-1757. ARANF, L-7, fols. 151v-152v). Esta junta particular de 14-VI-1757, a la que no asistió José Hortege, acordó emprender de inmediato "quantas diligencias sean precisas p^a la construccion de dho elaboratorio, haciendo q^e por m^{ros} de obras se formen diseños, los q^e hara ver a la Junta p^a su determinacion..." (ARANF, L-7, fols. 151v-152v). Meses después, el acta de la junta general de 2-III-1758, aportará nuevos datos sobre estas negociaciones: "... la q^e al principio solo fue conferencia verbal entre dhos Señores, paso, á ser contrata formal; llebando por principal objeto en esto el quitar á los Drogueros el q^e vendan Medicamentos compuestos, adulterados comun^{te}. y por eso perjudiciales, á la salud publica. Con este motibo dio el Sr. Fiscal del Protho-Medicato el paso correspondiente en el tribunal (...) sin q^e el Colegio interbiniese (...) Tambien se quexa el Fiscal [José Hortege] de dho Sr. Director [Francisco Lerma], de q^e no permitió se hiciese contradiccion con el R^l. Protho-Medicato sobre la Contrata; y tiene razon, pero fue el motibo, q^e teniendo dho Sr. Director vien penetrada la mente del tribunal, y sabia su celoso fin, y q^e no se seguia de esto ningun perjuicio á los Facultatibos, no tubo por conveniente dho permiso...." (Junta general de 2-III-1758. ARANF, L-7, fols. 180r-184v).

114. "... proibiendo asi mismo la venta de todo comp^{to} Chimico y Galenico, con ótras cosas dirigidas todas a que se establezca un elaboratorio chimico en donde se elaboren los medicam^{tos}. q^e por su costo y dificultad pueden ser sospechosos de la bondad y qualidades q^e deben tener (...) y siendo preciso q^e para poder dar curso á este negozio q^e en el dia se obligue a mi voluntad el cuerpo del Colegio á poner en ejecucion dho elaboratorio sugetandose á practicar las elaboraciones q^e se le señalen..." (Junta general de 6-VII-1757. ARANF, L-7, fols. 153v-154v).

115. Ya en la junta particular de 1-VII-1757 Francisco Lerma presentó los planos del laboratorio químico "y se acordo hacer diligencias p^a lo benidero de la casa p^a asegurarla", ya que la construcción se abordaba en un espacio que no era propiedad de la Corporación (ARANF, L-7, fol. 152v); las obras fueron adjudicadas a José Gutiérrez (cf. Junta general de 6-VII-1757. ARANF, L-7, fols. 153v-154v).

116. "... y que respecto de hallarse ausente el Sr. Dⁿ. Joseph Hortege, fiscal y apoderado, y el Sr. Dⁿ. Gregorio Ahedo (decano y asi mismo apoderado) ocupado, le parecia preciso nombrar nuevos apoderados q^e sigan las dependencias del Colegio, maiorm^{te} la presente respecto del corto tiempo q^e ai p^a visitar a los señores ministros, y enterados dhos señores acordaron se propusieran nuevos apoderados, y con efecto propusieron p^a primer apoderado a los S^{res} Dⁿ. Fran^{co} Lerma, y Dⁿ. Jph Zavaleta p^a seg^{do} a los S^{res} Dⁿ J^{ph} Burruezo y Dⁿ Clem^{te} Zaydin" (Junta particular de 5-V-1757. ARANF, L-7, fols. 148v-150r). En junta general de 8-V-1757 (ARANF, L-7, fols. 150r-151r) se elegirán a Francisco Lerma y José Burruezo.

117. Cf. Junta general de 6-VIII-1757 "celebrada de orⁿ del Sr. D^r. Dⁿ. J^{ph} Suñol (...) a la que concurrió en su nombre, y como Presidente el D^r. Dⁿ Juan J^{ph} Garcia Sevilla su Theniente de Protho-Medico (...) y el D^r. Dⁿ. Thomas Joven de Salas Abogado de los Reales Consejos, y Fiscal del mismo [Protomedicato]" (ARANF, L-7, fols. 155r-171r). Responde ésta a una solicitud de José Hortege, realizada a tenor de un escrito de Francisco Lerma, en la que "entre otras cosas, que dara cuenta al Sr. Presidente de el Tribunal del Protho-Medicato, para que con arreglo al Estatuto 38 nombre Persona que presida la Junta General para evitar toda disension, que pueda experimentarse, a causa de las parcialidad. Estas expresiones, dan á entender claram^{te}. que el Fiscal [José Hortege] tiene formado en el Colexio cierto espiritu de partido, que no penetra, ni puede entender el Sup^{te} y deseoso de que se sepa la buena fee con que procede, y que no tiene en el Collexio ningun espiritu de partido ni parcialidad; Sup^{ca} se mande q^e cada uno de los S^{res}. Collexiales, presentes expongan en fée de Hombre de vien las combersaciones, ó sugestiones q^e. el Fiscal le hubiere echo, de palabra o p^r escrito, p^r si, o p^r interpuesta Persona, para atraerlos a su partido: ó bien para desbanecer los supuestos Proyectos del Collegio, y si al Sr. Director, no le pareciese suficiente esta especie de exposicion, podra solicitar, que cada uno lo haga con juramento, y lo que resulte de estas Declaraciones, se ponga p^r. Acuerdo con inclusion de este papel..."(ARANF, L-7, fols. 155r-171r).

118.. "... y enterado de todos ellos [los asuntos tratados en 1756 y 1757] el Sr. Fiscal Dⁿ J^{ph} Hortege, propuso entre otros reparos el perjuicio que podia seguirse al Collegio, dando lugar a que los Directores hiciessen a su arbitrio los gastos, que se causaron en la visita de los Generos de la Triaca, debiendose establecer un methodo regular, y prudente (...) Y en este motibo no puede

menos el Fiscal hablando con el debido respeto que merece el Sr. Director de hacerle presente: que le consta que de la referida cantidad a tomado cerca de Diez y seis mil R^s de Vⁿ de que ha dado recibo a los S^{res} Diputados. No por esto intenta el Fiscal que el Sr. Director manifieste el destino de este Caudal, pero le hace presente que este es un exemplar que puede traer sus perjuicios en adelante, pues siendo la cabeza del Colegio, es indecente que tenga que dar cuentas, exponiéndose á las contradicciones, que suelen ocurrir en estas materias (...) Que en la Junta particular de 5 de Mayo [1757] se trattó sobre la eleccion de oficios; que se acordó reelegir a todos los oficiales actuales, y en la Junta G^{ral} de ocho del mismo mes consta igualmte que enterados los S^{res} Colegiales de la releccion de oficios, digeron que la aprobaban, y aprobaron s^{bre} cuios acuerdos, hace el Fiscal las reflexiones siguientes: Que tales expresiones carecen de la formalidad, que en semejantes actos se acostumbra. Que no hay Estatuto, que de facultad al Colegio para hacer reelecciones, ni esta voz reeleccion se halla en ninguno de ellos: Que no consta en los citados Acuerdos que se tubiesen presentes los Estatutos, que ablan de las Elecciones, y es mui regular, que el Sr. Secrettario no los leyese, ni en la Junta partticular ni en la General (...) Que el Sr. Director en Junta particular de 5 de Mayo [1757], propuso q^e se hacia preciso nombrar nuebos Apoderados del Collegio, para seguir sus Dependencias [*sic*], quitando los antiguos Poderes que havia dado el Colegio al Sr. Decano Dⁿ. Gregorio Ahedo y Dⁿ. J^{ph} Hortega, sin expresar mas mottibo que hallarse el uno ausente, y el otro ocupado, y p^r la misma Certificacion consta que en la Junta G^{ral} de 8 del mismo mes [V-1757], fueron despojados de los Poderes los expresados Colegiales nombrando en su lugar al Sr. Director, y al Sr. Dⁿ. J^{ph} Burruezo. El Fiscal en vista de este procedim^{to} y con la obligaz^{on} que tiene de mirar p^r el honor de los Individuos del Colegio, hace presente, que si hubiere algunos otros motibos para haver anulado los referidos Poderes, se les de traslado a los antiguos Apoderados para dar satisfacion de ellos, y en caso de no haverlos, se le reintegre su honor..." (Junta general de 6-VIII-1757. ARANF, L-7, fols. 155r-171r).

119. "Despues de todo lo qual, teniendo presente los disturbios que pueden originarse en adelante (...) se establece p^r regla general que todos los meses del año se haya de celebrar una Junta G^{ral}, como se halla prevenido p^r los Estatutos, para que en ella pueda exponer cada individuo Coleg^l. lo que juzgue p^r conveniente a favor del Collegio, y en caso que ocurriese alguna circunstancia digna de pronta providencia, podra el Sr. Fiscal pedir directamte al Sr. Director la combocacion de Junta G^{ral}, y este juntando la particular para que esté inteligenciada de la instancia, debera proceder dentro del termino de seis dias perentorios a la combocaⁿ. de una, y otra Junta, todo lo qual se haia de obsebar, y obserbe imbiolablem^{te} p^r considerarse assi necesario para el rectto regimen del Collegio (...) a cuió efecto y para que se estime este Acuerdo p^r una de las Leyes Generales del Collegio, y se obserbe en todas sus partes (...) se hará presente en la primera Junta G^{ral} a fin de que no pueda alegarse ignorancia p^r ninguno de los S^{res} individuos del Collegio..." (Junta general de 6-VIII-1757. ARANF, L-7, fols. 155r-171r).

120. "Que continuando las representaciones, y protestas, q^e por palabra, y escrito, tiene hechas en los años passados de [17]56 y [17]57 (...) de nuevo protesta solemnemente en esta Junta todos los acuerdos hechos, y resoluciones, contra los Estatutos en dichos años de [17]56 y [17]57, y assi mismo, todos aquellos acuerdos, y resoluciones, en donde hubiese faltado alguna formalidad, ó requisito de áquellos q^e por derecho se requieren en tales actos. Protesta igualmente el modo con q^e se á hecho el Elaboratorio Chímico; porque se á fabricado en terreno ajeno sin licencia formal de su Dueño; y assi mismo sin cuenta, ni razon; y sobre todo, permitiendo q^e su coste exceda a los caudales q^e actualmente tiene el Colegio. Protesta tambien el modo indecoroso, con q^e se á tratado al Decano del Colegio, el Sr. Dⁿ. Gregorio de Ahedo, á quien contra toda razon, y justicia, se le despojo de los poderes del Colegio, sin haverle dado hasta ahora satisfaccion alguna, no obstante haverlo pedido el fiscal, y haver conocido el Colegio, toda la razon, y justicia q^e le assiste (...) Protesta tambien la contrata hecha entre el Sr. Director, y el Sr. Fiscal del R^l. Tribunal del Protto-Medicato; por q^e dicho Sr. Director no tiene facultad del Colegio para hacer dicha contrata, porque abussó de los Estatutos, ácuertos, y poderes del Colegio; Porq^e dicha contrata es perjudicial, y onerosa al Colegio, y sus Yndividuos (...). Sobre todo Protesta la cantidad de quinze mill reales entregados por dichos S^{res} Diputados al Sr. Director sin acuerdo del Colegio, porque esta suma, es cargo de dichos S^{res} Diputados, y no dando inmediatamente de alta justificada de ella deven pagarla sin dilacion, y porque estos, y otros exemplares son nocivos, y de fatales consecuencias por lo sucesivo, y para el buen orden del Colegio (...) Porque le consta al fiscal, q^e en dicha Triaca no se pusso el Marum contusi [*sic*], y q^e este mismo defecto cometieron los S^{res} Diputados en la triaca q^e hicieron en el año de 1756, aun haviendo assistido al reconocimiento de los generos el R^l.

