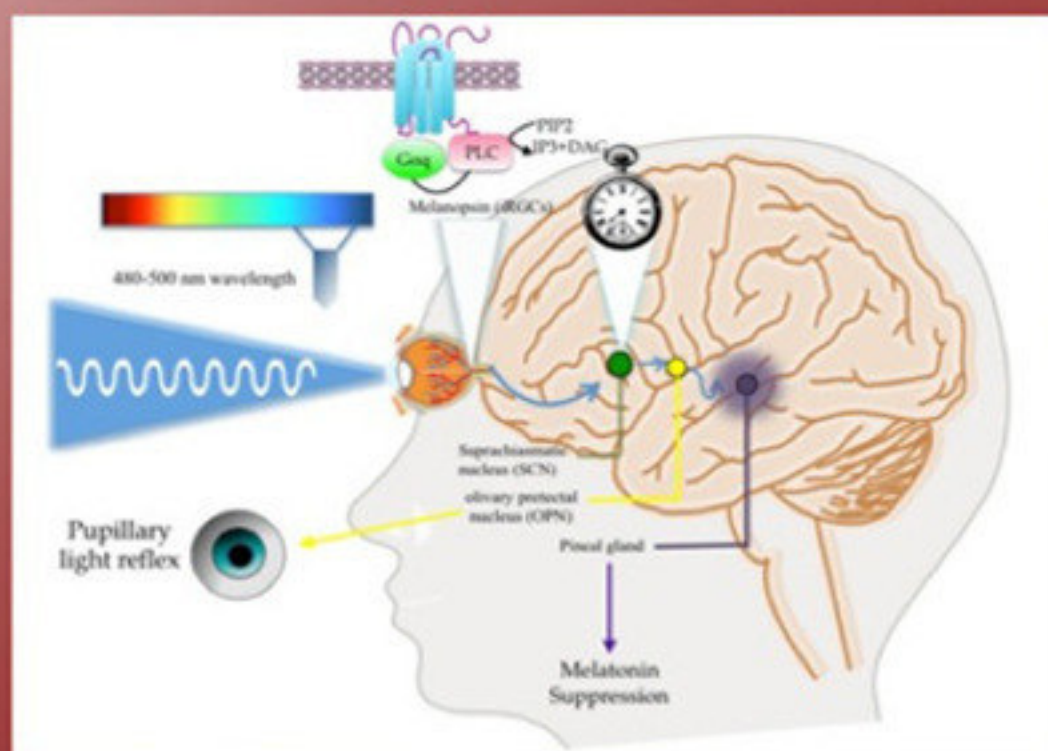


ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Volumen 85 | Número 1 | Enero-Marzo 2019 | Páginas 1-95



www.analesranf.com

ISSN 1697-4271



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA



Instituto
De España



Ministerio de
Educación
Cultura y Deporte



Metascience: reflections on the reproducibility of research in pharmacology

Title in Spanish: *Metaciencia: reflexiones sobre la reproducibilidad de la investigación en farmacología*

Santiago Cuéllar Rodríguez¹

¹Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid

***Corresponding Author:** santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com *An Real Acad Farm* Vol. 85, Nº 1 (2019), pp. 4-11

Received: January 21, 2019 **Accepted:** February 25, 2019

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El Diccionario de la Real Academia Española define la ciencia como el conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales.

Sin embargo, en esta definición se echa de menos la referencia a la forma y el método de cómo se obtienen esos conocimientos y su desarrollo ulterior. En efecto, la ciencia implica tanto *adquisición sistemática* de conocimiento como su *acumulación organizada* y su *desarrollo evolutivo*. Asimismo, cabe agregar un tercer elemento constitucional: la ciencia es una *referencia del conocimiento* o, al menos, de un cierto tipo de conocimiento, ya que *no* todo el conocimiento posible es susceptible de ser abordado por la ciencia, debido a las restricciones que impone su propia metodología; la ciencia no puede – ontológicamente – afrontar la globalidad de la realidad, porque su visión se basa en modelos que, aunque puedan ser muy complejos o muy útiles, simplifican – reducen – la realidad e impone, al menos, algún grado de confirmación empírica directa o indirecta.

En definitiva, la ciencia es – debe ser – *pública*; es decir, accesible para cualquier persona suficientemente cualificada en la materia en cuestión, sin ninguna otra exigencia que entender el método científico estándar. También debe ser *concreta*, comunicable en términos claramente definidos – no ambiguos – y compartidos por la comunidad científica internacional; igualmente, debe estar *sujeta a una arquitectura simbólica y lógica específica y compartida* (matemática, química, etc.), independiente de la lengua particular de cada científico. Finalmente, la ciencia debe ser *objetiva*, es decir, ajena a ideas particulares no argumentadas ni contrastadas (1).

Formulado en términos muy elementales, el *método científico* es definido tradicionalmente como un procedimiento estandarizado que utiliza básicamente cuatro pasos consecutivos – susceptibles de reiteración, lo

que permite optimizar progresivamente el *proceso* – que pueden identificarse con los siguientes:

- *Observación de fenómenos* o, en ocasiones, en lugar de la observación – o además de ella – una idea deducida teóricamente a partir de otras.
- *Formulación de una hipótesis*, como un modelo que intenta explicar el fenómeno observado o justificar la consistencia lógica de la idea teórica.
- Realización de un *experimento* que permita confirmar la validez y el rango predictivo de la hipótesis formulada, utilizando unos procedimientos previamente contrastados que garanticen la máxima objetividad y representatividad del experimento, en línea directa con la hipótesis formulada.
- *Formulación de una ley*, si el experimento confirma con un margen suficiente de fiabilidad estadística el modelo propuesto por la hipótesis. Esto debe hacerse mediante un sistema simbólico y estructural apropiado – matemático químico, etc. – que permita integrarla en un ámbito científico y tecnológico ampliamente compartido, es decir, *traslacional*.

No obstante, estas cuatro características básicas – formuladas en estos términos – son excesivamente genéricas y, además, no recogen o trivializan otros aspectos fundamentales, particularmente los relacionados con la *experimentalidad*, u obligatoriedad de la experimentación, la *formalización* de la hipótesis y de los resultados, la *transparencia*, la *publicidad* y la *aceptabilidad*.

La *experimentalidad* se refiere a la continuidad entre el proceso de observación, la formulación de la hipótesis y el diseño y la ejecución del experimento, para comprobar – o refutar – la hipótesis propuesta. Un elemento fundamental de la experimentalidad es la *reproducibilidad*; es decir, la cualidad de que el experimento produzca los mismos resultados cuando se repita en las condiciones previamente establecidas. Un estudio científico que no sea reproducible

deja de tener carácter científico *ipso facto*; podrá ser conocimiento hipotético, pero no será conocimiento científico.

Con la *formalización* – incluyendo la *matemática* y la *química* – se busca incluir los elementos observacionales dentro de un marco definido y aceptado mayoritariamente de leyes y teorías – es decir, un *paradigma* –, que se expresa con un lenguaje inequívoco, exento de particularismos culturales o sociales. Además, las observaciones, hipótesis, experimentos y lenguajes científicos deberían ser *transparentes y públicos*; es decir, deben ser claramente definidos y difundidos en medios de acceso generalizado.

Otro de los pilares fundamentales que soportan el valor de la prueba de la evidencia científica – es decir, su *aceptabilidad* generalizada – es la *objetividad*, manifestada como la ausencia de prejuicios, sesgos de opinión o intereses espurios; sin embargo, es obvio que una objetividad absoluta es inalcanzable, por lo que lo más próximo que hemos acertado a inventar es la *intersubjetividad*, la coparticipación y el consenso mayoritario de la comunidad científica a la hora de reconocer un procedimiento, un dato o una relación de causalidad; bien es cierto que bajo el término de *comunidad científica* se incluye a una oscura mezcla de personajes con intereses políticos, sociales y económicos diversos.

Finalmente, a todas estas características de la ciencia debería añadirse la de la *provisionalidad*; es decir, la argumentación teórica y la demostración experimental de todo procedimiento científico deben estar sujetas a una revisión crítica continua. Nada en la ciencia, ni en ninguna otra forma de conocimiento racional, debería aceptarse como definitivo.

2. METACIENCIA, REPRODUCIBILIDAD Y REPETIBILIDAD

Podemos definir la *metaciencia* como la práctica de la metodología científica para estudiar el método científico y la filosofía de la ciencia; en otras palabras, la ciencia estudiándose a sí misma. Este término ha ido cobrando impulso en las últimas décadas, particularmente en el contexto de lo que ha sido denominada, discutiblemente, como la "crisis de reproducibilidad" de la ciencia.

Por tanto, la metaciencia pretende caracterizar la validez de un ámbito de investigación específico, como por ejemplo la fiabilidad de los estudios en biomedicina y su aplicabilidad-representatividad para la autorización oficial de nuevos medicamentos e indicaciones terapéuticas, así como para la elaboración y reforma de guías de actuación clínica; igualmente, pretende optimizar a través de una crítica rigurosa y sistemática las prácticas editoriales (especializadas y generalistas), la transparencia de la financiación de los estudios y de los intereses de sus autores, y la idoneidad de los métodos estadísticos empleados en cada caso.

La *reproducibilidad experimental* (*empírica*) es, como se indicó anteriormente, la cualidad de que un experimento

produzca los mismos resultados – o muy similares, dentro de un estrecho margen de confianza – cuando se repite en las condiciones y con los métodos descritos para dicho experimento. Es un concepto claramente relacionado con los de *repetibilidad* y *testabilidad*. Por repetibilidad entendemos la propiedad de obtener resultados consistentes al *replicar* – repetir – un experimento científico pero utilizando un conjunto distinto de datos a los empleados en el estudio original, pero coherentes con estos, siguiendo la misma metodología experimental. La *experimentalidad* de un estudio científico debe implicar necesariamente que la hipótesis pueda ser *refutable* o *falsable*, utilizando la terminología de Popper (2), ya que si no puede probarse que una hipótesis puede ser falsa, tampoco podría probarse que es cierta en términos científicos. La *falsabilidad* significa que los contraejemplos – datos experimentales contrarios a la hipótesis establecida – son lógicamente posibles y su viabilidad práctica de ser observados es real.

Pese a que dichos conceptos son claros, en muchas ocasiones las publicaciones científicas refieren protocolos, métodos, procesos de cálculo y conjuntos de datos que son *opacos*, lo que *impide reproducir* hallazgos aparentemente relevantes. Así ocurre en dos de cada tres artículos destacados de psicología, uno de cada tres de economía experimental y más del 75 % de los que identifican dianas terapéuticas contra el cáncer (3).

La reproducibilidad de un estudio es, repetimos, una pieza fundamental del método científico y sin ella, se corre el riesgo de enfrentarnos a una hipertrofiada bibliografía repleta de información falsa o, al menos, de cuestionable fiabilidad, que nunca se llega a corregir o depurar. Por eso, es tan importante investigar la propia investigación científica, a través de la *metaciencia*, para diseñar o corregir los métodos que permiten realizar, evaluar, revisar y difundir correctamente la ciencia.

Es fácil comprobar que en los artículos originales publicados en revistas científicas, el apartado destinado a describir la metodología empleada en el experimento cada vez tiene un papel menos relevante, reduciéndose en muchos casos a la mínima expresión y empleando una terminología imprecisa; además es común el recurso a métodos y herramientas de investigación no validados previamente de forma empírica o se emplean procedimientos inapropiados de inferencia estadística; en este sentido, las pruebas de significación de hipótesis nula con informes de valores *p* están integradas en millones de artículos, a pesar de ser un método inferencial deficiente para la mayoría de estos estudios (4).

3. ¿UNA METODOLOGÍA CIENTÍFICA APROPIADA?

John Ioannidis estableció (5) hace algunos años un conjunto de seis corolarios en torno al diseño de estudios biosanitarios que, a la vista del desarrollo que está teniendo este ámbito de la investigación científica, adquieren un valor renovado y ayudan a alertar sobre la superinflación de estudios irrelevantes o incluso abiertamente falsos a que se está sometiendo la

bibliografía científica correspondiente. De forma sintética, son:

- Cuanto menor sea el *tamaño de la muestra estudiada*, menos probable será que los resultados de la investigación sean ciertos. Es decir, los resultados de la investigación son más probables con estudios amplios, como los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en los que se llega a incluir varios miles de sujetos, que con estudios con pequeño tamaño muestral.

- Cuanto más pequeño sea el *tamaño del efecto* – la magnitud de la medida del cambio esperado como resultado de una intervención experimental – menos probable será que los resultados de la investigación sean ciertos. Por ello, los hallazgos más relevantes de la investigación son más probables en los estudios donde se esperan grandes efectos, como el impacto del hábito de fumar en el cáncer o en las enfermedades cardiovasculares, que en aquellos donde los efectos postulados son pequeños, como los factores de riesgo genético para enfermedades multigénicas. Por este motivo, si los tamaños del efecto real son muy pequeños – por ejemplo, con riesgos relativos menores a 1,05 – en un estudio, es probable que éste esté plagado de falsas afirmaciones, como es habitual encontrar en trabajos que estudian los determinantes genéticos o nutricionales de enfermedades complejas.

- Cuanto mayor sea el número y menor la *selección de relaciones probadas* en un campo científico, menos probable será que los resultados de la investigación sean ciertos. Por eso, los hallazgos de la investigación son más probables en los estudios con diseños confirmatorios, como los grandes ensayos clínicos controlados aleatorios de fase III, o los metanálisis de los mismos, que en los experimentos que generan hipótesis.

- Cuanto mayor sea la *flexibilidad* en los diseños, definiciones, resultados y modos analíticos en un campo científico, menos probable será que los resultados de la investigación sean ciertos. La flexibilidad aumenta el riesgo – o el potencial – para transformar resultados negativos en positivos, mientras que los hallazgos veraces son más comunes cuando los resultados o *variables* son inequívocos y universalmente aceptados y contrastados – es decir, *robustos*, como por ejemplo la supervivencia global en un periodo o la tasa de muerte por cualquier motivo – en lugar de diseños que incluyen escalas de valoración subjetiva, como las empleadas frecuentemente en neurología y psiquiatría.

- Cuanto mayores sean los *intereses y prejuicios financieros y de otro tipo* en un campo científico, menos probable será que los resultados de la investigación sean veraces. Los *conflictos de intereses* son muy comunes en la investigación biomédica y, en general, se informan de forma inadecuada y escasa, aunque no necesariamente tiene raíces financieras; a veces, los científicos pueden tener prejuicios en torno a una teoría científica o un compromiso con sus propios hallazgos, o están relacionados con la promoción académica o profesional de

los investigadores. Asimismo, algunos científicos de prestigio pueden suprimir, a través de los procesos de *revisión por pares*, la aparición y difusión de hallazgos que refuten sus propios hallazgos, condenando así su campo a perpetuar el falso dogma. En este sentido, la evidencia empírica sobre la *opinión de los expertos* muestra que ésta es muy poco fiable (6).

- Cuanto más *activo* sea un campo científico (con más equipos científicos involucrados), menos probable será que los resultados de la investigación sean ciertos. Este corolario aparentemente paradójico se debe a que, el *valor predictivo positivo* (VPP) de los hallazgos aislados disminuye cuando muchos equipos de investigadores participan en el mismo campo. Esto puede explicar por qué ocasionalmente vemos grandes emociones seguidas rápidamente por graves decepciones en campos que atraen una gran atención pública. Cuando muchos equipos de investigación trabajan en el mismo campo, dando lugar a una producción masiva de datos experimentales y ya que la rapidez es esencial para vencer a la competencia, cada equipo puede priorizar la búsqueda y difusión de sus resultados positivos más impresionantes, mientras que los resultados negativos quedan relegados, salvo que otro equipo haya encontrado una asociación positiva en la misma cuestión. El *fenómeno de Proteus* es el término acuñado para describir este fenómeno de alternancia rápida de afirmaciones y refutaciones opuestas (7).

4. REPRODUCIBILIDAD Y REPRESENTATIVIDAD (SIGNIFICACIÓN) ESTADÍSTICA

La base de datos *PubMed (US National Library of Medicine; National Institutes of Health)* comprende más de 29 millones de referencias de literatura científica biomédica. En el año 2018 se registraron 1.312.059, frente a “tan solo” 531.744 en el 2000, lo que implica que el número de registros anuales se ha multiplicado por 2,5 y esto se refiere únicamente a la literatura biomédica publicada mayoritariamente en inglés y en revistas de cierto nivel de impacto bibliográfico.

¿Toda esta información es relevante científica y clínicamente? Desde luego, no faltan expertos que consideran que toda esta información es en su mayoría ruido, por más científico que resuene su eco, ya que buena parte de esta producción es clínicamente irrelevante, cuando no preliminar, redundante o simplemente sesgada o falsa (8).

Sin embargo, la mayoría de los profesionales de la salud desconocen esta auténtica superinflación de evidencia clínica de baja calidad y cómo ella contribuye sustancialmente a un deterioro de la investigación biomédica y de la medicina clínica (9). Gran parte de la investigación médica publicada no es fiable o es, al menos, incierta, ni ofrece beneficios a los pacientes o no es útil para quienes toman decisiones sanitarias o financieras, sin que la mayoría de los profesionales sanitarios sean conscientes de este problema e incluso ni siquiera disponen, en su mayoría, de las habilidades necesarias para evaluar la fiabilidad y utilidad de la evidencia médica

publicada. Obviamente, los pacientes y las familias también carecen a menudo de evidencia médica relevante, precisa y específica en el momento de la toma de decisiones sobre su propia salud.

Atendiendo a estas limitaciones, parece razonable insistir en que los profesionales de la salud sean más sensibles a las limitaciones de la evidencia científica publicada, capacitarlos para hacer una evaluación crítica y mejorar sus habilidades de comunicación, sin olvidar a pacientes, periodistas, responsables políticos y sectores implicados o interesados en la sanidad.

El *metanálisis* es una útil herramienta estadística que permite agrupar y sintetizar datos procedentes de varios estudios con contenido, metodología y temática similares, recopilando estimaciones de un cierto efecto (expresado en un índice de *tamaño del efecto* de cada estudio), facilitando la valoración del efecto. La utilización en biomedicina del metanálisis permite valorar estos efectos en contexto: si el tamaño del efecto es consistente en el metanálisis, su precisión es mayor que con un solo estudio y, si el tamaño del efecto varía, esa variación puede ser descrita y explicada.

El valor intrínseco de la metodología metanalítica ha disparado la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis durante los últimos años en prácticamente todas las disciplinas biosanitarias. En este sentido, *PubMed* registraba 2.336 metanálisis publicados en 2006, 11.355 en 2016 y son más de 15.000 los referenciados en 2018, mientras que las revisiones sistemáticas son más del doble de esa cantidad. Sin embargo, solo una mínima parte de estos artículos aportan alguna novedad en sus respectivos temas ni resultan útiles, y muchos de ellos ni siquiera están bien hechos. En definitiva, la superposición, la redundancia y la duplicación han ido proliferando de forma exponencial; de hecho, la revisión sistemática de 73 metanálisis publicados en 2010 mostró que dos tercios tenían al menos otro metanálisis superpuesto que cubría las mismas comparaciones, indicaciones, ajustes y resultados, o de algunos subconjuntos de los mismos, llegando el grado de superposición y redundancia a ser impresionante en algunos temas (10).

La *falta de transparencia y de accesibilidad a los datos originales* es otro aspecto muy relevante, como ha sido puesto de manifiesto por la revisión de una muestra aleatoria de 149 artículos biomédicos publicados entre 2015 y 2017, en los que se investigó la proporción de fuentes de financiación pública y/o privada, y los posibles conflictos de intereses, compartiendo protocolos y datos sin procesar (11). Según este trabajo, un buen número de estos 149 estudios no revelaba información sobre financiación (31 %) o conflictos de interés (31 %). Entre los 104 artículos con datos empíricos en los cuales sería pertinente el intercambio de protocolos o de datos, solo el 18 % discutieron datos disponibles públicamente y solo uno de ellos (1,0 %) incluyó un enlace a un protocolo de estudio completo. Entre los 97 artículos en los que podría ser pertinente la replicación en estudios con datos diferentes, apenas hubo cinco intentos de replicación (5,2

%). En opinión de los autores de este informe, a pesar de que ha habido mejoras en los últimos años en ciertos indicadores clave de reproducibilidad y transparencia, todavía existen oportunidades para mejorar las prácticas de investigación reproducibles en toda la literatura biomédica.

Otro aspecto particularmente relevante es saber si los *procedimientos de análisis estadístico* utilizados en la investigación biomédica, especialmente en el ámbito clínico, son los más adecuados para garantizar la reproducibilidad de los resultados. Un ejemplo paradigmático es la denominada *prueba de significación de la hipótesis nula* (H_0 ; *NHST*, *null hypothesis significance test*) propuesta por Fisher.

Esta prueba considera dos probabilidades (p), la *crítica* y la *calculada*, y un tipo de error (*Error Tipo I*). La p crítica, denominada también *alfa* (α), hace referencia a la probabilidad asociada a la decisión de rechazar la H_0 cuando es verdadera, es decir, al Error Tipo I. La p crítica se establece en base a un juicio subjetivo respecto a las consecuencias de cometer un Error Tipo I y el valor máximo aceptado en la comunidad científica suele ser de 0,05. Por su parte, la p calculada o nivel de significación p del resultado empírico expresa la probabilidad de obtener un estadístico muestral igual o mayor al obtenido, dado un determinado tamaño muestral y asumiendo que la muestra ha sido extraída de una población en la que la H_0 es exactamente verdadera. Esta probabilidad depende de los valores de los parámetros reales de la población de la que se ha extraído la muestra y del tamaño muestral. Si H_0 es verdadera en la población, los estadísticos muestrales serán menos probables a medida que aumenta el tamaño de la muestra y la p calculada será menor. En este contexto, cuando la p calculada es igual o menor que la p crítica se rechaza la hipótesis nula (H_0), lo que significa que los resultados obtenidos no son consecuencia del error muestral.

Con todo, la *prueba de significación de hipótesis nula* tiene varias deficiencias que probablemente contribuyen a la crisis de replicación que afecta a la ciencia biomédica en general. Tales deficiencias llevan a sugerir que esta prueba no debería ser la práctica estadística dominante y predeterminada de todas las investigaciones biomédicas y psicológicas, sino que se debería considerar un método inferencial específico para cada tipo de investigación (12). En cualquier caso, siempre que los investigadores utilicen la *NHST*, deberían justificar su uso y publicar los cálculos previos al estudio y los tamaños del efecto, incluidos los hallazgos negativos.

5. REPRODUCIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y AUTORIZACIÓN OFICIAL DE MEDICAMENTOS

La *Food & Drug Administration (FDA)* y la *European Medicines Agency (EMA)* son las agencias reguladoras oficiales que, en Estados Unidos y en la Unión Europea respectivamente, tienen la responsabilidad de recibir, estudiar, evaluar y dictaminar la procedencia de las solicitudes de autorización de comercialización de nuevos

medicamentos y, en su caso, de nuevas indicaciones para medicamentos previamente autorizados, para su aprobación definitiva por las autoridades correspondientes que, en el caso de la Unión Europea, es la Comisión Europea.

Por consiguiente, atendiendo al enorme potencial económico que implica este tipo de decisiones, el principal *leit motiv* de la mayor parte de la investigación clínica que se realiza a escala mundial, es de la obtención de evidencia científica que permita sustentar adecuadamente una demanda de registro oficial por una agencia reguladora de un nuevo medicamento o de una nueva indicación terapéutica en el ámbito geográfico correspondiente.

Obviamente, en este ámbito competencial, la *reproducibilidad* se convierte en una condición no solo exigible en términos de metodología y ética científica, sino también en una cuestión con numerosas y muy relevantes ramificaciones de índole legal y económica. Por ello, se han llevado a cabo varios trabajos dirigidos a estudiar la calidad de la investigación clínica relativa en relación con la autorización oficial de nuevos medicamentos y/o nuevas indicaciones terapéuticas. Nosotros hemos seleccionado tres amplios estudios recientes que ilustran la importancia de esta cuestión y cómo se implementa en términos reales.

El primero de estos estudios (13) tuvo como objetivo conocer en qué medida el uso de medicamentos con indicaciones no autorizadas (*off-label*) – muy prevalente aunque obviamente controvertido y solo legal en condiciones muy estrictas – produce resultados clínicos inferiores a los medicamentos autorizados oficialmente para una misma indicación. Para ello, los autores realizaron una búsqueda sistemática en *PubMed*, *MEDLINE*, *PubMed Health* y la *Cochrane Library* hasta mayo de 2015, que incluían metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban los medicamentos con o sin autorización para una misma indicación en un mismo tipo de población.

En total, se seleccionaron 25 comparaciones de tratamiento que incluían 153 ECA y 24.592 pacientes. En seis de las 25 comparaciones (24 %), los medicamentos con la indicación no autorizada (*off-label*) fueron significativamente superiores (cinco de 25) o inferiores (uno de 25) a los tratamientos aprobados, aunque hubo una *heterogeneidad* estadística sustancial en las comparaciones ($I^2=43$ %; que representa la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, donde un valor del 0 % es considerado excelente, hasta el 25 % es baja, hasta un 50 % es moderada y por encima de este porcentaje es elevada). No obstante, en general, los medicamentos que no tenían autorizada la indicación produjeron resultados más favorables que los tratamientos aprobados (cociente de probabilidad u *odds ratio*, $OR=0,72$; $IC_{95} \%$ 0,54 a 0,95). Por su parte, el análisis de los resultados de las revisiones sistemáticas comparativas ($n=22$) mostró menos heterogeneidad y ninguna diferencia estadísticamente significativa en general ($OR=0,85$; $IC_{95} \%$ 0,67 a 1,06; heterogeneidad $I^2=0$ %). En definitiva, los autores concluyeron que el estatus de aprobación oficial no

indica de manera fiable qué medicamentos producen efectos más favorables en los ensayos clínicos aleatorizados que comparan la indicación *off-label* con la autorizada.

El siguiente estudio (14) analizó con qué frecuencia la *European Medicines Agency* (EMA) ha recomendado a la Comisión Europea la autorización de medicamentos en base a estudios no aleatorizados y si existe una asociación entre los efectos del tratamiento y la preferencia de EMA por realizar más pruebas en ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Para ello, revisó todas las autorizaciones iniciales de comercialización en la base de datos de EMA de medicamentos para humanos entre 1995 y 2015.

De un total de 723 expedientes relativos a la autorización de nuevos medicamentos, 51 (7,1 %) fueron autorizados en base a estudios clínicos no aleatorizados. Estos 51 medicamentos fueron autorizados para 71 indicaciones. En los 51 pares de indicación-medicamento sin necesidad de aportar más ECA, las estimaciones del efecto fueron grandes ($OR=12,0$; $IC_{95} \%$ 8,1 a 17,9) en comparación con las estimaciones del efecto en los 20 pares de indicación-medicamento para los cuales se requirieron nuevos ECA ($OR=4,3$; $IC_{95} \%$ 2,8 a 6,6), con una diferencia estadísticamente significativa entre los efectos ($p=0,0005$).

En resumen, se emplearon datos procedentes de ensayos clínicos no aleatorizados para el 7 % de las autorizaciones de medicamentos de la EMA, con la particularidad de que los tamaños de efectos más grandes se asociaron con una mayor probabilidad de aprobación basándose solo en datos no aleatorizados, aunque no se encontró un umbral definido del efecto del tratamiento para la aprobación del fármaco sin datos aleatorizados.

Por último, otro reciente estudio (15) ha evaluado si los ensayos clínicos realizados en determinados países podrían distorsionar los resultados, en el sentido de magnificar el efecto terapéutico del fármaco ensayado. En concreto, se realizó un estudio recopilando todos los metanálisis publicados sobre gabapentina y pregabalina en las principales bases de datos bibliográficos internacionales, explorando específicamente el elevado nivel de significación en los metanálisis y si se analizaron los estudios atípicos con resultados extremos, es decir, con diferencias superiores a 0,8 desviaciones estándar (*s*, *s* o *SD: standard deviation*) con relación al valor medio del metanálisis.

Todos los 10 metanálisis evaluados mostraron resultados favorables estadísticamente significativos para ambos fármacos. Sin embargo, se observaron estimaciones de heterogeneidad I^2 que excedían el 90 %, claramente excesiva, en 4 metanálisis del empleo gabapentina o pregabalina en dolor posoperatorio. En estos 4 metanálisis, 77 estudios clínicos tenían estimaciones que diferían $>0,8$ s del valor medio; de ellos, 39 (51 %) presentaron resultados extremadamente favorables y 33 (43 %) provenían de países poco desarrollados y sin tradición de investigación clínica, 22 (29 %) no informaron sobre la financiación del ensayo clínico y 20 (30 %) no reportaron

conflictos de interés de los autores. Por el contrario, 27 de los 38 (71 %) estudios con resultados desfavorables provinieron de países desarrollados y con una larga tradición en investigación clínica.

6. ¿MEDICINA PERSONALIZADA VS. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA?

Estamos abocados a hacer una *medicina personalizada* o *de precisión*, gracias a los avances convergentes en el conocimiento y el desarrollo de tecnologías como la biología de sistemas, la secuenciación genómica, el análisis exploratorio de alto rendimiento, el progresivo descubrimiento de biomarcadores predictivos muy selectivos y asequibles para una implantación generalizada, y la disponibilidad de datos y ciencia computacional que permite la elaboración de modelos integrados de enfermedades, así como el registro electrónico generalizado de datos sanitarios, la disponibilidad de tecnologías inteligentes (sistemas expertos) y la llamada *medicina P4 (P4M): Participativa, Personalizada, Predictiva y Preventiva*. Es decir, estamos accediendo de forma progresiva a una medicina guiada por biomarcadores en los niveles de los sistemas, que toma en cuenta los avances metodológicos y los descubrimientos de los perfiles fisiopatológicos integrales de las enfermedades complejas poligénicas, multifactoriales y degenerativas, con el objetivo de optimizar la eficacia de la prevención y el tratamiento de enfermedades, considerando las características específicas de cada individuo (genéticas, bioquímicas, fenotípicas, psicosociales, así como su entorno y estilo de vida) para intervenciones específicas a través de la implementación de la mencionada *P4M* (16).

Sin embargo, la implementación clínica de la medicina de precisión plantea numerosos desafíos. En primer lugar, la medicina de precisión debe contrastarse con la práctica contrastada y ampliamente utilizada de la *medicina basada en la evidencia*, que se basa en metanálisis o estudios centrados en grupos, de los cuales se derivan recomendaciones promediadas. Obviamente, este enfoque de "talla única para todos" puede proporcionar soluciones inadecuadas para valores atípicos, los cuales están lejos de ser una rareza ya que todas las personas caen dentro de esta categoría para algún rasgo. Precisamente, tales valores atípicos se pueden manejar mejor usando medicina de precisión.

Por ello, es necesario establecer un puente entre la medicina de precisión y la medicina basada en la evidencia, aunque esto requerirá el intercambio responsable de datos a nivel mundial, así como programas de capacitación actualizados periódicamente. De esta manera, la *medicina de precisión basada en la evidencia* cambiará progresivamente de la terapia a la prevención, lo que llevará finalmente a una atención sanitaria centrada en el ciudadano (17).

Con el curioso título de "*La medicina basada en la evidencia ha sido secuestrada: mantén el rumbo y lanza a los piratas por la borda*", John Ioannidis publicó (18) una

certera reflexión acerca de las críticas que se han formulado contra la *medicina basada en la evidencia*, tales como centrarse en los beneficios e ignorar los eventos adversos; estar interesado en valores promedios e ignorar la gran variabilidad en los riesgos individuales y la capacidad de respuesta; ignorar la interacción clínico-paciente y el juicio clínico; conducir a algún tipo de reduccionismo; y caer presa de la corrupción por conflictos de intereses.

Para Ioannidis, ninguna de estas deficiencias es necesariamente inherente a la medicina basada en la evidencia. De hecho, ésta ha contribuido en gran manera a minimizar esas mismas deficiencias en la investigación clínica y en la atención médica. Sin embargo, la medicina basada en la evidencia está pagando el precio de su éxito: después de haber sido ampliamente reconocida, ha acabado siendo manipulada o simplemente mal usada para apoyar intereses espurios. A veces, los conflictos de intereses llegan a tal nivel que cabe preguntarse si este aparente secuestro de la medicina basada en la evidencia será reversible. Sin embargo, no puede olvidarse que la medicina basada en la evidencia es un valioso conjunto de herramientas conceptuales y, por ello, *vale la pena intentar eliminar los sesgos provocados por los piratas que han secuestrado el barco*, tal como lo expresa Ioannidis.

7. ¿ESTAMOS ANTE UNA CRISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LA CIENCIA BIOSANITARIA?

Sin duda alguna, nos encontramos actualmente en el seno de un intenso debate en torno a la importancia de la reproducibilidad como un indicador de la calidad y fiabilidad de la investigación científica, no solo en el ámbito biosanitario, debido a lo que muchos consideran como un aumento de las prácticas fraudulentas, de la falta de rigor y, en general, de la merma de la fiabilidad en la producción de conocimiento. En este sentido, según una encuesta realizada en 2016 por la revista *Nature* (19), alrededor del 90 % de los encuestados estuvo de acuerdo en que hay una crisis "leve" o "significativa", y entre el 40 % y el 70 % estuvo de acuerdo en que la notificación selectiva, el fraude y las presiones para publicar "siempre" o "a menudo" contribuyen a que la investigación no sea reproducible. Es obvio que los resultados de esta encuesta, que no fue aleatoria, pueden no representar a toda la población de científicos, pero reflejan una creciente corriente de opinión en el ámbito científico.

¿Está la ciencia biosanitaria en crisis? Esta es la pregunta que cada vez más personas – científicos o no – se están haciendo. No obstante, hablar de *crisis de la ciencia* sea probablemente exagerado, aunque es cierto que actualmente nos enfrentamos con algunos nuevos desafíos a añadir a los tradicionales, particularmente en los que refiere a la *reproducibilidad*, con resultados que son fabricados, falsificados, sesgados, con poca potencia, seleccionados y, en definitiva, irreproducibles.

Sin embargo, es preciso tener en cuenta que el propio concepto de reproducibilidad puede ser interpretado de

múltiples maneras e incluso cumplir diversas funciones epistémicas, según la investigación de que se trate. Dada esa multiplicidad y diversidad, hay autores (20) que señalan que la búsqueda acrítica de la reproducibilidad como un valor epistémico global puede resultar engañosa y potencialmente perjudicial para el avance científico e incluso hay casos en que la mejora de la reproducibilidad no promueve una investigación de alta calidad.