ProthoMedicato, ...” (Junta general de 10-I-1758. ARANF, L-7, fols. 175r-178r). El grueso del acta de la junta general de 2-III-1758 está dedicado a contestar a las críticas formuladas por José Horteiga (ARANF, L-7, fols. 180r-184v).

121. En junta general de 20-VI-1758, el Director notifica el auto de Juan Gayón, realizado a pedimento de José Ignacio Gutiérrez, maestro de obras, mandando se le abonen los 53.430 r^s vⁿ “en cuyo precio esta tasado el Laboratorio Chimico, q^e dicho Gutierrez hizo, para el Colegio...” (Junta particular de 1-IV-1758. ARANF, L-7, fols. 190r-191r).

122. Probablemente la misma persona que, en otras actas, se denomina ‘agente’; la junta particular de 2-V-1758 acuerda entregar 1.000 r^s al “Agente q^e el Colegio tiene actualm^{te} para seguir sus dependencias...” otros 600 r^s vⁿ más como ayuda de costa “en atencion, a q^e há ya un año q^e el dho Agente sirve al Colegio...” (Junta particular de 2-V-1758. ARANF, L-7, fols. 187v-188v). El acta de la junta particular de 26-VI-1758 nos desvelará su nombre: Alfonso Cervantes (ARANF, L-7, fols. 191r-191v).

123. Entre ellos a un empleado para el laboratorio químico, “... se dio cuenta, a la Junta de un Memorial q^e presentó Dⁿ. Isidro Cudero, en el q^e expone: q^e habiendo sido admitido por el Colegio para trabajar en el Laboratorio Chimico, pasó, á ocupar la Casa sin otro motibo q^e mandarselo assi su Maestro Dⁿ Fran^{co}. Lerma (...) Que mediante q^e el suplicante no ha obrado por si mismo en semejante determinacion, ni jamas creyó, q^e el ya dho mandato de su Maestro, no estuviesse con la firmeza de estar conforme con las deliberaciones de la Junta, suplica q^e en atencion al notable perjuicio q^e se le sigue en vivir fuera (...) se le dé habitacion en la Casa del Colegio...” (Junta particular de 1-IV-1758. ARANF, L-7, fols. 186v-187r).

124. “No siendo de menor excepcion, y meritos Dⁿ. Bartholome Fer^{mz}. Boticario Mayor de la Reyna biuda, D^a Isabel Farnesio, fue admitido p^r tal Colegial, y hallandose con este Carácter, y el ser examinador del Real Proto-Medicato, se trató con delicadeza y madura reflexion el asiento, q^e se le havia de dar, y se resolvió p^r. pluralidad de Botos que gozase el primero despues de los Oficales q^e componen la Junta Particular...” (Junta general de 19-VI-1759. ARANF, L-7, fols. 208r-208v).

125. En la junta particular de 11-XII-1744 se dio cuenta del memorial presentado por Bartolomé Fernández Ortiz, boticario examinado y sobrino de Francisco Ortiz Crespo, en el que solicitaba ser admitido como colegial, habiendo oído al fiscal, “acordaron que luego que este Pretendiente haga constar que tiene Botica propia en Madrid, y que assimismo es Congregante de N^{ra}. S^{ra}. de los Desamparados como disponen los Estatutos, y Acuerdos del Colegio, se haga de nuevo presente á la Junta esta instancia... (...) y q^e este Acuerdo se haga luego presente al Sr. Dr. Dⁿ. J^{ph} Cervi p^r varios motivos secretos, y para q^e siempre conste la justificacion, y recto proceder del Colegio...” (Junta particular de 11-XII-1744. ARANF, L-7, fols. 45v-46r).

126. Analizados por Basante Pol, R. (2009). *La demencia de un Rey: Fernando VI (1746-1759)*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. La autora señala: “Fernández Ortiz tuvo dos boticas abiertas en Madrid, que al menos se nos antoja poco ético...” (*Op. cit.*, p. 87).

127. “... con tal q^e el Colegio le entregue los enseres del Colegio; assi de triaca, como de lo demas con la q^{ta} y razon q^e es debida, y que ha de ser de su q^{ta} la Renta de triaca y el dar Dineros para la compra de Generos s^{pre} que se necesite su elabora^{on} y h^{ta} la instincion o Pagam^{to} de lo anticipado p^r si al Colegio; lo que fue aceptado p^r una y otra parte, con universal aceptaz^{on}. de todos los Concurr^{tes}.” (Junta general de 22-XI-1759. ARANF, L-7, fols. 210r-212r). En la junta general de 15-XII-1759, Bartolomé Fernández Ortiz presenta un listado con diez condiciones para asegurar el caudal que prestará al Colegio (ARANF, L-7, fols. 212r-212v); éstas fueron estudiadas en junta particular de 29-XII-1759 “... y aunque se observaron algunos reparos, satisfizo dho Sr. Dⁿ. Bartholome con grande nervio, y natural fecundia p^r lo que se dieron p^r contentos, y satisfechos nemine discrepante de los q^e compusieron la Junta Particular...” (ARANF, L-7, fols. 212v-213v).

128. “... se hallaba a botarse el Pleyto del M^{tro} de obras y las muchas pruebas, que tenia para salir desayrado el Colegio, y p^r consig^{te} a un atropellam^{to}. mandando el Consejo que se aportassen los caudales que no tiene...” (Junta general de 22-XI-1759. ARANF, L-7, fols. 210r-212r).

129. En la misma junta general de 5-I-1760 en que se le elige como director se leen las condiciones del préstamo establecidas por Bartolomé Fernández Ortiz y la protesta que sobre ellas establece Nicolás Regidor, se someten ambas a votación entre quienes componían la junta general “y las aceptaron, y dieron p^r buenas y p^r tal dieron Poder al Sr. Dⁿ J^{ph} Burruezo y Dⁿ Juan de Herrera para

que arreglados a las Condiciones ya dhas (...) se escriturase (...) cediendo el Colegio a dho Sr. Dⁿ Bartholome todos los enseres, utensilios, Papeles, y todo lo demas que le pertenezca percibir a dho Colegio ahora, y en adelante; Y al presente há de percibir trece mil novecientos q^{ta} y quatro r^s que se hallan en Thesoreria y todo lo elaborado h^{ta} aquí pr el R^l Colegio, de Medicinas..." (ARANF, L-7, fols. 213v-214v). En la junta particular de 30-I-1760, Bartolomé Fernández Ortiz solicitó del secretario un inventario de los documentos "a que di solucion como asta ahora no se havia practicado tal operación..." (ARANF, L-7, fol. 216v).

130. En junta general de 15-XII-1759, "se leyó p^r mi el infraescrito ss^{rio} [Francisco Lerma] un Memorial, en que exponia reverente se me admitiese la separaz^{on} del Colegio p^r contemplar ser favorable ambas partes, y se probeyó se resolveria para la primer Junta G^{ral}" (ARANF, L-7, fols. 212r-212v); durante la junta particular de 30-I-1760 se lee este memorial "al q^e no se le dio curso por estar embarazados en otros asuntos (...) y determino concederle la Juvilacion que apetece respecto a hacersela el mismo por dho memorial" (ARANF, L-7, fol. 216v). Con él presentará la dimisión de su cargo José Burruezo, quien entrega un memorial en el que "hace exonerazⁿ del encargo de Apoderado del Colegio a que se definio y condescendio..." (ARANF, L-7, fol. 216v).

131. Junta general de 1-II-1760 (ARANF, L-7, fols. 217r-219r).

132. En la junta particular celebrada el 14-II-1760, Bartolomé Fernández Ortiz da cuenta "de la respuesta de el señor Dⁿ Joseph de Horteiga Boticario de S.M. y Mayor de sus Reales Exercitos; como de la de el Señor Dⁿ Gregorio Ahedo Decano del R^l Colegio, y vista la resulta de ambas se determino, que los Poderes los haya solamente dho Señor Dⁿ J^{ph} Horteiga respecto no poderlos admitir el Señor Decano por sus achaques avituales, y abanzada edad, que assi es publico..." (ARANF, L-7, fols. 219r-219v).

133. "Siendo noticioso el Sr. Director de que en la respuesta a una de las protexas, que el Sr. Dⁿ J^{ph} de Horteiga hizo siendo fiscal en la Junta general que se celebrou el dia seis de agosto del año pasado de mill, setecientos, cinq^{ta}. y siete presidida por el señor Juan J^{ph} Garcia Sevillano en nombre de el Sr. D^r. Dⁿ Joseph Suñol (...) la que fue solicitada por dicho Sr. fiscal respecto haverse negado por dos veces el Señor Director que lo era en aquel tiempo [Francisco Lerma]; se adelanta el R^l Colegio a hacer publico, como jamas en la preciosa elavoracion de la theriaca se havia puesto el Mano Contuso, y reflexionando bien un supuesto tan contrario, mediante haver hecho al Sr. Contador Dⁿ Luis Melendez reconociese las Quantas de los Señores Diputados, y este haver hallado en las pocas que se hallan en la contaduria constaba que los Señores Diputados Dⁿ. Martin de Urruzola, Dⁿ Joseph Gomez Malo, Dⁿ. Andres Caballero, y Dⁿ. Cristobal Velez lo pusieron en dha elaboracion por cuiu razon combiene q^e assi conste (...) Asi mismo se hizo publico que el año pasado de 1758 no se hecho dho Maro por no haver acudido por el a la casa del Sr. Dⁿ Joseph Horteiga pues lo hizo venir para la theriaca..." (Junta general de 1-II-1760. ARANF, L-7, fols. 217r-219r).

134. "Que al Sr. Dⁿ. Joseph Horteiga se le abonen todos los gastos que ocurran en la correccion de la pharmacopea matritense, y que elija los sugetos que gustase dando la junta todas sus facultades..." (Junta particular de 4-VII-1760. ARANF, L-7, fols. 221r-221v); ratificado en junta general de 12-VII-1760: "Asi mismo fue determinado el que la Pharmacopea Matritense, que al presente esta arreglada en parte la corrija y concluia el Sr. Dⁿ. J^{ph}. Horteiga, y que para este asunto pueda nombrar algun otro sugeto que le alivie considerando el Colegio la mui dilatada que es esta Comision como que a cargo de dho señor estan tambien las Instituciones Pharmaceuticas que el Colegio tiene ofrecidas al R^l Protho Medicato..." (ARANF, L-7, fols. 221v-222r).

135. "Estando las Dependencias del R^l Colegio sin curso por la quebrantada salud de J^{ph} Horteiga Apoderado de el, se trato del modo mas util para la menor omision en ellas y se determino q^e el Sr. Director y los S^{res} Diputados practicasen quantas diligencias fuessen precisas y de las resultas diessen noticia individual al dho. Apoderado..." (Junta particular de 17-X-1760. ARANF, L-7, fols. 222r-222v). "Hav^{do}. fallecido Dⁿ. Joseph Horteiga nombro el Sr. Director a dos S^{res}. Coleg^s. para que ofrezcan a su familia toda la proteccion del Colegio" (ARANF, L-7, fol. 232r).

136. *Pharmacopoeia matritensis regii ac Supremi Hispaniarum Protomedicatus auctoritate, jussu atque auspiciis elaborata. Editio secunda locupletior, et longè emendatior.* Matriti: typis Antonii Perez de Soto, 1762. En la junta particular de 17-XI-1760 se da cuenta del pedimento realizado ante Real Tribunal del Protomedicato para que "se confirme la gracia de poder reimprimir la Pharmacopea Matritense adicionada como dho tribunal ha conocido en dia quatro de Junio de 1756 en atencion a ser dha obra una de las mas bien recibidas en la Europa, y no hallar por util la

impresión de la nueva por no dar lugar a mayor demora, como la que se experimenta asta oy de la que se ha seguido, y sigue notable perjuizio assi al beneficio comun de los Profesores, como al mayor bien estar del R^l. Colegio..." (ARANF, L-7, fols. 223r-223v). Sobre los trabajos de preparación y edición de estos textos *cf.* Francés Causapé, M.C. & Aliaga, M.J. (2001). Intervención del Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid en la edición de la Farmacopea Matritense. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 67(2), 319-332.

137. En el acta de la junta general de 12-XII-1760 se anota la imposibilidad de lograr un préstamo en el mercado a un interés menor del 3% "por esta razon fue preferido a otro el Sr. Dⁿ Bartholome F^{nnz} Ortiz Bot^o de la Reyna Madre (...) cediendole segunda vez su venta para su reembolso como tambien se le dio la facultad para que corra con dha impresión, gastos, gratificaciones &^a" (ARANF, L-7, fols. 225v-226v).

138. "... acordaron q^e el Sr. Director exerza por ahora en compañía de los S^{res} Diputados todas las facultades, q^e el Colegio tiene cedidas a su Apoderado Dⁿ. J^{ph} Hortega mediante hallarse (hace muchos dias) enfermo de cuidado a fin q^e estos tengan las facultad^s y viva voz de tales Apoderad^s par pagar gratificar gastos que ocurran y fueren precisos..." (Junta general de 12-XII-1760. ARANF, L-7, fols. 225v-226v). Ante las ausencias del Director, al servicio de la Reina Madre en Aranjuez, la junta general de 7-I-1761 aprueba que los diputados ejerzan como apoderados "y que de ocurrir cosa particular se de aviso al Sr. Director q^e pasa al R^l. Sitio del Pardo" (ARANF, L-7. fols. 231r-232r).

139. "Siendo tiempo en que el Sr. Director deve dar quenta al Colegio del estado de sus caudales segun previene el estatuto doce; dice no tener alguna respecto de que bien save el Colegio tiene suplidos muchos caudales y serle imposible segun los asumptos q^e oi ocurren dar quenta por menor pero no obstante lo hace por mayor (...) Los S^{res}. Diputados Dⁿ. J^{ph} Burruezo, y Dⁿ. Fran^{co} Viruega hallandosse con la misma duda de poder p^r menor dar sus quantas por tener una intima union con las del Sr. Director y tener q^e recoger varios Documentos los que no se pueden saber asta el voto del Pleito [con los drogueros de la calle Postas]; la junta determino assi por lo dicho como por otro asumpto el q^e se prorrogen para este año los empleos" (Junta particular de 6-I-1761. ARANF, L-7, fols. 227r-231r).

140. En el acta de la junta general de 12-II-1761 queda anotado "... determinaron [los colegiados] que el señor Director subvenga a suplir los Caudales necesarios para su conclusion, y que gratifique, y pague segun parecer de Peritos que para ello le da el Colegio su entero, y cumplido poder (...) gocen el mismo premio de tres por ciento..." (ARANF, L-7. fols. 232v-233v).

141. "Que los estatutos se hagan con la maior Brebedad para si por este medio se puede conseguir el mayor bien estar de los Profesores unico fin a que devemos aspirar y para esta comision fueron nombrados los S^{res}. Dⁿ Bartholome F^{nnz} Ortiz, Director actual, Dⁿ. J^{ph} Zavaleta ex Director y Decano del R^l. Colegio, y Dⁿ Juan Herrera su fiscal..." (Junta general de 12-II-1761 ARANF, L-7. fols. 232v-233v). Y, en junta general de 24-XI-1761, "El señor Director exhibio un cuaderno de papel en el que se hallan treinta y ocho constituciones las que en virtud de un acuerdo del dia doce del mes de febrero proximo pasado ha formado con asistencia del Sr. Dⁿ. J^{ph} Zabaleta ex Director, y Decano de el Colegio, y de Dⁿ. Juan de Herrera su fiscal; las que leídas por mi (in alta voce) aprobaron todos los citados señores, quienes acordaron se les diese el regular curso para que Su Magestd D^s. g^{de}. las aprueve..." (ARANF, L-7. fols. 238v-240r).

142. "Considerando el Colegio (...) lo util q^e es al bien publico la conserva^{zn} de la dha Casa, y q^e esta passase a su poder (...) les fue combeniente a los señores de esta Junta otorgar poder al referido Sr. Dⁿ. Bart^{me} Ortiz p^a q^e en n^{re} del Colegio, y como su Director, y Apoderado saliese a dhos Autos, e hiziese postura en el todo de los 146.191 r^s de vⁿ pues en otros terminos con dificultad podria tener lugar esta pretension (...) el mismo Sr. Dⁿ. Bart^{me} Ortiz usando de su acostumbrada generosidad y celo por la conservacion de este Colegio propuso, que desde luego aprontaria la cantid^d que para esta compra fuesse precisa vaxo la calidad y circunstancia, de que assi de esta como de las q^e se refiere tiene suplidas para lo expresado en este acuerdo..." (Junta general de 26-VI-1761. ARANF, L-7, fols. 235v-238r).

143. Junta general de 26-VI-1761 (ARANF, L-7, fols. 235v-238r).

144. Junta particular de 30-XII-1761 (ARANF, L-7, fols. 240r-241r).

145. De la participación de José Hortega en la génesis y primeros años de funcionamiento de la Real Academia Nacional de Medicina se ocupa, con extensión, Folch Andreu, R. (1935). *Los farmacéuticos en la Academia durante el siglo XVIII. Labor de D. José Hortega*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina [Imprenta de J. Cosano]. Sobre la creación y funcionamiento de esta Real Academia cf. Sánchez Granjel, L. (2006). *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina. De mano del propio José Hortega se conserva una “Historia de la tertulia literaria Medico-Chymico-Phisica” con la que principia el libro de *Acuerdos comunes de la Academia*. [1733-1752] (ARANM, L-1, fols. 1-12).

146. El libro de *Acuerdos comunes de la Academia* [1733-1752] da inicio con una “Lista de los tertulianos q^e componen la tertulia literaria según sus Antigüedades” (ARANM, L-1, fol. [I]); allí se menciona un total de 39 miembros.

147. Cf. ARANM, L-1: 3. Sus ausencias serían cubiertas por Manuel Izquierdo: “En la Junta [19-X-1733] se acuerdo que dⁿ. Manuel Izquierdo sirviese la Secretaria en áusencias y enfermedades del secr^o”. (ARANM, L-1, fol. 42).

148. “... se establecio por toda la tertulia, nomine discrepante, por primer instituto, fin primario, é idea gr^{al}., el cultivo de las tres facultades, Medica-Chyurgica-y Pharmaceutica. Exponer patentes sus erradas maximas; poner de manifiesto lo que evindeciare la vien pensada, y repetida experiencia; declarar como dudoso, lo que aún esta en la linia de las verosimilitudes; castigar los medicam^{tos}. asi simples como compuestos; elevar á predicam^{to}. con digno lo que fuere laudable y de estimaz^{on}. Abatir ásta lo infinito, lo que mereze desprecio: Y sobre todo hazer una rigurosa critica á las tres facultades, y á lo que con ellas tubiese conexión prox^m. ó remota...” (ARANM, L-1, fols. 3-4). El mismo texto se repite, con variaciones ortográficas, en la copia de los Estatutos que siguen en el libro de *Acuerdos...* (ARANM, L-1, fols. 12-13).

149. Quizás por ello sean tan reglamentaristas los Estatutos con que se dotan los tertulianos, en particular el capítulo 2^o, el dedicado “De los tertulianos, y su num^o” (ARANM, L-1, fols. 12-17); en junta secreta de 21-XI-1733 se modificarán estos Estatutos negando la entrada como tertulianos a los cirujanos “que tengan tienda abierta”, en clara alusión a los barberos, sin formación latina (ARANM, L-1, fol. 31). En la junta particular de académicos numerarios celebrada el 6-XII-1740 se vuelve a insistir sobre este particular: “Item se acordó que si algun Academico Honorario, y Cirujano se viniere a establecer en Madrid, y ponga tienda que de ningun modo pueda estar en las Junta de los Actos p^a. lo qual deberá el Ss^o. darselo á entender p^a. que no se exponga al Desaire” (ARANM, L-1, fol. 399).

150. Transcritos, y sancionados con sus firmas, en las primeras páginas de los *Acuerdos comunes de la Academia* [1733-1752] (ARANM, L-1, fols. 12-29). Estos Estatutos fueron modificados en junta secreta celebrada el 21-XI-1733 (ARANM, L-1, fol. 31).

151. “Asi en los ásumptos por escrito, como en la lecciones anatómicas, y demas actos literarios se óbservara un estilo fluido, sin afectacⁿ., elegante y claro sin sonsonettes poheticos, y sobre todo se tendra cuidado que en ninguna orazion lleve el sustantivo sino solam^{te}. un adjetivo, porque lo contrario, asi como es bueno para la poesia, es morboxo para la prossa, tambien se observará no amontonar citas ni autoridades, pero esto no se entendera con el savio Hippocrates, cuia solidez en el discurrir, y modo el mas elevado en el pensar le han hecho digno de la m^r. beneraz^{on}. ante las facultades Medica-Chyurgyca-y Pharnaceutica” (Cf. estatuto 7^o del capítulo 5^o “De las Juntas”. ARANM, L-1, fol. 26).

152. El 31-V-1734 se celebró junta general para deliberar sobre las vacaciones. “Atendiendo á el riguroso calor del tiempo de Estio deliberó la tertulia dar Vacaciones hasta princps. de sept^e. con la condicion de q^e en este tiempo aya dos juntas cada mes...” (ARANM, L-1, fol. 110); y, en efecto, la tertulia celebró, el 12-VII-1734, una junta particular de fundadores, seguida, ese mismo día, de una junta general de elección, en la que se confirió la Presidencia a Vicente Carreras (ARANM, L-1, fols. 111-112); ésta sería la última reunión de la tertulia, en la junta particular de fundadores de 12-VIII-1734 se adoptarán ya los nuevos Estatutos y la tertulia recibiría nuevo nombre (ARANM, L-1, fol. 110).

153. El acta de la junta particular de fundadores, celebrada el jueves 12-VIII-1734, es escueta: “Aviendose determinado p^r. los tertulianos fundadores formar nuebos estatutos, y asi mismo mudar el nombre de la tertulia lo pusieron en execucion, y ordenaron cincuenta estatutos y pusir^{on}

nombre de Academia Medica matritense, y aviendose aprobado dhos estatutos y nombre deliberaron dar quenta al Consejo real de Castilla para su aprovaz^{on}. lo que se hizo y se consiguió oy Juebes 12 de Ag^{to}. de 1734. / Nombrose p^r. comisionados para dar gracias a los S^{res}. del Consejo á los D^{res}. Alexandro de Argandaña, y Dⁿ. Joseph Corralon” (ARANM, L-1, fol. 112).

154. “Oy se haze notorio á todos los tertulianos fundadores un decreto de S.M. en que aprueba y manda guardar los estatutos q^e. se citan en el acuerdo antecede^{te}. [Junta particular de fundadores celebrada el 12-VIII-1734] y todos unanimes y conformes, les pusieron sobre su cabeza, y dixeron q^e. le obedecian con la sup^{or}. ven^{zon}.” (Junta particular de 12-IX-1734. ARANM, L-1, fol. 113). La novedad fue anunciada al resto de los tertulianos en la junta general celebrada al día siguiente, el 13-IX-1734 (ARANM, L-1, fol. 113). El 19-XI-1734, constituida ya la Academia Médica Matritense, su primera junta directiva otorga poder para pleitos, en su representación, a favor de Manuel Izquierdo (AHPNM, Protocolo 16.638, fols. 440r-441v).