Así pues, afirmar que "la ciencia está en crisis" carece de fundamento empírico y, como mantienen algunos especialistas (21), es incluso contraproducente ya que en lugar de inspirar a las jóvenes generaciones a hacer más y mejor ciencia, podría fomentar en ellas el cinismo y la indiferencia; en lugar de invitar a un mayor respeto e inversión en la investigación, se corre el riesgo de desacreditar el valor de la evidencia y alimentar posiciones anticientíficas, tal como hemos podido comprobar con los movimientos anti-vacunas, entre otros diversos.

En realidad, las quejas sobre una disminución en la calidad de la investigación se repiten a lo largo de la historia de la ciencia, desde sus mismos inicios. No obstante, hay un par de elementos que caracterizan situación actual y que permiten un cierto grado de optimismo. El primero es que la validez real de estas preocupaciones se está evaluando científicamente mediante la *metaciencia*. El segundo es el creciente poder de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), que están transformando las prácticas científicas en todos los campos, al igual que están transformando todos los demás aspectos de la vida humana. Estas tecnologías facultan y facilitan que la investigación sea más precisa, poderosa, abierta, democrática, transparente y autocrítica que nunca. Al mismo tiempo, esta revolución tecnológica crea nuevas expectativas y nuevos desafíos a los que los *metacientíficos* se están enfrentando.

Por lo tanto, la situación actual de la ciencia biomédica podría describirse mejor como "nuevas oportunidades y desafíos" o incluso como una "revolución", en lugar de una "crisis", no solo porque es una forma más convincente e inspiradora, sino que también porque, sencillamente, está mejor respaldada por la evidencia empírica (21).

8. REFERENCIAS

1. Cuéllar Rodríguez S. Some thoughts on science. *An Real Acad Farm.* 2015; 81(3): 230-8. <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/download/1606/1685>
2. Popper KR. Conjeturas y refutaciones. El desarrollo del conocimiento científico. ISBN 9788475091464 (1983).
3. Ioannidis JPA. Rethink Funding. *Sci Am.* 2018; 319(4): 52-5. Doi: 10.1038/scientificamerican1018-52.
4. Ioannidis JPA. Massive citations to misleading methods and research tools: Matthew effect, quotation error and citation copying. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(11): 1021-3. Doi: 10.1007/s10654-018-0449-x.
5. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2(8): e124.
6. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA.* 1992; 268: 240-8.
7. Ioannidis JP, Trikalinos TA. Early extreme contradictory estimates may appear in published research: The Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 543-9.
8. Casino G. El ruido y la crisis. Sobre la insostenibilidad del actual modelo de comunicación médica. En: *Escepticismo. Una mirada escéptica sobre la salud y la información.* Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve nº 34, p. 21 (2015). ISBN: 9788494257186.
9. Ioannidis JPA, Stuart ME, Brownlee S, Strite SA. How to survive the medical misinformation mess. *Eur J Clin Invest.* 2017; 47(11): 795-802. Doi: 10.1111/eci.12834.
10. Siontis KC, Ioannidis JPA. Replication, Duplication, and Waste in a Quarter Million Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018; 11(12): e005212. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005212.
11. Wallach JD, Boyack KW, Ioannidis JPA. Reproducible research practices, transparency, and open access data in the biomedical literature, 2015-2017. *PLoS Biol.* 2018; 16(11): e2006930. Doi: 10.1371/journal.pbio.2006930.
12. Szucs D, Ioannidis JPA. When Null Hypothesis Significance Testing Is Unsuitable for Research: A Reassessment. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11: 390. Doi: 10.3389/fnhum.2017.00390.
13. Ladanie A, Ioannidis JPA, Stafford RS, Ewald H, Bucher HC, Hemkens LG. Off-label treatments were not consistently better or worse than approved drug treatments in randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2018; 94: 35-45. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.006.
14. Djulbegovic B, Glasziou P, Klocksieben FA, Reljic T, VanDenBergh M, Mhaskar R, et al. Larger effect sizes in nonrandomized studies are associated with higher rates of EMA licensing approval. *J Clin Epidemiol.* 2018; 98: 24-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.011.
15. Desai K, Carroll I, Asch S, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JPA. Extremely large outlier treatment effects may be a footprint of bias in trials from less developed countries: randomized trials of gabapentinoids. *J Clin Epidemiol.* 2018 Oct 23. pii: S0895-4356(18)30291-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.10.012.
16. Cuéllar Rodríguez S. El futuro ya está aquí. *Panorama Actual Med.* 2018; 42 (419): 1131-2.
17. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med.* 2016; 8(1): 134.

18. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol.* 2017; 84: 11-3. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001.
19. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature.* 2016; 533(7604): 452-4. doi: 10.1038/533452a.
20. Leonelli S. Rethinking Reproducibility as a Criterion for Research Quality, in Luca Fiorito, Scott Scheall, Carlos Eduardo Suprinyak (ed.): *Including a Symposium on Mary Morgan: Curiosity, Imagination, and Surprise (Research in the History of Economic Thought and Methodology, Volume 36B)*. Emerald Publishing Limited, pp.129-46. (2018).
21. Fanelli D. Opinion: Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(11): 2628-31. doi: 10.1073/pnas.1708272114.



Are we or are we not in the XXI century? Nationalism is absolutely outdated ideology

Title in Spanish: *¿Estamos o no estamos en el siglo XXI? Es absolutamente trasnochado hablar de nacionalismos*

Ana M.^a Pascual-Leone Pascual¹

¹Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid

***Corresponding Author:** anamariapascualleone@gmail.com *An Real Acad Farm Vol. 85, N° 1 (2015), pp. 12-13*

Received: March 25, 2019 **Accepted:** March 25, 2019

Language of Manuscript: Spanish

Vivimos una época en este país políticamente difícil. Pero, además, vivimos una época sin tomar conciencia de lo que dicta este siglo XXI.

Este pueblo español descubridor nada menos que de América, necesita utilizar su generosidad, su saber hacer y su empuje para creer en sí mismo. Necesita aprovechar su ingenio y cultivar al máximo su intergeneracionalidad, su inteligencia, colectivamente. Los jóvenes y los viejos necesitan unirse, defenderse mutuamente y hablar, creciendo en sabiduría ambos. Hay que extender y ampliar la educación, oyendo al máximo las voces de la experiencia docente y no las políticas. Hay que dejar de lado las “pilleras” e implantar el juego limpio en nuestra sociedad... se acabó la “picaresca”.

Del mismo modo que eligiendo a nuestros atletas tenemos éxito en el deporte, eligiendo a nuestros profesores cuidadosamente, solamente así, se mejorará la educación.

Esta sociedad debe establecer los salarios según el rendimiento que nuestro trabajo produzca en ella. ¿Hay algo más antidemocrático que crearse uno mismo “superdotado”? Y eso es lo que los nacionalistas parecen creer en este mundo absolutamente global del siglo XXI.

W. Churchill calificaba de “ingenuo” al pueblo ruso. Pero nosotros con nuestra “leyenda negra” y todo, no somos ningún enigma, somos un pueblo fuerte y necesitamos sobre todo creer en nosotros. Necesitamos explotar toda la generosidad que tenemos y practicar siempre el juego limpio. Sin tintes políticos, sin defender cosas indefendibles, sin ambiciones personales, sin retóricas falsas, sin engaños. Y lo necesitamos todos, incluidos los catalanes.

El pueblo catalán está equivocado, parece mentira pero está fuera de contexto, está anticuado. Yo amo y respeto a Cataluña y por ello estoy escribiendo esto.

¿Qué les pasa a uno de los pueblos más trabajadores y formales de España? Nadie les reconoce, nadie les entiende en este siglo XXI, se han salido de madre y están

absolutamente equivocados en la defensa de su nacionalidad. Porque han de defenderla conjuntamente con el resto de España, y lo mismo su lengua. Sin exclusivismos, sin inventos, ni mentiras. Sabiendo que forman parte de un pueblo grande, España, que les necesita pero no más que ellos necesitan al resto del país. ¿Qué está pasando con la luminosidad mediterránea que poseen los catalanes? ¿qué pasa con la inteligencia del resto de España? ¿quieren vivir aislados en un mundo absolutamente global e intercomunicado?

Ellos, como el resto de los pueblos de Europa, forman un todo. Aislados nunca medrarán, nunca serán tenidos en cuenta. Van a un fracaso total, y con ellos fracasamos todos. Y fracasa la humanidad actual vigente europea. Estamos viviendo la gran dificultad del error del “Brexit” en Gran Bretaña... tarde, pero se están dando cuenta... Parece que la dificultad en el tratado es estar junto a Europa y sus prerrogativas pero separados de ella... un error garrafal en un pueblo grande como el Reino Unido. Y mientras tanto, en pueblos pequeños, como Cataluña, que nunca han estado separados, ¿lo importante parece ser inventar banderas o lazos amarillos? ¿qué está pasando? Necesitamos a todos los pueblos de España porque son nuestros y somos suyos. Del mismo modo que Europa necesita a sus pueblos en este siglo XXI para fortificar la Unión Europea.

Al final de mi vida activa como investigador en mi país, mi balance no puede ser más positivo. Este pueblo, todos los pueblos de España, todos, son grandes y se necesitan... ¿cómo es tan difícil ver eso? ¿Es que la humanidad no prospera? ¿no evolucionan las ideas decimonónicas? no hemos avanzado desde el siglo XIX, en un mundo absolutamente distinto? ¿es tan difícil ver esta nueva sociedad que vivimos? Seguimos hablando de lo que valemos sin ayudar a nuevos logros, a nuevos éxitos, en esta nueva sociedad, ¿qué está pasando? ¿retrocedemos?”

La generosidad es siempre rentable. No hay que

defender nacionalidades. Hay que ir a valorarlas, a respetar al otro, sabiendo que vale tanto como tú, y hay que oír sin imponer.

El binomio educación-investigación es absolutamente indisoluble en todos los países (1)(2). Nuestro país tiene una gran creatividad, todos los pueblos de España la tienen, pero ni explotada, ni reforzada al máximo, y el nuevo tiempo obliga a hacerlo cultivando además la intergeneracionalidad.

Personalidades de suma excelencia europeas, sobre todo alemanas, vieron, ya en el año 2000, los problemas educativos en este nuevo mundo en el que estamos y lanzaron la idea de creación de Academias de jóvenes, siempre soportadas por las Academias clásicas que, además, habían concebido la idea, por eso, es una magnífica noticia que la Academia de Jóvenes de España haya sido recientemente creada en nuestro país(3-4).

Esperemos que nuestro pueblo reflexione, y que el “*bon seny*” del pueblo catalán aflore y observen el fracaso del *Brexit* porque, acabe como acabe, no existe duda que es un gran fracaso político planteado por un pueblo, el británico, educativamente grande y muy respetado. Lo que remarca, enormemente, que, en el siglo XXI en que vivimos es un planteamiento político, absolutamente equivocado.

John H. Elliott, historiador reputado, británico e hispanista, acaba de publicar en España “Catalanes y escoceses. Unión y discordia” Editorial Taurus. En una entrevista muy interesante publicada el 20 de octubre, 2018, en “El País” afirma : “*Los separatistas catalanes han creado una fantasía y viven en su propio mundo* “y en otro párrafo contesta: “ *No va a haber ruptura es política y constitucionalmente imposible. No tiene futuro en Europa .Que los catalanes quieran entrar en esa construcción prescindiendo de España, es políticamente imposible*” Elliott afirma “ *el principal error de los independentistas es asumir que la independencia era posible en el siglo XXI, es vivir en una realidad virtual* “

Todo ello, que parece evidente, y que suscribo, es afirmado por un británico historiador, y que de alguna manera está sufriendo un error político similar en su propio país. Siendo su país más grande en territorio que Cataluña, y que ha sido históricamente independiente y respetado en el mundo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pascual-Leone A.M.”Pay Attention:do: we really need an economical model based on knowledge? [Título en español: Llamada de atención: ¿queremos verdaderamente un modelo económico basado en el aporte de conocimiento?]. An Real Acad Farm 2015; 81, 3: 224-9.
<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1660/1686>
- 2.- Pascual-Leone, A. M.” Pascual-Leone, A. M.” Fundamental absences of political discourse”[Título en español: Ausencias fundamentales en el discurso

político actual]. An. Real Acad. Farm. 2016; 82, 3.
<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1772/1762>

- 3.- Pascual-Leone, AM. Academia Nacional Joven: ¿vamos a dejar pasar el tren para España? An Real Acad Farm 2014; 80, 1: 4-8.
[<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1483/1525>]. Dicho editorial fue también publicado en la publicación trimestral de la SEBBM de junio de 2014 nº 180 adaptado a dicha revista “Academia Joven Nacional:¿vamos a dejar pasar el tren para España” t2014; 80, 1: 4-8.
<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1483/1525>
- 4.- 9 junio 2016:- Sesión sobre política científica actual, centrada en la creación de una Academia Joven Nacional. Titulada :” Educación-Investigación para el futuro: la Academia Joven de España” Presidida por el Excmo. Sr. Presidente de la RANF. D. Mariano Esteban y con la asistencia de la Excma Sra. Secretaria de Estado del Ministerio de Investigación, Desarrollo e Innovación. Coordinada y presentada por A. M.Pascual-Leone. PONENTES: Excmo Sr. D. David Rios, Acad de Número de la RACEF yN; Profesores jóvenes: Dr. D. Javier Martinez Moguerza, Prof. Titular de Estadística e Investigación Operativa Universidad Rey Juan Carlos; Prof. Dr. D. Juan Antonio Gabaldón Estevan, Investigador ICREA. (An Real Acad Farm 2016; 82, 3: 338-351).
<http://www.ranf.tv/index.php/video/414/mesaredondaeducaci%C3%B3n-investigaci%C3%B3npara-el-futuro-la-academia-joven-de-espa%C3%B1a>



An annotation on the Kjeldahl method

Title in Spanish: *Una anotación sobre el método de Kjeldahl*

Purificación Sáez-Plaza¹, Agustín García Asuero^{1,*}, Julia Martín²

¹Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla.

ABSTRACT: This paper constitutes an annotation on the Kjeldahl method emphasizing its importance, the steps of which it consists, including in the titration step the iodometric determination of the end point, pointing out a new method of linearization. The name of Kjeldahl has been verbalized, an honour rarely associated with a chemist.

RESUMEN: Este trabajo constituye una anotación sobre el método de Kjeldahl destacando su importancia, las etapas de que consta, incluyendo en la de valoración la determinación iodométrica del punto final, haciendo mención asimismo de un nuevo método de linearización. El nombre de Kjeldahl ha sido verbalizado, un honor raramente asociado con un químico.

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: July 5, 2018 Accepted: February 25, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 1 (2019), pp. 14-19

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Hace unos 130 años, el químico danés Johan Gustav Christoffer Thorsager Kjeldahl (1849-1900), Figuras 1 a 3, Jefe del Departamento de Química del Laboratorio de la Fundación Carlsberg de la Compañía de Cerveza Carlsberg, introdujo un método conocido más tarde bajo el epónimo de método de Kjeldahl, que básicamente se encuentra todavía en uso. Fue en la reunión de la Sociedad Química Danesa (Kemisk Forening) celebrada el 7 de Marzo de 1883. Ese mismo año, el método fue publicado en alemán en la revista "Zeitschrift für Analytische Chemie" (1), y en lengua francesa y danesa en comunicaciones del Laboratorio Carlsberg (1). Debido al respeto que el fundador del Laboratorio, el industrial danés Mr. J.C. Jacobsen sentía por Pasteur y por su trabajo en la industria francesa del vino (2), fueron también publicados extensos resúmenes en francés de los trabajos llevados a cabo en la Fundación Carlsberg.

También aparece un extenso resumen del trabajo en Chemical News en Agosto (3), por lo que el método es rápidamente adoptado. The Analyst dio primeramente detalles del método en 1885 (4), aunque el método había sido previamente mencionado por Blyth en 1884, dando el nombre de Kjeldahl incorrectamente como Vijeldahl. Un periodo de tiempo sorprendentemente corto transcurre entre la aparición del método de Kjeldahl y la publicación de mejoras adicionales efectivas, tanto en Europa como en América, debido al tremendo impacto que el trabajo de Kjeldahl tuvo en otros investigadores, especialmente en Alemania. La mayor parte de las primeras contribuciones fueron discutidas por Fresenius en el "Zeitschrift", a menudo con una extensión de varias páginas. En toda la

historia de la química analítica, ningún método ha sido adoptado en tan corto tiempo como el método de Kjeldahl para la estimación de nitrógeno, como ha sido indicado por Keblar en 1891 (5) al comienzo de una anotación en la que compila las referencias sobre la estimación de nitrógeno por Kjeldahl (unas sesenta) y por otros métodos (unas doscientas).

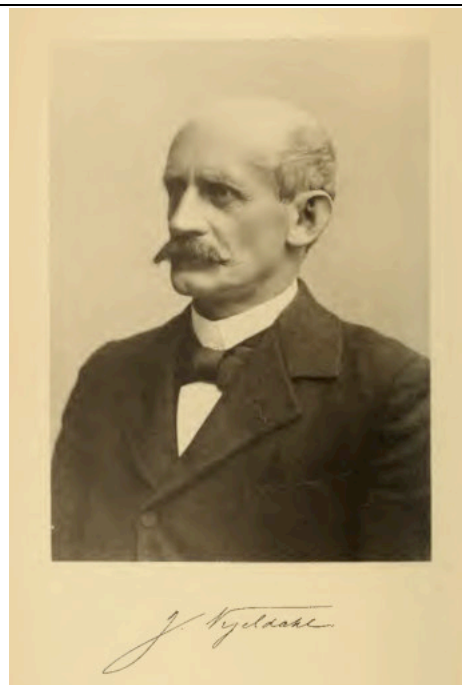


Figura 1. Johan Gustav Christofer Thorsager Kjeldahl (1849-1900). En *Resumé du Compte-Rendu des Travaux du Laboratoire de Carlsberg*, 1903.

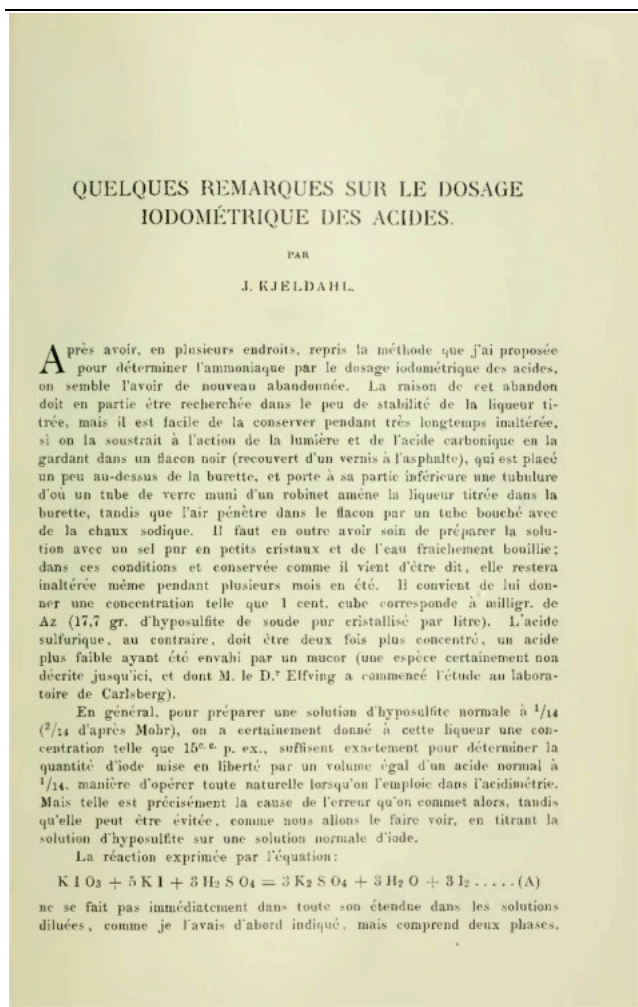


Figura 2. Anotaciones de Kjeldahl sobre el método iodométrico de determinación de ácidos. Résumé du Compte-Rendu des Travaux du Laboratoire de Carlsberg 1883, 2, 193-196.

2. EL METODO DE KJELDAHL Y LA INDUSTRIA CERVECERA

El método de Kjeldahl fue originalmente destinado a la industria cervecera como ayuda para el seguimiento de los cambios en proteínas durante la germinación del grano y la fermentación (1); cuanto más baja la cantidad de proteína en la "mush", mayor era el volumen de cerveza producido. Fue Berzelius quien sugirió en 1883 el uso de la palabra "proteína" en una carta (6) a Mulder porque se derivaba de la palabra griega que significa "to be in the first place". El contenido de proteína depende estrictamente del contenido de nitrógeno orgánico total; i.e., la estructura de la proteína no interfiere en su determinación exacta, pero carece de selectividad analítica debido a que no distingue entre nitrógeno basado en proteína y nitrógeno no proteico. Casos de adulteración (i.e. adulteración de alimentos basados en proteína con melanina y compuestos no proteicos relacionados) que explotan esta vulnerabilidad analítica han sido recientemente detectados (7) y constituyen nuevos ejemplos de problemas que datan incluso de antes (8) de que fuera introducido el método de

Kjeldahl.

El contenido de proteína en un alimento se estima multiplicando el contenido de nitrógeno por un factor de conversión (9) de nitrógeno a proteína, generalmente establecido en 6,25, que supone que el contenido de nitrógeno de las proteínas es del 16 %. No está claro quien fue el primero que preconizó su uso. Este factor de conversión general es usado para la mayor parte de los alimentos porque sus contenidos no proteicos son despreciables. Sin embargo, las proteínas puras difieren en términos de sus contenidos de nitrógeno debido a diferencias en la composición de sus aminoácidos, oscilando entre el 13,4 % y el 19,3 %; diferentes factores multiplicativos son apropiados para muestras de diferente naturaleza. El factor 5,7 se aplica para el trigo y el de 6,38 para los productos lácteos. El sistema aproximado en el que la proteína se mide como el nitrógeno total multiplicado por un factor específico domina claramente los estudios (10) de composición de los alimentos. De hecho, la mayor parte de los valores citados para proteína en bases de datos de composición de alimentos se deriva de los valores de nitrógeno total o nitrógeno orgánico total.

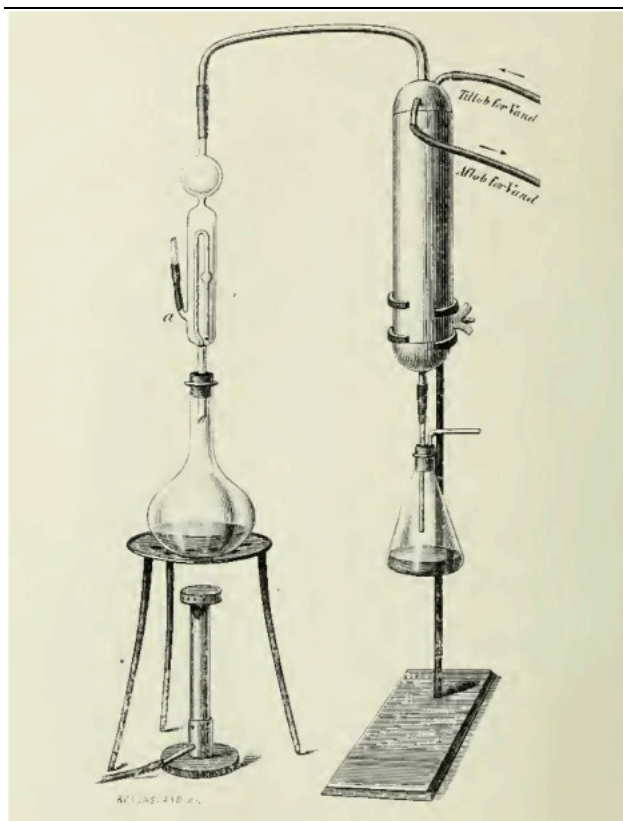


Figura 3. Aparato de destilación usado por Kjeldahl para la determinación del nitrógeno. Résumé du Compte-Rendu des Travaux du Laboratoire de Carlsberg 1883, 2, 193-196.

3. LAS TRES ETAPAS DEL METODO DE KJELDAHL

El método de Kjeldahl consiste en tres etapas (1, 3, 11-13):

- 1) Digestión ácida (H_2SO_4 conc.), digestión

(mineralización) de la muestra conteniendo nitrógeno, en un frasco de digestión con cuello largo, causando su conversión a iones NH_4^+ . El matraz de Kjeldahl, que construyó en 1888 para simplificar el método, se encuentra todavía hoy en uso (14, 15).

Kjeldahl (1) comentaba:

“Le principe de la nouvelle méthode consiste donc à chauffer pendant quelque temps la matière à analyser avec une forte proportion d'acide sulfurique concentré jusqu'à une température voisine du point d'ébullition de l'acide, et à oxyder la dissolution ainsi obtenue avec un excès d'hypermanganate de potasse sec en poudre.”

(The principle of the new method, therefore, is to heat the substance in question for some time with a sufficient quantity of concentrated sulfuric acid, and then to oxidize the solution thus obtained with an excess of dry, powdered permanganate).

2) La transformación de los iones NH_4^+ en NH_3 (neutralización con álcali) y destilación (Fig. 3) del NH_3 , que se recoge de forma apropiada (16) en una vasija de valoración.

3) Valoración de la disolución; el amonio procedente de la destilación se recoge frecuentemente en un exceso de ácido estándar y se determina por una valoración por retroceso con disolución de álcali estándar. Una práctica más común es el uso de ácido bórico para atrapar el amoniaco.

La historia subyacente y el trabajo que condujo a la evolución del método de Kjeldahl hasta el presente estado son interesantes (11). La técnica más antigua de determinación del nitrógeno (proteína) fue desarrollada por Dumas, quien introdujo en 1831 (17) el método de combustión para el análisis de nitrógeno. El método de Will y Varrentrapp, para estimar el nitrógeno orgánico como amoniaco (18), que data de 1841, aunque menos generalmente aplicable, es más fácil, y fue frecuentemente aplicado hasta la publicación del método de Kjeldahl. Wanklyn, en 1868 (19), mejora el método Will-Varrentrapp añadiendo permanganato potásico en medio alcalino para incrementar el efecto oxidativo de la cal sodada (soda lime).

4. EL MÉTODO DE KJELDAHL FUENTE DE INNOVACIÓN

Kjeldahl ideó en 1883 un método para la determinación de nitrógeno en sus estudios sobre los cambios de proteínas en granos (grain) usado en la industria cervecera (20), llevados a cabo en el laboratorio de la Fundación Carlsberg. Desde entonces, el análisis de nitrógeno por Kjeldahl es una medida clásica en química analítica y ha sido extensamente usada durante los pasados 130 años. La continua aparición de nuevas evidencias y novedades justifica su valoración. El método de Kjeldahl implica una digestión ácida y destilación. En el método original, se usa ácido sulfúrico solo como medio de digestión. El método de Kjeldahl se ha aplicado a casi todas las formas de nitrógeno orgánico a través de varios pretratamientos y procedimientos modificados.

Diferentes reactivos o combinaciones de reactivos han sido usados para conseguir la descomposición de la material por el ácido sulfúrico (11), que transforma cuantitativamente la materia orgánica a iones amonio. Una digestión eficiente se asocia (21) con una serie de factores tales como digestor, temperatura de digestión, relación de ácido a sulfato potásico, catalizador, tiempo de digestión o uso de peróxido de hidrógeno. Las condiciones de la digestión se ajustan conforme a la concentración de la muestra y al tipo de material a ser analizado. El uso de un catalizador en la digestión de Kjeldahl acelera la oxidación y completa la digestión permitiendo la determinación de nitrógeno consecuente. El mercurio (su uso está declinando debido a consideraciones ambientales), selenio y cobre son los catalizadores elegidos, aunque para algunas aplicaciones el titanio ha encontrado algún uso.

El procedimiento puede definirse en términos de alícuota de muestra (macro, semimicro o micro) y por el método de ensayo del amonio generado, i.e. valoración ácido-base o acabado instrumental. Los métodos semimicro y micro han reducido considerablemente el tiempo requerido para la determinación. Tiempos de digestión cortos asociados con la máxima recuperación de nitrógeno pueden lograrse usando una metodología basada en el diseño experimental y en las superficies de respuesta, con procesos de digestión con microondas, y con la ayuda combinada del ácido sulfúrico-peróxido de hidrógeno sin catalizador (11).

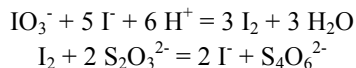
La cuantificación del amonio destilado se logra generalmente por valoración; el amoniaco es absorbido en un exceso de ácido bórico (22), seguido por valoración con un ácido estándar en presencia de un indicador apropiado (e.g. indicador de Tashiro: rojo de metilo al 0,1 % y azul de metileno al 0,1 %). El advenimiento de analizadores automáticos de nitrógeno por combustión en los últimos 20 años ha comenzado a reemplazar al método de digestión de Kjeldahl porque son menos laboriosos. Sin embargo, el método de Kjeldahl puede llevarse a cabo con recursos limitados; la determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl no requiere dispositivos costosos o técnicas especializadas, y es preciso y exacto (11). El método de Kjeldahl se utiliza para la calibración de otros ensayos de proteínas; es todavía el método de referencia primario para el análisis de proteínas.

El método original tal como lo presentó Kjeldahl ha sido objeto de continuas mejoras. Hoy día, los sistemas de digestión ofrecen seguridad tanto desde una perspectiva personal como desde un punto de vista medioambiental. La velocidad y versatilidad del método se ha incrementado así como simplificado el procedimiento analítico entero. Un amplio rango de bloques (blocs) de digestión, unidades de destilación y autoanalizadores están disponibles hoy día (23-25). Los laboratorios cuya frecuencia de uso del análisis de nitrógeno por Kjeldahl no justifican la compra y mantenimiento de un equipo automatizado pueden beneficiarse de la aplicación de los métodos manuales. La determinación del contenido de nitrógeno es un análisis frecuentemente llevado a cabo en la industria y en el

comercio, y numerosas organizaciones poseen métodos oficiales.

5. EL ACABADO ANALITICO

El amoníaco puede determinarse mediante valoración directa del exceso de ácido, o, como el mismo Kjeldahl prefería (Fig. 2), por un método iodométrico (1, 26), conforme a las reacciones consecutivas



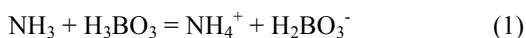
La elevada precisión de la valoración con almidón como indicador permitía a Kjeldahl trabajar con pequeñas muestras de material, o con una alícuota del destilado. No obstante, como el dióxido de carbono se encuentra generalmente presente en el destilado, es aconsejable hervir la disolución antes de la adición de la disolución estándar de iodato-ioduro. Por esta razón, este método se usa raramente hoy día. Sin embargo, se ha comprobado que el método iodométrico es preferible al ácido-base en la microdeterminación de nitrógeno porque el riesgo de desplazamiento del punto final por la absorción del dióxido de carbono es mucho menor.

La valoración del amonio absorbido en disolución de H_3BO_3 fue propuesta por primera vez por Winkler (27) que comenta

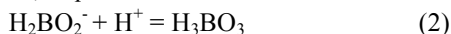
“Boric acid is indeed such a weak acid, that its solution does not cause a noticeable colour change of certain indicators. Ammonia is, however, completely fixed by it, provided that a suitable excess of acid is present.”

Una de las ventajas de esta elección es que solo se requiere una disolución estándar como valorante, bien HCl o H_2SO_4 , obteniéndose los resultados de la valoración directamente. Cuando se recoge el amoníaco en un exceso de ácido fuerte, HCl o H_2SO_4 , se requieren dos disoluciones estándar, la de NaOH y la del ácido, obteniéndose los resultados de manera indirecta.

Cuando se usa ácido bórico en lugar de una disolución estándar de ácido para recoger el destilado (11, 28), se evita el uso de una disolución estándar alcalina. Esta disolución es vulnerable a la absorción del dióxido de carbono atmosférico y subsecuentemente cambia su molaridad. Ni la cantidad ni la concentración (sobre el 4 %) del ácido bórico ha de ser precisa. En la modificación de Winkler por tanto, el NH_3 se recoge en un exceso de ácido bórico



El borato formado se determina por valoración con HCl estándar, requiriendo un mol de HCl cada mol de NH_3

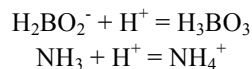


La disolución en el punto de equivalencia contiene una mezcla de dos ácidos H_3BO_3 y NH_4Cl , por lo que un indicador que vire en la región de transición ácida (pH 5-6) es satisfactorio.

La constante de equilibrio de la reacción (1) viene dada por

$$K_{eq} = \frac{K_{1,\text{H}_3\text{BO}_3}}{K_{1,\text{NH}_4^+}} = \frac{10^{-9.24}}{10^{-9.35}} = 1.288$$

Aunque esta constante de equilibrio es baja, la fracción de amoníaco convertida en ión amonio se incrementa con la diferencia de concentraciones entre el ácido bórico y el amoníaco. Sin embargo, el ácido clorhídrico valora tanto el ión borato correspondiente a la reacción (2), como el amoníaco que no es convertido en ión amonio en la reacción (1).



siendo la suma de los dos equivalente al amoníaco destilado.

Se han deducido las ecuaciones rigurosas correspondientes a las curvas de valoración de las valoraciones directas y por retroceso del amoníaco (29), junto con sus curvas derivadas. El pH_{eq} se incrementa en la valoración por retroceso del amoníaco (cuando se recoge el destilado en exceso ya sea de ácido clorhídrico o de ácido sulfúrico) con hidróxido de sodio, conforme la concentración de amoníaco disminuye, alcanzando el valor de 7 correspondiente a la valoración de un ácido fuerte con una base fuerte cuando la concentración de amoníaco es cero. El pH_{eq} en la valoración con ácido clorhídrico del amoníaco recogido en exceso de ácido bórico permanece prácticamente igual y próximo a 5,2.

Las dos opciones, valoración directa y por retroceso, consideradas desde un punto de vista teórico, suministran buenos resultados analíticos (29) si el valor de pH en el punto final es próximo a 5,2. Cuando se utiliza un ácido fuerte para recoger el amoníaco es necesario conocer de antemano la cantidad aproximada de amoníaco a destilar, para que el ácido se encuentre en suficiente exceso. Cuando se utiliza ácido bórico en gran exceso para recoger el amoníaco destilado, no debe excederse la temperatura ambiente de cara a evitar la inestabilidad de las disoluciones de borato amónico.