155. Y, posiblemente, al peso del grupo médico en la constitución de la propia Academia, que cambia su denominación de ‘Medico-Chymico-Phisica’ por la de ‘Médica Matritense’; de hecho, la influencia de Alejandro Martínez de Argandoña y de José Corralón, ambos médicos, el primero al servicio de la Cámara del Rey y el segundo de la Cámara de la Reina –y del propio Presidente del Consejo de Castilla-, se hace cada vez más evidente; en la comunicación que realiza el Real Consejo de Castilla se explicita: “aprovamos los Estatutos presentados por los Doctores Dⁿ. Alexandro Martinez de Argandoña y Dⁿ. Joseph Corralon para que lo contenido en ellos sea guardado, cumplido y excutado en la forma, y vajo las limitaciones y aditamentos que siguen...” *Estatutos de la Academia Médica Matritense aprobados por el R^l. y Supremo Consejo de Castilla*. Copia manuscrita, firmada por José Horteiga, en Madrid, el 1-X-1734 (ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

156. *Estatutos de la Academia Medica Matritense, aprobados por el Real y Supremo Consejo de Castilla*. [Madrid: s.n., 1734]; en la biblioteca de la Real Academia Nacional de Farmacia se conserva un ejemplar impreso (signatura: A-C4 [registro: 3849]).

157. “El fin primario ó idea general de la Academia sera manifestar las racionales y provechosas maximas de la Medicina y Cirugia y la mejor practica de sus operaciones por el camino de la obserbazion y experiencia, proponer las utilidades de la Phisica Mecanica, adelantar los descubrimientos de la Anatomia, distinguir sin confusion los experimentos chimicos y finalmente aberiguar quanto pueda ser util y combeniente de la variedad admirable de la Historia natural, en cuia consecuencia se pondra con claridad lo verdadero como seguro, lo probechoso como util, lo berosimil como opinable, y lo experimental como demostrable” (cf. Estatuto 50. *Estatutos de la Academia Médica Matritense...* ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

158. “Estatuto 1. La Academia Medica Matritense se compondra de Profesores de Medizina, Cirugia y Pharmazia divididos en tres clase de Academicos: la primera comprehendera los de Numero, la segunda los de Exercicio, y la tercera los de Honor...” *Estatutos de la Academia Médica Matritense...* ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

159. “[Estatuto] 2. Los Academicos de Numero seran veinte y quatro tres Medicos, tres Anathomicos y dos fisicos Profesores de Medizina: Quatro Cirujanos, y quatro Anatomistas disectores Profesores de Zirugia: Quatro Chimicos, y quatro Botanistas, profesores de Pharmazia...” *Estatutos de la Academia Médica Matritense...* ARANM, leg. 1C, doc. 2a). En la reforma de los Estatutos adoptada en la primavera de 1742 esta situación cambiará: “Que la R^l. Academia Medica-Matritense se componga ademas de los Profesores de Medicina, Cirugia, y Pharmacia, de Profesores de Physica”. Acta de la junta general de 3-IV-1742 (ARANM, L-1, fol. 439).

160. En la reforma de abril de 1742 quedará sin efecto esta limitación numérica: “Que se suspenda la Clase de Academicos de Numero, y que dicha Academia se componga solamente de dos clases, es á saber de Academicos en Exercicio, y de Honor. / Que en una, y otra clase sea abierto el numero de Academicos, para que assi elija la Academia los sugetos que juzgue mas aproposito para sus Exercicios Literarios...” Acta de la junta general de 3-IV-1742 (ARANM, L-1, fol. 439).

161. “Por lo que mira á la subordinacion, y jurisdizion que sobre la Academia y sus Yndividuos ha de tener el Prothomedicato (...) Que el Presidente de la Academia lo haya de ser perp^{uo}. havitual primer Medico y Decano que es ó fuere del R^l. Protonedicato con la prerrogativa de presidirla siempre que pudiese concurrir, ó juntarla si le parece combeniente (...) En orden á lo prebenido (...) quanto á las plazas de Numero, de Exercicio, y de Honor queremos sea, y se entienda que en

caso de intentar ó pretender entrar por Sozio de la Academia algun Medico de Camara, ó de las familias R^s. no aya se le admitiese desde luego siendo de ejercicio aunque no aya vacante, y si despues la hubiese no se probea hasta que por muerte ó ausenzia falte alguno de los veinte y quatro, arreglandose los estatutos que hablan de la formalidad con que deben pretender, y ser admitidos los Academicos...” *Estatutos de la Academia Médica Matritense...* (ARANM, leg. 1C, doc. 2a).

162. En junta particular de académicos celebrada el 5-XI-1735: “Se acordo q^e. se pidiese á su Magestad q^e. D^s. g^{de}. su real Proteccion para la Academia y para govarnar esta pretension nombraron al Sr. Director, al Dr. Corralon y á mi el ss^{cro}. [José Hortega]” (ARANM, L-1, fol. 169). Éste no tardó en llegar: en julio de 1738 Felipe V otorgó su expresa protección mediante Real Cédula extendida, en el Buen Retiro, el 15-VII-1738 (ARANM, leg. 1C, doc. 3a). El amparo real fue dado a conocer a los académicos en la junta celebrada el 19-VII-1738: “Los Comisionados nombrados p^a. solicitar de S.M. q^e. Dios g^{de}. su Proteccion R^l. p^a la Academia, los quales son los S^{res}. Director, Bereterrechea, Coralon y yo el Ss^o. [José Hortega] participaron á la Junta como el Rey avia recibido á la Acad^a. debaxo de Su R^l. Proteccion, y la concedia licencia p^r. usar de sello particular, y poder nombrar Impresor como constaba en la R^l. Cedula de S.M. su fecha en Bⁿ. Retiro á 15 de Julio de 1738 la qual puse yo en manos del Sr. Presidente el q^l. beso, y puso sobre su cabeza la firma de S.M. y lo mismo hicieron el Sr. Director, el Sr. Fiscal, y yo, y despues se leyo p^r. mi la Real Cedula q^e todos los Acad^s. manifestaron sumo gozo p^r. las especiales honras q^e. S.M. les hacia...” (ARANM, L-1, fol. 325).

163. Lamentablemente sólo disponemos de unas líneas generales sobre su contenido; el 31 de octubre da inicio a sus “Lecciones Botánicas”, comenzó con una disertación histórica sobre la disciplina para pasar a ocuparse, siempre de acuerdo con la propuesta sistemática formulada por Joseph Pitton de Tournefort, de la asarina [*Anthirrinum* sp.], la hierba doncella [*Vinca minor* L.], las flores del azafrán [*Crocus sativus* L.], la argentina [*Potentilla anserina* L.] y de un *Atriplex* al que denomina ‘te de España’; las continuó en la junta del 8 de octubre, entonces se ocupó del arrayán [*Myrtus communis* L.], el hisopo vulgar [*Hyssopus officinalis* L.], los claveles de muerto [*Calendula officinalis* L.] y la consuelda real [*Consolida* sp.]; de los usos médicos de estas plantas versaron los comentarios posteriores del médico José Isasi-Isasmendi (ARANM, L-1, fols. 277-279).

164. En la sesión celebrada el 7-III-1738, “Dⁿ. Joseph Hortega presentó á la Academia p^r. escrito su Discurso que contenia las Memorias para la Historia de las Plantas de España, el qual fue leído en la Junta, de cuyo acto se mostraron muy satisfechos el Sr. Presidente, el Sr. Director, el Sr. Fiscal y los S^{res}. Academicos: Garro, Lopez, Brunet, Serena, Rodríguez, Isasi Isasmendi, Valle y con mi asistencia” (ARANM, L-1, fol. 301); el 21-III-1739, “Dⁿ. Joseph Ortega presento á la Academia p^r. escrito una Dissertacion sobre los methodos de las plantas, y continuacion de las Memorias para la Historia Gen^l. de las Plantas de España, la qual fue leida á la Junta, y assimismo aprobada...” (ARANM, L-1, fol. 348); en el acta de la junta general que habría de celebrarse el 2 de diciembre de 1740 se anota: “Oí correspondia que el Sr. Ss^{rio}. Dⁿ. Joseph Hortega presentase su Discurso: Continuation de las Mamorias p^r. la Historia de las Plantas de España, pero p^r. estar a la Expedicion de Mallorca de Orden de el Rey (q^e. Dios g^{de}.) y p^r. aver mui pocos Academicos no se celebró la Junta” (ARANM, L-1, fol. 396); su cargo de Boticario mayor de los Reales Ejércitos le mantuvo fuera de la Corte, había sido nombrado para dirigir la farmacia de campaña, formada en Barcelona, para una expedición militar a Mallorca.

165. Kant, I. (R.R. Aramayo, ed.) (2004). *¿Qué es la Ilustración?, y otros escritos de ética, política y filosofía de la historia*. Madrid: Alianza.

Potential use of certain lectins for the follow-up of patients operated for colorectal cancer

José Antonio Cabezas Fernández del Campo^{1*}, Mario Sánchez-Martín², Sandra Ortega², Alberto Gómez-Alonso³, Jacinto García³, Luc Landemarre⁴, Geniviève Motta⁴, Michel Monsigny⁴

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. ²Departamento de Biología y Bioquímica Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Salamanca. Spain. ³Departamento de Cirugía. Hospital Universitario. Salamanca. Spain. ⁴Centre de Biophysique Moleculaire. Laboratoire de Glycoconjugués. CNRS. Orléans. France.

Recibido el 4 de abril de 2011.

e-mail: edicion@ranf.com

ABSTRACT

The reactivity of 15 lectins or their derivatives (commercially available) were determined in blood serum of a control group of 13 apparently healthy humans in comparison with: (I) a group of 28 patients of colorectal cancer, explored 1 day before surgical exeresis; (II) another group of 15 subjects analysed 4-7 days after surgery; and (III) 27 subjects investigated 7-9 months after their operation. The lectins or their derivatives were selected taking into consideration the peculiarities of their specificities for the glycoconjugate ligands in the sera. A very different reactivity was found. Results pointed to certain variability for the pathological sera analysed. In addition, differences in the lectin reactivity depending on the time of surgical exeresis (4-7 days in comparison to 7-9 months) were detected. The usefulness of the assays with certain lectins (SNA = *Sambucus nigra*, LEL = *Licopersicon esculentum* and LTL = *Lotus tetragonolobus*) in the follow-up of the health status of patients operated for colorectal cancer is discussed.

Key words: Colorectal cancer; Lectins; Glycoconjugates; Cancer follow-up.

RESUMEN

Uso potencial de ciertas lectinas para el seguimiento del estado de salud de pacientes operados de cáncer colorrectal

Se ha determinado la especificidad de la reacción de 15 lectinas o sus derivados (disponibles comercialmente) con glicoconjugados de sueros sanguíneos de un grupo control de 13 humanos aparentemente sanos, en comparación con: (I) un

grupo de 28 pacientes de cáncer colorrectal, explorados 1 día antes de la intervención quirúrgica; (II) otro grupo de 15 sujetos analizados 4-7 días después de dicha intervención; y (III) con 27 sujetos investigados 7-9 meses después de la operación (en estado satisfactorio de salud). Las lectinas o sus derivados fueron seleccionados tomando en consideración las peculiaridades de sus respectivas especificidades en relación con los ligandos de naturaleza glicoconjugada de los sueros analizados. Se halló reactividad diferente según los sueros. Así, se detectaron diferencias en la intensidad de la reacción, dependiendo del tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica (4-7 días en comparación con 7-9 meses). Por último, se discute la utilidad de las determinaciones con ciertas lectinas (las de SNA = *Sambucus nigra*, LEL = *Licopersicon esculentum* y LTL = *Lotus tetragonolobus*) en el seguimiento del estado de salud de personas operadas de cáncer colorrectal, como valoraciones complementarias de las habituales empleadas con esta finalidad.