Algunos problemas pueden experimentarse en la práctica como consecuencia de que el sistema experimental se aparte del modelo teórico seguido más arriba, dado el comportamiento del ácido bórico en disoluciones concentradas, al originar especies polinucleares (28, 30). Recientemente se ha propuesto un método potenciométrico, basado en el método de Schwartz (31) que conlleva la linearización de la curva de valoración y la determinación consiguiente del punto final.

6. WILHELM JOHANNSEN Y ASPECTOS BIOGRAFICOS DE KJELDAHL

Wilhelm Johannsen (1857-1927), farmacéutico, redactó el obituario de Kjeldahl, publicado primero en alemán (32) y trasladado luego al francés (33) e inglés (34). Johannsen, uno de los fundadores de la ciencia de la genética, fue en sus inicios ayudante en el departamento de química del Laboratorio Carlsberg bajo la dirección del químico Johan Kjeldahl, y es muy conocido ya que acuñó

(35, 36) el término de gen en 1909. Oesper (37), Veibel (38), Szabadvary (14), Ottesen (39), Burns (2), Rancke-Madsen y Chalmers (40), Szabadvary (41), Pérez-Bustamante (42) y Sella (43) han dado detalles de la vida de Kjeldahl. Kjeldahl fue elegido miembro de las academias científicas de Dinamarca y Christiania (Norwegian Academy of Sciences and Letters), y recibió un doctorado honorario de la Universidad de Copenhagen (2, 37).

7. COMENTARIOS FINALES

A pesar de su antigüedad el método de Kjeldahl conserva su importancia. Conviene resaltar que Kjeldahl llevaba a cabo el acabado analítico mediante una reacción iodométrica. Kjeldahl (como Nessler) ha sido verbalizado, un honor raramente asociado a un químico (38). Todos los químicos comprenden lo que significa cuando se dice que una sustancia ha sido kjeldalizada (2, 38), o que uno kjeldaliza una muestra (44). Kjeldahl fue antecesor de S.P.L. Sørensen como Jefe del Laboratorio Carlsberg de Copenhague, que introdujo la notación de pH (44, 45).

8. REFERENCIAS

- Kjeldahl J. Neue Methode zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Körpern. *Z Anal Chem* 1883; 22: 366-82; En ny Methode til Kvaelfstofbestemmelse i organiske Stoffer. *Medd Carlsb Lab* 1883; 2(1): 1-27; Sur une Nouvelle Méthode de Dosage de l'Azote dans les Substances Organiques (French summary: Résumé du CR Trav Lab Carlsb; separately paged section) 1883; 2: 1-12.
- Burns DT. Kjeldahl, the Man, the Method and the Carlsberg Laboratory. *Anal Proceed* 1984; 21(6): 210-4.
- Kjeldahl J. New Method for the Determination of Nitrogen. *Chem News* 1883; 48(1240): 101-2.
- Analyst Ed. On Kjeldahl method for determination of nitrogen. *Analyst* 1885; 10(6): 127-8.
- Kebler JF. Notes on the Estimation of Nitrogen in Nitrates by Kjeldahl's Method, and an Index to the Literature on the Estimation of Nitrogen. *J Anal Appl Chem* 1891; 5: 257-78.
- Zelitch I. Hubert Bradford Vickery 1893-1978, Biographical Memoir. Washington, DC: National Academy of Sciences 1985.
- Moore JC, DeVries W, Lipp M, Griffiths JC, Abernethy DR. Total Protein Methods and Their Potential Utility to Reduce the Risk of Food Protein Adulteration. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2010; 9(4): 330-57.
- Möller J. Protein Analysis Revisited. *Focus* 2010; 34(2): 22-3.
- Mariotti F, Tome D, Mirand PP. Converting Nitrogen into Protein—Beyond 6.25 and Jones' Factor. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008; 48(2): 177-84.
- Greenfield H, Southgate DAT. Review of Methods of Analysis. In *Food Composition Data*. 2nd ed. Roma: Production, Management and Use, FAO 2003: Ch. 7, pp. 97-148.
- Sáez-Plaza P, Michalowski T, Navas MJ, Asuero AG, Wybraniec S. An overview of the Kjeldahl method of nitrogen determination. Part I. Early history, chemistry of the procedure, and titrimetric finish. *Crit Rev Anal Chem* 2013; 43(4): 178-223.
- McKenzie HA. The Kjeldahl Determination of Nitrogen: Retrospect and Prospect. *Trends Anal Chem* 1994; 13(4): 138-44.
- Ashraf M, Shah RA. Developments in the Kjeldahl Method for Determination of Nitrogen. *Pakistan J Sci Res* 1963; 15, 45-57.
- Szabadváry F. Kjeldahl, Johann Gustav Christoffer. In *Dictionary of Scientific Biography*. Gillispie CC Ed. Vol 7. New York: American Council of Learned Societies, Charles Scribner's Sons 1973: pp. 393-4.
- Kjeldahl J. Et Destillationsapparat til Brug ved Kvaelfstofbestemmelse. *Medd Carlsb Lab* 1888; 2(5): 197-8; Un Appareil Distillatoire a l'Usage de la Determination de l'Azote (French summary: Résumé du CR Trav Lab Carlsb; separately paged section).
- Thiex NJ, Manson H, Anderson S, Persson JA. Determination of Crude Protein in Animal Feed, Forage, Grain, and Oilseeds by Using Block Digestion with a Copper Catalyst and Steam Distillation into Boric Acid: Collaborative Study. *J AOAC Int* 2002; 85(2): 309-17.
- Dumas JB. Lettre de M. Dumas a M. Gay-Lussac, Sur les Procédés de l'Analyse Organique. *Ann Chim Phys* 1831; 2(47): 198-215.
- Varrentrapp F, Will H. Neue Methode zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Verbindungen. *Ann Chem Pharm* 1841; 39(3): 257-96; Nouvelle Méthode pour la Determination de l'Azote dans les Combinaisons Organiques. *J Pharm Chim* 1842; 1: 14-25; *Am J Pharm* 1843; 8: 141-51.
- Wanklyn A, Gamgee A. On the Action of Permanganate of Potash on Urea, Ammonia, and Acetamide in Strongly Alkaline Solutions. *J Chem Soc* 1868; 21: 25-31.
- Bradstreet RB. A Review of the Kjeldahl Determination of Organic Nitrogen. *Chem Rev* 1940; 27(2): 331-50.
- Lynch JM, Barbano DM. Kjeldahl Nitrogen Analysis as a Reference Method for Protein Determination in Dairy Products. *J AOAC Int* 1999; 82(6): 1389-98.
- ISO. ISO 5983-1:2005. Animal Feeding Stuffs - Determination of Nitrogen Content and Calculation of Crude Protein Content - Part 1: Kjeldahl Method. Geneva: International Organization for Standardization 2009.
- Persson JA, Wennerholm M, O'Halloran S. Handbook for Kjeldahl digestion. Hilleroed, Denmark: FOSS 2008.
- FOSS. Keltec 8400 Auto Sampler System. 2010. <http://www.youtube.com/watch?v=V6h6JzNh1rE> (video)

25. FOSS. Kjeldahl Analysis Goes Online: New KjeltectTM System Enhances Traceability and Efficiency in the Laboratory. *Focus* 2009; 33(1): 4.
26. Kjeldahl J. Nogle Bemaerkninger om den jodometriske Syretitrering. *Medd Lab Carlsb* 1888; 2(5): 323-9; Quelques Remarques sur le Dosage Iodometrique des Acides (French summary: Résumé du CR Trav Lab Carlsb; separately paged section) 2(5): 193-6.
27. Winkler JW. Beitrag zur titrimetrischen Bestimmung des ammoniaks. *Zeitschrift für Angewandte Chemie* 1913; 26(31): 231-2.
28. Martín J, Fernández Sarria L, Asuero AG. The Kjeldahl titrimetric finish: on the ammonia titration trapping in boric acid. In *Advances in Titration Techniques*. Vu Dang Hoang Ed. Croacia: Science, Technology and Medicine open access publisher 2017: pp. 22-58.
29. Michalowski T, Asuero AG, Wybraniec S. The titration in the Kjeldahl method of nitrogen determination: base or acid as titrant? *J Chem Educ* 2013; 90(2): 191-7.
30. Cruz G. Boric acid in Kjeldahl analysis. *J Chem Educ* 2013; 90: 1645-8.
31. Schwartz L. Advances in acid-base Gran methodology. *J Chem Educ* 1987; 64(11): 947-50.
32. Johannsen W. Johan Kjeldahl 1849-1900. Obituary. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1900; 33(3): 3881-8.
33. Johannsen W. Johan Kjeldahl 1849-1900. *CR Trav Lab Carlsb* 1903; 5: I-VIII.
34. Holter H, Møller KM. The Carlsberg Laboratory 1876/1976. Rhodos, Denmark: The Carlsberg Foundation 1976.
35. Dunn LC. "Johannsen, Wilhelm Ludwig". In *Dictionary of Scientific Biography*. Vol 7. Gillispie CC Ed. New York: American Council of Learned Societies, Charles Scribner's Sons 1971: pp. 113-5.
36. Wikipedia. Wilhelm Ludvig Johannsen; http://en.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_Johannsen
37. Oesper RE. Kjeldahl and the Determination of Nitrogen. *J Chem Educ* 1934; 11(8): 457-62.
38. Veibel S. John Kjeldahl (1849-1900). *J Chem Educ* 1949; 26(9): 459-61.
39. Ottesen M. A Short Biography of Johan Kjeldahl. *Chem Britain* 1983; 50: 52-4.
40. Rancke-Madsen E, Chalmers RA. Scandinavian contribution to analytical chemistry. *Talanta* 1975; 22(12): 939-43.
41. Szabadváry F. *History of Analytical Chemistry*. Yverdon, Switzerland: Gordon and Breach 1992.
42. Pérez-Bustamante JA. Johann Gustav Kristoffer Kjeldahl (1849-1900). *Quim Anal (Madrid)* 2000; 19(4): 247-8.
43. Sella A. Clasic kit: Kjeldahl flask. *Chemistry World*, May. www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2008/May/KjeldahlFlask.asp
44. Hansen EH. The Current Status of Analytical Chemistry in Denmark. A Personnel View. *Anal Proceed* 1993; 30(1): 3-9.
45. Rideal EK. Soren Peter Lauritz Sørensen. *J Chem Soc* 1940; 554-61.



Theophilus Redwood, hero of the British pharmacy, first President of “The Society of Public Analysts”. Part II

Title in Spanish: *Theophilus Redwood, héroe de la farmacia británica, primer Presidente de “The Society of Public Analysts”. Parte II*

Julia Martín¹, Purificación Sáez-Plaza², Agustín García Asuero^{2,*}

¹Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.

ABSTRACT: Theophilus Redwood contribution to both the British Pharmacopeia and Practical Pharmacy are outlined in this part of the paper. The Welsh Redwood is one of the heroes of the British pharmacy and the building of the School of Pharmacy of the University of Cardiff takes his name: Redwood building. The beginnings of the Pharmaceutical Society and Chemical Society, both institutions founded in the same year, 1841, are outlined. The founding of both was a decisive event in the establishment of pharmacy and chemistry as distinctive academic disciplines. Six of the twenty-three honorary members elected by the Pharmaceutical Society in 1841 were among the founders of the Chemical Society. Redwood held executive positions in the Chemical Society for twenty consecutive years: Council member (1849-50), Secretary (1851-65), Treasurer (1865-69) and Vice-president (1869-72). An overview of the International Congresses of Pharmacy is given. Redwood was President of the fifth International Congress of Pharmacy celebrated in London, one of the stages in the creation of the International Pharmaceutical Federation (FIP).

RESUMEN: La contribución de Teophilus Redwood tanto a la Farmacopea Británica como a la Farmacia Práctica son perfiladas en esta parte del trabajo. El galés Redwood es uno de los héroes de la farmacia británica, y la Escuela de Farmacia de la Universidad de Cardiff lleva su nombre: Edificio Redwood. Se consideran los comienzos de la “Pharmaceutical Society” y de la “Chemical Society”, ambas fundadas el mismo año, en 1841. La fundación de ambas instituciones fue un hecho decisivo en el establecimiento de la farmacia y la química como disciplinas académicas distintivas. Seis de los veintitrés miembros honorarios elegidos por la “Pharmaceutical Society” en 1841, se encontraban entre los fundadores de la “Chemical Society”. Redwood ocupó durante unos veinte años seguidos puestos directivos en la “Chemical Society”: miembro del Consejo (1849-50), Secretario (1851-65), Tesorero (1865-69) y Vicepresidente (1869-72). Se ofrece un breve resumen de los Congresos Internacionales de Farmacia. Redwood fue Presidente del 5º Congreso internacional de Farmacia, celebrado en Londres, que puede considerarse como una de las etapas previas en la creación de la Federación Farmacéutica Internacional (FIP).

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: July 9, 2018 Accepted: January 15, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 1 (2019), pp. 20-48

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

En la primera parte de esta contribución (1) se muestra como la adulteración de los alimentos durante el siglo XIX en Gran Bretaña es una de las causas de la creación de la “Society of Public Analysts”, cuyo primer presidente, Theophilus Redwood (1806-1892), profesor de química farmacéutica en la “Royal Pharmaceutical Society of Great Britain”, es uno de los héroes (2-5) de la farmacia británica, junto con Jacob Bell (1810-1859) y William Glyn-Jones (1869-1927). Se aborda en ella también los inicios de la nueva Sociedad y los perfiles de sus primeros presidentes, así como la creación de su órgano de difusión “The Analyst”, su conversión en “Analytical Division” de la “Chemical Society” y la institución del “Theophilus Redwood Award”, destinado (6) a químicos analíticos que

aúnan logros científicos y dotes de comunicación, una de las características descolantes de Redwood. La fundación y puesta en marcha de la “Royal Pharmaceutical Society” de Gran Bretaña, en la que Redwood juega un papel relevante y aspectos biográficos de su vida son asimismo objeto de tratamiento en la primera parte de la contribución.

En esta segunda parte, en el marco de un contexto amplio, vamos a centrarnos en la participación de Redwood en la “British Pharmacopeia”, en su contribución a la farmacia práctica en lo que se refiere a los libros de texto y obras de consulta, en el binomio “Pharmaceutical Society” versus “Chemical Society”, y los estrechos lazos que unen (7) a la química y a la farmacia, reconocidos por los miembros de una y otra Sociedad, en no pocos casos

comunes, en dicha época. No obstante ambas sociedades parten (8) de motivaciones diferentes. La “Pharmaceutical Society” representa y defiende el interés de un nutrido grupo (9) de profesionales concretos (en torno a unos 2000 el segundo año de su puesta en marcha), aunque la preocupación por su formación es obvia como queda reflejado en la primera parte de esta contribución. Para el pequeño grupo de químicos (unos 130 el segundo año de funcionamiento) con base en Londres (10) la ciencia era el tema central y su procedencia era diversa, e.g. consultores, químicos industriales, profesores de universidad, aunque el análisis, a veces no es tan lineal (11-12), ya que los aspectos prácticos y utilitarios no dejan de ser comunes.

De hecho, en el siglo XIX Gran Bretaña llega a convertirse en la economía industrial más grande y dinámica del mundo, surgiendo en consecuencia (13) muchas oportunidades de empleo para los químicos. El siglo XIX supuso un fermento en lo que respecta (14) al descubrimiento e investigación de todas las ramas de la química. En el periodo de 1800 a 1950 se descubren 26 elementos químicos, diez de ellos por químicos británicos. En el Londres “victoriano” surgen (15) diversas sociedades químicas. En 1900 el número de sociedades químicas (16) en Gran Bretaña es de 9 con un total de 7550 miembros.

Redwood tiene una participación activa en la “Chemical Society” y en el ámbito internacional siendo (17) Presidente del 5º Congreso Internacional de Farmacia celebrado en Londres en 1881, una etapa previa en la creación de la Federación (18) Internacional de Farmacia (FIP). El edificio de la Escuela de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cardiff en el País de Gales, lleva su nombre.

2. THEOPHILLUS REDWOOD Y LA “BRITISH PHARMACOPEIA”

La palabra farmacopea deriva (19) del griego clásico *φάρμακοποια* (pharmakopoia), de *φάρμακο* (pharmako-) “drug”, seguido del tronco *ποι* (poi) “make” y finalmente el nombre abstracto terminado en *ια* (ia). Estos tres elementos pueden traducirse como “drug-making” o “to make a drug”.

“A pharmacopeia may be defined as a collection of formulae for medicine preparations issued under the authority of some publicly recognized body” (20, p. 136).

La primera farmacopea conocida en Europa fue escrita en 1497 por Pedro Benedicto Mateo, farmacéutico de Barcelona, cuyos trabajos fueron editados por su hijo en 1521 bajo el título “De Loculentissimo viro ac Sacro Apothecario Artis divini Professoris T.B. Matei” (21, p. 202; 22). Para Urdang (23), el “Nouvo Receptario”, una modesta compilación publicada en 1498 por el “Chollegio degli eximi doctori della Art et Medicina” de Florencia, puede considerarse como la primera farmacopea europea. Para Wooton (24) la Pharmacopea Augustana de Augsburgo publicada en 1601 es quizás el primer trabajo de esta naturaleza, que sigue el ejemplo de Núremberg que hace oficial el Dispensatorio de Valerius Cordus de 1524. Para Folch y Folch (25, p. 111)

“Spain was the second country to publish an “official” pharmacopeia, in 1511. The College of Pharmacists of Barcelona published it under the title *Concordie apothecariorum Barchin. I medicinis Copositis*. Other editions of the work followed, the best known being those of 1535 and of 1587 (*Concordia pharmacopolarum Barcinonensium*)”.

Urdand (23) data La Concordia en 1535.

Uno de los objetivos inmanentes a las farmacopeas es asegurar la uniformidad en la composición de las preparaciones y la pureza de las materias primas usadas. Es en cierto sentido “the apothecary’s Bible” (20, p. 136) o “the chemist’s Bible” del boticario (26-27). La British Pharmacopeia es usada en unos 100 países y resulta una referencia global esencial (28) en la investigación farmacéutica y en el desarrollo y control de calidad. La farmacopea londinense aparece en 1618 y fue la primera publicación nacional de ese carácter. El primer código francés data de 1639 y ningún trabajo similar se publica hasta el siglo siguiente (24, p. 60).

2.1. Suplemento de Gay a la Farmacopea Londinense

El primer suplemento (29) de la Farmacopea londinense, debido a Samuel Frederick Gray (1766-1828), Figura 1, naturalista, botánico y farmacéutico (30), ve la luz en 1818. Aparecen sucesivas ediciones en 1821, 1824, 1828 y 1830, prueba inequívoca de la popularidad que adquiere. La obra es escrita con la idea (31) de

“to provide for the trading chemist and druggist a safe and useful guide in his commercial transactions and manufacturing processes”.

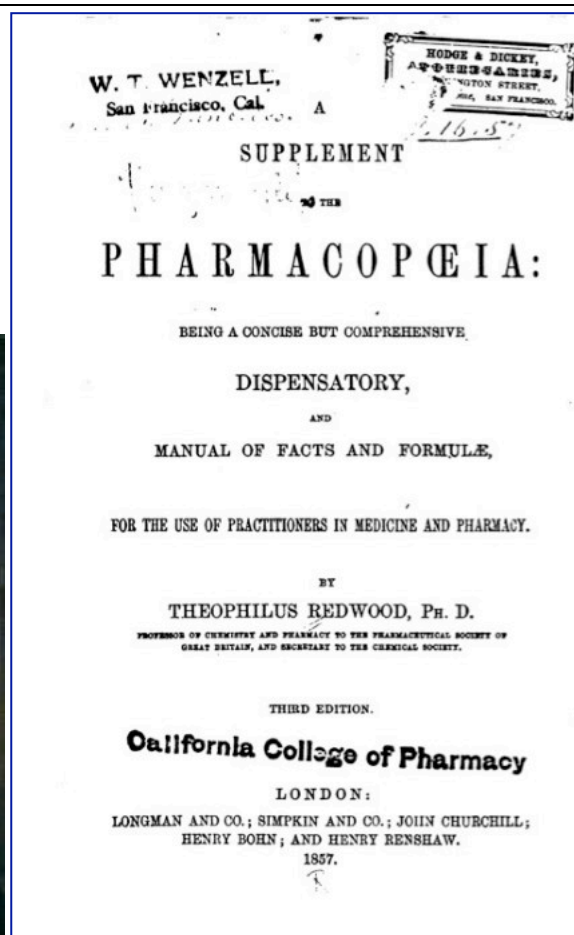


Figura 1 (izquierda). Samuel Frederick Gray (1766-1828) (30). Figura 2 (derecha). Suplemento a la Pharmacopoeia de Londres, 1857, 3ª ed., por Redwood (31).

La edición de 1830, la 5ª, excede las pretensiones previas de las anteriores. Dada la demanda existente tras la muerte del autor, Redwood acomete en 1844 su elaboración publicándose en febrero de 1847. Casi escrita de nuevo, introduce en ella tantos cambios e incluye tal cantidad de materia adicional que pasa a considerarse (32) como una 1ª edición, apareciendo otra 2ª en marzo de 1848. Redwood tuvo en cuenta el estado actual del conocimiento y el tipo de público al que se dirigía la obra, que supuso una mejora clara y notoria con respecto a la edición de 1830, siendo acogida en términos favorables como (31)

“as a useful guide to the prescriber, the apothecary, and the chemist, an druggist, and as a repository of much useful and curious information”

....

“the work furnishes much useful information, not only to the prescriber, the apothecary, and to the druggist, but to private individuals who are desirous to understand the method of preparing various articles required in daily use”.

Redwood introduce entre otras novedades, al principio, una breve historia cronológica de las variadas “Pharmacopoeias” y “Dispensatories” publicadas a lo largo de los años en los diferentes países. La tercera (32)

edición, Figura 2, data de 1857.

2.2. La traducción de la Farmacopea Londinense

Richard Phillips (1778-1851), Figura 3, debe su formación farmacéutica (33-35) al cuáquero William Allen (1770-1843), dueño (4) de una de las empresas farmacéuticas más importantes del Reino Unido, y la química a George Fordyce (1736-1802), (36) médico del “St. Thomas Hospital”, lector en Materia Médica y revisor en 1788 de la “London Pharmacopoeia”. Phillips es Profesor de química en la “London Institution” y en el “St. Thomas Hospital”. Personaje entusiasta, capaz y versátil, amigo íntimo de (37) Humphry Davy (1778-1829) y William Hyde Wollaston (1776-1828), es uno de los trece cofundadores (38) junto con Allen y su hermano William (los tres únicos cuáqueros), de la “Geological Society” en 1802, y cofundador asimismo en 1841 de la (7) “Chemical Society of London”, Vicepresidente en 1841-43 y 1846-47, y Presidente en 1849-1851. Allen fue cofundador y primer presidente de la “Pharmaceutical Society of Great Britain” (4, pp 119-132).

Phillips deja su huella en química farmacéutica, mineralogía (Conservador del museo de Geología Práctica) y en el periodismo científico. Editor de “Annals of Philosophy” y del “Philosophical Magazine”. Con respecto

a su producción científica

"any geological contributions, excluding those on the analysis of minerals, were few, while his chemical

contributions, specially those in pharmacy, were enormous" (38, p. 134).

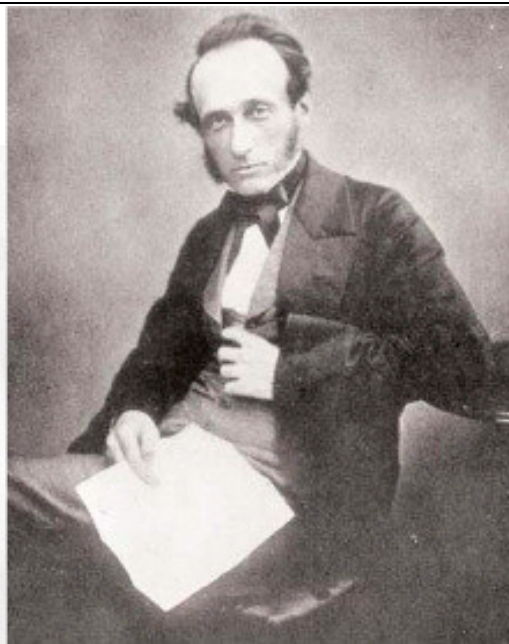


Figura 3 (izquierda). Richard Phillips (1778-1851) (33). Figura 4 (derecha). Robert Warington (1807-1867) (43).

Phillips había sido muy crítico (39) con la edición de la Farmacopea de Londres de 1809 y con la (40) reimpresión de 1815. Es comisionado para traducir (41) la Farmacopea de 1824 y realizar un comentario. Asume en las ediciones de 1836 y 1851, en las que se nota su formación previa, el papel de editor, traductor y comentarista, la última de ellas con J. Denman Smith. Phillips era también amigo personal de Michael Faraday (1791-1867), y dirige la atención de este (42) hacia el electromagnetismo, en un período en el que el interés de Faraday se direccionaba hacia la química.

Robert Warington (1807-1867), Figura 4 (43), cuya educación química (44-47) proviene del químico profesional y profesor John Thomas Cooper (1790-1854) (conferenciante, fabricante de productos químicos y químico analítico), imparte clases prácticas en la Universidad de Londres como asistente de Edward Turner (1796-1837), el primer profesor de química de la Institución, conocido por sus trabajos sobre los pesos atómicos y por auspiciar la teoría atómica de Dalton. En 1831 Warington se convierte en el primer químico cualificado empleado en la industria cervecera, trabajando (47) durante ocho años en la "Messrs Truman, Handbury & Buxton"

"by the midsummer of 1839, having sufficient funds to support his family Warington was able to leave Truman's brewery to concentrate this attention on other interests" (48).

De 1839 a 1842 no poseyendo empleo oficial, dispone del necesario tiempo libre, lo que unido a la creación de la "penny post" facilita el trabajo de organización que implica una extensa correspondencia, impulsando la puesta en marcha de la "Chemical Society of London" (7, 10, 49),

actuando como secretario de la misma durante los diez primeros años, sucediéndole en este cargo Redwood. La idea de Warington se sigue

"such a society was much needed, not only to break down the partly spirit and pretty jealousies which existed, but to bring science and practice into closer communication, and to bring the experience of many to bear in discussing the same subject" (50).

Químico de la "Society of Apothecaries" durante (46, p. 129) veinticinco años, desde 1842 hasta su retiro en 1866, un año antes de su muerte, sucediéndole en el puesto su segundo hijo George. Ocupa pues en 1842 el puesto que deja vacante Henry Hennell (1797-1842), tras su desgraciado accidente durante la preparación de un pedido urgente realizado por la East India Company de fulminato de mercurio, para la percusión de explosivos (51) en los dominios del Este. En este puesto

"he was responsible for dispensing operations, managing at the same time to do some research on organic chemistry" (52, p. 477)

"he was much employed as a scientific witness or adviser in important cases being before the Courts of law" (44).

Dados sus conocimientos científicos y familiaridad y amplia experiencia en el ámbito de la farmacia se encarga de la revisión de la Farmacopea de Londres que Richard Phillips (1778-1851) deja sin concluir (44, p. 1; 45, p. 242), y de la elaboración de la Farmacopea de 1851.

Warington

"guided by the plant-animal complementary doctrine of mid-century chemist-theologians" (53).

fue el primero en enunciar los principios del acuario (53-55) en un trabajo presentado a la (56) Chemical Society en 1850

“To the most religious Victorians the aquarium was a welcome illustration of the divine order and harmony of

the creation”(55, p. 40).

2.3. El Acta Médica de 1858: la Farmacopea Británica

La idea de una farmacopea británica surge (Figura 5) por primera vez (57) en el “Medical Act” de 1858.

LIV. The General Council shall cause to be published under their Direction a Book containing a List of Medicines and Compounds, and the Manner of preparing them, together with the true Weights and Measures by which they are to be prepared and mixed, and containing such other Matter and Things relating thereto as the General Council shall think fit, to be called “British Pharmacopœia ;” and the General Council shall cause to be altered, amended, and republished such Pharmacopœia as often as they shall deem it necessary.

British Pharmacopœia to be published.

Figura 5. Cláusula LIV del “Medical Act” de 1858.

La “Medical Act” de 1862 insta a que una nueva farmacopea sustituya a las de Londres, Edimburgo y Dublín. En 1851 “The Royal College of Physicians” recurrió a la Junta de la “Pharmaceutical Society of Great Britain” solicitando ayuda (58, pp. 235-236) para la remodelación de la “London Pharmacopeia”. La “Pharmaceutical Society” nombra el 2 Agosto de 1854 un Comité y el 17 de Agosto un subcomité de trabajo de al menos 7 miembros: Henry Deane (Chairman), Jacob Bell, J.T. Davenport, T.N.R. Morsona, Peter Squire, William Hooper, y Felix R. Garden, del que Redwood actúa como secretario. Hasta 1864 existían tres farmacopeas oficiales en el Reino Unido (24, 28, 59-63), las publicadas en

Londres, Edimburgo y Dublín (Tabla 1). Las sucesivas ediciones tienen en cuenta los notables avances que se producen en química y farmacia, e.g. (64)

“ALMOST half a century has elapsed since our predecessors executed the same task we have now undertaken, no less to the praise of their judgment than their diligence. If Medicine, during that space, advanced not equally with other useful arts, it received many valuable improvements, as well from the industry and discoveries of others, as from those more particularly who have, of late, studied Chemistry with unusual zeal and penetration”.

Tabla 1. Farmacopeas del Reino Unido previas a la “British Pharmacopeia” (24, 28, 59-63); (*) publicada por primera vez en inglés

Farmacopea	Institución	Ediciones
London Pharmacopoeia	Royal College of Physicians	1618, 1650, 1677, 1721, 1746, 1788, 1809, 1824, 1836, 1851
Edinburgh Pharmacopeia	Royal College of Physicians of Edinburgh	1699, 1721, 1736, 1744, 1756, 1774, 1783, 1788, 1792, 1803, 1804, 1806, 1813, 1817, 1839*
Dublin Pharmacopeia	College of Physicians of Ireland	1807, 1827, 1850

La influencia de estas farmacopeas estaba confinada a sus respectivas capitales y proximidades. Las mejoras en las comunicaciones y en el transporte tuvo como consecuencia (65) una ampliación de las áreas de influencia. La escasa correlación en sus contenidos generaba confusión e inconvenientes al paciente, por lo que al final se planteó esencial el tema de la uniformidad. Esa necesidad de armonización ha existido siempre (66) en todo momento y lugar. “The Medical Act” de 1858, supuso (57) una oportunidad para el logro de la unificación, estableciendo un “General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom” (que pasó a denominarse simplemente “General Medical Council” en 1951). Se aprueba tras muchos intentos en el Parlamento (65, p.1)

“a bill to reform the medical profession and abolish or restrict unqualified practice”.

La estructura de la profesión médica estaba tradicionalmente diferenciada en tres grupos separados: médicos, cirujanos y boticarios. El Acta Médica de 1858 idea un registro común (67) en lugar de tres separados como los Reales Colegios deseaban, acordándose para todos por tanto el mismo status legal

“thus ended the rigid hierarchical division of the profession into three estates” (68).

El Acta abolió asimismo (cláusula 31) los monopolios regionales, estableciendo (57, 67) la libertad de establecimiento

“in any Part of Her Majesty's Dominions”.

2.4. Ediciones primera y segunda de la Farmacopea Británica

La primera edición (69) de la “British Pharmacopeia”, publicada en 1864, de la que se imprimen 28000 ejemplares, es elaborada por un Comité compuesto por miembros del Council, dividido en tres subcomités (65) que trabajan separadamente en Londres, Edimburgo y Dublín. Los trabajos comenzaron en 1858, celebrándose un total de 407 reuniones y 2 conferencias de los delegados implicados en Londres y Edimburgo (26).

Resulta interesante destacar que tras la 1.^a edición de la “British Pharmacopeia”, Peter Squire (1798-1884), Figura 6 (70), propietario desde 1831 de una farmacia importante (4) en Oxford Street, con la que retiene su vinculación durante casi cincuenta años, publica una obra (71) denominada “A Companion to the British Pharmacopoeia”, que prueba ser una guía útil a los “medical practitioners”,

“This volume has been written to supply a want which has been generally felt since the publication of the British Pharmacopoeia”

y adquiere una gran circulación

“The very flattering reception given to the first edition of this work, and the fact that in one month after its publication more than three-fourths of the issue had been sold by the Publishers...”.

Squire (72-77) asiste a las clases de química impartidas por Faraday y William Thomas Brande (1788-1866) en la “Royal Institution” y completa su formación en París con un farmacéutico francés M. Beral en Rue de la Paix (74, 76). En 1837 es el primer químico farmacéutico que sucede a un boticario en suministrar y dispensar medicamentos a la Casa Real y a la Reina Victoria. En la Royal Pharmaceutical Society existe un pequeño libro, escrito a mano, en el que se recogen (73-74) las prescripciones (incluidos ingredientes, dosis y hora de toma diaria) que formuló para la Reina desde Julio de 1837 a noviembre de 1844. El estuche de las medicinas reales (73) se muestra en la Figura 7.

La familia Squire ha sido responsable (78-79) de la preparación del aceite de unción empleado en el acto de coronación de los reyes en la Abadía de Westminster (Reina Victoria, 1837; Eduardo VII, 1902; Jorge V, 1911; Jorge VI, 1937). El tercero de los cinco hijos de Squire, Peter Wyatt Squire (1847-1919) sigue los pasos de su padre y es nombrado caballero en 1918 por los servicios prestados a la familia Real.

Squire mejora los procesos para llevar a cabo las preparaciones e insiste en la necesidad de uniformar las formulas. Juega asimismo un papel prominente en la fundación de la “Pharmaceutical Society of Great Britain”, siendo Presidente en 1849-50, y en 1861-63. La obra suya sobre las tres farmacopeas (80) sirvió como referente para la unificación.

La “British Pharmacopoeia” aunque viene a reemplazar a las de Londres, Edimburgo y Dublín, no es del agrado de los médicos y farmacéuticos prácticos, dada la omisión o

el cambio en muchas de las preparaciones que tenían la costumbre de prescribir o dispensar (58, p. 239), detectándose además variados errores. En consecuencia el “General Council of Medical Education and Registration” selecciona entre sus miembros un Comité de Farmacopea para trabajar en una nueva edición. Esta vez se requiere el concurso de dos editores, Robert Warrington (1807-1867), químico operador de la “Society of Apothecaries”, consultado ya previamente por el Comité designado para preparar la Farmacopea Británica de 1864, aunque en ésta nueva tiene una participación aún más importante, tarea que lleva a cabo tan solo parcialmente dado su delicado estado de salud, y Theophilus Redwood de la Pharmaceutical Society. La segunda edición (Figura 8) ve la luz en 1867, con una tirada de 40000 copias, contemplándose al final del prefacio (81):

“The Council think it right to add that the present edition of the Pharmacopoeia has been prepared by Professor Redwood, of the Pharmaceutical Society, and Mr. Warrington, of Apothecaries' Hall, under the direction of a Committee of the Council, consisting of the following Members:— Dr. Burrows, Dr. Apjohn, Dr. Christison, Dr. Sharpey, and Dr. Quain, who also acted as Honorary Secretary”.



Figura 6. Peter Squire (1798-1884), Presidente de la Pharmaceutical Society (1849-1850 y 1861-1863); Royal Pharmaceutical Museum, pintado por Cyrus Johnson (1848-1927) (70).



Figura 7. Estuche de las medicinas reales (73).

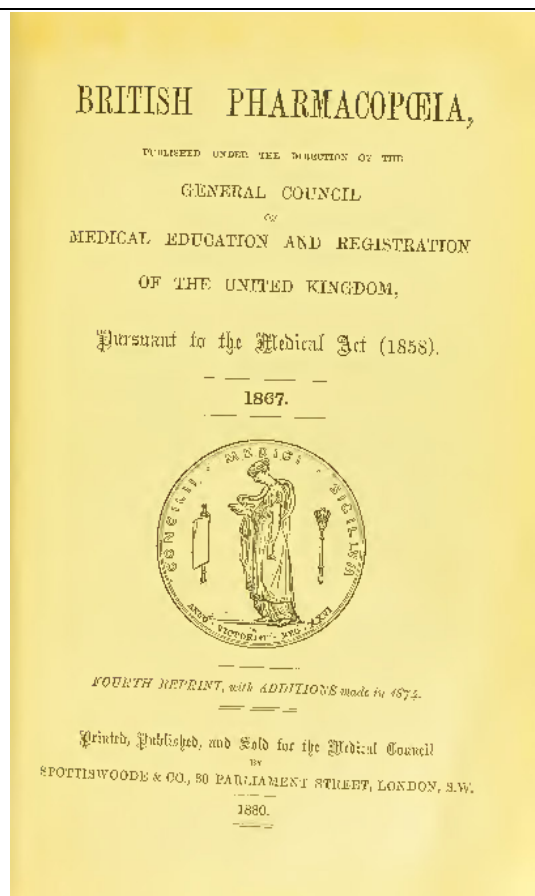


Figura 8. Portada de la British Pharmacopeia de 1867, editada por Redwood (81).

El plan de la nueva edición revisada es diseñado por Redwood incorporándose muchas de las propias investigaciones de Redwood y de John Attfield (1835-1911), profesor de “practical chemistry” (82-83) en la Escuela de Farmacia de la “Pharmaceutical Society”. Se ponía énfasis en la calidad de los ensayos de identificación y pureza de las materias primas comerciales (25). El recibimiento fue muy favorable por parte del “The Pharmaceutical Journal”. En 1874 se publica (84) un

volumen complementario (Addendum) del que Attfield es el editor.

2.5. Tercera y cuarta edición

Se publican nuevas (85-87) versiones en 1885 (3ª edición, con un suplemento en 1890, editado por Attfield) y en 1898 (4ª edición). Al final del prefacio de la Farmacopea de 1885, la 3ª edición, se recogen los nombres (85) de los ocho miembros del “General Medical Council” precedidos por tres distinguidos farmacéuticos como editores entre los que se encuentra Redwood en primer lugar:

“The Council think it right further to say that, in the preparation of this edition of the Pharmacopoeia, they have had the advantage of the valuable services of the following gentlemen who have acted as

Editors.

Professor REDWOOD.

Professor BENTLEY.

Professor ATTFIELD.

The general supervision of the preparation of the work has been entrusted to a Committee consisting of the following members of the Council...”

Dr. QUAIN, *Chairman*

Sir HENRY W. ACLAND, *President of the Council*

EDWARD BRAFORD, Esq.

THOMAS COLLINS, Esq.

Dr. HALDANE

Professor RAWDON MACNAMARA

Sir HENRY A. PITMAN

Dr. AQUILLA SMITH

August 1885

Una fotografía de Bentley, Redwood y Attfield, de los tres editores, se ha incluido (1) en la primera parte de esta contribución. En esta Farmacopea se sigue para su elaboración una política claramente establecida para determinar que medidas y que compuestos debían incluirse, recibiendo el Comité sugerencias de varias corporaciones médicas, médicos prácticos y farmacéuticos. Robert Bentley (1821-1893), farmacéutico, estudia después medicina y llega a ser (88) profesor de botánica del “King’s College London”.

Cada edición requería una extensa consulta con las autoridades médicas y farmacéuticas de 29 gobiernos coloniales, reflejando por tanto las adiciones u omisiones las necesidades del Imperio Británico. En la 4ª edición el Comité de la Farmacopea es presidido (89), al igual que en el caso de la 3ª edición, por Sir Richard Quain (1816-1898), que entonces era presidente del General Medical Council, actuando de secretario Nestor Tirard (1853-1928), médico del King’s College, prestando apoyo a este Comité otro Comité de Referencia en Farmacia, presidido por Walter Hills e incluyendo entre sus miembros a William Martindale (1840-1902). El trabajo de Tirard (90) sobre la Farmacopea Británica es interesante a este respecto.

2.6. La Extra Pharmacopoeia

W. Martindale (Figura 9) (91) adquiere la farmacia Hopkins y Williams situada en “New Cavendish Street” en el oeste de Londres. Publica en 1883, junto con William Wynn Westcott (1848-1925), un coronel londinense, “The Extra Pharmacopoeia”, en la que se describen (92-94) aquellas drogas no incluidas en la “British Pharmacopoeia” de la época. El nombre de Martindale se incluye en la publicación en 1972 (26 ed.), cambiando en 1999 el título de nuevo (32 ed.) a “Martindale: the Complete Drug Reference”, como se la conoce hoy día en todo el mundo. La edición nº 39 data de 2017.

El “Companion” de Squire, mencionado anteriormente, alcanzó 19 ediciones (11 antes de su muerte), correspondiendo las tres últimas a los años 1899, 1908 y 1919. Su hijo Peter Wyatt que se encarga de las ediciones póstumas del Companion, también publica en 1904 una primera edición que constituye una versión resumida (95), el “Squire’s Pocket Companion”, que ve su segunda edición en 1915. Ambas obras “Companion” y “Pocket” constituyen referentes seminales (76) en lo referente a preparaciones farmacéuticas y códigos de manufactura práctica. En 1952 el “Companion” fue absorbido (96) por “The Extra Pharmacopoeia”. Squire & Co fue adquirida (76) por Savaroy & Moore Ltd, London, en 1950, y esta por Macarthy Ltd (más tarde plc) en 1967 y esta a su vez por Lloyds Chemists plc en 1992.

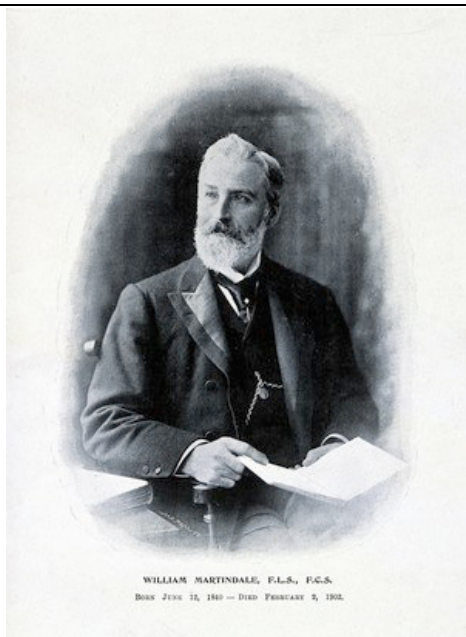


Figura 9. William Martindale (1840-1902). Welcome Collection (91).

2.7. Suplemento de la India y de las Colonias

La práctica de la farmacia en Gran Bretaña estuvo influenciada (16) por las colonias de diversas maneras: drogas exóticas, adaptación a situaciones locales, como clima y religión, contribuciones de colegas procedentes de las colonias. En 1900 y con posterioridad a esta fecha aparece un “Indian and Colonial Addendum” (97-98) siendo de nuevo Attfeld su editor, que se incorpora a la Pharmacopoeia de 1914 (99, p. Preface ix)

“To produce a British Pharmacopoeia suitable for the whole Empire”.

Esto es fruto de la iniciativa en 1893 del Secretario de Estado para la India que ruega al General Council investigue como la farmacopea puede satisfacer de la mejor manera las necesidades de la India y de las Colonias (100). La British Pharmacopoeia llega a convertirse en un importante instrumento del imperialismo (60, 82). La versión de 1932, que rompe un poco la tendencia de la de 1914, muestra por primera vez la influencia de una cooperación estrecha con el “Committee of Revision for the United States Pharmacopoeia”. Para la historia posterior consultar las referencias (28, 61, 65). La “Pharmaceutical Society” cooperó ampliamente con el “General Council of Medical Education and Registration”, pero hubo que esperar a 1926 cuando se crea una “Pharmacopoeia Commission” permanente, a que la Farmacia y la Medicina se encuentren representadas de forma paritaria. La Farmacopea Británica fue editada por el “General Council of Medical Education and Registration” hasta la promulgación de la “Medicine Acts of 1968”, que traspasa esta responsabilidad a la “Medicines Commission of Governments Ministry of Health” (96).

3. THE REDWOOD BUILDING

A finales de los años 70 la Universidad de Cardiff adopta la práctica de denominar a sus edificios con el nombre de familias galesas prominentes en Ciencias, Arte e Industria. El edificio Redwood, Figura 10, situado (101) en el Cathays Park, en la avenida de Eduardo VII, obra (102) de Percy Thomas (1883-1969), afamado arquitecto galés, fue construido para albergar los Departamentos de farmacia, química y biología del “Wells College of Advanced Technology” (WCAT). En 1967 el WCAT entra a formar parte (103) de la Universidad de Gales como “University of Gales Institute of Science and Technology” (UWIST). El UWIST se fusiona con la Universidad de Cardiff en 1988 y el edificio es en la actualidad la sede de la Escuela de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cardiff (104).



Figura 10. Edificio Redwood, sede de la Escuela de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cardiff; https://en.wikipedia.org/wiki/Redwood_Building



Figura 11 (izquierda). Caricatura de Sir Boverton Redwood en Vanity Fair (U.K.) <https://www.revolvi.com/page/Thomas-Boverton-Redwood>. **Figura 12 (derecha). Relieve escultórico (fachada este de la Escuela de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de Cardiff);** https://en.wikipedia.org/wiki/Redwood_Building

“we are based in the historic Redwood Building, named after Theophilus Redwood, one of the most eminent pharmacists of all time”.

En 1979 adopta el nombre de la familia Redwood, por acuerdo (101) del Consejo de la UWIST tras la sugerencia de John David Ronald Thomas en carta escrita al Secretario en fecha de 18 de diciembre de 1978. J.D.R. Thomas del Departamento de Química del UWIST llevó a cabo la mayor parte de su investigación en el edificio, incluyendo su título de DSc de 1972, el primero logrado por un miembro del UWIST. Thomas, químico analítico, especialista en electrodos selectivos de iones (105-107), fue editor del “Ion Selective Electrode Reviews” y autor de una obra sobre la historia (108) de la División Analítica de la “Royal Society of Chemistry”.

El edificio recibe en primera instancia el nombre por Theophilus Redwood y su hijo Sir Boverton Redwood (1846-1919), distinguido químico de la industria del petróleo (109-111) y Presidente de la Sociedad de la Industria Química. En la Figura 11 se muestra como aparece caricaturizado (112) por Spy en Vanity Fair (UK) en 1908. Boverton Redwood era el primogénito de una familia de seis hijos y dos hijas de Theophilus Redwood y su esposa Charlotte Elizabeth, hija de Thomas Newborn Robert Morson, propietario de una gran compañía farmacéutica en Londres y Vicepresidente de la Pharmaceutical Society, con quien contrae nupcias en 1845. De los hijos restantes (113)

Mary Ann Redwood (1847-1913)

Theophilus Horne Redwood (1849-1909)

George Hebert Redwood (1852-1934)

Charles L. Redwood (1855-1907)

Robert Redwood (1856-)

Charlotte Elizabeth Morson Redwood (1858)

Iltyd Isaac Redwood

Theophilus Horne es químico industrial (114), Robert auxiliaba a su hermano Boverton en las labores de consultoría (109), e Iltyd Isaac fue también químico industrial (109). La familia procede de Orchard House, Boverton, cerca de Llantwit Major.

Encima de la entrada del edificio, en el frente Este, se observa una gran escultura en relieve, que mide cuarenta pies de alto, mostrando a una persona anciana togada, rodeada de libros y de un globo terráqueo, tratando de proteger a un joven científico y a una enfermera. El relieve (Figura 12) es obra de Bainbridge Copnall (1903-1973), escultor y pintor, Presidente de la Real Sociedad de Escultores británicos, y ha sido en algún caso objeto de crítica (103). Una copia enmarcada de una fotografía de Redwood cuelga (115) en la parte inferior de la escalera principal del edificio (obsequio del Prof. Nicholls y Sra.); el original se encuentra en el Museo de la “Royal Pharmaceutical Society”.

A los nombres de Theophilus Redwood y Boverton Redwood se añaden posteriormente los de su hermano menor médico Lewis Redwood, miembro del “Royal College of Surgeons” de Edimburgo, y su hijo y sucesor Thomas Redwood, que dan su nombre, cuando el Servicio Nacional de Salud se inaugura en 1948, al antiguo Hospital de Rhymney (116-117), en donde trabajaron durante décadas, el único hospital en Gales que llevaba el nombre de un médico y que cerró en 2013. Se ha reservado el nombre de “The Redwood Suite” para la unidad de 12 camas para pacientes hospitalizados del nuevo Centro Integrado de Salud y Asistencia Social de Rhymney.

4. THEOPHILUS REDWOOD Y LA FARMACIA PRÁCTICA

Brande (118-120) aprendiz de boticario con su hermano, estudia medicina y tras un encuentro con Davy se dedica a la química de la que adquiere sólidos conocimientos por su cuenta. En 1812 es designado profesor de química y materia médica de la “Apothecaries’ Society”. Al año siguiente ocupa la cátedra de Davy en la “Royal Institution” en 1813, impartiendo cursos de especialización en química y farmacia (Faraday era su ayudante en esos años). Estos cursos constituyeron la base de sus futuras publicaciones (Figura 13). A partir de 1823 ocupa un puesto de Superintendente en la “Royal Mint”. Brande fue Vicepresidente, 1841-1846 y Presidente 1847-49 de la “Chemical Society”.

Su “Manual of Chemistry” (121) alcanza una gran popularidad y se traduce al francés, alemán e italiano. La primera edición la dedica a Charles Hatchett (1765-1847), su primer instructor en química, descubridor del niobio, con cuya hija Anna Frederica se había casado el año anterior. Otras ediciones posteriores, e.g. la de 1854, las dedica al Presidente y miembros de la “Royal Institution”. Su “Manual of Pharmacy” (122), se corresponde con un curso de farmacia impartido anualmente en “Apothecaries’ Hall”, y está dedicado a los “Master Wardens, Assistant and Members of the Society of Apothecaries of London”. En la introducción expresa lo que entiende por farmacia

“Under the term Pharmacy I include all that relates to the Medical and Chemical History of the different articles of the Materia Medica; to the mode of prescribing them; to their effects; to their composition” (Manual of Pharmacy, Introduction, ix).

Dedica asimismo la obra “A Dictionary of Materia Medica and Practical Pharmacy” (123) a los estudiantes de las “Metropolitan Medical Schools”.

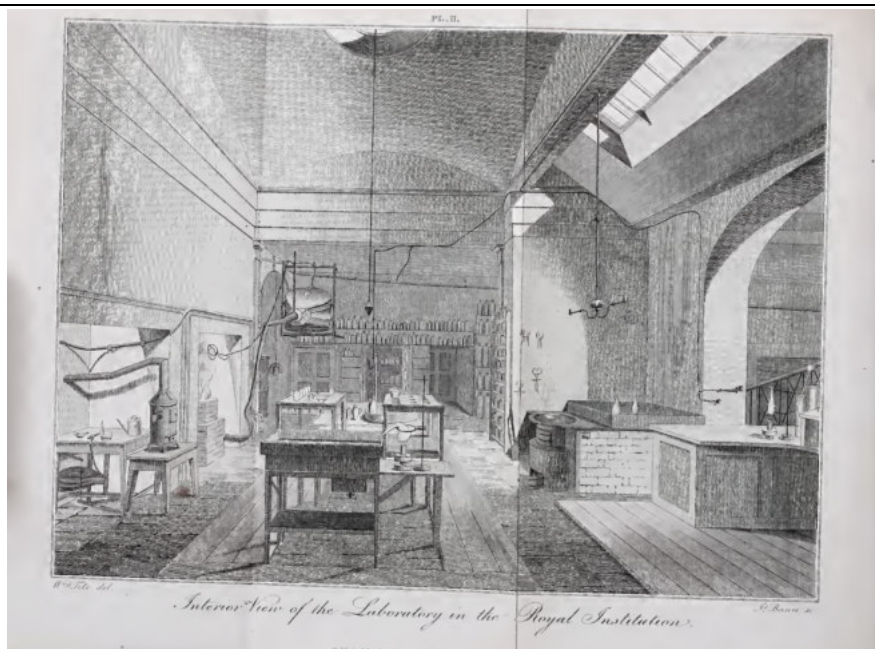


Figura 13. Interior del Laboratorio de la Royal Institution; frontispicio del Manual of Chemistry (1819) de Brande (121).

En su conferencia introductoria sobre Practical Pharmacy (Farmacia Práctica) Redwood comenta (124)

“... Chemistry, indeed, has so important a bearing upon almost every part of our occupations, that it ought to be studied in the fullness of integrity. A knowledge of Chemistry lies at the very foundation of Pharmacy. It is *the* analytical science, which discloses the intimate constitution of bodies, and gives us that exact knowledge of them, without which, in our pursuits, we should be working in the dark, and blundering at every step”.

El “Lehrbuch der pharmazeutischen Technik” (Libro de texto de Tecnología Farmacéutica) de Carl Friedrich Mohr (1806-1879) es especialmente valioso (125). En él se basa el libro de Redwood sobre “Practical Pharmacy”, publicado en Inglaterra (126), Figura 14, y una edición aumentada publicada, Figura 15, por William Procter (1817-1874) en los Estados Unidos (127). Procter, Figura 16, (128), profesor de farmacia y editor del “American Journal of Pharmacy”, es uno de los farmacéuticos americanos más influyentes y competentes del siglo XIX (129, p. 117)

“for American Pharmacy, Procter has served as a symbol of identity and pride”

Procter, farmacéutico comunitario, Profesor durante 20 años del “College of Pharmacy” de Filadelfia, uno de los fundadores de la “American Pharmaceutical Association”, de la que fue primer secretario y después presidente, es considerado (130-132) el padre de la farmacia (norte) americana.

La obra de Tecnología Farmacéutica de Mohr tuvo cinco ediciones en alemán, y fue trasladada al francés un par de veces (133). La primera edición del libro de Mohr y Redwood apareció en 1847, la segunda en 1848, y la última en 1857. Hacia falta en Gran Bretaña un libro sobre Farmacia Práctica que contuviera tanto los aparatos como las manipulaciones. La aparición del Manual de Tecnología Farmacéutica de Mohr representa para Redwood (126) una oportunidad

“for laying before the English reader the “results of the personal experience” of one of the most eminent of the continental pharmaceutics”.

Una traducción de las partes del libro de Mohr que contiene la información útil más práctica (126)

“and to make such additions as would meet the requirements of English Pharmaceutical Chemists”

al ser diferentes las circunstancias de Inglaterra y Alemania, adaptando la materia a las necesidades de aquellos a los que se destina. La obra se enriquece con numerosos grabados. No tuvo la misma suerte Mohr con su gran libro de texto sobre análisis volumétrico (134) publicado en 1855-1856 (dos partes), ya que viajó a Inglaterra para interesarse en su traducción al inglés (135), sin tener fortuna en el intento.

En lo que respecta a la obra de Procter, en el prefacio (127) se comenta

“The Practice of Pharmacy as conducted in England and in the United States is sufficiently alike, to render this work appropriate as a handbook for the American Apothecary and the eminence of the authors in their respective countries, is a guarantee of the value of the information it contains”.

En la edición inglesa Redwood contribuye con unos dos tercios del contenido total y se distinguen sus aportaciones entre corchetes. Los editores estadounidenses, omiten éstos sin intención de agraviar a los autores. La razón es evitar el aspecto ocasionado por la aparición de tantos corchetes, ya que hubieran sido necesarios también para el material estadounidense, que se adjunta con las iniciales. No obstante se detalla en el prefacio capítulo por capítulo la contribución de Redwood. WP Flannery (136) comenta que la obra es rara y difícil de encontrar; las búsquedas en “AbeBooks”, “Bibliofind” y “BookFiner”, no localizan ninguna copia. A través de la Web (137) se consigue, e.g., la de la “R.O. Hurst Library, Faculty of Pharmacy, University of Toronto”.

La dedicación de Teophilus Redwood y su contribución a la formación y desarrollo de la Pharmaceutical Society se conmemora por sus colegas en la creación, tras su muerte, de un Redwood Scholarship (138), de una manera similar al Jacob Bell Scholarship.

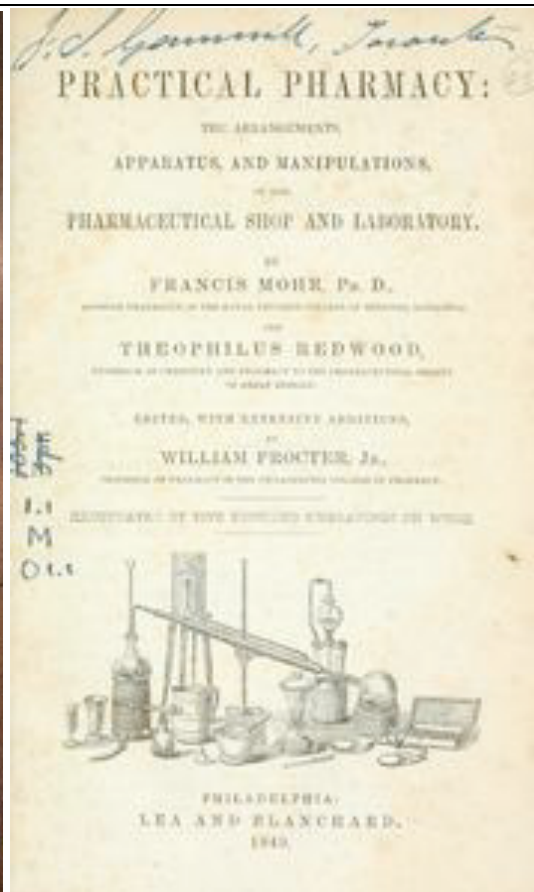
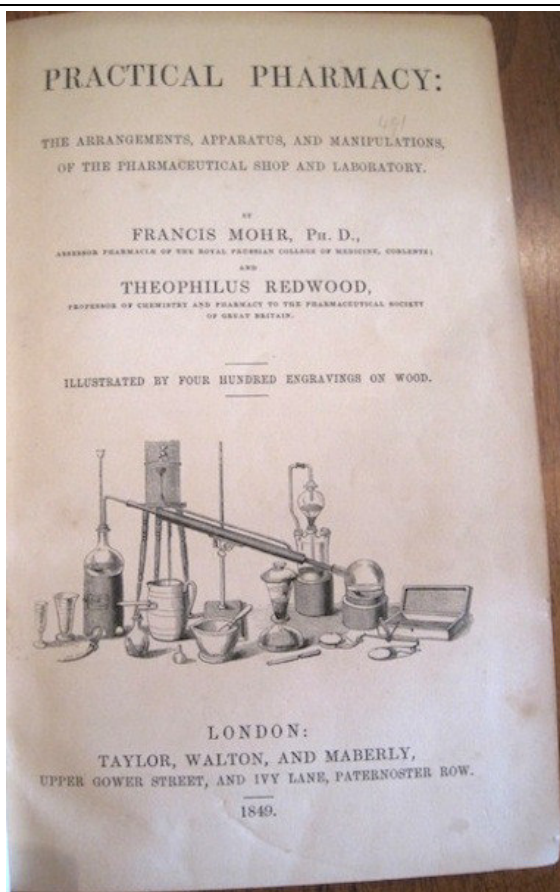


Figura 14. Portada de las Farmacia Práctica de Redwood (126) (izquierda). Figura 15. Portada de la Farmacia Práctica de Protter (127) (derecha).

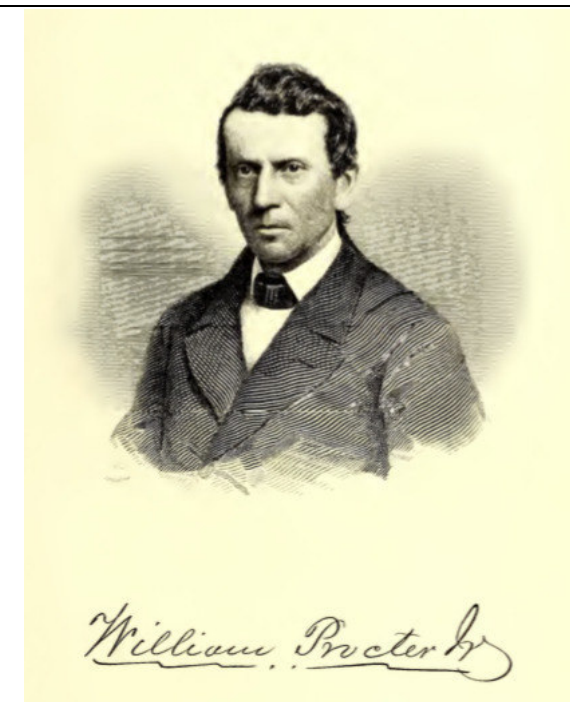


Figura 16. William Procter (1817-1874), padre de la farmacia (Norte)americana (128).

Bell, Redwood, y Jonathan Pereira (1804-1853) conducían los proyectos educacionales y científicos de la Sociedad (111-114). Pereira, (Figura 17) miembro honorario de la “Pharmaceutical Society”, descendiente de judíos sefardíes, padre fundador de la moderna farmacología, es una figura importante en el logro del estatus profesional de los farmacéuticos. Aprendiz de boticario, asiste a los cursos de química, materia médica y medicina práctica de Henry Clutterbuck (1767-1856), a los de filosofía natural de George Birkbeck (1776-1841), y de botánica con William Lambe (1765-1847). Cualificado como Licenciado por la “Apothecaries Society” estudia posteriormente cirugía. Profesor en 1843 de Materia Médica de la “Pharmaceutical Society”. Publica “The Elements of Materia Medica” en 1839, que pasa a “The Elements of Materia Medica and Therapeutics” en las ediciones siguientes (2ª, 1842; 3ª 1849 y 4ª, 1854). Tres ediciones americanas, a cargo de Joseph Carson (1808-1876), profesor del College of Pharmacy de Filadelfia, ven la luz (1ª, 1843, 2ª, 1846; y 3ª, 1854). En 1865, Farre, Bentley y Warignton actualizan la obra, apareciendo al año siguiente la edición americana a cargo de Horatio C. Wood (1841-1920), profesor de la Universidad de Pensilvania. Bentley y Redwood llevan a cabo una última actualización de la obra de Pereira en 1872, cuya portada se muestra en la Figura 18. Existe constancia de la amplia e interesante correspondencia (147) existente entre Pereira y Bell.

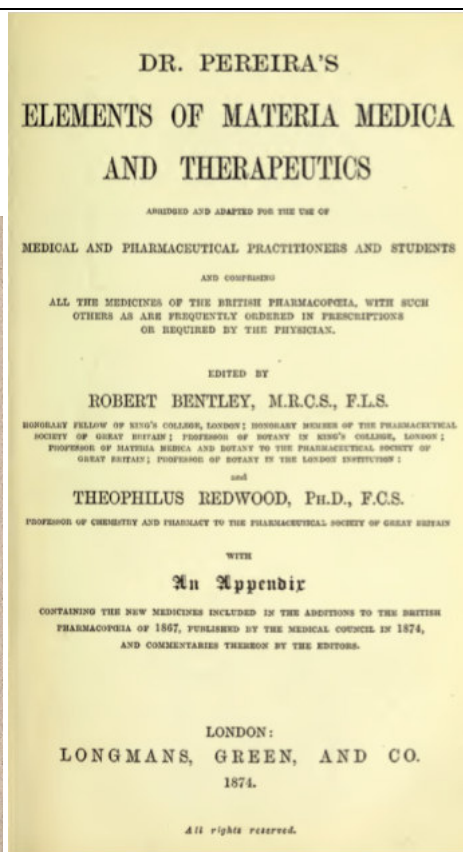


Figura 17. Jonathan Pereira (1804-1853), (139), padre de la farmacología. Figura 18. Elementos de Materia Médica y Terapéutica de Pereira actualizado por Bentley y Redwood (146).

En contraste con la edición de Procter del libro de Mohr y Redwood, la “Introducción a la Farmacia Práctica” de Edward Parrish (1822-1872), publicado por primera (148) vez en 1856, dedicado a William Procter, es muy ilustrativa de la práctica farmacéutica americana a mediados de la centuria. Parrish enseña farmacia a los médicos y su libro refleja la realidad de una nación donde la mayor parte de prescripciones no eran hechas por los farmacéuticos. El libro de Parrish fue el texto estándar sobre las operaciones técnicas de la farmacia hasta que Joseph Price Remington (1847-1918), Figura 19 (149) publica la 1ª edición (150) de su “Practice of Pharmacy” en 1885, “Remington Practice” en las ediciones subsiguientes.

Esta obra voluminosa se convirtió pronto en una guía para el estudiante y un punto de referencia para la práctica profesional ya que reflejaba las operaciones estándar de prácticamente todos los aspectos de la farmacia, desde aparatos de tratamiento hasta pesas y medidas, tablas de conversión y métodos de ensayo, redacción e interpretación de prescripciones de los principales métodos. Publicado todavía actualmente con el nombre de “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (151) sigue siendo la única fuente descriptiva sobre los aspectos técnicos de las operaciones farmacéuticas, así como de las especialidades y subespecialidades de las ciencias farmacéuticas.

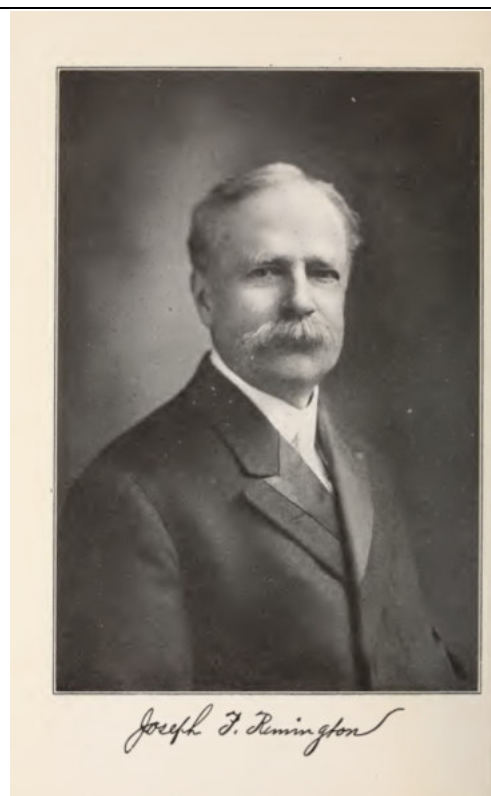


Figura 19. William Remington (1847-1918), (149), “the teacher of teachers”.

La “Remington Honor Medal” (152-153) establecida en 1918 por la “American Pharmacists Association” en honor del eminente farmacéutico comunitario, reconoce los servicios farmacéuticos distinguidos en el año, o durante un largo periodo de actividad sobresaliente, o logro fructífero. Remington, participante activo y partidario del Congreso Internacional de Farmacéuticos, actuó como presidente del 7º Congreso en Chicago en 1893. Remington también presidió (154) el comité que supervisa la primera traducción al español de la “United States Pharmacopoeia” (USP) desde 1905 a 1917.

5. THEOPHILUS REDWOOD Y EL “PHARMACEUTICAL JOURNAL”

En julio de 1841 Bell comenzó a publicar mensualmente su propia revista denominada “Pharmaceutical Journal and Transactions”, considerada como una de las revistas profesionales más antiguas del mundo. Recaía en Redwood la condición de subeditor. En el prefacio del primer número (155) se advierte

“Mr. Redwood has, for the commencement, performed de office of sub-editor; and the aid of his valuable services is gratefully acknowledges”.

En el prefacio del primer número, al final, también se comenta

“In the arrangement which has been adopted, it is important to observe, that the TRANSACTIONS OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY form a distinct portion of each number, and contain those official proceedings which had had the sanction of the Council. The remainder of the Journal is generally of a leading article, original communications or scientific papers, letters from correspondents, extracts from foreign journals, reviews, and any incidental information which is likely to possess general interest”.

Al cabo del año el “Pharmaceutical Journal and Transactions” tenía todas las características de una revista profesional ortodoxa: artículos destacados, informes de reuniones, comentarios críticos, cartas y reseñas de libros. Joseph Ince (156) ha dicho

“At the commencement of the Society's career, Redwood was a tower of strength - the faithful coadjutor of Jacob Bell; sub-editor of the Journal; a constant contributor of papers bearing on practical pharmacy; leader of the forlorn hope of the evening meetings and chief speaker at those functions; and, lastly, the first to initiate a course of teaching directly applied to the wants of the community and of chemists and druggists”.

En 1859, Bell legó la revista (157) a la “Pharmaceutical Society of Great Britain” en su lecho de muerte. Se le pidió a Redwood entonces que fuera editor conjunto con Bentley. Aunque “The Chemist” tenía una reputación superior como revista científica, dependía fundamentalmente de las traducciones de trabajos alemanes y franceses, mientras que el “Pharmaceutical Journal” fomentó las contribuciones de autores británicos. Bell trabajaba en informal y estrecha colaboración con Pereira (147), la autoridad destacada en materia médica y

con Redwood, amigo íntimo y experto en química farmacéutica.