Palabras clave: Cáncer colorrectal; Lectinas; Glicoconjugados; Seguimiento posoperatorio de cáncer colorrectal.

1. INTRODUCTION

The alteration of cellular glycosylation which occurs in cancer processes and the biological signification of the changes produced in certain glycoconjugate molecules have been reviewed (1-7). The increase of complex type sugar chains with a 2,6-branched outer chain might be considered (7) as the molecular basis of the so-called "Warren-Glick" phenomenon, an important discovery of the sixties observed through comparison of the glycopeptide patterns from normal and malignant cell glycoproteins. Such changes seem to involve the increased β 1-6 branching of N-linked oligosaccharide truncation of the glycan chains, etc. Monosaccharides such as N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac), N-acetylglucosamine (GlcNAc), α -L-Fucose, etc., are frequently components of these glycan moieties.

Although «strictly speaking, on a chemical basis, there are no "tumour specific" structure» (2), there are «non-specific structures» (2) (glycoconjugates) present at the tumour-cell surface which may accumulate in the sera of cancer patients and may be considered as markers for diagnosis, prognosis and metastasis.

The above-mentioned changes in both the concentration and structure of many glycoconjugates might be determined by the use of lectins.

Reviews on lectins – ("carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition") (8) –, depending that recognition on multiple structural features of the diversity of sialic acids, have been published (8-11). In addition, lectin assays for investigating tumour marker glycoproteins have also been reported (12, 13).

We have studied the potential use of certain lectins as indicators for the possible follow-up of the health status of human operated for colorectal cancer (who remained apparently healthy at least 7-9 months after surgery). We have employed simple assays with some selected (commercially available) lectins. To our knowledge, this aspect of the issue has received little attention. These lectins could detect changes in Neu5Ac-, GlcNAc-, α -L-Fuc, α -Gal-, α -Man- y GalNAc-containing glycoconjugates from the sera of colorectal cancer operated subjects in comparison to control sera.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Patients

Serum specimens were collected from 86 adults (age 51-88 years) after informed consent had been obtained. The control group comprised 13 individual judged to be healthy on the basis of their medical history. The experimental groups comprised 72 subjects with a diagnosis of colorectal cancer as demonstrated by histological tests. Patients/formerly patients were distributed in three groups: Group I, of 28 subjects explored 1 day before surgical exeresis; group II, with 18 subjects analysed 4-7 days after surgery; and group III, with 27 subjects investigated 7-9 months after surgical exeresis.

2.2 Blood sampling

Blood was taken by venipuncture from fasting subjects between 09:00 and 10:00 under standard conditions. Samples were collected in sterile tubes (Terumo®) with coagulation activators and a silicone coated gel barrier to aid separation of the serum. After being allowed to settle for a suitable time (< 1 h) at room temperature, tubes were centrifuged at 3000 x g for 10 min. The serum thus collected was distributed in aliquots of 500 μ l each and stored at -80 °C until use.

2.3 Chemicals

All reagents were of analytical grade or the highest purity available.

2.4 Protein Ddetermination

Proteins were determined by the method of Lowry et al. (14, 15).

2.5 Lecitinas

Biotinylated lectins were from Vector Laboratories (USA), except Helix pomatia (HPA) and Vicia villosa (VVA) lectins (Sigma, USA). ExtraAvidin® - Peroxidase and 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) were also from Sigma (USA).

2.6 Lecitin measures

Ligands of sera from the experimental groups were analysed by their reactivity with 15 lectins/lectin derivatives in comparison to control sera.

To quantify specific carbohydrate structures carried on serum glycoconjugates, we coated ELISA plate wells with serum samples; 100 µl of serum diluted with PBS buffer/well were incubated at 4 °C overnight. After washing with PBS/Tween 20, the biotinylated-lectin solution was added and allowed to bind for 1 hour at 37 °C. The excess lectin was removed by 3 washes with PBS/Tween 20. Then, an ExtrAvidin®-Peroxidase-complex containing solution was added and allows binding for 30 min before removing the excess complex. The ExtrAvidin®-Perioxidase bound, and therefore the lectin bound, was quantified by measuring the peroxidase reaction using ABTS as substrate. Other details can be found elsewhere (16).

We optimised the experimental conditions to avoid non-specific fixation of the lectins and to use convenient concentrations of both lectins and sera.

Comparison between groups was performed using analysis of variance (ANOVA). The Scheffé and Fischer testy were employed for comparison among groups using Stat View SE+Graphics™ 1.03 software for Macintosh; P values ≤ 0.01 were considered highly significant. Correlation analysis was realized using the same software. All results were expressed as mean ± S.E.M.

3. RESULTS

The 15 lectins whose abbreviated and detailed names are indicated in Table 1 were assayed. For each lectin we used 3 different concentrations and determined their fixation on a serum dilution series (from 1/50 to 1/102400 in PBS). The results for *Lycopersicon esculentum* lectin (LEL) and for *Lotus tetragonolobus* lectin (LTL) are shown in figure 1 and figure 2, respectively. Similar results were found for the other assayed lectins (data not shown).

The optimal experimental conditions for all the lectins assayed are summarised in Table I.

In addition, we found that the optimal concentration for the ExtrAvidin®-Peroxidase complex is 2 µg/ml diluted in PBS. Thus, non-specific binding of the complex to the ELISA plate was minimal, with no decrease in fixation capacity to the biotinylated lectin. After final adaptation of the method, we measured the fixation capacity of the biotinylated lectins to ligands from pathological and normal sera. The results are shown in Table II.

Table I. - Optimal biotinylated-lectin concentrations and optimal protein concentration range to detect change in several carbohydrate structures of serum glycoproteins.

Abbreviated name	Source	Lectin concentration	Protein concentration	Minimum serum dilution	Maximum serum dilution
SNA	<i>Sambucus nigra</i>	2	0.8-12.5	1/6400	1/102400
MAL II	<i>Maackia amurensis</i>	20	3-50	1/1600	1/25600
LEL	<i>Lycopersicon esculentum</i>	20	3-12.5	1/6400	1/25600
WGA	<i>Triticum vulgare</i>	20	3-50	1/1600	1/25600
LTL	<i>Lotus tetragonolobus</i>	5	3-12.5	1/6400	1/25600
ECL	<i>Erythrina cristagalli</i>	20	6-25	1/3200	1/12800
EEL	<i>Euonymus europaeus</i>	20	6-25	1/3200	1/12800
DBA	<i>Dolichos biflorus</i>	20	6-25	1/3200	1/12800
UEA I	<i>Ulex europaeus</i>	20	6-100	1/800	1/12800
UEA II	<i>Ulex europaeus</i>	40	3-50	1/1600	1/25600
HPA	<i>Helix pomatia</i>	FND	-	-	-
NPA	<i>Narcissus pseudonarcissus</i>	FND	-	-	-
SucWGA	<i>Triticum vulgare</i>	FND	-	-	-
GSL-I-B ₄	<i>Bandeiraea simplicifolia</i>	FND	-	-	-
VVA	<i>Vicia villosa</i>	FND	-	-	-

Concentrations expressed as µg/ml. FND: Fixation was not detected.

Table II.- Specific fixation capacity of biotinylated lectins to ligands of pathological and control sera.

LECTIN		RESULTS		
Abbreviated name	Specificity	Reactivity	Comparison with controls	
			4-7 days	7-9 months
SNA	Neu5Ac(α2-6)Gal, Neu5Ac(α2-6Gal/NAc	Very good	25% increase	20% increase
Mal II	Neu5Ac(α2-3)Gal	Good	25% increase	15% increase
LEL	(GlcNAc) ₃ , (GlcNAc) ₄	Good	20% increase	6% increase
WAG	GlcNAc(β1-4) ₃ >GlcNAc((β1-4) ₂ >Neu5Ac	Good	12% increase	10% increase
LTL	α-L-Fuc	Good	37% decrease	No difference
ECL	Gal(β1-4)GlcNAc	Good	30% decrease	24% decrease
EEL	Gal(α1-3)Gal	Good	21% decrease	16% decrease
DBA	α-GalNAc	Good	25% decrease	10% decrease
UEA I	α-L-Fuc	Weak	No difference	No difference
UEA II	L-Fuc(α1-2)Gal(β1-4)Glc	Weak	No difference	No difference
HPA	GalNAc	Very weak	No difference	No difference
NPA	α-Man	Very weak	No difference	No difference
SucWGA	GlcNAcNeu5Ac	Very weak	No difference	No difference
GSL-I-B ₄	α-Gal	Very weak	No difference	No difference
VVA	α-GalNAc-Met > α-GalNAc-Thr	Very weak	No difference	No difference

We did not find any general correlations between sialic acids, CEA, CA 19-9 and α -fetoprotein concentration values and the affinity of the ligands for the lectins in the sera assayed (data not shown).

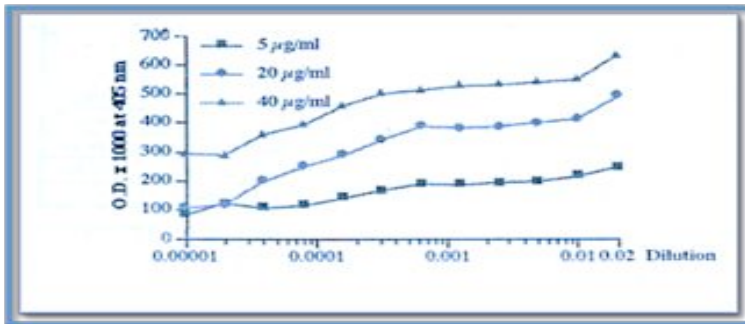


Figure 1.- Effect of lecitin concentration on LEL fixation.

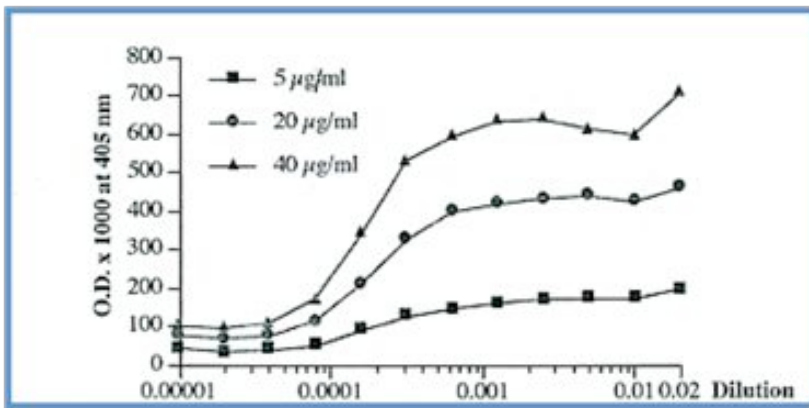


Figure 2.- Effect of lecitin concentration on LEL fixation.

4. DISCUSSION

The approximate recurrence rates following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum are estimated as follows: 30% for sigmoid and rectum, 20% for right colon and 10% for transverse and left colon (17).