La publicación mensual se convirtió en una revista semanal en 1870, y el título “The Pharmaceutical Journal” fue adoptado en 1895. En 1909 coincidiendo con un intento oficial de popularizar (96) la denominación “pharmacist”, pasó a denominarse “The Pharmaceutical Journal and Pharmacist”. Al no haberse adoptado esta palabra por la mayoría de los “English practitioners”, en 1934 el título adoptó de nuevo el nombre “The Pharmaceutical Journal”. La revista, el órgano oficial de la organización profesional británica de farmacéuticos, cubre diversos aspectos de la farmacia, incluida la farmacología y el farmacéutico, y ha sido una de las primeras en adoptar la publicación en línea. En 2015, su versión impresa se convirtió en publicación mensual, mientras que la revista en línea continuó con actualizaciones diarias.

6. LA PHARMACEUTICAL SOCIETY Y LA CHEMICAL SOCIETY

Siendo Farmacia un área multidisciplinar (158-159), del que la química constituye una componente significativa, es comprensible el interés despertado entre los farmacéuticos por esta materia, a la que han contribuido (160-169) de manera significativa a su avance. El trabajo del farmacéutico continental a este respecto ha sido de gran importancia, pero la aportación de Gran Bretaña ha sido (170-171) de menor cuantía.

La Pharmaceutical Society es creada (1, 172) por Bell, Allen, Daniel Hanbury (1825-1875), John Bell (1774-1849), Andrew Ure (1778-1857) y otros, en una reunión de químicos y boticarios interesados en Crown & Anchor Tavern en Strand el 15 de abril de 1841. En septiembre alquila (173) una casa situada en 17 Bloomsbury Square y crea en 1842 una escuela de farmacia, la primera del Reino Unido, una biblioteca y un museo de materia médica. La dirección de los proyectos educativos y científicos recae (4) como se ha dicho en Bell, Redwood y Pereira. Redwood fue pionero el año 1844, en el establecimiento de un laboratorio, Figura 20, (55, p. 91) para la enseñanza de química práctica. La “Royal Charter of Incorporation”, otorgada (174) a la “Pharmaceutical Society of Great Britain” (Tabla 2) en febrero de 1843, sancionaba el propósito de

“advancing chemistry and pharmacy and promoting a uniform system of education”

precediendo a

“the protection of those who carry on the business of chemists and druggists”.

En la Tabla 2 se muestran las fechas de obtención de las “Royal Charter” de diversas instituciones (175-176). Note que la de “Apothecaries Society” data de 1617. La Sociedad de Boticarios había intentado controlar el comercio entre 1813 y 1815 y a principios de 1841 se planteó un problema (4) en torno a una dispensación/prescripción

“In essence, this Society was a response to the hostility

of the apothecaries, who sought to severely restrict the rights of chemists and druggists.”

La importancia que la química despertaba entre los fundadores era notoria (4, p. 121)

“Chemistry was highly respected by the founders of Pharmaceutical Society. It was seen as central to the education of this new class of pharmaceutical chemistry...”.

La “Pharmaceutical Society” publica en el *Pharmaceutical Journal* (177), una lista de sus miembros fundadores: 23 honorarios, 665 de pleno derecho y 263 asociados sin derecho a voto (asistentes y aprendices). El 30% de los miembros y el 40% de los asociados residían en Londres. A pesar de estas cifras y del establecimiento de 29 asociaciones locales, el incremento (4) en el número de miembros fue lento.

En la celebración del jubileo de la “Chemical Society”, la “Pharmaceutical Society of Great Britain” felicita a la “Chemical Society” (ambas fundadas en 1841) tras sus cincuenta años de existencia, recalando con satisfacción el hecho de que algunos de los miembros y directivos más valiosos de la “Pharmaceutical Society” han sido (7, 50) miembros y directivos de la “Chemical Society”

“The promotion of the Science of Chemistry, especially in its applications to Pharmacy, has ever been an important duty of the Pharmaceutical Society, its Royal Charter having been granted to it in the year 1843 for, among other purposes, that of advancing chemistry”.

En 1842 la “Pharmaceutical Society” inaugura una cátedra de química, para la que elige como titular a George Fownes (1815-1849) (178), asistente de Thomas Graham (1805-1869), primer presidente de la “Chemical Society” (179), aunque se ve obligado a renunciar en 1846 por motivos de salud. Fownes había estudiado con Liebig en Giessen. Su “Manual of Chemistry” (180) llegó a ser considerado el libro de texto más completo en inglés. Fallece joven a la edad de 34 años y su texto se sigue publicando, modificado por Henry Watts (1815-1884) hasta 1886 (13th ed.). Redwood asume hasta su retiro a la edad de 79 años, la cátedra de química y farmacia. La de química se divide más adelante, quedando él a cargo de la teoría, y Atfield de los laboratorios de química.

Wyndham Rowland Dunstan (1861-1949), asistente de Redwood a los 18 años, le sucede, siendo director en 1887 de los nuevos laboratorios destinados a investigación (181-182), y más tarde del “Imperial College” de Londres. Redwood ocupó en la “Chemical Society” los puestos sucesivos de Miembro del Consejo (1849-50), Secretario (1851-65), Tesorero (1865-69) y Vicepresidente (1869-72), habiendo coincidido en la Junta Directiva con los diez Presidentes que se muestran en la Tabla 3. Aunque Bell, Redwood y Pereira pertenecieron a la “Chemical Society”, tan solo cinco de los seiscientos miembros fundadores de la “Pharmaceutical Society” se habían afiliado (4) a la “Chemical Society” hasta 1850.

La Pharmaceutical Society valora la importancia de poseer un conocimiento competente de Química a los que

practican la Farmacia (7), habiendo equipado a fondo pues un laboratorio especial para las investigaciones químicas (en especial en su relación con la farmacología), hecho insólito en Gran Bretaña en ese momento

“We are fully cognizant of the powerful influence exerted by the progress of Chemistry on the arts and manufactures, and we recognise with pride the large share which the Chemical Society of London has taken in the advancement and dissemination of Chemical Science”.

Al final de la felicitación de la “Pharmaceutical Society” a la “Chemical Society” se expresa la esperanza que el espíritu de cooperación conjunto continúe promoviendo así ventajosamente para la humanidad (7), la difusión del conocimiento químico.

En Inglaterra, la “Royal Society” existía desde 1660, pero debido al incremento de la especialización que tiene lugar en el campo de las ciencias naturales, comienzan (49) a crearse sociedades especializadas (Tabla 4) a lo largo de la última parte del siglo XVIII. La “Society of Antiquaries of London (1751)” y la “Royal Academy of Arts (1768), y las incluidas en la Tabla 4, salvo la Zoológica, se encuentran actualmente ubicadas en Burlington House, Piccadilly (Figuras 21-22). La “Chemical Society of London” es la más antigua sociedad química el mundo. La denominación de “London” desaparece pronto con la “Royal Charter” de 1848. En 1972 se une con el “Royal Institute of Chemistry”, “The Faraday Society”, y la “Society for Analytical Chemistry” (183) formando la “Royal Society of Chemistry” (Figura 23). Las influencias más importantes en el desarrollo de la química británica procedían de Alemania donde se estaban desarrollando nuevas técnicas de análisis y de enseñanza, de la mano de Justus von Liebig (1803-1873) en Giessen y Friedrich Wöhler (1800-1882) en Göttingen, sobre todo el primero de ellos (184-185).

Lyon Playfair (1818-1898) y Sheridan Muspratt (1821-1871) constituyen ejemplos. En 1841, en Gran Bretaña existía una comunidad de químicos académicos y profesionales que advirtieron la necesidad de fundar una sociedad al servicio de todos los químicos. Warrington como ya hemos visto actuó como fuerza motriz (49, 186) para la formación de la sociedad química sustentada en Londres. Actuó de Secretario de la Chemical Society desde su fundación hasta 1851. La reunión fundacional (187-189) tuvo lugar el 23 de febrero de 1841, en los locales de la “Society of Arts”, John Street, Adelphi, cedidos para esta ocasión. Aunque el número de asistentes, 25, pueda parecer pequeño

“The meeting was well attended, considering the very limited number of really practical and experimental scientific chemists to be found in the metropolis”.

Note el hecho destacable de que un 80% de los mismos eran o fueron subsecuentemente “Fellows” de la “Royal Society”. Se nombra un comité provisional de 13 miembros, incluido el secretario, que cursa una circular a los colegas comprometidos con la investigación o práctica química invitándolos a

“to join the Society as original members and to support it with their active cooperation”.

La primera reunión tiene lugar el 30 de marzo, adhiriéndose setenta y siete colegas a la iniciativa mostrando su apoyo y soporte por escrito, siendo considerados los primeros miembros ordinarios de la

Sociedad. Muchos de los profesores de química empleados en instituciones médicas y otras instituciones, y otros que científicos amateurs aunque proficientes en su rama particular se suman a la iniciativa, además de químicos de la industria y consultores. Cuarenta de ellos procedían (190) de Escocia.

Tabla 2. Royal Charter de algunas de las Instituciones en Gran Bretaña

Institución	Fecha	Institución	Fecha
Royal College of London	1518, 23 September	Zoological Society of London	1829, 27 March
Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow	1599	Royal Astronomical Society	1831, 7 March
Society of Apothecaries of London	1617, 6 December	Royal Medical and Chirurgical Society of London (Royal Society of Medicine)	1834, 30 September
Royal Medical Society	1773	Royal Pharmaceutical Society of Great Britain	1843, 18 February
Royal Society of Edinburgh	1783	Society for the Encouragement of Arts, Manufactures and Commerce (Royal Society of Arts)	1847, 20 May
Royal Institution of Great Britain	1800	Chemical Society	1848, 4 September
Linnean Society	1802, 20 March	Institute of Chemistry of Great Britain and Ireland (Royal Institute of Chemistry)	1885, 19 May
Geological Society of London	1825, 23 April	Society of Chemical Industry	1907, 1 June

Tabla 3. Presidentes de la Chemical Society que coinciden con Theophilus Redwood en la Junta Directiva de la Sociedad (49)

Presidente	Mandato	Presidente	Mandato
Richards Phillips (1778-1851)	1849-51	Sir Benjamin Collins Brodie, Bart (1783-1862)	1859-61
Charles Giles Bridle Daubeny (1795-1867)	1851-53	August Wilhelm von Hoffmann (1818-1892)	1861-63
Philip James Yorke (1799-1874)	1853-55	Alexander William Williamson (1824-1904)	1863-65 1869-71
William Allen Miller (1817-1870)	1855-57 1865-67	Warren de la Rue (*) (1815-1889)	1867-69 1879-80
Lord Playfair (1818-1898)	1857-59	Sir Edward Frankland, KCB (1825-1899)	1871-73

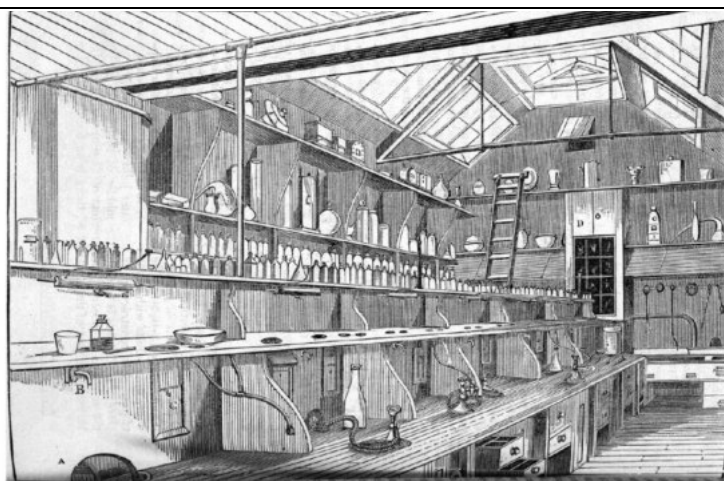


Figura 20. El laboratorio de la Pharmaceutical Society en Bloomsbury Square en 1845, que más tarde se reconstruyó en la planta superior.

Tabla 4. Algunas de las Sociedades científicas creadas en Inglaterra a partir del último tercio del siglo XVIII

Sociedad	Año de Fundación
Linnaean Society of London	1778
Geological Society of London	1807
Zoological Society of London	1826
Royal Astronomical Society	1831
Chemical Society of London	1841

La sociedad se instituye para el avance de la Química (189) y de las ramas de la ciencia inmediatamente conectadas con ella

“For this purpose periodical meetings of its member shall held for the communication and discussion of discoveries and observations relating to such subjects; an account of which shall be published from time to time, by the Society, in the form of Proceedings or Transactions”.

También constituyen objetivos adicionales

“the formation of a library of books relating to its proper subjects, of a museum of chemical preparations and

standard instruments, and the establishment of a laboratory of research”.

La creación del “Royal College of Chemistry” (11, 52) en Oxford Street en 1845, operativo hasta 1872, hizo innecesaria la necesidad de un laboratorio. Su primer director fue el alemán August Wilhelm von Hofmann (1818-1892), discípulo de Liebig, Presidente de la Chemical Society en 1861-1863, que a su retorno a Alemania fundó la “Deutsche Chemische Gesellschaft” en 1867.



Figura 21. Burlington House.



Figura 22. Royal Society of Chemistry, en Burlington House (Piccadilly).



Figura 23. Biblioteca de la Royal Society of Chemistry.

Graham del “University College” fue elegido el primer presidente. Había estudiado con Thomas Thomson (1817-1878) (191) en Glasgow, profesor de química en el “Anderson’s Institution” (hoy día Universidad de Strathclyde), ocupa en 1837 la cátedra de química del “University College of London”, sustituyendo a Edward Turner (1796-1837), aportando cartas de presentación de los químicos (192) más eminentes de su época. Sucede en 1855 como “Master of the Mint” a John Herschel (1792-1871).

La primera reunión científica tuvo lugar el 13 de abril. Al primer año de su existencia (8) el número de miembros era de 77; se duplica en 1844, y triplica en 1848. En 1870 alcanza (193) el número de 551. En el jubileo de 1891 el número de miembros (7) se había elevado a 1754.

La Chemical Society sirvió como modelo para la creación de otras sociedades químicas de carácter nacional. Para más detalles de la Sociedad consultar la ref. (194). En la Tabla 5 figuran las formadas en el siglo XIX. En la Tabla 6 se recoge una selección de las revistas originadas en su día por algunas de estas sociedades. En la Tabla 7 se muestran algunas de las Sociedades Farmacéuticas creadas en diversos países, en el transcurso del siglo. En el preámbulo de la “Royal Charter” de 1848 en el que se incorpora como “Chemical Society” se reconoce (49, p. 21) su existencia

“for the advancement of chemical science, as intimately connected with the prosperity of the manufactures of the United Kingdom, many of which mainly depend on the application of chemical principles and discoveries for their beneficial development, and for a

more extended and economical applications of the industrial resources and sanatory condition of the community”.

Con el crecimiento de la Sociedad empezó a dominar el componente académico (13), adquiriendo la ciencia básica más importancia que la práctica de la química. Esta tensión entre ciencia y práctica (11) conduce a la fundación del “Institute of Chemistry” en 1877, para prestar servicio (195-196) a los consultores y al número creciente de químicos requeridos por el gobierno, y a la “Society of Industrial Chemists” en 1881, para representar los intereses de la industria, teniendo como objetivo (13)

“the advancement of manufacturing chemistry”.

Ésta publica al año siguiente su revista “Journal of the Society of Chemical Industry”, que todavía se edita con el nombre de “Chemistry and Industry”. Esta sociedad tenía 1140 miembros en 1882, ascendiendo (197-198) su número a 2697 en 1891. Estos movimientos transforman la Chemical Society en una organización cuya principal objetivo era el avance de la ciencia. Muchos de los fundadores del “Institute of Chemistry”, creado entre otros motivos por razones legales, pertenecían a la “Chemical Society”. El “Institute of Chemistry” como organización profesional, gira en torno a la acreditación y defensa del status profesional. Los líderes de ambas organizaciones entendían que asumían roles diferentes y atraían diferentes audiencias. Esta organización, a la postre es una de las que se une con la “Chemical Society” para formar la “Royal Society”, cuya “Royal Charter” data de 1880.

Tabla 5. Sociedades químicas de carácter nacional creadas en el siglo XIX (180)

Institución	Año	Institución	Año
Chemical Society of London (a)	1841	Danish Chemical Society	1879
Société chimique de France	1857	Swedish Chemical Society	1883
Deutsche Chemische Gesellschaft	1867	Norwegian Chemical Society	1883
(Mendeleev) Russian Chemical Society (b)	1868	Société Royale de Chimie (Belgaum)	1887
The American Chemical Society	1876	Verein Österreichischer Chemiker in Wien (c)	1897
The Chemical Society of Japan	1878	Serbian Chemical Society	1897
(a) el nombre de London eliminado en 1847; (b) denominación en honor de Mendeleev (c) el nombre de Wien omitido en 1901			

Tabla 6. Algunas revistas creadas por las sociedades químicas en el siglo XIX

Revista	Año	Revista	Año
Quarterly Journal of the Chemical Society (a)	1847	Journal of the American Chemical Society	1879
Bulletin de la Société Chimique de France	1858	Journal of the Chemical Society of Japan	1880
Berichte der Deutsche Chemischen Gesellschaft	1868	Bulletin de la Société Chimique de Belge	1887
Journal of the Russian Chemical Society	1869	Svensk Kemisk Tidskrift	1899
(a) renombrado en 1861 como Journal of the Chemical Society			

Tabla 7. Sociedades farmacéuticas nacionales creadas a lo largo del siglo XIX

Institución	Año	Institución	Año
Société de pharmaciens de Paris (a)	1803	Pharmaceutical Society of Japan	1880
Pharmaceutical Society of Great Britain (b)	1841	Norwegian Pharmacy Association	1881
American Pharmacists Association	1852	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft	1890
(a) convertida en Academia de Farmacia en 1946, y en Academia Nacional de Farmacia en 1979; (b) se omite Great Britain en			

En el caso de la “Pharmaceutical Society” Bell advirtió la necesidad de organizarse para proteger los intereses de los farmacéuticos (190), estableciendo un sistema de educación uniforme para aspirar a ejercer el oficio. Había que seguir los pasos en este sentido de François Magendie (1783-1855), Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842), Liebig, y otros, y sustentar la farmacia sobre unos pilares científicos. Sólo así era posible lograr la confianza del público y ser considerados legítimamente parte de las profesiones médicas. Una apuesta en toda regla por la formación, más allá como en el pasado, de la actuación como grupo de presión política. Al facilitar mediante el autogobierno la educación y el examen de futuros químicos y farmacéuticos, el oficio se convierte en profesión. La campaña de Bell se orquestó desde su casa de Oxford Street organizando “una fiesta farmacéutica del té” el 20 de marzo de 1841, la misma semana en la que se estableció formalmente la Chemical Society. Al igual que este último caso, se creó un comité (172) que presentó recomendaciones formales el 15 de abril.

Ahora bien, hubo críticas (199) feroces por parte de “The Chemist”

“The formation of a Pharmaceutical Society is, perhaps, one of the greatest events of the year.* but the Council invested with the management of the affairs of the Society has rendered it perfectly unavailing to provincial druggists, nor does it appear to us to be much more beneficial to metropolitan ones. This Society, on its first formation, had our support, which we soon found ourselves obliged to withdraw. (* *The Pharmaceutical Society is a sad, but apt, illustration of the saying—“Parturiunt montes, nascetur ridiculusmus.”*).

que sin duda, fracasó estrepitosamente como profeta en este crucial asunto.

Mejor dotada que los químicos, en el espacio de un par de meses, la nueva sociedad tenía sus propias y opulentas premisas en Bloomsbury Square (ahora German Historical Institute) y comenzó a enseñar con un laboratorio para el trabajo práctico en el sótano, ver (55, p. 91), una biblioteca y museo (200-201). En cuanto a la “Chemical Society” el proyecto de partida expuesto por Warrington y contemplado en la propuesta del comité provisional nombrado en su día, matizados en la reunión del 30 de marzo, se incluía la creación de un museo. El Consejo de la sociedad química adoptó en 1863 la disposición de cejar en este empeño, sin duda debido a las dificultades prácticas que tal empresa conllevaba. Los miembros de la “Chemical Society” eran

inicialmente residentes, no residentes, extranjeros y asociados (modalidad que desaparece). Muy pronto los no residentes superan a los residentes, por lo que en la “Royal Charter” desaparece el nombre de London, aunque incompresiblemente la revista siguió denominándose “Journal of Chemical Society of London” hasta 1870.

El alojamiento primitivo de la “Chemical Society” en la “Society of Arts” se quedó pequeño para los fines de la empresa. Al no haberse podido alquilar espacios (14) en el recién instituido “Royal College o Chemistry” en “Hanover Square”, se traslada en 1849 al nº 142 de Strand. En 1851 comparte locales con la Institución “Polytechnic Institution” en “5 Cavendish Square”. Posteriormente en 1857 se muda a “Old Burlington House”, propiedad del Gobierno, y comparte sitio de forma algo incómoda con la Royal Society y la “Linnean Society”. Ha de esperar hasta 1873 para disponer (202) de sus propias instalaciones y funcionar en mejores condiciones, tras construirse (1868-1873) por los eminentes arquitectos Robert Richardson Banks (1812-1872) y Charles Barry (1795-1860), una extensión en la parte oriental del patio, la “New Burlington House”. Becker (203, p. 148) comenta en 1875

“It at length emerges into Piccadilly admiring the youth of the Fellows of the Chemical Society and wondering why a powerful body like this, possessing a fine library, has yet no museum of its own”.

Allí permanece a hoy día la “Royal Society of Chemistry”, aunque con varios cambios. Al mudarse en 1968 la Royal Society a sus nuevas instalaciones a Carlton House Terrace, el espacio que libera se lo reparte con la “British Academy”, que a su vez se marcha en 1998, disponiendo también la hoy Royal Society of Chemistry del mismo.

7. LOS CONGRESOS INTERNACIONALES DE FARMACIA Y LA CREACION DE LA F.I.P.

La “Société Pharmaceutique Française”, se plantea en Agosto de 1864 en Estrasburgo (Francia), en la reunión anual, la preocupación (204) por los remedios secretos (nostrums), dado el incremento de su comercio y uso. De ahí la conveniencia de contrarrestar y suprimir esta mala práctica. Se adopta una resolución para celebrar una conferencia internacional en la que se haga patente la presencia de los delegados de las asociaciones farmacéuticas distintivas. En Wiesbaden (Alemania), la asamblea general de la Asociación de Boticarios alemanes, presta atención al mismo problema

“In Anbetracht, dass das Geheimmittel Unwesen mehr und mehr um sich greift, die Regelung der medicinischen

Gesetzgebung unmöglich macht, und das Gesundheitswohl des Publikums gefährdet und den Ländern bedeutende Summen Geldes entzieht, erscheint es geboten, Mittel und Wege in Erwägung zu ziehen, wie diesem Unwesen Grenzen zu setzen und es gänzlich zu beseitigen sei”.

y se designa un Comité con delegados de las Asociaciones Norte (Dr. Geiseler) y Sur (Dr. Rieckher) de Alemania, austriaca (Klinger) y de la Sociedad Farmacéutica de San Petersburgo (Dr. Bjorcklund), que se pronuncian a favor de la iniciativa. Se sugiere en adición al tema comentado llegar si es posible a

“to an agreement on a uniform strength of the pharmacopoeial formulae for commonly used galenical preparations of potent drugs, and to units of weights and measures”.

La vía rusa de esta iniciativa es preconizada por Burns y Deelstra (205-206). La ciudad de Brunswick se elige como sede del I Congreso Internacional Farmacéutico, y el alemán como la lengua en que se llevarán a cabo las deliberaciones y las votaciones, admitiéndose también el uso de los idiomas inglés y francés (207-208).

Tabla 8. Congresos Internacionales de Farmacia previos a la creación de la FIP.

Nº	Fecha	Ciudad (País)	Presidente
I	16-17 Septiembre, 1865	Brunswick (Alemania)	Joseph Dittrich (Praga)
II	21-25 Agosto 1867	Paris (Francia)	Dr. Rieckler (Alemania)
III	9 Septiembre 1869	Viena (Austria)	Mr. Wn Dankworth (Alemania)
IV	12-17 Agosto 1874	S. Petersburgo (Rusia)	Mr. Anton von Waldheim (Austria)
V	1-3 Agosto, 1881	Londres (Gran Bretaña)	Teophilus Redwood
VI	31 Agosto- 6 Sept., 1885	Bruselas (Bélgica)	Désiré a. Van Bastelaur (Bruselas)
VII	21-23 Agosto, 1893	Chicago (U.S.A)	Joseph Price Remington (Filadelfia)
VIII	14-19 Agosto, 1897	Bruselas (Bélgica)	Fernan Ranwez (Universidad de Lovaina)
IX	2-8 Agosto, 1900	París (Francia)	Arthur Petit
X	1-6 Septiembre, 1910	Bruselas (Bélgica)	Albert Derneville
XI		The Hague (Holanda)	



Figura 24. Dr. N.O. Strandqvist (Suecia), Presidente anterior de la F.I.P. (izquierda) y Agustín G. Asuero (derecha). Congreso Centroamericano y el Caribe de Ciencias Farmacéuticas y Panamericano de Farmacia, El Salvador, República de El Salvador, C.A., 1995.

Los Congresos Internacionales Farmacéuticos celebrados previos a la fundación de la “International Pharmaceutical Federation” (FIP) se muestran en la Tabla 8 (204-205, 209). Redwood representó a la “Pharmaceutical Society” en el celebrado en Viena en 1869 y fue Presidente del 5º, el celebrado en Londres. En este en concreto la temática (204-205, 210-211) se articula entorno a la Farmacopea Internacional, educación farmacéutica y relación de los farmacéuticos con la profesión médica y con el público. Asistieron 48 delegados

y 12 visitantes procedentes de Alemania, Austria, Australia, Bélgica, Dinamarca, EEUU, Holanda, Inglaterra, Italia, Rusia y Suecia.

“The report of the proceedings is remarkable for the linguistic approach. The English versions (original or translated) of the papers on each subject are place first, followed by the German version (original or translated) and then by the French version (translated). The discussions are given in the language used by the speaker, and when this was not English, a translation was

supplied".

En el discurso de clausura del 6º Congreso, celebrado en Bruselas, el Presidente (Van Bastelaer) hace (205) un comentario:

"We have voted so many resolutions, so many decisions, let us vote a last one and let us do this by acclamation: let us lay the foundations of an International Pharmaceutical Federation!"

que genera un espontáneo y prolongado aplauso. Hubo que esperar a que en el 10th Congreso celebrado también en Bruselas, dos delegados de la "Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Farmacie" formularan una propuesta formal

"with the object of promoting Pharmacy by international means, both as a profession and as an applied and pure science"

que obtuvo la unanimidad (206).

El Gobierno Holandés ofreció Le Hague como cuartel general de la nueva asociación creada, propuesta analizada por un Comité nombrado "ad hoc" e informada favorablemente. El Gobierno Holandés contribuyó con una ayuda para hacer frente a los gastos iniciales, y todavía destina una pequeña partida anual a la asociación.

El lenguaje diplomático de la época (la lengua común entre las naciones) era el francés, por lo que se adoptó el título original de "Fédération Internationale Pharmaceutique". De aquí (212) el acrónimo FIP, que permanece como el nombre oficial de la organización, aunque su traducción al inglés también aparece en los estatutos. El Comité provisional nombrado al efecto, reunido en Junio de 1911 en Le Hague, redacta los estatutos (213), y el 25 de septiembre de 1912, la FIP se constituye formalmente ante la ley holandesa. La FIP tiene dos comités: del de "Pharmaceutical Practice" y el de "Pharmaceutical Sciences". En la Figura 24 aparece una foto de uno de los autores junto con el Presidente de la FIP. La consolidación de las diez primeros Congresos Internacionales Farmacéuticos se materializó por tanto en la creación de la "International Pharmaceutical Federation" (FIP). Estos congresos han contribuido sin duda de forma significativa al desarrollo y armonización de la profesión farmacéutica.

8. COMENTARIOS FINALES

A principios del siglo XIX la enseñanza de la química en Inglaterra estaba estrechamente asociada a los estudios de Medicina. El nombramiento de William Allen, primer presidente de la Pharmaceutical Society como Lecturer del Guy's Hospital en 1802, constituyó una notable excepción. En 1850 se ofrecían cursos prácticos de química en diez escuelas médicas de Londres. Van apareciendo nuevas instituciones, e.g., Real Academia Militar, Escuela de Ingenieros Civiles, etc, y en nuevos laboratorios y colegios donde se enseña la química de un modo educacional. La materia había adquirido un claro significado vocacional en campos diversos tales como la agricultura, manufactura, gobierno, enseñanza e investigación. La Chemical Society los agrupa juntos y proporciona una variedad de formas en

las que su participación en la química podía incrementarse y expresarse

"The Society strengthened the cohesion of this newly created chemical community and differentiated it from the medical and pharmaceutical profession" (4, p.121).

Los farmacéuticos han sido elementos activos en la constitución de importantes Sociedades científicas, y en su funcionamiento y gestión, perteneciendo en muchos casos a prestigiosas Academias, de ciencias y de medicina. El ejemplo de Theophilus Redwood, Profesor de Química Farmacéutica, es significativo. Fundador y primer Presidente de la "Society for Public Analysts" goza de un destacado prestigio científico tanto en la "Pharmaceutical Society" como en la "Chemical Society", y entre sus colegas extranjeros, como Liebig.

"The Pharmaceutical Society and the Chemical Society were complementary organizations. They represented entirely compatible views of the appropriate boundaries of chemical communities" (4, p. 121).

La Pharmaceutical Society, nombra a 5 de los miembros de la Junta Directiva de la Chemical Society entre sus miembros honorarios: Thomas Graham (Presidente), William Thomas Brande, J.F. Daniell y Richard Phillips (3 de los 4 Vicepresidentes), y Arthur Aikin (Tesorero), cifra nada desdeñable si se tiene en cuenta que el número total era de 22, de los cuales 8 eran extranjeros. De los 9 restantes ocho lo eran por Londres y John Dalton, por Manchester. Para más detalles consultar las referencia (4, 49).

Tras su retiro en 1885, la Pharmaceutical Society nombra a Redwood Profesor Emérito. Se traslada a la casa familiar heredada en Boverton, aunque continúa impartiendo conferencias. Su última aparición pública tiene lugar en la Conferencia Farmacéutica celebrada en Cardiff en 1891, como el mismo remarcaba una Cardiff diferente de la que él había abandonado en 1823. Falleció en su casa el 5 de Marzo de 1892 y está enterrado en el cementerio Llantwit Major churchyard, en su nativa ciudad de Boverton. Su tumba cubierta con una inscripción de granito rosa, cae al norte de la Iglesia. Su Obituario fue publicado en Western Mail (7 marzo 1892), Pharmaceutical Journal and Transactions (12 marzo de 1892, p. 763) y The Lancet (26 marzo de 1892, p.727).

9. REFERENCIAS

1. Martin J, Sáez-Plaza P, Asuero AG. Theophilus Redwood, hero of the British pharmacy, first President of "The Society of Public Analysts". Part I. An Real Acad Nac Farm 2018; 84(4): xxx-xxx.
2. Higby GH. Making Medicines: a Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals, Edited by Stuart Anderson, Pharmaceutical Press: London (reseña). New Engl J Med 2006; 34(19): 2082-3.
3. Hanbury. Sketch of the life of Jacob Bell, late President of the Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharm J 1859; 1(3): 153-60; Science Papers Chiefly Pharmacological and Botanical. London: Macmillan and Co. 1876.