The follow-up the health status of operated colorectal cancer subjects with additional criteria to those now established seems to be an important aim. Furthermore, these assays would be much easier to perform on sera than in pathological tissue samples obtained after surgical operations.

In a previous paper (15), we discussed in this view the usefulness of the determination of the activities of several glycosidases and cathepsin L in the era of colorectal operated subjects 4 months after surgery. Now, we propose the use of certain lectins for the follow-up of the operated, 7-9 months after surgical exeresis.

Fucosyl or sialosyl-fucosyl, Lewisx and sialosyl Lewisx, sialosyl-dimeric Lex, Lea, monosialosyl Lea (CA 19-9), disialosyl Lea, Tn, sialosyl-Tn, galactose, and β 1-6 branched oligosaccharides antigens (see their structures in reviews) (1-3,5) have been investigated/determined by monoclonal antibody, lectin or other assays in relation to invasive capacity, metastatic potential, prognosis or survival of colorectal operated patients.

We have found remarkable differences in the reactivity of the assayed lectins (see Table II). In addition, the reactivity profile shows a parallelism between SNA and MAL II, both at 4-7 days and 7-9 months after exeresis, probably due to the fact that both lectins have similarity for their specificities, as indicated in the Table. As expected, their reactivities differ from those of the other assayed lectins. Precisely, this different behaviour could suggest the possibility of choice and the selection for use as analytical tools of certain lectins such as SNA, LEL and LTL, whose profiles of reactivity are not parallel. In fact, SNA shows similarly increased values (20-25% in comparison to controls), both at 4-7 days and 7-9 months, while LEL shows a 20% increased value at 4-7 days but only a 6% increased value at 7-9 months, and finally LTL exhibits a decrease of 37% at 4-7 days and shows not significant difference in comparison to control at 7-9 months after surgery.

A possible correlation between these results and the structure of certain antigens could be tentatively suggested as follows: SNA reactivity, with sialosyl-Tn; LEL, with sialosyl Lea; and LTL, with Lex, difucosyl Lex and sialosyl Lex.

Finally, although glycan moieties of glycoconjugates are not specific markers for serological detection of colorectal cancer, they occur in large concentrations in serum from cancer patients due to «either (a) increased biosynthesis of pre-existing “normal” molecules, which in normal tissue are present in small or even undetectable amounts» (18), or (b) the emergence of new molecules with altered glycosylation patterns (“aberrant structures”).

Monoclonal antibodies and lectins could be useful tools for detection/determination of both kinds of molecules: those with “normal” structure (whose concentration increases in pathological circumstances) and those with “aberrant” structure.

Since many lectins are now commercially available (at a relatively low cost) and the procedures for their measure are very simple, they may be considered as promising techniques in this view. However, the correlation between long term clinical evolution and lectin binding level will have to be ascertained for each patient in order to validate these indicators for treatment monitoring.

5. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by FISs 1908 and SA 31 C.L. grants, Spain and the Spanish-French Integrated Action HF 110 and Programme Intégré PICASSO n° 21, APAPE, France.

6. REFERENCES

1. Feizi, T., & Childs, R.A. Carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids as differentiation antigens, tumour-associated antigens and components of receptor systems. *Trends Biochem. Sci. (TIBS)* 1985; 10:24-29
2. Hakomori, S. I. Tumor-associated carbohydrate markers. In: *Serological cancer markers*, Sell, S. (ed.) 1993; 3:294-296.
3. Muramatsu, T. Carbohydrate signals in metastasis and prognosis of human carcinomas. *Glycobiology* 1993; 3: 294-296.
4. King, M.-J. Blood groups antigens on human erythrocytes-distribution, structure and possible functions. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1197: 15-44.
5. Ørntoft, T.F., Bech, E. Circulating blood group related carbohydrate antigens as tumour markers. *Glycoconjugate J.* 1995; 12: 200-205.
6. Hounsell, E.F., Davies, M.J., Renouf, D.V. O-linked protein glycosylation of glycoproteins in cancer. *Glycoconjugate J.* 1996; 13: 19-26.
7. Kim, Y.S., Gum, J.J., Brockhausen, J. Mucin glycoproteins in neoplasia. *Glycoconjugate J.* 1996; 13: 693-707.
8. Kim, Y.J., Varki, A. Perspectives on the significance of altered glycosylation of glycoproteins in cancer. *Glycoconjugate J.* 1997; 14: 569-576.
9. Kobata, A. A retrospective and prospective view of glycopathology. *Glycoconjugate J.* 1998; 15: 323-331.
10. Lis, H., Sharon, N. Lectins: Carbohydrate-Specific proteins that mediate cellular recognition. *Chem. Rev.* 1998; 98:637-674.
11. Wais, W.I., Drickamer, K. Structural basis of lectin-carbohydrate recognition. *Annu. Rev. Biochem.* 1996; 65: 441-473.
12. Ørntoft, T.F., Jepsen, J., Hansen, P.V., Raundhal, U., Langkilde, N.C. A two-site lectinoenzymatic assay for determination of tumour marker glycoproteins in rectal secretions. *Glycoconjugate J.* 1997; 14: 191-199.
13. Goodavzi, M.T., Turner, G.A. A lectin method for investigating the glycosylation. *Glycoconjugate J.* 1997; 14: 493-496.
14. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.K., Randall, R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
15. Sánchez-Martín, M.M., Cabezas, J.A., Ortega, S., García, J., García-Criado, F.J., Pina, J., Gómez-Alonso, A. Levels of cathepsin L and several glycosidases in patients operated for colorectal cancer. *Cancer Let.* 1999; 141:73-77.
16. Sánchez, M.M., Cabezas, J.A. Use of two lectins for easy characterisation of glycoconjugates from human, porcine and bovine sera. *Biochem. Educ.* 1998; 26: 309-312.
17. Olson, R.M., Perencevich, N.P., Malcolm, A.W., Chaffey, J.T., Wilson, R.E. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon rectum. *Cancer* 1980; 45: 2969-2974.
18. Hanski, C., Dreschsler, K., Hannisch, F.-G., Sheehan, J., Manske, M., Ogorek, D., Klussmann, E., Hanski, M.-L., Blanck, M., Xing, P.-X., McKenzie, I.F.C., Devine, P.L., Riecken, E.-O. Altered glycosylation

fo the MUC-1 protein core contributes to the colon carcinoma-associated increase of mucin-bound sialyl-Lewisx expression. *Cancer Res.*1993; 53: 4082-4083.



Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Me atrevería a afirmar, sin equivocarme, que la penúltima semana del mes de junio de 2011, Lisboa ha sido la capital de las Ciencias Farmacéuticas.

Se han celebrado dos importantes reuniones, iberoamericana y europea, consecutivamente, del 21 al 23 y del 23 al 25; COIFFA y EAFP, respectivamente.

La primera de ellas, agrupó la reunión de la Comisión Permanente, Asamblea General y el IV Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas (con una sección específica para la Historia de la Farmacia) de la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia.

La segunda atrajo también, el Congreso Anual, junto a la reunión del Comité Ejecutivo y la Asamblea General de la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (European Association of Faculties of Pharmacy).

La Revista Portuguesa de Farmácia (edición de la Sociedad Portuguesa de Ciências Farmacêuticas) ha realizado un notable esfuerzo, publicando un número especial de 289 (219+70) páginas, en que se recogen en tres idiomas (español, portugués e inglés) los resúmenes de los trabajos presentados. A simple vista, destaca el considerable número de aportaciones iberoamericanas, portuguesas y españolas.

Me cupo el honor de ser Presidente Honorífico del Congreso, así como haber sido invitado a pronunciar la conferencia de clausura de COIFFA, usando los tres idiomas oficiales, que a su vez fue la de apertura de la EAFP; al final de la cual, el Presidente, Prof. Bart Rombaut (académico correspondiente de Bélgica en la RANF), me dio el nombramiento de Presidente Honorario de la EAFP, a propuesta de su Comité Ejecutivo y ratificado por la Asamblea General.

En el congreso iberoamericano, hubo 242 ponencias, surgidas del trabajo científico y profesional de 512 autores, procedentes de 70 universidades y 44 de otras instituciones científico-profesionales. Los trabajos presentados se agruparon en 4 secciones (Análisis Químico-Biológicos, Farmacia Hospitalaria, Farmacia

Comunitaria y Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica), además de 2 simposios (Cuidados Farmacéuticos e Historia de la Farmacia).

Según indicó el decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lisboa, Prof. Dr. José Guimaraes Morais, el Congreso bienal de COIFFA ha sido un hito importante, tras los celebrados en Monterrey (México) y Cajamarca (Perú), pues se produjo el hecho trascendental de la incorporación de Brasil y Portugal a este foro farmacéutico, pasando de ser hispanoamericano a iberoamericano. Fue una inyección de sabia nueva, ya que solo en Brasil hay más de 300 facultades y escuelas de Farmacia, de toda clase y condición.

Nuestros colegas lisboetas pueden estar bien orgullosos, pues fruto de esta reunión se fomentará un marco singular para la armonización de la formación universitaria orientada al ejercicio farmacéutico en el espacio iberoamericano. También constituirá un nexo de unión y cooperación en las tareas científicas de investigación farmacéutica, no solo de la tecnología y de la innovación en todas las áreas del medicamento, sino también en las demás vertientes de nuestra actividad profesional.

Desde que, en 1992, fundamos la COHIFFA en la Universidad de Los Andes en Mérida (Venezuela), el camino recorrido ha sido largo y difícil.

Este areópago internacional solo se había reunido en Europa en el año 2000 (con motivo del 150 aniversario de la creación de la Facultad de Farmacia de Granada); entonces recayó en mi la presidencia por dos años.

Ahora, en Lisboa, once años después, con ilusión renovada, el Prof. J. Morais, elegido presidente, asume la responsabilidad de llevar a buen puerto, como buen portugués, la nave de COIFFA. Presumo que la integración de Brasil será su tarea más costosa. Ganas no le faltan. Así lo reconoce en su última misiva a los miembros de la Comisión Permanente. Traduzco sus palabras:

“La COIFFA nació gracias al impulso de grandes hombres, que en 1992, con visión de futuro, decidieron introducir los más elevados patrones de calidad en la enseñanza de la Farmacia en el espacio hispanoamericano que, a partir de la reunión Monterrey, en 2006, se ensanchó al amplio espacio iberoamericano, con base en la experiencia luso española previa, surgida en las diferentes conferencias ibéricas de decanos y directores de Facultades de Farmacia, bajo los auspicios de la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFP). Portugal y España están en la EAFP desde su fundación.

Estamos hablando de un numeroso grupo de personas pertenecientes a la cuarta y quinta lenguas más habladas del planeta, lo que nos da una fuerza cualitativa y cuantitativa enorme, pero inexplorada.

A lo largo de los tiempos, tuvimos un pasado glorioso hasta el siglo XVIII, decadencia a partir del siglo XIX, dictaduras primero y finalmente democracias y ahora el inicio de siglo XXI está lleno de incertidumbres, con varias crisis de civilización emergentes.

Pero es la tenacidad de nuestras gentes que, ahora como en el pasado, nos llevará una vez más a sobrevivir como cultura, como lengua y como pueblo. Ahora también con más conocimiento y confianza mutua.

Con respecto a la Farmacia, se ha producido una gran innovación. Antaño, soportamos déficit industrial, construimos iglesias y no fábricas, estuvimos alejados de los grandes centros de decisión de Europa, las revoluciones industriales nos pasaron de lado; sin embargo, hemos sabido ahora, a pesar de todo, acompañar a la evolución y al desarrollo industrial y profesional. La excelencia de nuestras Universidades es un buen testimonio.