4. Holloway SWF. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 1841-1941. A Political and Social History. London: The Pharmaceutical Press 1991: Chap. 1, pp. 1-29.
5. Hunt JA, Jones IF. Sir William Glynn-Jones –a pharmaceutical colossus. *Pharm J* 1995; 255: 884-7; Adams DW. The Rise and Fall of the Apothecaries' Assistants 1815-1923. PhD Thesis. Hertfordshire: University of Hertfordshire 2010.
6. Belcher R. Awards in analytical chemistry. *Anal Proceed* 1981; 18(5): 182-3.
7. The Jubilee of the Chemical Society of London. Records of the Proceedings together with an account of The History and Development of the Society 1841-1891, London 1806.
8. Saltzman MD. Chemical societies and their journals: what can be learned about the state of chemistry from an analysis of the first volumes of these journals. *Bull Hist Chem* 2006; 31(1): 19-27.
9. List of the Founders of the Pharmaceutical Society of Great Britain. *Pharm J* 1841-1842; 1(7): 364-86; erratum 1841-1842; 1(8): 441; The First Annual Meeting of the Pharmaceutical Society 1841-1842; 1(11): 633-48.
10. Proceedings of the Chemical Society of London for 1841-1842 and 1842-1843, 1843; 1: 1.
11. Bud RF, Roberts GK. Science versus Practice: Chemistry in Victorian Britain. Manchester: Manchester University Press 1984.
12. Brock WH. Historia de la Química. Madrid: Alianza Editorial 1998.
13. Mackie R. Great Britain: Chemical Societies and the Demarcation of the British Chemical Community, 1870-1914. In *Creating Networks in Chemistry: The Founding and Early History of Chemical Sciences in Europe*. Nielsen AK and Strbanova S (Eds.). The Royal Society of Chemistry 2008.
14. Griffith WP. Johnson, Matthey and the Chemical Society. *Platinum Metals Rev* 2013; 57(2): 110-6.
15. Josefowics D. Science Editor, The Victorian Web. Chemical Societies in Victorian London; <http://www.victorianweb.org/victorian/science/chemistry/chemicalsocieties.html>
16. Bolton HC. Chemical Societies of the Nineteenth Century, The Smithsonian Institution: Washington, 1902; Twenty-fifth Anniversary of the American Chemical Society, New York city. April Twelfth and Thirteenth. Easton: The Publishing Co. 1902: pp. 21-35.
17. Fifth International Pharmaceutical Congress. *Pharm J* 1881-82; 12: 106-35.
18. Tourade LG. La Fédération internationale pharmaceutique. *Bull Sci Pharmacol* 1932; 49: 121-30.
19. WHO, Review of World Pharmacopoeias, Working document QAS/12.512/Rev. 1, International Meeting of World Pharmacopoeias. World Health Organization, Geneva, Executive Board Room, 29 February-2 March 2012.
20. Thompson CJS. The Mystery and Art of the Apothecary. London: John Lane 1929: p. 136.
21. Ullerspeger TB. Historical outlines of pharmacy in Spain. *Pharm J Transact* 1871; 2: 182-3; 202-4.
22. Vallejo JR, Cobos JM. De la botánica médica a la Farmacia en España: la obra de Pedro Benedicto Mateo. *Med Nat* 2015; 9(2): 82-7.
23. Urdang G. Pharmacopoeias as witnesses of world history. *J Hist Med All Sci* 1951; 1(1): 46-70.
24. Wooton AC. Chronicles of Pharmacy. Vol II, XVII. London: Pharmacopoeias, Macmillan & Co. 1910.
25. Folch Jou G, Folch Andreu R. The Development in Spain. En Kremers, E., Urdang, G. History of Pharmacy. A Guide and a Survey. 2nd ed. Philadelphia, London, Montreal: J.B. Lippincott Company 1951: Chapter 6, pp. 97-113
26. Cartwright T. The British Pharmacopoeia – happy 150th birthday to the “chemists bible”. *Pharm J* 2014.
27. The Bath Chronicle and Herald, New issue of Chemist's Bible, Saturday 8 October 1932.
28. Cartwright AC. The British Pharmacopeia, 1864 to 2014. Ashgate, Surrey, U.K.: Medicines, International Standards and the State 2015.
29. Gray SF. A Supplement to the Pharmacopoeias. London: Thomas and George Underwood 1818; A Supplement to the Pharmacopoeia being a Treatise on Pharmacology General. London: Thomas and George Underwood 1821 (2nd ed.); 1824 (3th ed.); 1828 (4th ed.); 1831(5th ed.).
30. https://es.wikipedia.org/wiki/Samuel_Frederick_Gray
31. Anon. Art III. Gray's Supplement to the Pharmacopoeia: Being Concise but Comprehensive Dispensatory and Manual of Facts and Formulae, for the Chemist and Druggist and Medical Practitioner. Theophilus Redwood (Ed.). 2nd ed. London 1848: p. 1070. *Edinb Med Surg J* 1848; 17: 238-41.
32. Redwood T (Ed.). A Supplement to the Pharmacopoeia; being a concise but comprehensive dispensatory and manual of facts and formulae for the use of practitioners in medicine and pharmacy. London: Longman 1857.
33. [https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Phillips_\(chemist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Phillips_(chemist))
34. Burns DT. London chemists and chemistry, prior to the formation of the Chemical Society in 1841. *Anal Proc* 1993; 30: 334-7.
35. Obituary Richard Phillips. *Proc Chem Soc* 1853; 5: 155.
36. Coley NG. George Fordyce M.D., F.R.S. (1736-1802): Physician-chemist and eccentric. *Notes Rec R Soc Lond* 2001; 55(3): 395-409.
37. Proceedings of the Geological Society of London 1852, 8, xxiv.
38. Torrens HS. Dissenting science: the Quakers among

- the Founding Fathers. En Lewis CLE, Knell SJ (Eds.) The making of the Geological Society of London. London: The Geological Society 2009: pp. 129-144.
39. Phillips R. An Experimental Examination of the last Edition of the Pharmacopoeia Londinensis; with remarks on Dr. Powell's Translation and Annotations. London: William Phillips: 1811.
40. Phillips R. Remarks on the Editio Altera of the Pharmacopoeia Londinensis and of the Powell's Translation and Annotations. London: William Phillips 1816.
41. Phillips R. Translation of the Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians of London, with notes and illustrations, 1824, 1836, 1851.
42. Hartley H. A letter from Richard Phillips, F.R.S. (1778-1857) to Michael Faraday, F.R.S. (1791-1867). Notes Rec R Soc Lond 1965; 20(2): 220-3.
43. https://wikivisually.com/wiki/File:Robert_Warington_1807-1867.jpg
44. Robert Warington. Proc Roy Soc London 1867-1868; 16: XLIX-L.
45. Green JHS. Robert Warington (1807-1867). Proc Chem Soc 1957; 1: 241-6.
46. James FAJL (Ed.). Michael Faraday, The Correspondence of Michael Faraday. Letters 1849-1855; 4: 2146-3032. London: The Institute of Engineering and Technology 2013, 1999: p. 129.
47. Anderson RG. The pattern of brewing research: a personal view of the industry of brewing chemistry in the British Isles. J Inst Brew March-April 1992; 95: 85-109.
48. <http://www.parlouraquariums.org.uk/Pioneers/Warington/warington.html>
49. Moore TS, Philip JC. The Chemical Society 1841-1941. London: The Chemical Society 1847.
50. Warington R. The foundations of the Chemical Society. London: The Jubilee of the Chemical Society of London 1896: pp. 115-22.
51. https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Hennell
52. Robert GK. The Establishment of the Royal College of Chemistry. An Investigation of the social context of early-Victorian chemistry. En Historical Studies in the Physical Sciences, Volume 7. McCormach R (Ed.). Princeton: Princeton University Press 1976: pp. 437-86.
53. Hamlin C. Robert Warington and the moral economy of the aquarium. J Hist Biol 1986; 19(1): 131-53.
54. West RA, Georgetown DC. The Fresh Water Aquarium. En Report of the Commissioner of Agriculture for the year 1864. Washington: Government Printing Office 1864: pp. 446-70.
55. Brock WH. The Case of the Poisonous Socks. Cambridge: Tales from Chemistry, Royal Society of Chemistry 2011: Chap. 32, pp. 248-50.
56. Warington R. Notice of observations on the adjustment of the relations between the animal and vegetable Kingdoms, by which the vital function of both are permanently maintained. J Chem Soc 1850; 5, 52-4.
57. Glover RM, Davidson JB. New Medical Act: with explanatory notes for the guidance of the medical practitioner and student. London: Henry Renshaw 1858.
58. Bell J, Redwood T. Historical Sketch of the Progress of Pharmacy in Great Britain. London: Pharmaceutical Society of Great Britain, Butler & Tanner 1880: pp. 235-6.
59. Anderson S. Making Medicines: a Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals. London: Pharmaceutical Press 2005.
60. Anderson S. Pharmacy, books and Empire: Spreading the Imperial World 1864 to 1932 (25 Sept 2011). 40th International Congress for the History of Pharmacy, Berlin, 17 September 2011.
61. Anderson S. Pharmacopoeias of Great Britain; 43rd International Congress for the History of Pharmacy, Warsaw, 12-15 September, 2017; http://www.histpharm.org/ISHPWG%20UK_a.pdf
62. Marriott J, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press 2010: pp. 8-13.
63. Quirke V. The British Pharmacopoeia, 1864 to 2014. Medicines, International Standards and the State by Cartwright AC. Reseña. Ambix 2016; 63(2): 197.
64. Lathan J (Ed.). The Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians of London translated into English by the late Thomas Haldane. London: The Fifth edition, Longman 1791.
65. Kitteringham. The British Pharmacopoeia Commission. In Progress in Medicinal Chemistry. Ellism GP, West GB (Eds.). Butterworth-Heinemann 1969; 6: 1-10.
66. Keitel S. The need for Pharmacopoeial Harmonization. Pharm Tech 2013; 37(4): 1-2.
67. Waddington I. Competition and monopoly in a profession. The campaign for medical registration in Britain. Amsterdams Sociologisch Tijdschrift 1979; 6(2): 288-321.
68. Holloway SWF. Medical education in England, 1830-1858: A Sociological Analysis. History 1964; 49: 299-324.
69. British Pharmacopoeia pursuant to the Medical Act 1858, The General Council of Medical Education and Registration. London: Spottiswoode & Co. 1864.
70. <https://artuk.org/discover/artworks/peter-squire-17981884-president-of-the-pharmaceutical-society-18491850-18611863-86881>
71. Squire P. A Companion to the British Pharmacopoeia, 1864; 1866 (2nd ed.); 1866 (3rd ed.).
72. Todd R. Peter Squire 1798-1884. Pharm J 1984; 232 (4): 419-24.
73. Douglas D. Peter Squire 1798-1884 Victorian pharmacist. Anaesthesia News January 2010; 270: 17-9.
74. Douglas D. Perer Squire, an eminent Victorian pharmacist. Hist Anaesthesia Soc 2011; 41: 36-46.

75. Peter Squire M. *The Chemist and Druggist*, 1875; 15: 102-6.
76. Richmon L, Stevenson J, Turton A. *The Pharmaceutical Industry: a Guide to Historical Records*. Aldershot, Hants, U.K.: Ashgate Press 2003.
77. Unveiling of a Medallion of the late M. Peter Squire. *Pharm J* 1885; 23: 951-4.
78. Monarchs and pharmacists –nearly 200 years of distinct royal connections. *Pharm J* 2012; 31 May.
79. Ledger A. 60 years celebrations for her Majesty's coronation. The Coronation sacred oil. The Wychwood June 2013.
80. Squire P. *The New London Pharmacopoeia translated and arranged in a tabular form with the Edinburgh and Dublin Pharmacopoeias*. London: John Churchill 1851.
81. *British Pharmacopoeia*, General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom, Pursuant to the Medical Act 1858, 1867. London: Spottiswoode & Co. 1867.
82. Greenish HG. Dr. John Attfield, F.R.S. *Nature* 1911; 86: 117.
83. A.C. John Attfield Born August 1835 Died March 18th. *J Chem Soc* 1912; 101: 688-91.
84. *Additions to the British Pharmacopoeia of 1867*, General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom. London: Spottiswoode & Co. 1874.
85. *The British Pharmacopoeia 1885*, pursuant to the Medical Act 1858, General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom. London: Spottiswoode & Co. 1885.
86. *Additions made in 1890 to the British Pharmacopoeia of 1885*, Pursuant the Acts XXI &XXII Victoria, Cap XC (1858) and XXV&XVI Victoria, Cap XCI (1862), General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom. London: Spottiswoode & Co. 1897
87. *The British Pharmacopoeia*, General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom, Pursuant the Acts XXI &XXII Victoria, Cap XC (1858) and XXV&XVI Victoria, Cap XCI (1862), 1898. London: Spottiswoode & Co. 1899.
88. Robert Bentley (botanist); [https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Bentley_\(botanist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Bentley_(botanist))
89. Richard Quain; https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Quain
90. Tirard N. *The British Pharmacopoeia: its scope and object*. *Proc R Soc Med* 1909; 2 (Ther Pharmacol Sect): 1-12.
91. William Martindale; <https://wellcomecollection.org/works?query=WILLIAM%20MARTINDALE&workType=k%2Cq&items.locations.locationType=iiif-image>
92. Hudson B, Boylan M. *The School of Pharmacy*, University of London: Medicines, Science and Society 1842-2012. Amsterdam: Elsevier 2013.
93. Wade A. *The men and the books*. *Pharm Hist (London)* 1999; 29(2): 24-32.
94. Betts J, Ho S. *Martindale: from abrus to zotanolimus – 130 years of pharmacy knowledge*. *Pharm J* 2013; 17 July.
95. Squire PW. *Squire's Pocket Companion to the British Pharmacopoeia*. London: J&A Churchill 1904 (1st ed.); 1914 (2nd ed.).
96. Sonnedecker G. Kremer and Urdang, *History of Pharmacy*. Madison, WI: American Institute of History of Pharmacy 1986.
97. *Indian and Colonial Addendum to the British Pharmacopoeia 1898*, Pursuant the Acts XXI &XXII Victoria, Cap XC (1858) and XXV & XVI Victoria, Cap XCI (1862), General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom. London: Spottiswoode & Co. 1900.
98. Anon. *The Indian and Colonial addendum to the B.P.* *Ind Med Gazette* 1901; 1: 62-3.
99. *The British Pharmacopoeia 1914*, Pursuant the Acts XXI &XXII Victoria, Cap XC (1858) and XXV & XVI Victoria, Cap XCI (1862), General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom. London: Constable & Co. Ltd. 1914.
100. Anderson S. *Pharmacy and empire: the British Pharmacopoeia as an instrument of imperialism 1864 to 1832*. Vienna: Third ICESHS Austrian Academy of Sciences 2008: pp. 550-5060.
101. Redwood Building; https://en.wikipedia.org/wiki/Redwood_Building
102. Hilling JB. *The History and Architecture of Cardiff Civic Centre: Black Gold, White City*. Cardiff: British Library CIP Data 2016.
103. Mortimer D. *Cardiff, the Biography*. Gloucestershire: Amberley Publishing 2014.
104. Our location – School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; <https://www.cardiff.ac.uk/pharmacy-pharmaceutical-sciences/about-us/our-location>
105. Thomas JDR. *Enric Casassas Memorial Lecture 2002*. Some highlights and perceptions of analytical chemistry. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans. *Contributions to Science* 2002; 2(2): 257-67.
106. Moody GJ, Thomas DJR. *Selective Ion-Sensible Electrodes*. Merrow Publishing Co. Ltd. 1971.
107. Thomas JDR. *Devices for ion sensing and pX measurements*. *Pure Appl Chem* 2001; 73(1): 31-8.
108. Thomas JDR. *A History of the Analytical Division of the Royal Society of Chemistry*. London: RSC 1999.
109. Sorkhabi R. *Sir Thomas Boverton Redwood (1846-1919): a watershed in the British oil industry*. *En History of the European Oil in Gas Industry*, Geological Society. Craig J, Gerali F, MacAulay F, Sorkhabi R. (Eds.). *Special Publication*. London 2018: pp. 423-35.

110. Redwood B. Cantor Series. Petroleum and its products. Delivered before the Society of Arts 1886; March 8, 15, 22, 29.
111. Perkin FM. Obituary. Sir Boverton Redwood, Bart., 1846-1919. J Chem Soc Trans 1920; 117: 467-70.
112. Thomas Boverton Redwood;
<https://www.revolvi.com/page/Thomas-Boverton-Redwood>
113. The Peerage, A genealogical survey of the peerage of Britain as well as the royal families of Europe, Person, page 55775; <http://www.thepeerage.com/p55775.htm>
114. BD, Theophilus Horne Redwood (1849-1909). J Chem Soc Trans 1910; 97: 680-1.
115. Theophilus Redwood and the Redwood building. Cardiff School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences; <http://archive.is/728w=selection-123.25-123-454>
116. Redwood Hospital, Rhymney – Digital Story; <https://www.casgliadywerin.cymru/items/43658>
117. Anon. Theophilus Redwood. Proc Soc Anal Chem 1972; 9(3): 49-52.
118. Scott EL. Brande, William Thomas, p. 420, Dictionary of Scientific Biography, Vol II. New York: Charles Scribner's Sons 1970.
119. Wisniak J. William Thomas Brande: químico precoz y entusiasta. An Quim 2014; 110(2): 144-51.
120. Haigh E. William Brande and the chemical education of medical students. En British Medicine in an Age of Reform, French R, Wear, A. (Eds.). Aldershot: Routledge 1991.
121. Brande WT. Manual of Chemistry. London: John Murray 1819; 1821; 1830; 1836; 1848.
122. Brande WT. Manuel of Pharmacy. Lodon: Thomas and George Underwood: 1825; 1829 (2nd ed.); London: Renshaw and Rush 1833 (3th ed.).
123. Brande WT. S Dictionary of Materia Medica and Practical Pharmacy including a translation of the formulae of the London Pharmacopoeia. John W (Ed.). London: Parker 1839.
124. Redwood T. Introductory lecture of Practical Pharmacy. Pharm J 1841-1843; 2: 484-95.
125. Mohr CF. Lehrbuch der pharmazeutischen Technik. Braunschweig 1847.
126. Mohr F, Redwood T. Practical Pharmacy, the arrangements, apparatus, and manipulations of the pharmaceutical shop and laboratory. London: Taylor, Walton and Maberby 1849.
127. Mohr F, Redwood T, Procter WJr. Practical Pharmacy, the arrangements, apparatus, and manipulations of the pharmaceutical shop and laboratory. Philadelphia: Lea and Blanchard 1849.
128. Memoir of Prof. William Procter. Am J Pharm 1874; 46: 512-33.
129. Higby G. In Service to American Pharmacy: The Professional Life of William Procter, Jr. Tuscabosa, Ala: University of Alabama Press 1992.
130. Hancock JE. William Procter Jr., the father of American pharmacy. Am J Pharm 1905; 77: 12-20.
131. Worthen DB. William Procter Jr. (1817-1874). JAPhA 2002; 42(2): 363-4.
132. Griffith I. William Procter Jr. JAPhA 1941; 2(4): 169-72.
133. Hoffmann F. Karl Friedrich Mohr. Popular Science Monthly 1880; 17: 1-2.
134. Mohr F. Lehrbuch der chemisch analytischen Titrimethode für Chemiker, Ärzte und Pharmaceuten, Berg- und Hüttenmänner, Fabrikanten, Agronomen, Metallurgen, Münzbeamte etc., nach eigenen Versuchen und systematisch dargestellt. Vieweg, Braunschweig.
135. Scott JM. Karl Friedrich Mohr 1806-1879, father of volumetric analysis. Chymia 1950; 3: 191-203.
136. Flannery MA. Building a retrospective collection in pharmacy: a brief history of the literature with some considerations for U.S. health sciences library professionals. Bull Med Lib Assoc 2001; 89(2): 212-21.
137. <http://www.archive.org>
138. History of the Royal Pharmaceutical Society – additional notes. Theophilus Redwood with Professors Bentley & Attfield;
https://www.kew.org/sites/default/files/History%20of%20Roy%20Pharm%20Soc_additional%20notes.pdf
139. https://en.wikipedia.org/wiki/Jonathan_Pereira
140. Royal Pharmaceutical Society; history of the Society; <https://www.rpharms.com/about-us/our-heritage/history-of-the-society>
141. Pereira J. Lectures on polarized light delivered before The Pharmaceutical Society of Great Britain and in the Medical School of the London Hospital. London: Longman 1843.
142. Storey GO. Jonathan Pereira (1804-1853), the father of pharmacology. J Med Biography 1998; 6: 206-16.
143. Pereira J. The Elements of Matria Medica, Longman: London, 1839; The Elements of Materia Medica and Therapeutica, London: Longman 1842 (2nd ed.); 1849 (3th ed.); 1846 (4th ed.).
144. Pereira J, Carson J (Ed.). Elements of Materia Medica and Therapeutics. Philadelphia: Blanchard and Lea 1843; 1846 (2nd ed.); 1854 (3th ed.).
145. Farre F, Bentley R, Warrington R. Manual of Materia Medica and Therapeutics being and abridgment of the late Dr. Pereira Elements of Materia Medica. London: Longman, Green and Co. 1865; version Americana Wood hc (Ed.), Henry C. Lea 1866.
146. Bentley R, Redwood T. Dr. Pereira's Elements of Materia Medica and Therapeutics. London: Longman, Green and Co. 1872.
147. Pereira J. My dear Mr. Bell: Letters from Dr. Jonathan Pereira to Mr. Jacob Bell, London 1844 to

1853. Madison, WI: American Institute of Pharmacy 1987.
148. Parrish E. Introduction to Practice Pharmacy, designed as a text-book for the student and a guide to the physician and pharmaceutics. Philadelphia: Blanchard 1856.
149. Joseph Price Remington. Born March 26, 1847, died January 1, 1918, Reprinted from the American Journal of Pharmacy, February, 1918, by the Philadelphia College of Pharmacy. Lancaster, PA: The New Era Printing Company; Am J Pharm 1918; 90: 65-118.
150. Remington JP. The Practice of Pharmacy: a treatise on the modes of making and dispensing officinal, unofficinal. And extemporaneous preparations with descriptions of their properties, uses and doses, intended as a Handbook for pharmacists and physicians and a text-book for students. Philadelphia: JB Lippincot Co. 1887 (registrado en la Biblioteca del Congreso en 1885).
151. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, volume I and II. Twenty-second edition. Loyd V (Ed.). Allen Jr. Philadelphia, PA: Pharmaceutical Press 2012: p. 2724.
152. Worthen DB. Joseph Price Remington (1847-1918). J Am Pharm Assoc (Wash.) 2002; 42(4): 664-66.
153. Worthen DB. Heroes of Pharmacy: Professional Leadership in Times of Change. APhA 2012.
154. USP U.S. Pharmacopoeia. Global visionaries. Joseph R. Remington, Ph.M.; <http://www.usp.org/sites/default/files/global-impact/global-visionaries/02-joseph-remington.html>
155. Preface. Pharm J 1841-1842; 1: IV.
156. Ince J. "Obituary". Pharm J Trans 1891-1892; 5: 763-8.
157. Brake L, Demoor M (Eds.). *Dictionary of Nineteenth-century Journalism in Great Britain and Ireland*. Ghent and London: Academic Press and The British Library 2009: p. 492.
158. Burnby JGL. A Study of the English Apothecary from 1660-1760 with Special Reference to the Province. PhD Thesis. London: University of London 1979: p. 312-20.
159. Asuero AG. El Libro Blanco de Grado en Farmacia, tierra de llegada o punto de partida ¿Quo vadis Pharmacy?. Ann R Acad Nac Farm 2011; 77(3): 24-32.
160. Saez-Plaza P, Martin J, Asuero AG. Dichromate oxidation of ethanol and phenol bromination: a tale of two reactions. Ann R Acad Nac Farm 2017; 83(3): 313-20.
161. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martin J. From the early history of iodometric methods: from its inception to Robert Bunsen. Ann R Acad Nac Farm 2018; 84(3): 267-88.
162. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. First texts of volumetric analysis. Ann R Acad Nac Farm 2018; 84(3): 247-54.
163. Saez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. The Hungarian contribution to iodometric methods, Karoly Tham and Winkler Lajos, the determination of dissolved oxygen and the yodo index. Ann R Acad Nac Farm 2017; 83(3): 332-42.
164. Saez-Plaza P, Martin J, Diaz-Montaña EJ, Asuero AG. The contribution of Francis Home (1720-1813) and William Lewis (1708-1801), pharmaceutical authors, to the alkalis and bleaching. Ann R Acad Nac Farm 2017; 83 (4): 403-20.
165. Martin J, Saez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine Henri Descroizilles (1781-1825), démonstrateur royal de chimie, inventor and industrial analysis. Part I. Ann R Acad Nac Farm 2018; 84(2): 185-203.
166. Martin J, Saez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine Henri Descroizilles (1781-1825), démonstrateur royal de chimie, inventor and industrial analysis. Part II. Ann R Acad Nac Farm 2018; 84(3): 255-75.
167. Saez Plaza P, Martin J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (1ª parte). Mem R Acad Sev Sci 2017; 20: 161-83.
168. Saez Plaza P, Martin J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (2ª parte): yodo. Mem R Acad Sev Sci 2017; 20: 185-220.
169. Saez Plaza P, Martin J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (3ª parte): bromo, triadas y flúor. Mem R Acad Sev Sci 2017; 20: 221-63.
170. Higby GJ. Chemist and the 19th Century. American Pharmacist. Bull Hist Chem 2003; 28(1): 9-17.
171. Parascandola J. The emergence of pharmaceutical science. Pharm Hist 1995; 37: 68-75.
172. A.S. Pharmaceutical Society of Great Britain I. Report of the Committee appointed at a public meeting of Chemists and Druggists, held at the Crown and Anchor Tavern, Strand, on the 15th of February last. II. Address of the Council of the Pharmaceutical Society to Chemists and Druggists of Great Britain. III. Constitution and Laws of the Pharmaceutical Society of Great Britain. IV Pharmaceutical Transactions, Edited by Jacob Bell, Nos. 1 to 4, for July, August, September, and October, 1841, London, J. Churchill. Am J Pharm 1842; 7: 292-301.
173. https://en.wikipedia.org/wiki/Royal_Pharmaceutical_Society_of_Great_Britain
174. <http://www.rpsvenuehire.co.uk/about/>
175. Hume A. The Learned Societies and printing Clubs of The United Kingdom. London: G. Willis 1853.
176. List of organisations with a British royal charter; https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_organisations_with_a_British_royal_charter
177. List of the Founders of the Pharmaceutical Society of

- Great Britain. Pharm J 1841-1842; 1: 363-86.
178. Rowe The life and work of George Fownes, F.R.S. (1825-1849). Ann Sci 1948-50; 6(4): 422-35.
179. Wisniak J. Thomas Graham. I. Contributions to the thermodynamics, chemistry and the occlusion gases. Educ quim 2013; 24(3): 316-25.
180. Fownes G. A Manual of Chemistry of Elementary Chemistry: Theoretical and Practical, Lea & Blanchards, 1847; Watt's Manual of Chemistry: Theoretical and Practical (based on Fownes Manual). 2^a ed. (13th ed. Fownes). Philadelphia: P. Blakiston 1886.
181. Henry TA. Wyndham Rowland Dunstan. 1861-1949. Obituary Notices of Fellows of the Royal Society 1950; 7(19): 62-81.
182. Henry TA. Obituary notice. Sir Wyndham Rowland Dunstan 1861-1949. J Chem Soc 1950: 1022-6.
183. Amalgamation and “History of the Society for Analytical Chemistry”. Proc Soc Analyst Chem 1974; 68-9.
184. Brock WH. Justus von Liebig. The Chemical Gatekeeper, Chap. 4, Liebig and the British. Cambridge: Cambridge University Press 1997: pp. 94-114.
185. Jones PR. Contrasting mentors for English speaking chemistry students in Germany in the nineteenth century: Liebig, Whöler, and Bunsen (I). Bull Hist Chem 2012; 37(1): 14-23.
186. Russell CA. Chemical Bonds 1841-1991: 150 years of the British Chemical Community. Chem Soc Rev 1991; 20: 425-40.
187. Chemical Society of London. The Inventors's Advocate and Journal of Industry 1841; 4: 140-1.
188. Chemical Society of London. The Polytechn 1841; 4: 253-4.
189. Chemical Society of London. Phil Magazine 1841; 13: 410-2.
190. Brock WH. 175 years of institutionalised chemistry and pharmacy. RSC Historical Group Newsletter and Summary of Papers. Winter 2016; 69: 8-10.
191. Morrell JB. The chemist breeders: the research schools of Liebig and Thomas Thomson. Ambix 1972; 19(1): 1-46.
192. Testimonials in favour of Thomas Graham candidate for the vacant char of chemistry in University College. Glasgow, London: Brookman 1837.
193. A list of the Officer and Fellow of the Chemical Society. J Chem Soc London 1870; 23:1-16.
194. Sen DJ. Chemical Society of Great Britain: a leading organization of chemical science in the world from last 175 years. World J Pharm Pharm Sci 2014; 3(3): 2230-41.
195. Pilcher RB. History of the Institute of Chemists of Great Britain and Ireland 1877-1914. Founded 1877. Incorporated by Royal Charter 1885.
196. Russell CA, Coley NG, Roberts GK. Chemists by Profession. The origin and rise of the Royal Institute of Chemistry, Milton Keynes. The Open University with the Royal Institute of Chemistry 1977.
197. Society of Chemistry Industry. Chemist & Druggist 1891; 41-5.
198. Williams KJ. British Pharmaceutical Industry, Synthetic Drug Manufacture and the Clinical Testing of Novel Drugs 1895-1939. PhD Thesis. Manchester: University of Manchester 2005
199. The Chemist 1841; 2: 5.
200. Tallis N, Arnold-Forster KA. Pharmacy History: a Pictorial Record. Photographs from the Museum of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: Pharmaceutical Press 1991.
201. Arnold-Forster KA. The museum of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharm Hist 1991; 33(1): 11-8.
202. The Story of Burlington House, RSC, 2015; <http://www.rsc.org/about-us/our-history/burlington-house-history/>
203. Becker BH. Scientific London. New York: D'Appleton & Co. 1875.
204. Hoffmann Fr. The International Pharmaceutical Congresses. Am J Pharm 1901, 73, 315-25; 373-83; 431-46.
205. Burns DT, Deelstra H. Origins of the creation of the International Pharmaceutical Federation in 1912: the Centenary. Microchim Acta 2012; 178: 29-35.
206. Deelstra, H., De Internationale Farmaceutische Congressen de oprichting van de FIP in 1912, 100 jaar gleden. Farmaleuven Info 2013; 36(1): 9-22.
207. Communication from Germany, Programme of Congress to be held at Brunswick. Pharm J 1865-66; 7: 92-4; 217-8.
208. István B, Sándor D. Néhány adat a nemzetközi gyógyszerészeti együttműködés történetéhez I. : Braunschweig 1865 : 140 évvel ezelőtt rendezték meg az első nemzetközi gyógyszerészkongresszust 2005; 49(7): 429-31.
209. István B, Sándor D. Néhány adat a nemzetközi gyógyszerészeti együttműködés történetéhez II. Az 1867 és 1913 között tartott kongresszusok kronológiája és a Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) megalakítása. Gyógyszerészet 2005; 49: 1-8.
210. Complimentary Banquet in the honour of the visitors of the Fifth International Pharmaceutical Congress. Pharm J 1881-82; 12: 101-4; The International Pharmaceutical Congress. Pharm J 1881-82; 12: 104-5; Fifth International Pharmaceutical Congress. Pharm J 1881-82; 12: 106-35.
211. Report of the Proceedings of the Fifth International Congress, London, 1881. London: International Pharmaceutical Congress 1881.
212. The early history of FIP, International Pharmaceutical Federation, FIP Facts – Pharmacy in the 21st Century.

FIP 2000.

213. Rules and Regulations of the Fédération Internationale Pharmaceutique. J Pharm Sci 1912; 1(7): 772-6.



Melatonin and melanopsin in the eye: friends or foes?

Title in Spanish: *Melatonina y melanopsina en el ojo: ¿amigos o enemigos?*

Hanan Awad Alkozi^{1,*}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Optics and Optometry, University Complutense, Madrid, Spain

ABSTRACT: Melatonin is a neurohormone synthesized in several ocular structures apart from its original source, the pineal gland. It is of great importance in several functions such as maintaining a healthy values of intraocular pressure. Moreover, it decreases intraocular pressure in the case of glaucoma. This neurohormone is controlled by the activation of a photopigment responsible for non-image forming tasks in the eye, this photopigment is Melanopsin, present in a subclass of retinal ganglion cells, and very recently, it was discovered in different ocular structures. When Melanopsin is activated by the short wavelength component of light, it suppresses Melatonin synthesis. This action is controlled mainly by light could affect several functions including the regulation of intraocular pressure. In this sense, the present work highlights the history and importance of the relationship between both Melatonin and Melanopsin to maintain a healthy ocular homeostasis.

RESUMEN: La Melatonina es una neurohormona sintetizada en varias estructuras oculares, aparte de su fuente original, la glándula pineal. Es de gran importancia por varias funciones, como el mantenimiento de valores saludables de presión intraocular. Además, disminuye la presión intraocular en el caso de glaucoma. Esta neurohormona se controla mediante la activación de un fotopigmento responsable de las tareas no relacionada con la formación de imágenes en el ojo, este fotopigmento es la Melanopsina, presente en una subclase de células ganglionares de la retina y, muy recientemente, se descubrió en diferentes estructuras oculares. Cuando la melanopsina se activa por el componente de longitud de onda corta de la luz, suprime la síntesis de melatonina. Esta acción está controlada principalmente por la luz que podría afectar varias funciones, incluida la regulación de la presión intraocular. En este sentido, el presente trabajo destaca la historia y la importancia de la relación entre la melatonina y la melanopsina para mantener una homeostasis ocular saludable.

*Corresponding Author: Hanan-q1@live.com

Received: January 22, 2019 Accepted: April 8, 2019

Premio CINFA del Concurso Científico 2018 de la Real Academia Nacional de Farmacia

An Real Acad Farm Vol. 85, N° 1 (2019), pp. 49-59

Language of Manuscript: English

1. INTRODUCTION

When someone mention the eye to a professional in this field, the first thing that comes to mind is vision, and ocular pathologies which can lead to blindness. All the possible ocular diseases starting from the tear-film until the retina, could result in either reversible or irreversible blindness. However, the ocular organ exceeds this very important function, and it is rather a window for both out-and inside of the body. It is the organ which permits us to capture the daylight and all the information about the time of the day, and it is the first vehicle for photo-entrainment.

In order to accomplish the function of photo-entrainment, the ocular organ contains a small number of cells laying in the inner retina, which comprise a photopigment named melanopsin (1). This photopigment is responsible of capturing light and passing its signals through a series of chemical reactions to several brain regions, until it reaches the pineal gland, where it suppresses melatonin synthesis (2).

With modern life, and the use of artificial light instead of depending on daylight, a serious debate was generated regarding the risk of light pollution. Melanopsin containing retinal ganglion cells receives confusing signals and it is activated when light is switched on at night; hence disrupting the circadian rhythm and leading to serious health issues as a consequence of suppressing melatonin synthesis (3).

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is a neurohormone classically known to be produced by the pineal gland (4). This hormone is considered the chemical expression of darkness, because of its role in regulating the circadian rhythm. Melatonin levels raise during the night and its levels are lower at daytime, hence, it is the natural sleep aid our body has (5). However, from the moment this hormone was discovered and characterized, numerous researchers investigated it, and they detected its presence not only by the blood stream, but also because it is synthesized in several organs and cells (6).

Several studies indicated the pharmacological effect of melatonin in the eye, moreover, the eye is a very special organ since it synthesizes this hormone and comprises its local machinery giving that several ocular structures are able to produce it. For instance, melatonin synthesizing enzymes were found first in the retina (7), then it was shown to be present in the iris, ciliary body, crystalline lens, and the harderian gland (8-10). Furthermore, studies confirmed its multitasking characteristics, exceeding the classical and once thought to be the only function of regulating the circadian rhythm (11).

An interesting observation about melatonin and the physiology of the eye is the synchronization between melatonin levels and the intraocular pressure, where the later reaches its lowest levels at night while melatonin is at the highest (12, 13). Intraocular pressure is one of main factors in maintaining our ocular system healthy, since its elevation could lead to the second leading cause of blindness worldwide, glaucoma disease (14).

Glaucoma is defined as a heterogenous group of progressive disorders characterized by optic neuropathy and retinal ganglion cell death (15). Many risk factors are involved in the development of this disease, such as the age, gender, genetics, intraocular pressure (IOP), and ethnicity. For instance, glaucoma cases accounts 8% of all blindness worldwide, but this percentage raise to 15% in African population (16). Glaucoma lacks primary symptoms and it leads gradually to a loss of the peripheral vision, as it is an under-diagnosed disease (17). In all the cases, intraocular pressure is the only risk factor which can be controlled in order to slow the progression of glaucoma. A variety of glaucoma medication are currently in use, and all of them function in order to keep IOP within healthy and normal limits (18).