En el cuadro del mundo de la Farmacia, en el espacio iberoamericano, la COIFFA puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la enseñanza y de la profesión.

Portugal ha sido elegido ahora para presidir los destinos de la COIFFA en los próximos dos años, lo que es un orgullo, pero también una enorme responsabilidad en este momento de afirmación de la conferencia iberoamericana.

Estoy seguro de que sabremos responder a la confianza que en nosotros se ha depositado, llevando a cabo el exigente plan de trabajo aprobado en nuestra Asamblea General, con la ayuda del excelente y entusiasta equipo de trabajo constituido.

Intentaré con todas mis fuerzas dar continuidad al grandioso proyecto inicial de la COIFFA, realizar sus objetivos y profundizar en sus conquistas.

Tengo conmigo la experiencia de 40 años en la Universidad y 25 en la Agencia del Medicamento europea y portuguesa, además de ser actualmente el Secretario General de la EAFP. Cuento también con el apoyo de todos los miembros de la COIFFA y con la unión en torno a proyectos comunes.

Considero a la COIFFA como un proyecto en progreso. Por eso enunciaré las áreas en que debemos profundizar nuestro conocimiento mutuo y nos beneficiemos de nuestras experiencias y capacidades.

Debemos fijarnos en el estado actual de la enseñanza de la Farmacia en nuestros países. En Europa, la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFP) patrocinó el programa PHARMINE (Pharmacy Education in Europe) que, con fondos europeos, permitió hacer un profundo reconocimiento de la realidad

de la enseñanza y práctica de la Farmacia y establecer los objetivos y patrones de calidad en la farmacia comunitaria, hospitalaria e industrial.

La extensión de esta iniciativa a los países de la COIFFA parece ser un paso necesario para el establecimiento de lazos más fuertes entre nosotros, basados en la confianza y conocimiento mutuos.

El proyecto "Observatorio" presentado parece cumplir, en principio, con estos objetivos, pero es necesario aún un análisis más profundo. Se ha de incrementar el intercambio de estudiantes y profesores, tanto a nivel de máster como de doctorado, con especial énfasis en la investigación científica. Así mismo, se han de incrementar los programas de intercambio existentes, tales como el programa "Alfa", las bolsas del Banco de Santander o las de la Fundación "Carolina". También se fomentará, en el ámbito general o bilateral, como el que se ha firmado recientemente entre la Universidad de Lisboa y la de Cajamarca.

Así mismo, se pretende fomentar la relación entre los profesionales a través de las Órdenes, Colegios y otras organizaciones profesionales. Este es un área en que los académicos normalmente se mueven bastante bien merced a la proximidad entre la enseñanza y la profesión: muchas veces el impulso de intercambio comienza en las Universidades, donde hay menos conflictos de intereses.

También continuaremos con la elaboración de un código iberoamericano de deontología farmacéutica.

Pretendo que se extiendan nuestras actividades en el área regulatoria, como aspecto emergente e importante para la Farmacia, los farmacéuticos y la enseñanza de la Farmacia.

También se armonizarán las prácticas y conceptos relacionados, por ejemplo, con la Farmacopea Europea y las nacionales de España y Portugal. Pienso que estos dos años son cruciales para impulsar todos estos proyectos.

La experiencia del espacio hispanoamericano no fue aún transferida al espacio luso americano, ni este contribuyó aún al enriquecimiento de nuestro acervo común. Hay mucho por hacer, pero nada se hará sin la ambición de hacer y si la tarea no se inicia. Es mi propósito ponerme manos a la obra ya, y hacer avanzar todos estos proyectos".

En la tabla adjunta se detallan los miembros de la Comisión Permanente de COIFFA 2011-2013:

Presidente	José A. Guimarães Morais	Portugal	Universidade Lisboa Portugal	jagmorais@ff.ul.pt
Vicepresidente	Rubén Hilario Manzo Tocalli	Argentina	Universidad Nacional de Córdoba Argentina	rubmanzo@fcq.unc.edu.ar
Vicepresidente Adjunto	Elfego Rolando López González	Guatemala	Universidad del Valle de Guatemala Guatemala	erolando@uvg.edu.gt
Presidente Comisión Expresidentes	Benito del Castillo García	España	Universidad Complutense de Madrid España	benitodelcastillo@farm.ucm.es
Secretario General	Iván Torres Marquina	Perú	Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo Perú	farmacia@upagu.edu.pe ; itorresm@hotmail.com
Secretario Administrativo	Carlos Tomás Quirino Barreda	México	Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco México	cquirino@correo.xoc.uam.mx
Tesorera	Patricia Parra Cervantes	México	Universidad Nacional Autónoma de México México	pparra@servidor.unam.mx patricia.parracervantes@gmail.com
Vocal Regional I	Marcela Raquel Longhi	Argentina, paraguay, uruguay	Universidad Nacional de Córdoba Argentina	mrlcor@fcq.unc.edu.ar
Vocal Regional II	Silvia Zabalaga Vía	Bolivia, chile, Perú	Universidad Mayor de San Simón Bolivia	silviazabalaga@hotmail.com
Vocal Regional III	Angela B. de Aguilar	Centroamérica y caribe	Universidad de Panamá Panamá	dayssi_anays@hotmail.com
Vocal Regional IV	Luis Recalde Manrique	España	Universidad de Granada España	lrecalde@ugr.es
Vocal Regional V	Yolanda Gracia Vásquez	México	Universidad Autónoma de Nuevo León México	yolanda.graciavs@uanl.edu.mx yogracia@yahoo.com
Vocal Regional VI	Pedro Amariles Muñóz	Venezuela, colombia, Ecuador	Universidad de Antioquia Colombia	pamaris@farmacia.udea.edu.co decfqf@farmacia.udea.edu.co
Vocal Regional VII	Fernando Jorge dos Ramos	Portugal	Universidade Coimbra Portugal	frames@ff.uc.pt
Vocal Regional VIII	Radif Domingos	Brasil	Conselho Federal de Farmácia Brasil	radif@terra.com.br

El Plan Estratégico de COIFFA, hasta febrero de 2012, se configura de la siguiente forma:

Proyecto	Responsables	Colaboradores
Armonización de planes de estudio y metodologías de enseñanza	Ivan Torres	Eula Melo Costa; Radiff Domingos
Procesos de acreditación	Ruben Manzo; Luís Recalde	Radiff Domingos; Eugénia Oliveira
Armonización de términos académicos y profesionales	Fernando Ramos; Benito del Castillo	Ramón Soto; Patrícia Mastroianni; Eugénia Oliveira Liliana Schifter
Planes de estudio conjuntos de pregrado y postgrado	Angela Aguilar; Élfego Rolando	Alicia López
Impacto sanitario y social de la Farmacia	José Cabrita; Daniel Alemandi	Pedro Amariles; Patrícia Mastroianni; Mirna Encalada; Yajaira M. Bastardo

De la reunión de Lisboa puedo deducir que la biotecnología y la atención farmacéutica han sido los temas más llamativos, no solo por la calidad de los trabajos aportados, sino también por el número de ellos. Nuevos conocimientos requieren formar nuevos farmacéuticos y por tanto, asumir nuevas competencias. Así pues, las facultades de farmacia, sus planes de estudio y sus profesores e infraestructuras deberán adaptarse a estas nuevas circunstancias en el futuro inmediato. Si bien es cierto que en muchos países (en algunas facultades españolas este proceso ya está en marcha), otros de aquí y de allá, también deberán efectuarlo. Esto es válido tanto para los integrantes de COIFFA, como para los de la EAFP. Aquellos que no están asociados a estas instituciones supranacionales, tienen aún un camino más largo que recorrer.

En las sesiones de Lisboa de la EAFP participaron 176 ponentes de 51 universidades y 9 instituciones científico-profesionales (WHO, FIP, UNESCO, ...). De entre los asistentes no integrados en nuestras dos asociaciones internacionales, destacaré la presencia de miembros de las universidades de Sydney y California, también de Malasia y Nigeria, así como de cinco asociaciones estudiantas (IPSF,

EPSA, Venezuela, Portugal y Lituania). Diversas materias optativas, han sido recomendadas incluir (cuando no lo estuvieran) en los nuevos planes de estudio: Farmaco-epidemiología, Farmacoeconomía, Dietética, Fitoterapia, Cosmetología, Ecotoxicología, Mercadotecnia farmacéutica, Gestión del suministro de medicamentos, Productos Sanitarios, Asesoría en riesgos y tecnologías para la salud humana y Lenguas modernas, imprescindibles para la comunicación científica y profesional. También se recomienda aumentar en general, el contenido clínico de todas las materias, recalcando que la Farmacia está inmersa en el ámbito de las Ciencias de la Salud. Asimismo, se recomienda, la creación de másteres en Ingeniería Farmacéutica. Personalmente creo que estos bien pudieran ser incluidos en los estudios de postgrado de Farmacia Industrial.

Considero claves, las preguntas formuladas por el Prof. Benrimoj, que deben llevarnos a una profunda reflexión: ¿Qué papel juegan las universidades en la preparación de las estrategias de presente y de futuro? ¿Son adecuados los planes de estudio de Farmacia, dirigidos a la moderna práctica profesional dentro del sistema sanitario? ¿Es correcto el balance de materias de estudio?

Debe destacarse una notable presencia española activa en ambos eventos (iberoamericano y europeo), incluyendo también a jóvenes profesores de las facultades más modernas.

Deseo destacar el precedente establecido en este tipo de reuniones, gracias a la iniciativa de la Profesora Patricia Aceves (académica correspondiente de México en la RANF), al coordinar un simposio específico de Historia de la Farmacia, con interesantes aportaciones de esta especialidad, presentadas por investigadores de México, Brasil, Bolivia y España.

Considero que el ejercicio y la formación del profesional farmacéutico está siendo objeto de continuos cambios, muchos de ellos producto de la meditación y análisis suscitados en diferentes foros, cuyas acciones y propuestas tienen como fin dotar a la humanidad de un especialista en el medicamento con una función de mayor protagonismo y compromiso social dentro de un equipo dedicado a salvaguardar la salud de la población humana.

Estimo que en el ámbito educativo se han gestado diversos cambios tendentes a conjuntar esfuerzos en el desarrollo de las políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como, a concretar sus orientaciones y acciones. De tal forma, hace años, surgieron la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia de España (CNDFFE), la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica, la Asociación de Facultades de Farmacia y de Bioquímica de Argentina, Uruguay, Paraguay y Brasil (EQUAFIP), la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFP) y la Conferencia Hispanoamericana de Facultades

de Farmacia (COHIFFA), hoy día Iberoamericana (COIFFA), entre otros organismos.

Consecuentemente estas asociaciones han elaborado y difundido numerosos documentos conteniendo información y análisis de distintos elementos fundamentales para las reformas curriculares en Farmacia, como son las áreas y actividades de la práctica profesional en cada país, el nivel educativo exigido para el acceso a la universidad, currículum básico o contenidos mínimos de formación y duración de los estudios farmacéuticos, entre otros aspectos.

Creo que todas estas políticas lideradas por la OMS tienen como fin último, por encima de intereses políticos o económicos, la fundamental labor de la profesión farmacéutica para preservar la salud y tratar de alcanzar un mayor bienestar social.

Sostengo que la globalización ha cambiado los esquemas de relación política y económica entre los estados, así pues, se hace necesario el análisis de los avances en materia de armonización curricular que permitan en el futuro, el reconocimiento mutuo entre los farmacéuticos del conjunto de países, cuyo denominador común es el uso del idioma español y portugués y el hecho de compartir diversos elementos culturales.