In the current review, light will be shed on melatonin in the eye with a special focus on glaucoma disease. Also, melanopsin role in regulating melatonin levels within the eye and its signalling pathways will be discussed.

2. MELATONIN HISTORY AND SYNTHESIS

The history of melatonin goes back to many cultures and ages, by the reason of the pineal gland's shape and location, and before being conscious about the neurohormone itself. For instance, in the greek culture, the pineal gland was given this name because it is shaped

similar to the pine nut (19), and in the pharaonic Egypt, the pineal was considered the eye of Horus. Another speculation by the Hindu, describing the pineal gland as the third eye for spiritual enlightenment (20). However, one of the most remarkable historical definition of this curious gland was by the philosopher Descartes (1594–1650), where he described the pineal gland as the seat of the soul and the region where our thoughts were formed (21).

The pineal gland gained its importance through history, until 1958, when the dermatologist Aaron Lerner was looking for a cure for vitiligo, and he discovered the hormone secreted by this gland, melatonin (4). Therefore, this hormone was given the name melatonin as “mela” from melanin and “toni” from serotonin (4).

Melatonin is first synthesized from tryptophan which is converted into serotonin (22). Certain amount of this hormone goes through acetylation by the first enzyme in melatonin synthesis, arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT), to get N-acetylserotonin (NAS), which in turn is converted to melatonin with the help of the last enzyme involved in this process, hydroxyindole O-methyltransferase (HIOMT), which catalyses the O-methylation of NAS by S-adenosyl methionine to form melatonin (Fig.1) (23). Several studies have indicated the importance of AANAT enzyme in the process of melatonin synthesis, and it is named the Timezyme, since its activity increases up to 100-fold at night, thus it is considered a key in regulating melatonin levels (24, 25).

As commented in the introduction, melatonin was found to be produced by several ocular structures. But more importantly, in 1984 the synthesis of melatonin in the eye has gained additional interest after some experiments done in white leghorn cockerels, when Rohde and collaborators performed a pinealectomy procedure and then measured melatonin in several structures in the eye. Two important discoveries were made from this work, first, melatonin was measured in the retina, iris, and ciliary body resulted similar to the control. And second, melatonin concentration in the studied structures followed the same pattern as the pineal gland, raising during the night and decreasing at daylight (26).

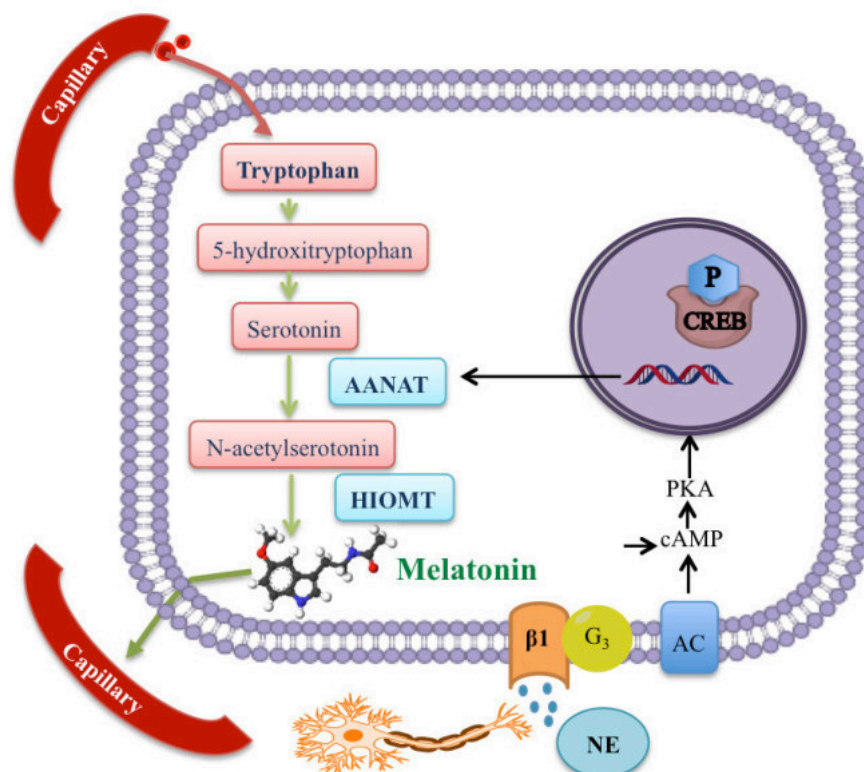


Figure 1. Diagrammatic representation of melatonin synthesis in the pineal gland. Starting from tryptophan in the blood stream, which is converted into serotonin. The rise in AANAT activity results in an increase in the intracellular concentration of N-acetylserotonin which is further converted to melatonin by hydroxyindole-O-methyltransferase (modified from Klein, 1974). AANAT, arylalkylamine N-acetyltransferase; AC, adenylate cyclase; HIOMT, hydroxyindole-O-methyltransferase; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CREB, cAMP response element-binding protein; NAS, N-acetyl 5-methoxytryptamine; NE, norepinephrine; PKA, protein kinase A.

2.1. Melatonin receptors and functions

Melatonin has the ability to function through its receptors, but also it have direct actions as a free radical scavenger. Melatonin have two cloned and characterized membrane receptors in mammals, MT_1 and MT_2 . A putative MT_3 was suggested by several authors, and in some cases it was claimed to belong to the quinone reductase family, specifically, quinone reductase 2 (NQO2) (27, 28), although in other studies using different species through silencing this enzyme, melatonin still had functional properties (29).

Melatonin receptors signalling pathways were extensively studied. In a canonical way, MT_1 and MT_2 stimulation would lead to adenylate cyclase (AC) inactivation in a $G_{\alpha i}$ subunit process of the G protein

coupled to the membrane receptor (30). When AC is inactivated, it would lead to a decrease in intracellular cAMP concentration, and finally a decrease in activated protein kinase A (PKA). The action of these receptors has been shown to inhibit forskolin-induced cAMP formation (31). However, melatonin receptors are also able to couple to different subtypes of G protein (32). Therefore the mentioned classical signal transduction is not the case in all cells and models, melatonin receptors activation also could lead to different intracellular signalling. For instance, some studies showed that MT_1 receptor activation would activate phospholipase C- α (PLC- α) pathway (33); While MT_2 receptor, in addition to classical inhibition of AC, has been described in inhibition processes of the enzyme guanylate cyclase (GC) (Fig. 2) (34).

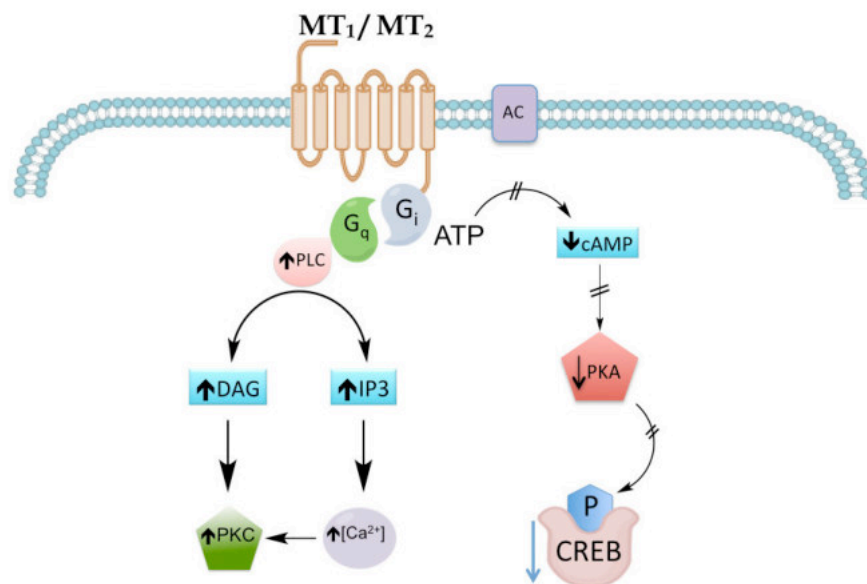


Figure 2. Scheme showing membrane signalling by melatonin receptors MT_1 and MT_2 , both G-protein coupled receptors. On the right is shown the interaction of G_i with adenylyl cyclase (AC) to decrease cAMP levels and therefore cyclic AMP-dependent protein kinase activity (PKA). On the left is shown the interaction of G_q with phospholipase C (PLC) leading to the cleavage of phosphatidylinositol diphosphate (PIP₂) into inositol triphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG). These second messengers stimulate increased intracellular Ca^{2+} and protein kinase C (PKC), respectively. The downstream effects of these events at the membrane vary with cell type.

2.2. Melatonin and glaucoma

One of the most important risk factors for developing glaucoma disease is elevated intraocular pressure. Intraocular pressure consists of an equilibrium between the formation of the aqueous humor in the ciliary process and its drainage by the trabecular meshwork and the, to some extent, the uveoscleral pathway (35, 36).

The aqueous humor composed mainly of water and electrolytes to complete one of its functions apart from regulating IOP, to provide nutrients to the avascular structures bathed in it (37). Aqueous humor also contains melatonin, which also plays an important role in regulating IOP. Melatonin content in the aqueous humor originates from both the ciliary processes and the crystalline lens. In this sense, both exogenous and endogenous melatonin has been extensively investigated.

Before coming into the interesting relationship between melatonin and melanopsin, it is worthy to explain the role melatonin has over IOP when applied or consumed exogenously. Melatonin consumption prior to cataract surgery showed a positive effect on the post-operative outcome and it reduced IOP (38). Moreover, melatonin and its analogue agomelatine showed an ocular hypotensive effect when applied topically to a normotensive and hypertensive model of New Zealand white rabbits (39) as well as in a glaucomatous animal model (40), same effect observed after oral consumption of agomelatine in human glaucoma patients (41). This effect of reducing IOP is mediated by melatonin receptors, since it triggers cAMP production and consequently inhibits chloride efflux in the ciliary processes, hence reduces aqueous humor production (42). Different studies

used mice lacking melatonin receptor 1 showed that they suffered from elevated intraocular pressure and retinal ganglion cells death, both signs for developing glaucoma (43). Besides that effect, melatonin is known also as a free radical scavenger, it functions as an oxidative stress and it was shown to have a protective effect against retinal cells death by reducing the damage produced by oxidative stress (44, 45).

All of the mentioned studies used melatonin as an external pharmacological agent, however, melatonin content in the aqueous humor without any exogenous addition is not equal among all subjects. Analysis showed that certain conditions could lead to changes in melatonin levels in the aqueous humor. For instance, patients with elevated intraocular pressure have higher levels of melatonin in the aqueous humor. These results are in parallel to the analysis of melatonin levels in a mice model of glaucoma, both before and after developing the disease, and in comparison to the control healthy mice (46). These results were not only observed in the aqueous humor, but also seen in the serum melatonin level, where glaucoma patients had a significant increment of melatonin in blood compared to healthy patients (47). Human donor eyes were examined by immunohistochemistry assay against melatonin synthesizing enzyme AANAT, in both glaucomatous donors and healthy eyes, demonstrated an increased staining of AANAT in the ciliary body of glaucoma donors (48). In order to investigate these results, *in vitro* studies took place using immortalized human non-pigmented ciliary body epithelial cells. To mimic the elevation of intraocular pressure, a vanilloid channel belonging to the superfamily of TRPs present in these

cells, the TRPV4 channel was stimulated since this protein is sensitive to mechanical pressure. The activation of this channel led to an increment of both melatonin levels extracellularly and an increase in the expression of the protein AANAT (48, 49). Other studies showed that the activation of this channel has a short term effect when activated, similar to a sudden increase of IOP, where it phosphorylates the enzyme AANAT, hence protecting it from degradation and leading to an increment of melatonin (50, 51). TRPV4 was silenced in the non-pigmented ciliary body epithelial cells to confirm the effect of melatonin increment, confirming the importance of this channel in regulating melatonin synthesis in the ciliary processes (52). This difference in melatonin levels in the aqueous humor was also reported for other diseases. A study analyzing melatonin levels in patients with proliferative diabetic retinopathy showed that those patients had a significant increase of melatonin in the aqueous humor compared to healthy subjects, and interestingly, this increment was not seen in serum samples taken from the same patients. This indicates that melatonin synthesis is increased in the eye only and its origin is not the circulating melatonin from the pineal gland (53). In fact, in a different study, melatonin decreased in blood serum of patients with type 2 diabetes with cardiac autonomic neuropathy (54), also urinary 6-sulfatoxymelatonin level in were found lower in patients with diabetic retinopathy with type 2 diabetes (55).

All the mentioned studies are evidence of a possible melatonin modification or changes in the eye due to ocular diseases. However, a different perspective of melatonin regulation has rose due to a public serious issue; light pollution. Light at night is currently associated to several pathologies, and it is considered as a possible risk factor to develop many diseases, starting from obesity to a more serious pathologies such as cancer (56, 57). Light can disrupt the circadian rhythm and when it activates the non-image forming photoreceptor situated in a small number of the retinal ganglion cells, melanopsin: It directly projects its signals to the pineal gland to shut-off melatonin synthesis, and it is associated directly or indirectly to a wide range of pathologies (58).

3. MELANOPSIN, THE HIDDEN RECEPTOR IN OUR EYES

In the 1920s, a Harvard university graduate student, Clyde Keeler, discovered that blind mice due to rod and cone dystrophy, can still respond to ambient light by pupil constriction, and moreover, they conserved their ability for photo-entrainment (59). This was the first evidence of the presence of a different photoreceptor in the eye, however, since the retina is an extensively studied tissue, with all its layers, rods and cones were the only photoreceptors recognized by scientists for decades after Keeler's

observation. Nonetheless, all posterior studies confirmed that the eyes are essential as the primary source of light information for photo-entrainment, and eye loss in mammals abolishes this characteristic (60).

Decades after Keeler's discovery, in 2000, the scientist Provencio identified a small subclass of retinal ganglion cells which are photosensitive. This is because they contain a photopigment, melanopsin, sensitive to short wave length content of light (corresponding to blue light) (1). In fact, this photoreceptor was identified earlier in dermal melanophores, eye, and the brain of *Xenopus laevis*, but it was not found in extra-ocular regions in mammals (61). This discovery explained the reason why rodless and coneless eyes can still react to light.

Interestingly, this photopigment have different characteristics than ones found in mammals. For instance, it presents greater homology to invertebrate opsin than those of vertebrate; melanopsin in mammals belongs to the rhabdomeric receptors unlike the ciliary receptors in rods and cones (62). Moreover, this photoreceptor depolarize in reaction to light, whereas rods and cone hyperpolarize. Moreover studies using pharmacological approaches suggested the biochemical phototransduction cascade to be similar to invertebrate rhabdomeric photoreceptors acting through G_q protein coupled opsin (63). After light stimulation, the photopigment of the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC) triggers signalling, presumably, through $Gq/11$ -class G-superfamily, which in turn activates a phospholipase C (PLC) (Fig. 3), provoking the hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PI(4,5)P₂) in the membrane generating inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) and the later increase in cytoplasmic Ca^{2+} and ultimately causing membrane depolarization. Furthermore, the participation of TRP and TRPL channels, the Ca^{2+} -permeable light-sensitive channels, made clear since treatments with a Ca^{2+} chelator or a TRP channel blocker were able to reduce the light effect. Treating chicken primary retinal ganglion cells (RGCs) cultures with PLC inhibitors abolished the light-suppressive effect on ³H-melatonin synthesis. These findings demonstrated the chemical components of the phototransduction cascade operating in vertebrate embryonic RGCs is involving a Gq -protein (64-66).

When light reaches the inner retina and activate melanopsin containing ganglion cells, signals passes to different regions than the image forming pathway. They travel from the retina through the retinohypothalamic tract to the suprachiasmatic nucleus (SCN) and to the cervical superior ganglion and the pineal gland where light signals suppresses melatonin synthesis (Fig. 3) (67).

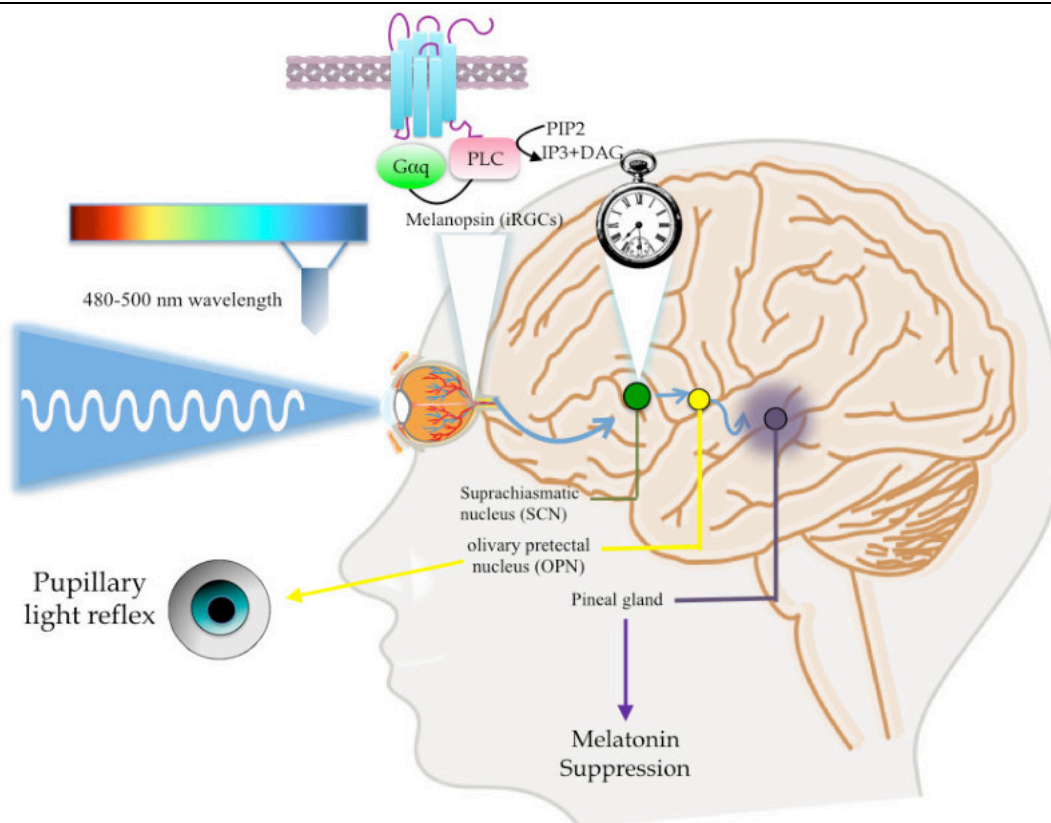


Figure 3. Scheme of melanopsin pathway through retinal iRGCs to the suprachiasmatic nucleus for photoentrainment, reaching the paraventricular nucleus where it participate in pupillary light reflex. Finally signals reach the pineal gland where melatonin synthesis is inhibited/activated by the intracellular pathway shown at the bottom of the photo.

It is fascinating to think that the eye has much more functions other than image forming vision, and it participates in several physiological roles. In fact, being the first vehicle in regulating the circadian rhythm is of great importance since numerous biological activities follows a circadian manner (68). For instance, several evidence showed that fully blind humans with no light perception suffers from desynchronized circadian processes due to a lack of light input. This led to alteration of the pattern of alertness, mood, performance, alteration of core body temperature; which interferes with their social and professional lives even more seriously than the fact of being blind (67, 69).

Very recently, melanopsin was detected in other ocular structures than the retina, it was found to be present in the crystalline lens as well as in the cornea (70, 71). Experiments showed that human epithelial crystalline lens reacts differently under light and darkness conditions, melatonin synthesizing enzyme AANAT as well as melatonin levels significantly increased when cells were submitted to total darkness compared to white light. Moreover, experiments done under different wave lengths showed that melatonin was suppressed in response to blue light, corresponding to an action mediated by melanopsin. This action was through phospholipase C (PLC) pathway, similar to melanopsin containing retinal ganglion cells (70). In the cornea, melanopsin expression was detected in

the epithelium and near the endothelial surface. Surprisingly, experiments showed no light response in the mentioned study, suggesting a different sensory role for melanopsin in the cornea (71). Although the trigeminal ganglia in the source of most corneal nerve fibers, a different study showed that melanopsin is also expressed in the trigeminal ganglion neurons, and that it responded to light. This is specially interesting since these neurons are a classic pain sensory cells and the ability for light to cause pain is paradoxical, besides the fact that fiber endings in the cornea are specialized to respond to pressure, temperature, and caspaicin. All these findings together opens a new possible role for melanopsin in the cornea (72).

3.1. The impact of melanopsin activation over melatonin synthesis: timing is everything

One of the most fascinating facts about melanopsin is its unconscious response to light. Light is an ancient prehistorical phenomena which exists before any living being. Throughout the history, sun light have been a subject of amusement. In numerous cultures and societies sun light was considered as a source of life and nourishment, for example, ancient Egyptians were the first to report beneficial properties from sun exposure 6000 years ago was reported. The Chinese introduced the art of morning sun gaze, and exercises such as yoga or tai chi has strong ties to sunlight (73). These potential benefits of sun

exposure were translated to the western world during the 18th century, when light therapy was introduced for *lupus vulgaris* treatment; a discovery by Niels Finsen (1860-1904) who was awarded the Nobel Prize in Medicine and Physiology (74, 75).

Apart from sunlight, humans have come up with numerous ways to create artificial light along the history. From around 500,000 years ago, evidence showed that *Homo erectus* started to use fire light in caves. In Greece, bronze lamps were used around 700 B.C (76). Until the nineteenth century, the commonly used artificial light was the wax candle, which in comparison to the current lighting, wax candles had very low intensities and low color temperature; hence they produced a very little effect on the circadian system (77). In 1801, Humphrey Davey discovered the incandescence of an energized conductor, a process put in use by Joseph Swan and Thomas Alva Edison developed the incandescent light bulb (78). Nowadays, electricity has proliferated all around the world, because of its increased efficiency and reduced costs. As a result, in the current modern life, homes and work places lack the complete dark nights, indeed, 2/3 of the population in Europe usually experience nights brighter than under a full moon (79). In addition to all, since the 1960s, artificial lighting has improved to higher intensities, and they mainly contain short wave length light, correspondent to blue light. The exact wave length which is able to activate melanopsin, and hence alter the natural circadian cycle, leading to some serious pathophysiological consequences (77).

Although light has proven benefits, and melanopsin activation by the blue component of either artificial or sunlight is crucial for the whole circadian system, however, studies has shown that timing is very important, and light at night, leading to melanopsin activation and, as a consequence, melatonin suppression, is harmful in many levels. The first evidence of the damaging effect the circadian disruption has, is demonstrated with jet lag; a condition resulted from rapid travel across multiple time zones, resulting in rhythm desynchronization, depressed mood, gastrointestinal complaints and cardiovascular problems (80). Another relevant condition is shift work, a condition affecting around 20% of workers in Europe and the US. Epidemiological studies linked shift-workers to increased risk of developing breast, prostate, colorectal, and endometrial cancers (81-83). All studies highlighting the problem of chronodisruption because of the exposure to artificial light at night resulting in melatonin suppression (77). From the other hand, Can some ocular diseases affect the expression of melanopsin? Hence, can it affect our ability to synchronize the circadian rhythm?

Interesting studies indicated that melanopsin is among the first developing photosensitive cells in the mammalian retina (84), moreover, experiments in mice has proven their ability to detect light during embryonic stages (85). However, although they develop first, they have a longer period of proliferation and may be some of the last retinal neurons to die in the course of an organism's lifetime.

They are considered atypical central nervous system neurons, acting both as photoreceptors responding directly to environmental stimuli, as well as standard neurons integrating synaptic input and generating action potentials (86-88). Many studies have raised awareness towards these cells being resistant or less vulnerable to damage and disease compared to conventional RGCs. For instance, studies in some rodent glaucoma model examined the sparing of ipRGCs, suggesting that IOP threshold to damage these cells is much higher than it is in conventional RGCs (86). Different studies indicate melanopsin resistance to damage in optic nerve damage in inherited optic neuropathy, as well as studies indicating that these cells may be resistant to glutamate-induced excitotoxicity (87-90). Little is known about the cellular and molecular mechanisms that provide neuroprotection to these RGCs, however, it appears that along the development of glaucoma, melanopsin cells come to their fate. Different studies showed that melanopsin expressing ganglion cells deteriorated with ocular diseases, resulting in unfavorable outcomes, for example, a study to evaluate melanopsin response in patients with retinitis pigmentosa showed that blue light had a better effect over pupillary response in comparison to red light, however, the effect of short wave length was proportional to the ERG abnormality; patients with non-recordable ERG had significantly reduced response to melanopsin mediated effect "blue light" (91). Another study of melanopsin function in patients with glaucoma demonstrated that melanopsin could be used as an indicator of the progression of this disease, based on clinical evidence that showed that subjects with moderate and severe glaucoma had dysfunctional melanopsin mediated pupillary response in comparison to patients with early stage glaucoma (92). This study supports the facts that melanopsin containing retinal ganglion cells are more resisting to stress during the development of ocular pathologies, moreover, suggesting it as a biomarker to follow up the progressive deterioration noted in glaucoma patients.

3.2. Light, melanopsin, and melatonin: possible therapeutical approach

Very recently, an article published by Jesús Pintor was introducing the concept of pharmacology without drugs (93). In this article, the scientist made the following statement: " *Receptor-drug interaction is necessary to obtain a given effect; nevertheless, in some cases, instead of using a chemical messenger or drug it is possible to play with something that surrounds us: light*". In fact, the blue component of light is the specific agonist for melanopsin receptor, hence, stimulating or inhibiting this receptor could be achieved by means of switching the lights off and/or. This suggestion is based on some published evidence, for instance, in vivo experiments on New Zealand white rabbits showed that light triggered ATP release in the aqueous humor (94). As the crystalline lens is the richest structure in ATP compared to the whole body, it have an important role in the lens by keeping all the active transporters working besides its protective effect

over the retina by absorbing the harmful UV light (95). Also, ATP release in the aqueous humor would activate P2X receptors in the ciliary body which leads to IOP decrease; in other words, this could be a method of controlling IOP (96). Another study supporting this suggestion was mentioned previously (for more details, see section 2.), where crystalline lens cells responded variably under different light conditions in terms of melatonin synthesis, another important natural component in regulating IOP (70).

Another striking fact about melanopsin in the retinal ganglion cells is that light conditions not only regulate its response, but also it regulates melanopsin expression itself. Experiments showed that melanopsin, in addition of being a key participant in photo-entrainment, its expression is also controlled by light conditions, and it increases significantly at night (97). The mechanism and functional implication of the changes of melanopsin expression are still unclear, however, this could explain the higher sensitivity children face when they suffer light at night, based on a study showed that melatonin suppression in children is more sensitive than adults due to light at night (98).

As new discoveries are emerging since the discovery of melanopsin, the mutual relationship between both melanopsin and melatonin in the control of ocular physiology is becoming obvious., though more studies are necessary. Indications propose that melatonin may directly modulate the activity of melanopsin containing retinal ganglion cells as these cells express melatonin receptors (99), however most studies are speculative and the actual answer is still unclear.

4. CONCLUSION

Melatonin and melanopsin tight bond is out of doubts, and light could become a new era of ocular pharmacology. In this sense, the current review highlighted the most recent discoveries in the eye and ocular pathologies with a special interest over glaucoma disease, being the second leading cause of blindness and giving its complexity in term of the effect of aqueous humor dynamics leading to retinal cells death and the positive effect of melatonin over regulating IOP. Melanopsin presence and activation is crucial during the day to favor melatonin production at night, however, modern life and artificial light are an important factor for harmony between both melatonin and melanopsin.

Abbreviations:

IOP: Intraocular Pressure.

AANAT: Aralkylamine N-acetyltransferase.

NAS: N-acetylserotonin.

HIOMT: Hydroxyindole O-methyltransferase.

MT_{1,2}: Melatonin receptor 1, 2

NQO2: Quinone reductase 2.

AC: Adenylate cyclase.

cAMP: Cyclic adenosine mono- phosphate

PKA: Protein kinase A.

PLC: Phospholipase C.

GC: guanylate cyclase.

TRP: Transient Receptor Potential Ion Channels.

TRPV4: Transient Receptor Potential vanilloid Channel 4.

ipRGC: Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells.

PI(4,5)P₂: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate.

IP₃: Inositol 1,4,5-triphosphate

DAG: Diacylglycerol.

SCN: Suprachiasmatic nucleus.

ERG: Electroretinogram.

ATP: Adenosine triphosphate

UV: Ultraviolet

5. REFERENCES

1. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. 2000;20(2):600-5.
2. Provencio I. The hidden organ in your eyes. *Sci Am*. 2011;304(5):54-9.
3. Al-Naggar RA, Anil S. Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(10):4661-4.
4. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem*. 1960;235:1992-7.
5. Bergstrom WH, Hakanson DO. Melatonin: the dark force. *Adv Pediatr*. 1998;45:91-106.
6. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997-3025.
7. Steinlechner S, Baumgartner I, Klante G, Reiter RJ. Melatonin synthesis in the retina and pineal gland of Djungarian hamsters at different times of the year. *Neurochem Int*. 1995;27(3):245-51.
8. Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ. Immunohistochemical localization of melatonin in the rat Harderian gland. *J Histochem Cytochem*. 1976;24(11):1173-7.
9. Cahill GM, Parsons SE, Besharse JC. Spectral sensitivity of melatonin synthesis suppression in *Xenopus* eyecups. *Vis Neurosci*. 1998;15(3):499-502.
10. Haque R, Chong NW, Ali F, Chaurasia SS, Sengupta T, Chun E, et al. Melatonin synthesis in retina: cAMP-dependent transcriptional regulation of chicken arylalkylamine N-acetyltransferase by a CRE-like sequence and a TTATT repeat motif in the proximal promoter. *J Neurochem*. 2011;119(1):6-17.
11. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*. 2010;181:127-51.
12. Chiou GC, Aimoto T, Chiou LY. Melatonergic involvement in diurnal changes of intraocular pressure in rabbit eyes. *Ophthalmic Res*. 1985;17(6):373-8.

13. Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of mouse intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 2003;77(6):681-6.
14. Acott TS, Kelley MJ, Keller KE, Vranka JA, Abu-Hassan DW, Li X, et al. Intraocular pressure homeostasis: maintaining balance in a high-pressure environment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):94-101.
15. Pizzirani S. Definition, Classification, and Pathophysiology of Canine Glaucoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(6):1127-57, v.
16. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7.
17. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet.* 2011;377(9774):1367-77.
18. Martinelli AM. Glaucoma. Classifications, treatment options, patient care. *AORN J.* 1991;54(4):743-8, 50-3, 55-7.
19. Rocca J. Galen on the brain: anatomical knowledge and physiological speculation in the second century AD. *Stud Anc Med.* 2003;26:1-313.
20. Blavatsky HP, Harry Houdini Collection (Library of Congress). The secret doctrine : the synthesis of science, religion, and philosophy. London New York Adyar, Madras: Theosophical Publishing Co. ; William Q. Judge ; Manager of The theosophist; 1888.
21. Shoja MM, Hoepfner LD, Agutter PS, Singh R, Tubbs RS. History of the pineal gland. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(4):583-6.
22. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science.* 1974;184(4144):1341-8.
23. Axelrod J, Weissbach H. Purification and properties of hydroxyindole-O-methyl transferase. *J Biol Chem.* 1961;236:211-3.
24. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993;49(8):654-64.
25. Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *J Biol Chem.* 2007;282(7):4233-7.
26. Rohde BH, McLaughlin MA, Chiou LY. Existence and role of endogenous ocular melatonin. *J Ocul Pharmacol.* 1985;1(3):235-43.
27. Boutin JA. [Melatonin binding site MT3 is QR2: state of the art]. *J Soc Biol.* 2007;201(1):97-103.
28. Boutin JA, Marcheteau E, Hennig P, Moulharat N, Berger S, Delagrange P, et al. MT3/QR2 melatonin binding site does not use melatonin as a substrate or a co-substrate. *J Pineal Res.* 2008;45(4):524-31.
29. Alarma-Estrany P, Crooke A, Pintor J. 5-MCA-NAT does not act through NQO2 to reduce intraocular pressure in New-Zealand white rabbit. *J Pineal Res.* 2009;47(2):201-9.
30. von Gall C, Weaver DR, Kock M, Korf HW, Stehle JH. Melatonin limits transcriptional impact of phosphoCREB in the mouse SCN via the Mella receptor. *Neuroreport.* 2000;11(9):1803-7.
31. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev.* 1998;78(3):687-721.
32. Tslm ST, Wong JT, Wong YH. CGP 52608-induced cyst formation in dinoflagellates: possible involvement of a nuclear receptor for melatonin. *J Pineal Res.* 1996;21(2):101-7.
33. Brydon L, Barrett P, Morgan PJ, Strosberg AD, Jockers R. Investigation of the human Mel 1a melatonin receptor using anti-receptor antibodies. *Adv Exp Med Biol.* 1999;460:215-20.
34. Petit L, Guardiola B, Delagrange P, Jockers R, Strosberg AD. [Signaling by melatonin receptors]. *Therapie.* 1998;53(5):421-8.
35. Bill A. Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res.* 1966;5(1):45-54.
36. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S53-64.
37. Civan MM, Macknight AD. The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):625-31.
38. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1146-51.
39. Martinez-Aguila A, Fonseca B, Bergua A, Pintor J. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. *Eur J Pharmacol.* 2013;701(1-3):213-7.
40. Martinez-Aguila A, Fonseca B, Perez de Lara MJ, Pintor J. Effect of Melatonin and 5-Methoxycarbonylamino-N-Acetyltryptamine on the Intraocular Pressure of Normal and Glaucomatous Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;357(2):293-9.
41. Pescosolido N, Gatto V, Stefanucci A, Rusciano D. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35(2):201-5.
42. Huete-Toral F, Crooke A, Martinez-Aguila A, Pintor J. Melatonin receptors trigger cAMP production and inhibit chloride movements in nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(1):119-28.
43. Alcantara-Contreras S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 increases intraocular pressure and retinal ganglion cells death in the mouse. *Neurosci Lett.* 2011;494(1):61-4.
44. Belforte NA, Moreno MC, de Zavalía N, Sande PH, Chianelli MS, Keller Sarmiento MI, et al. Melatonin: a novel neuroprotectant for the treatment of glaucoma. *J Pineal Res.* 2010;48(4):353-64.