Nos espera la próxima reunión en Goias (Brasil) en 2013, para ello debemos traducir los Estatutos de COIFFA al idioma portugués. Y seguir trabajando todas las comisiones temporales.

NECROLÓGICA

Excmo. Sr. D. Guillermo Tena Núñez. 22 de junio 1923-3 septiembre 2011



El pasado día 3 de septiembre falleció en Madrid el Excmo. Sr. D. Guillermo Tena Núñez, Académico de número en situación de supernumerario, a la edad de 88 años. Doctor en Farmacia y Licenciado en Medicina; fue Director General del Instituto Nacional de Toxicología, Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Barcelona, Académico de la "International Academy of Legal Medicine and Social Medicine", Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires (Argentina). Primer Presidente de Honor de la "Association Européenne des Centres de Lutte contre les Poisons". Presidente de Honor de la Asociación Latinoamericana de Toxicología. Presidente de Honor de la Asociación Latinoamericana de Centro de Información y Asistencia Toxicológica. Presidente Honorario del Ateneo de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires (Argentina). Miembro de Honor del Centro Nacional de Información y Asistencia Toxicológica de la República Argentina. Miembro de Honor de la Asociación Colombiana de Toxicología. Miembro de Honor de la Sociedad de Toxicología de Venezuela. Socio de Honor de la Asociación Bioquímica Argentina. Estuvo en posesión la Orden Civil de Sanidad con la categoría de Encomienda con Placa y de la Gran Cruz de San Raimundo de Peñafort. Ocupó la medalla nº 18 de la Real Academia Nacional de Farmacia, pasando a petición propia en un acto de singular generosidad, a la situación de supernumerario el 17 de junio de 2007, consciente de las limitaciones propias de su edad. La Real Academia Nacional de Farmacia ha mantenido vacante su medalla.

El Dr. Tena fue un farmacéutico y académico ejemplar, con una humanidad propia de las épocas en las que la caballerosidad, honor y honestidad eran el santo y seña de esta clase de personas. Esta Academia siempre se sintió orgullosa de tenerle entre nosotros y le echará mucho de menos. Descanse en Paz.

SESIONES CIENTÍFICAS

Conferencia sobre itohemaglutininas del género Sambucus: actividad, estructura y aplicaciones en la construcción de fármacos



El 22 de septiembre asistimos a una conferencia pronunciada por el Ilmo. Sr. D. Tomás Girbés Juan, Académico Correspondiente titulada: “Fitohemaglutininas del género Sambucus: actividad, estructura y aplicaciones en la construcción de fármacos”. El Dr. Girbés catedrático de Bioquímica en la Universidad de Valladolid. El profesor Girbés y tres colaboradores de su departamento (Rosario Iglesias, José María Ferreras y Carlos de Torre) descubrieron unas proteínas que refuerzan los mecanismos de defensa de la remolacha frente a las infecciones virales. Un descubrimiento que fue dado a conocer en la prestigiosa revista científica internacional Nature y que podría resultar de gran utilidad en la terapia y tratamiento de enfermedades como el cáncer o el sida, ya que el VIH que afecta al sistema inmunológico de los seres humanos tiene material genético del mismo tipo que el que afecta a la remolacha azucarera. El Dr. Tomás Gisber obtuvo el premio de la Real Academia Nacional de Farmacia, galardón que reconoce una investigación de más de una década sobre la estructura y función de las proteínas, una de cuyas aplicaciones es la de combatir el cáncer.

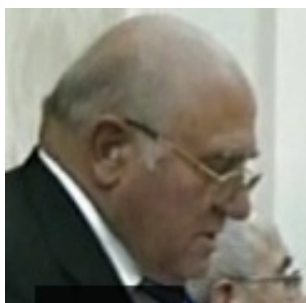
NOTICIAS DESTACADAS

Nuestro Académico Secretario toma posesión de su plaza de Académico correspondiente de la Academia de farmacia Santa María de España

El pasado día 6 de septiembre, tomó posesión como Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia, el Excmo. Sr. D. Antonio Luis Doadrio Villarejo, Académico de número y Secretario de nuestra Corporación. Fue presentado por la Académica de Número, Ilma. Sra. Doña María Cecilia Moreno Bejar. Su discurso de ingreso se tituló: "Modelos Climáticos: Predicciones de un Cambio Climático Global". El acto se cerró con la intervención del Presidente de la Corporación Murciana, Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Martínez Hernández.

RECEPCIÓN DE ACADÉMICOS DE LA RANF

Toma de posesión de Josep Ventura



El pasado día 15 de septiembre, tomó posesión como Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, en acto solemne, el Ilmo. Sr. D. Josep Ventura, Ferrero Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, quien pronunció su discurso titulado: "El Farmacéutico en la Industria Alimentaria". Le presentó en nombre de la Corporación el Excmo. Sr. D. Joan Guinovar Cirera, Académico de Número de la RANF, el cual tras repasar el curriculum del recipiendario, puso de manifiesto los méritos que le han hecho ser elegido como Académico de nuestra corporación. En su discurso, señaló que la alimentación es una necesidad universal de todos los seres vivos. Comienza relatando la aparición de la agricultura y ganadería y la racionalización de sus técnicas, que es lo que hoy constituye la industria alimentaria. A lo largo de su intervención, hace un paralelismo entre la industria farmacéutica y la alimentaria en cuanto a posibilidades de empleo y de negocio. También, indica que los procesos de fabricación son similares en muchos casos entre estas industrias, poniendo de manifiesto la importancia del farmacéutico en esta industria debido básicamente a la visión de conjunto del farmacéutico.

Rosa BASANTE POL. Enfermedad y muerte de una reina de España. Bárbara de Braganza (1711-1758) [Monografías CSIC, 36]. Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas / Instituto de Estudios Madrileños, 2011. 293 pp. [ISBN: 978-84-00-09331-0]

Antonio González Bueno

Hace apenas unos meses Rosa Basante nos regalaba un interesante estudio sobre la salud de Fernando VI y su entorno familiar [La demencia de un rey: Fernando VI (1746-1759). Madrid. Real Academia Nacional de Farmacia, 2010]. Siguiendo la misma metodología de trabajo, nos presenta ahora un análisis de su esposa, Bárbara de Braganza (1711-1758).

La autora entiende el término de salud dentro de una concepción clásica; no se interesa sólo por el estado de las funciones orgánicas de los individuos, sino que –al modo griego, al modo en que el término se contemplaba aún en la España ilustrada- nos ofrece un apasionado y documentado recorrido por todas las ‘causas morbosas’ que Galeno, siguiendo el pensamiento estoico, concibió para definir el estado de salud: los seis pares de ‘causas externas’ (aire y ambiente, comida y bebida, trabajo y descanso, sueño y vigilia, excreciones y secreciones, y afectos o movimientos del alma) que actúan sobre el cuerpo para provocar la enfermedad; como Galeno, tampoco olvida las ‘causas internas’, la disposición constitucional del individuo para padecer el mal, ni las sinérgicas surgidas del efecto conjunto de las externas e internas. No extraña así la importancia que la autora concede a la descripción física del personaje, a sus gustos y aficiones, o a las situaciones – personales o sociales- que le provocaron molestias o rechazos.

Adentrarse en el mundo personal e íntimo de Bárbara de Braganza supone hacerlo en la vida de la Corte; no sólo en las comidas o en los viajes, también en el mundo de los sentimientos: en el de las filias y fobias de sus cortesanos, en el de los favores pedidos y debidos, en el de las ligazones políticas y las intrigas palaciegas.

Rosa Basante, nos introduce en este complejo mundo a través de nueve capítulos: en el primero nos desgrana los mecanismos diplomáticos que llevaron a una princesa portuguesa a convertirse en reina de España; en el segundo nos presenta la vida cortesana en el Palacio de Madrid: desde el amor de los Reyes por la ópera hasta las viandas servidas en la mesa regia y, por supuesto, las intrigas: en particular las tejidas por Isabel de Farnesio, la reina viuda, desde su obligado retiro

de La Granja, para cuyo análisis se sirve de la interesante correspondencia mantenida con su hija, la infanta María Antonia Fernanda, la menor de sus vástagos concebidos de Felipe V. En el tercer apartado nos describe los viajes de la Corte a los Reales Sitios, tan poco gratos a Bárbara de Braganza pero tan útiles en la mentalidad sanitaria ilustrada: Aranjuez fue el lugar preferido de la Reina, la música programa para ella en sus jardines y los paseos por el Tajo la colmaron de felicidad; pero soportó estoicamente las estancias en El Escorial y las partidas de caza que en aquellos bosques disfrutaba el Rey, tan alejadas de su estética y de su gusto.

Descrita la vida cortesana, nos presenta un el panorama sanitario en la España de los años centrales del XVIII; tras una síntesis de carácter general sobre la terapéutica del período nos acerca a algunos de los medicamentos de los que hará uso la corte madrileña: el agua, las víboras, la leche de tierra, los polvos de Infantiglioli, el bálsamo de Tembleque, la enjundia humana o la sorprendente triaca; productos cuya acción es difícil de entender si no se acude al carácter mágico de su empleo. Y, por supuesto, a las sangrías, terapia tan poco útil como generalizada en estos años, que tanto hizo sufrir a Bárbara de Braganza y su corte.

Y de los medicamentos a la botica y al trabajo de los boticarios; o si se prefiere a las boticas, pues la autora nos ofrece un cuidado análisis de la Real Botica madrileña, pero también del trabajo del boticario en El Pardo, San Lorenzo o Aranjuez, incluso de las particulares condiciones de la asistencia farmacéutica dispensada a la reina viuda Isabel de Farnesio en su propia corte de La Granja de San Idefonso. El análisis de las boticas reales no se limita a la relación de los productos en ellas conservados, o a los procesos de preparación de medicamentos; como en el resto de la obra, la autora nos lleva más allá de lo estrictamente profesional para adentrarnos en los problemas personales y jurídicos de estas dependencias y, de nuevo, en el impacto que las rencillas cortesanas tienen sobre todas las funciones, incluidas las del ámbito sanitario.

Los tres últimos capítulos quedan expresamente centrados en la salud de Bárbara de Braganza; en el primero analiza las patologías de la Reina, dedicando especial atención al último decenio de su vida, utiliza para ello los –no pocos– informes médicos disponibles, elaborados tanto desde dentro como desde fuera de la Corte; en el segundo nos relata los medicamentos recetados para vencer sus males: desde las víboras o las aguas medicinales traídas de Sacedón, Pórtugos o Arnedillo, hasta los preparados más habitualmente elaborados para ella: jarabes de violetas, píldoras de antimonio, pociones laxantes, tisanas anticólicas, etc. Los momentos de agonía pasados en su última residencia, el Palacio de Aranjuez, son analizados a través de la profusa correspondencia mantenida entre el infante Luis Antonio y su madre, Isabel de Farnesio; son las páginas que preceden a la

descripción de su cenotafio y del edificio destinado a albergarlo: el convento de las Salesa Reales, donde encontró definitivo descansó bajo los acordes que su apreciado José Blasco de Nebra compusiera para sus honras fúnebres.

El texto, de amena lectura, oculta un arduo trabajo de archivo; como en los buenos tapices, la armonía del dibujo nos hace olvidar la dura urdimbre que lo sujeta; y aquí el texto queda urdido por una amplia base bibliográfica y documental procedente, en mayor medida, de los archivos General de Palacio e Historia Nacional de Madrid pero también de otros, como el del Real Jardín Botánico, el Histórico de Protocolos de Madrid, el General de Simancas o el propio de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Precede al texto un esclarecedor prólogo de Francisco Javier Puerto Sarmiento, en el que se incardina la obra dentro de las actuales tendencias historiográficas.