45. Sanchez-Bretano A, Baba K, Janjua U, Piano I, Gargini C, Tosini G. Melatonin partially protects 661W cells from H₂O₂-induced death by inhibiting Fas/FasL-caspase-3. *Mol Vis*. 2017;23:844-52.
46. Alkozi H, Sanchez-Naves J, de Lara MJ, Carracedo G, Fonseca B, Martinez-Aguila A, et al. Elevated intraocular pressure increases melatonin levels in the aqueous humour. *Acta Ophthalmol*. 2016.
47. Ma XP, Shen MY, Shen GL, Qi QR, Sun XH. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1337-41.
48. Alkozi HA, Perez de Lara MJ, Sanchez-Naves J, Pintor J. TRPV4 Stimulation Induced Melatonin Secretion by Increasing Arylalkymine N-acetyltransferase (AANAT) Protein Level. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4).
49. Alkozi HA, Pintor J. TRPV4 activation triggers the release of melatonin from human non-pigmented ciliary epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2015;136:34-7.
50. Klein DC, Coon SL, Roseboom PH, Weller JL, Bernard M, Gastel JA, et al. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*. 1997;52:307-57; discussion 57-8.
51. Gastel JA, Roseboom PH, Rinaldi PA, Weller JL, Klein DC. Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science*. 1998;279(5355):1358-60.
52. Alkozi HA, Perez de Lara MJ, Pintor J. Melatonin synthesis in the human ciliary body triggered by TRPV4 activation: Involvement of AANAT phosphorylation. *Exp Eye Res*. 2017;162:1-8.
53. Aydin E, Sahin S. Increased melatonin levels in aqueous humor of patients with proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(5):721-4.
54. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res*. 2005;39(1):43-9.
55. Chen W, Cao H, Lu QY, Wang N, Zhao SZ, Xu X, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in diabetic retinopathy patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4317-22.
56. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol*. 2009;38(4):963-70.
57. Aubrecht TG, Jenkins R, Nelson RJ. Dim light at night increases body mass of female mice. *Chronobiol Int*. 2015;32(4):557-60.
58. Stevens RG. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2006;17(4):501-7.
59. Keeler CE. The Geotropic Reaction of Rodless Mice in Light and in Darkness. *J Gen Physiol*. 1928;11(4):361-8.
60. Foster RG. Shedding light on the biological clock. *Neuron*. 1998;20(5):829-32.
61. Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(1):340-5.
62. Contin MA, Verra DM, Guido ME. An invertebrate-like phototransduction cascade mediates light detection in the chicken retinal ganglion cells. *FASEB J*. 2006;20(14):2648-50.
63. Qiu X, Kumbalasiri T, Carlson SM, Wong KY, Krishna V, Provencio I, et al. Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature*. 2005;433(7027):745-9.
64. Koyanagi M, Kubokawa K, Tsukamoto H, Shichida Y, Terakita A. Cephalochordate melanopsin: evolutionary linkage between invertebrate visual cells and vertebrate photosensitive retinal ganglion cells. *Curr Biol*. 2005;15(11):1065-9.
65. Koyanagi M, Terakita A. Gq-coupled rhodopsin subfamily composed of invertebrate visual pigment and melanopsin. *Photochem Photobiol*. 2008;84(4):1024-30.
66. Valdez DJ, Nieto PS, Garbarino-Pico E, Avale LB, Diaz-Fajreldines H, Schurrer C, et al. A nonmammalian vertebrate model of blindness reveals functional photoreceptors in the inner retina. *FASEB J*. 2009;23(4):1186-95.
67. Quera Salva MA, Hartley S, Leger D, Dauvilliers YA. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2017;8:686.
68. Lockley SW, Dijk DJ, Kostj O, Skene DJ, Arendt J. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *J Sleep Res*. 2008;17(2):207-16.
69. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):301-14.
70. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res*. 2016.
71. Delwig A, Chaney SY, Bertke AS, Verweij J, Quirce S, Larsen DD, et al. Melanopsin expression in the cornea. *Vis Neurosci*. 2018;35:E004.
72. Matynia A, Nguyen E, Sun X, Blixt FW, Parikh S, Kessler J, et al. Peripheral Sensory Neurons Expressing Melanopsin Respond to Light. *Front Neural Circuits*. 2016;10:60.
73. Aldahan AS, Shah VV, Mlacker S, Nouri K. Sun Exposure in History. *JAMA Dermatol*. 2016;152(8):896.

74. Tan SY, Linskey K. Niels Finsen (1860-1904): Gift of light. *Singapore Med J*. 2011;52(11):777-8.
75. Grzybowski A, Pietrzak K. From patient to discoverer--Niels Ryberg Finsen (1860-1904) --the founder of phototherapy in dermatology. *Clin Dermatol*. 2012;30(4):451-5.
76. De Beaune SAW, R. Ice Age Lamps. *Sci Am*. 1993;206:108-13.
77. Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23448-500.
78. Moran ME. The light bulb, cystoscopy, and Thomas Alva Edison. *J Endourol*. 2010;24(9):1395-7.
79. Cinzano PF, F.; Elvidge, C.D. The first world atlas of the artificial night sky brightness. *Mon Not R Astron Soc*. 2001;328:689-707.
80. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis*. 2009;7(2):69-81.
81. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(11):825-8.
82. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2007;67(21):10618-22.
83. Erren TC, Reiter RJ. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):815-21.
84. Sekaran S, Lupi D, Jones SL, Sheely CJ, Hattar S, Yau KW, et al. Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina. *Curr Biol*. 2005;15(12):1099-107.
85. Rao S, Chun C, Fan J, Kofron JM, Yang MB, Hegde RS, et al. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. *Nature*. 2013;494(7436):243-6.
86. Zhang Q, Vuong H, Huang X, Wang Y, Brecha NC, Pu M, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion cell loss and behavioral analysis in the Thy1-CFP-DBA/2J mouse model of glaucoma. *Sci China Life Sci*. 2013;56(8):720-30.
87. Muller LP, Do MT, Yau KW, He S, Baldrige WH. Tracer coupling of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells to amacrine cells in the mouse retina. *J Comp Neurol*. 2010;518(23):4813-24.
88. DeParis S, Caprara C, Grimm C. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells are resistant to N-methyl-D-aspartic acid excitotoxicity. *Mol Vis*. 2012;18:2814-27.
89. Moura AL, Nagy BV, La Morgia C, Barboni P, Oliveira AG, Salomao SR, et al. The pupil light reflex in Leber's hereditary optic neuropathy: evidence for preservation of melanopsin-expressing retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4471-7.
90. Fujishiro T, Kawasaki H, Aihara M, Saeki T, Ymagishi R, Atarashi T, et al. Establishment of an experimental ferret ocular hypertension model for the analysis of central visual pathway damage. *Sci Rep*. 2014;4:6501.
91. Kardon R, Anderson SC, Damarjian TG, Grace EM, Stone E, Kawasaki A. Chromatic pupillometry in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2011;118(2):376-81.
92. Feigl B, Mattes D, Thomas R, Zele AJ. Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4362-7.
93. Pintor J. Pharmacology without drugs. *J Optom*. 2018;11(4):201-2.
94. Pintor J. Light-induced ATP release from the lens. *Purinergic Signal*. 2018.
95. Pintor J. Commentary : Why are such high concentrations of nucleotides in the lens? *Purinergic Signal*. 2011;7(2):169-70.
96. Peral A, Gallar J, Pintor J. Adenine nucleotide effect on intraocular pressure: Involvement of the parasympathetic nervous system. *Exp Eye Res*. 2009;89(1):63-70.
97. Hannibal J, Georg B, Hindersson P, Fahrenkrug J. Light and darkness regulate melanopsin in the retinal ganglion cells of the albino Wistar rat. *J Mol Neurosci*. 2005;27(2):147-55.
98. Higuchi S, Nagafuchi Y, Lee SI, Harada T. Influence of light at night on melatonin suppression in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3298-303.
99. Sengupta A, Baba K, Mazzoni F, Pozdeyev NV, Strettoi E, Iuvone PM, et al. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels. *PLoS One*. 2011;6(9):e24483.



The cotton and gauze hydrophilic: conflict of interests in the Spanish post-war-period (1939-1964)

Title in Spanish: *El algodón y la gasa hidrófilos: conflicto de intereses en la España de posguerra (1939-1964)*⁺

Alberto Gomis Blanco^{1,*}, Dolores Ruiz-Berdún¹

¹Unidad docente de Salud Pública, Medicina Legal e Historia de la Ciencia, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, 28805 Alcalá de Henares (Madrid), Spain

ABSTRACT: After the Spanish Civil War, there was an acute shortage of essential goods in the country, such as hydrophilic cotton. In order to organise the Sanitary Textil Industry, the Spanish Ministry of the Interior prepared a Decree (of 23 December 1955) by which the Companies dedicated to the elaboration of these products were forced to count on the technical guarantee that determined the Directorate General of Health. With this aim, industries should require a pharmacist in his technical direction. The claims formulated by the manufacturers of hydrophilic cotton prompted the intervention Spanish Ministry of Presidency. This Ministry, by the Order 1957 22th January, constituted a Commission to review the Decree of the Ministry of the Interior of 23 December 1955. This paper focuses on the disputes among representatives from both Industry and Interior Spanish Ministries within the Interministerial Commission.

RESUMEN: El desabastecimiento de algodón y gasa hidrófilos, como ocurrió con tantos productos de empleo cotidiano, se sintió con gran intensidad en la España de posguerra. Con objeto de poner orden en el sector de los textiles sanitarios, el Ministerio de la Gobernación preparó el Decreto de 23 de diciembre de 1955 por el que se obligaba a las Empresas dedicadas a la elaboración de estos productos a contar con la garantía técnica que determinase la Dirección General de Sanidad y, muy especialmente, con que contaran con un farmacéutico en su dirección técnica. Las reclamaciones formuladas por los fabricantes de algodón y gasa hidrófilos, principalmente en lo referente a lo que se establecía en el artículo segundo del Decreto, que señalaba la obligatoriedad de contar en el plazo de un año con el ciclo completo de fabricación, hizo necesaria la intervención del Ministerio de la Presidencia, que por Orden de 22 de enero de 1957 constituyó la Comisión interministerial para revisión del Decreto del Ministerio de la Gobernación de 23 de diciembre de 1955. En este trabajo se profundiza en las disputas que se suscitaron en el seno de la Comisión interministerial entre los representantes de los Ministerios de Industria y de la Gobernación, en las conclusiones de la misma, así como en los efectos posteriores. Dos de estos efectos fueron las nuevas regulaciones del Ministerio de la Gobernación de los años 1963 y 1964 por las que, entre otras cosas, se creó el registro especial de Apósitos

*Corresponding Author: alberto.gomis@uah.es

Received: January 22, 2019 Accepted: February 25, 2019

⁺Trabajo realizado en el marco del proyecto de investigación HAR2013-4253-6-P, “La Ciencia Útil: investigación básica y aplicada en Farmacia y Ciencias de la Vida durante el Franquismo”, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 1 (2019), pp. 60-70

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La devastación provocada por la Guerra Civil Española no solo afectó al país en cuanto a la destrucción de pueblos y ciudades o a la disminución de la población causada por la alta mortalidad de civiles y militares. De manera inevitable, el sector productivo también sufrió las consecuencias de la contienda, en forma de carencia de materias primas y de mano de obra (1). La carencia tanto

de algodón como de gasa hidrófilos, los materiales de curación más utilizados a lo largo de la historia, se dejó sentir hasta el punto de tener que importarse del extranjero, previa autorización. Una prueba de ello lo encontramos en el informe que el Sr. Presidente en funciones de la Comisión Gestora de la provincia de Badajoz rinde el 8 de enero de 1938, ante la Comisión Gestora, donde “dio cuenta de haberse recibido permiso de importación de

cien piezas de gasa para el Hospital, adquiridas en Alemania por el Agente Comercial Sr. Espino, cuyo importe asciende a la cantidad de 6.976,24 pesetas” (2).

Una vez terminada la guerra, uno de los primeros problemas con los que se tuvo que enfrentar el gobierno del General Franco fue la escasez de productos de primera necesidad, que se vio agravada con la puesta en marcha de una política tendente al abastecimiento con los propios recursos del país que redujera lo más posible la importación de productos de otros países (autarquía) (3). Entre las medidas, que entonces se tomaron, adquirieron gran protagonismo las tendentes al estricto racionamiento de todos los productos de empleo cotidiano, fundamentalmente alimentos, con la implantación de las cartillas de racionamiento (4).

Existen numerosos testimonios del desabastecimiento que se produjo en los años cuarenta, tanto de algodón como de gasa hidrófilos. Un ejemplo de estos testimonios lo encontramos en la nota que un preso ingresado en la prisión de Alicante envía a su mujer, a finales de 1941 o principios de 1942, en la que demanda ayuda ante la falta de casi todo en la enfermería del establecimiento:

“Josefina: manda inmediatamente tres o cuatro kilos de algodón y gasa, que no podré curarme hoy si no me mandas. Se ha acabado todo en esta enfermería.

Comprenderás lo difícil de curarme aquí. Ayer se me hizo con trapos y mal. Que mande Elvira el calcio también.

Bueno, besos a mi hijo. Te quiere

Miguel” (5)

El preso era el poeta oriolano Miguel Hernández, a quien el Consejo de Guerra permanente número 5 había condenado a pena de muerte, el 18 de enero de 1940, por “auxilio a la rebelión”, pena que más tarde, el 25 de junio de ese mismo año, le sería conmutada por la de 30 años de prisión. A consecuencia de la afección pulmonar que padecía, que se agravó con tuberculosis, fallecería en esa misma cárcel de Alicante el 28 de marzo de 1942. Contaba, en esos momentos, treinta y un años.

Pero las carencias no se dejaban sentir tan sólo en las cárceles. Ya en el verano de 1940 el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, ante la escasez de materias primas para confeccionar los ajuares sanitarios, en los que el algodón y las compresas de gasa eran elementos esenciales (6), se vio en la necesidad de suspender circunstancialmente el convenio de suministro de estos ajuares con el Instituto Nacional de Previsión. Hasta que la situación se normalizara, los farmacéuticos fueron autorizados a proporcionar un ajuar con arreglo a los medios de que dispusieran, sin tener que sujetarse a los precios que figuraban en el convenio vigente en esos momentos, sino a los mínimos que pudieran ofrecer teniendo en cuenta los costes del momento (7).

La Memoria del año 1944 del Hospital Militar de Carabanchel, actual Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (8), denunciaba la imperiosa necesidad de proceder a

la realización de algunas obras y mejoras de manera urgente. Según el profesor Carlos Barciela:

“Si en las instalaciones y en los equipos era visible la desidia del gobierno, no lo era menos en el tratamiento que recibían la mayor parte de los pacientes. Los medicamentos escaseaban, al igual que los productos profilácticos, de limpieza, vendas, gasas, algodón y ropa blanca...” (9).

2. CONSIDERACIÓN Y ETIQUETADO DEL ALGODÓN Y GASA HIDRÓFILOS EN LOS PRIMEROS AÑOS DEL FRANQUISMO

La primera reglamentación que reguló «la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas» en España se publicó en 1919 (10), veinte años antes –por tanto– del final de la Guerra Civil. El artículo segundo de ese Reglamento recogía que ninguna especialidad farmacéutica podría ponerse a la venta sin hallarse previamente registrada en la Inspección general de Sanidad. Cabría esperar que, a partir de ese momento, las empresas fabricantes de textiles sanitarios procedieran a registrar estos productos. Y, desde luego, los fabricantes que así procedieron dejaron constancia en el embalaje de esas especialidades de que se había llevado a cabo su registro. Así, por ejemplo, el farmacéutico Eduardo Pérez del Molino Rosillo registró el 2 de junio de 1925 el «Algodón Horland» para el Laboratorio Cántabro, al que le correspondió el número de registro 7.047. En la trasera del envase puede leerse, además de su composición (Algodón hidrófilo, 2 gramos; Alcohol puro 95°, 5 grs; Mentol cristalizado, 0,30 grs.; Timol, 0,01 grs.), el modo de usarlo y el precio de venta al público (0,90 pesetas), que estaba “Registrado en la Dirección G. de Sanidad número 7047”.

Pero el número de productos que se registraron en los primeros años en España fue reducido, como puede constatar al repasar la Tabla 1. Ello nos hace pensar que la mayoría de los textiles sanitarios no fueron registrados entonces.

Y esta situación, de no haber pasado por registro muchos textiles sanitarios, se mantendría y agravaría tras la Guerra Civil. Ejemplos de estos productos que no habían sido registrados como especialidades farmacéuticas y que, sin embargo, tuvieron bastante difusión en los años de la posguerra, los encontramos en los que puso en circulación la Sociedad Anónima «Fábricas Reunidas de Caucho y Apósitos» (FRACSA). Estaba domiciliada en Barcelona y al frente de la misma figuraba el próspero industrial Xavier Tusell i Gost. Contaba con sucursales en Madrid y una docena de ciudades españolas. Entre los textiles sanitarios que comercializó FRACSA, gozaron de gran predicamento los de la marca «La Hermana», que en el caso del algodón anunciaba en tres calidades: «Teresa» perfecto extra; «María» superior medical; y «Clara» el mejor algodón de precio económico.

Tabla 1. Algodones, gasas y apósitos confeccionados a base de estos productos registrados ante la Inspección general de Sanidad, durante los diez primeros años del registro (1919-1928) (11, 12, 13)

Nombre de la especialidad	Propietario	Fecha y número de registro
Venda Galla	Richelet	24-V-1920; 722
Gasa Galla	Richelet	10-VI-1920; 727
Gasa quirúrgica	The Abbot Laboratoires	6-IV-1922; 2016
Gasas húmed. Liton iodof.	Johnson & Johnson	12-IX-1923; 2681 (3 fórmulas)
Tira de gasa adrenalinada	Parke, Davis & Co.	7-XI-1923; 2780
Gasa húmeda saiolada	R. Morant Giralt	26-X-1923; 2975-1
Gasa húmeda hidrófila	R. Morant Giralt	26-X-1923; 2975-2
Gasa húmeda iodoformada	R. Morant Giralt	26-X-1923; 2975-3
Linitul	Vergés y Oliveres	31-X-1923; 3106
Algodones	Johnson & Johnson	13-I-1925; 3110 (5 fórmulas)
Algodón Horland	Eduardo P. del Molino Rosillo	2-VI-1925; 7047
Algodón Yodado Comabella	Viuda de Comabella	20-VI-1925; 7075
Algodón nasal Estrella	José Cuixart Calvo	1-X-1925; 7386
Algodón Seny	Gerardo de Mateo González	15-X-1925; 7411
Algodón Rhumol	Juan Ant. de Codina Vaxeras	6-XI-1925; 7477
Algodón Formentol	Marina y Manuela Caldeiro	3-XII-1925; 7558
Compresa emoliente al timol	Enrique Ferrer Portals	20-II-1926; 7762
Compresa emoliente	Enrique Ferrer Portals	20-II-1926; 7763

En la Colección de Medicamentos de Fabricación Industrial del Seminario de Historia de la Farmacia de la UAH se conservan dos envases de compresas de gasa hidrófila esterilizada «La Hermana» sin abrir, ambos de tamaño 20 x 20 cm., uno de 60 compresas, el otro de 40 (Figura 1). En los etiquetados, de ambas, además del

contenido ya indicado y de la representación de una religiosa con cofia blanca y brazalete con una cruz roja, se indica el fabricante, FRACSA, y el precio de venta al público, pero nada más. No hay ninguna referencia a registro alguno, ni a director técnico que hubiera estado al cuidado de la elaboración.

**Figura 1. Compresas de gasa hidrófila esterilizada «La Hermana» (c. 1955). Colección de Medicamentos de Fabricación Industrial del Seminario de Historia de la Farmacia de la UAH.**

De que FRACSA comercializaba algodones y gasas fuera de la cadena de los textiles sanitarios es buena prueba el carácter que daba, a estos, en las facturas que emitía, donde mediante una estampación, efectuada con sello de caucho, hacía constar “MANUFACTURADOS DE ALGODÓN. Precios de acuerdo con la Orden de 24 de junio de 1949”. Dicha Orden, del Ministerio de Industria y Comercio, por la que se regulan las importaciones de algodón en rama y se establecía libertad de tipos y precios

TELEGRAMAS: FRACSA
CÓDIGOS (A.B.C. de EDICIÓN
REVOLUTIVA)

56 BANCO DE VIGORIA
BANCO HISPANO AMERICANO

FÁBRICAS REUNIDAS DE CAUCHO Y APÓSITOS

SOCIEDAD ANÓNIMA

CAPITAL SOCIAL 1.000.000 PESETAS

"FRACSA" P. 1636

ESTABLECIMIENTOS
"MADAME X"

FÁBRICAS EN BARCELONA

DIRECCIÓN POSTAL

BARCELONA: ANASTASIO 342
BILBAO: " 355
LA CORUÑA: " 142
MADRID: " 34
SEVILLA: " 105
VALENCIA: " 301
VIGO: " 130

bp.

GRAN VÍA, 37 - Teléfono 12435

BILBAO, 19 de Agosto de 1,950

FACTURA Nº 2077
TALÓN F.C. Nº

Sra. Vda. de Aramburu
Farmacia.- PLACIA

Plas 285,35 // consigna 1 Pte. Rdo. 2019

REFERENCIA	CANTIDAD	UNIDAD	ARTÍCULOS	P.V.P.	UNIDAD	PRECIO	PESETAS
	2	pzs.	Biberones Real 2 timbres de 0,50	14,60	pz.	10,50	21,-
	3	"	Tetinas vaso en cajas 3 timbres de 0,30	9,50	"	6,65	1,- 19,95
	10	ctes.	Esparadrapo 5 x 1 1/2	6,70	cte.	4,70	0,90 47,-
	5	"	" 5 x 2 1/2	9,65	"	7,05	35,55 4,50
			15 timbres de 0,30				0,75 4,50
			18 " de 0,05				0,75
	3	Kg.	Algodón hidrófilo 100 gra. 30 timbres de 0,30	6,-	Kg.	48,-	144,- 9,-
							283,35

MANUFACTURADOS DE ALGODÓN
Precios de acuerdo con la
Orden de 27 Junio 1949.

Margen comercial autorizado por disposi-
ción de la Sección General Técnica del
M. I. C. de 17-44 (B. O. de E. de 17-7-49)
resolución Real. D. E. 402-442 de 16-1-50.

Timbre de factura 0,25

ARTÍCULOS DE CAUCHO

Precios registrados, aprobados por la Sección
General Técnica del M. I. C. según
resolución de la misma de fecha 22 febrero
1950

Total S.E. u C. 283,35

Al revisar otras facturas emitidas por FRACSA, en esta misma época, hemos comprobado como, en ocasiones, se especificaba que la venda especial extra con borde, que se suministraba, no llevaba ninguna etiqueta, ni marca, por ser de uso especial para clínicas (14).

3. EL INTENTO DEL MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN POR PONER ORDEN EN EL SECTOR DE LOS TEXTILES SANITARIOS. EL DECRETO DE 23 DE DICIEMBRE DE 1955

El Decreto de 23 de diciembre de 1955 (BOE, 24-01-1956), con el que el Ministerio de la Gobernación, al frente del cual estaba en esos momentos el jurista canario Blas Pérez González, quiso poner orden en el sector de los textiles sanitarios, constó de cinco artículos.

En el artículo primero, se recordaba que las condiciones sanitarias de los productos confeccionados a partir de algodón hidrófilo continuarían dependiendo de la Dirección General de Sanidad. En el párrafo segundo se señalaba la obligación que tenían las Empresas dedicadas a

la elaboración de estos productos de contar con la garantía técnica que determinase la Dirección General de Sanidad. Dicha garantía técnica exigía la dirección por un farmacéutico, lo que a la postre sería muy contestado.

El artículo segundo, el más conflictivo de los cinco, fijaba el plazo de un año para que los elaboradores de textiles sanitarios adaptaran sus instalaciones a fin de poder efectuar el ciclo completo de fabricación. Esto significaba que, partiendo del algodón en rama por una parte y del tejido de gasa en empesa (el que sale del telar y que está terso y áspero) por otra, debían efectuar ininterrumpidamente, y en los mismos establecimientos, todas las demás operaciones hasta que el producto quedase en condiciones de ser distribuido. A estos efectos, la Dirección General de Sanidad solicitaría informe del Ministerio de Industria para determinar la instalación de cardas, hilaturas y tejidos, según la fabricación de que se tratase.

El tercero recordaba que el algodón y la gasa hidrófilos debían ajustarse, como mínimo, a lo prescrito en la farmacopea española, muy especialmente en lo que hacía referencia al número de hilos por centímetro lineal de la última y a su peso por metro cuadrado. Para la gasa denominada *cambric*, los tipos de elaboración tendrían por lo menos veinticuatro hilos por centímetro cuadrados, con peso, una vez blanqueada e hidrofílica, de setenta gramos por metro cuadrado como mínimo. Los apósitos debían hacerse con algodón y gasa que reunieran estas mismas condiciones.

Las diferencias en el tratamiento entre los productos esterilizados y los que no lo eran se regulaba en el artículo siguiente, el cuarto. Los primeros debían acondicionarse en paquetes individuales, debidamente precintados, en los que se expresase sus características, el nombre de la Empresa y el precio autorizado. Habrían de ser registrados previamente con el mismo formato en la Dirección General de Sanidad, Inspección General de Farmacia, quedando sujetos a la reglamentación sobre especialidades farmacéuticas, debiendo constar en el envase el número de registro. Los productos restantes no esterilizados, también habrían de ir acondicionados en envase individual y con los mismos requisitos que los esterilizados, pero sin la obligatoriedad de su registro.

Las medidas a tomar en el caso de que se apreciaran dificultades en el suministro de algodón para la fabricación de estos productos se recogían en el artículo quinto. Eran las siguientes: el ministro de la Gobernación lo pondría en conocimiento del ministro de Industria a fin de que éste, en la medida de lo posible, tomase las medidas oportunas para asegurar los suministros de las materias primas necesarias para atender esta clase de fabricaciones y, si ello no fuera factible, el propio Ministerio de la Gobernación podría autorizar circunstancialmente el empleo de fibras artificiales.

4. PROTESTA DE LOS INDUSTRIALES Y EFECTOS DEL DECRETO DE 23 DE DICIEMBRE DE 1955

El orden sindical impuesto por el régimen franquista había obligado, desde fecha muy temprana, al encuadramiento obligatorio de trabajadores y empresarios dentro de un determinado servicio o rama de producción. En el caso de la Farmacia el encuadramiento debía efectuarse en el Sindicato Nacional de Industrias Químicas de Falange Española Tradicionalista y de las J. O. N. S. (BOE, 22-12-1940), que acabaría denominándose Sindicato Vertical de Industrias Químicas. Hacia 1950 este Sindicato tenía censadas 6.209 industrias, repartidas en veinte grupos y sesenta y cuatro subgrupos (15). Uno de los veinte grupos, el de Material Sanitario, estaba subdividido en tres subgrupos, el Nacional de Fabricantes, el de gasa hidrófila y el de manufacturas.

La Junta directiva del subgrupo de gasa hidrófila, en sesión celebrada el 16 de abril de 1956, estudió como les afectaba el articulado del Decreto de 23 de diciembre, tomando una serie de acuerdos para elevar a la superioridad (16). Así, respecto a lo que señalaba el artículo primero, de que la garantía técnica estuviera desempeñada por un farmacéutico, proponían que la jornada de trabajo, de este, no se ajustara a las normas laborales vigentes, pues no consideraban necesario para el desempeño de la función encomendada que tuviera jornada completa. Respecto al artículo segundo, apreciaron confusión y oscuridad, ya que había tres tipos de industriales entre los fabricantes que componían el censo del subgrupo: los de ciclo completo (aquellos que hilan, tejen, blanquean e hidrofílan); los que utilizando el hilo ya blanco e hidrofílo tejían la gasa sin ninguna clase de apresto y los que partiendo del tejido de gasa en empesa, aprestada o no, efectúan únicamente la operación de acabado, que consistía en su blanqueo e hidrofílo.

Con objeto de proceder al empadronamiento de las empresas fabricantes de algodón y gasa hidrófilos, que hubieran sido inspeccionadas y autorizadas por la Dirección General de Sanidad, el Ministerio de la Gobernación dispuso, en Orden de 2 de julio de 1956 (BOE, 15-07-1956), que en el plazo de tres meses todas las empresas que desearan dedicarse a la fabricación de dichos productos, aunque no tuvieran a punto sus instalaciones, debían hacer una declaración ante las Jefaturas Provinciales de Sanidad. En dicha declaración, debían hacer constar las características esenciales de las mismas, así como incorporar un plano de sus establecimientos, las copias de las autorizaciones del Ministerio de Industria y la garantía técnica que sería ejercida por un farmacéutico debidamente colegiado, exclusivamente con esta finalidad.

En la Orden también se señalaba la fecha del primero de agosto, como aquella a partir de la cual los fabricantes estaban obligados a suministrar sus productos en las condiciones fijadas en el artículo tercero del Decreto de 1955. A partir de ese día, cualquier persona, o farmacéutico establecido, debía abstenerse de adquirir algodón y gasa en otras condiciones. Además, con el fin de

poder establecer una calidad mínima de algodón hidrófilo, basando en las condiciones en su blancura e hidrofiliidad, los fabricantes debían remitir a la Dirección General de Sanidad muestras tipo, antes de la fecha del 1 de enero del año siguiente.

Las numerosas reclamaciones suscitadas por el breve plazo de tiempo establecido –un año– para que las empresas contasen con el ciclo completo de fabricación, según se recogía en el artículo segundo del Decreto, hizo necesaria la intervención del Ministerio de la Presidencia, cuyo titular era Luis Carrero Blanco. A propuesta del Ministerio de Industria y de conformidad con los ministros de la Gobernación y de la Secretaría General del Movimiento, el Ministerio de la Presidencia por Orden de 22 de enero de 1957 (BOE, 29-01-1957), constituyó la Comisión interministerial para revisión del Decreto del Ministerio de la Gobernación de 23 de diciembre de 1955.

Con esta medida –según se señalaba en el preámbulo– se querían salvaguardar los derechos adquiridos por los industriales, conjugando estos con los intereses sanitarios. Se encomendó a la Comisión el estudio de la revisión del Decreto y la elaboración de una propuesta a la superioridad de los requisitos que debían reunir las industrias en él comprendidas.

Dicha Comisión estuvo presidida por el Abogado del Estado, jefe de la Asesoría Jurídica de la Presidencia del Gobierno, Emilio Llanzarot Aznar. Formaban parte, como vocales: el representante del Ministerio de la Gobernación, Nazario Díaz López, Inspector general de Farmacia; en representación del Ministerio de Industria, Servando Esteban Romero, Ingeniero afecto a la Dirección General de Industria; y, como representante del Sindicato Nacional de Industrias Químicas, el presidente del Subgrupo Nacional de Fabricantes, Carlos Matoses Gomis.



Figura 3. Retrato de Nazario Díaz con la simbología de los años cuarenta, en Farmacia Nueva. Revista científico-profesional, año V, número 36 (enero 1940), p. 15.

La composición de la Comisión causó malestar en los dos subgrupos del grupo de Material Sanitario, el de algodón hidrófilo y el de manufacturas, que habían quedado sin representantes en la misma. Más aún si tenemos en cuenta que desde el Sindicato Vertical de Industrias Químicas se habían dirigido al Delegado Nacional de Sindicatos, el 12 de febrero, solicitando su presencia. A la vista de los hechos acontecidos, el Jefe Nacional del Sindicato Vertical de Industrias Químicas, Alberto García Ortiz, envió una nota a la Vicesecretaría Nacional de Ordenación Económica, para que a su vez fuera elevada el ministro secretario general del Movimiento, solicitando el nombramiento de una nueva Comisión, en cuya composición estuviesen representados los presidentes de los tres subgrupos. Solicitud que no tuvo ningún efecto.

Es más, la Comisión nombrada ya se había constituido

en esa fecha, concretamente lo había hecho el día 1 de febrero. En dicha reunión de constitución, Servando Esteban Romero fue elegido secretario de la Comisión (17). Ese mismo día, Nazario Díaz manifestó que por parte de la Dirección General de Sanidad jamás hubo la intención de invadir el ámbito de competencia de la Dirección General de Industria. Pese a ello, la Presidencia propuso que se diera nueva redacción al texto del articulado segundo del Decreto, sobre las bases fundamentales de reiterar la exclusiva competencia del Ministerio de Industria en cuanto afectaba al proceso técnico industrial y a la autorización de instalaciones industriales para la fabricación de los textiles afectados por el Decreto.

Durante el mes de febrero la Comisión volvió a reunirse los días 2, 16, 23 y 26. Este último día Nazario Díaz solicitó que se aplazara la discusión por unos días, ya

que había sido sustituido el titular del Departamento de Gobernación y tenía que comunicar a sus superiores la marcha de los trabajos. En efecto, el día anterior Francisco Franco había firmado el cese de Blas Pérez González y el nombramiento del almirante Camilo Alonso Vega como nuevo ministro de la Gobernación. En cambio, los ministros de Industria, Joaquín Planell Riera, y subsecretario de la Presidencia, Luis Carrero Blanco, eran de los pocos miembros del gabinete anterior que mantuvieron sus responsabilidades (BOE, 26-02-1957). Al tiempo que los problemas internacionales y políticos pasaban a segundo plano, tomaban la iniciativa en el nuevo

gobierno los llamados “tecnócratas”, que pretendían la liberalización económica del país. A la postre, sería el gobierno del despegue económico (18).

En cada una de las sesiones, los diferentes miembros de la Comisión fueron presentando informes escritos con los que querían reafirmar el punto de vista del colectivo que representaban. En el que ofreció Servando Esteban, representante del Ministerio de Industria, el día 23, aparecía el número de industrias de fabricación de gasa hidrófila que existían en España (TABLA 2).

Tabla 2. Industrias de fabricación de gasa hidrófila que existían en España en 1957, según el informe que presenta Servando Esteban a la Comisión interministerial para revisión del Decreto del Ministerio de la Gobernación de 23 de diciembre de 1955

Provincia	Sin ciclo completo	Con ciclo completo	Total	Observaciones
Alicante	1	-	1	Pendiente instalar.
Barcelona	9	1	10	7 sin telares y sólo 2 tejen.
Logroño -		1	1	Sin especificar.
Madrid	1	1	2	1 solo telares secado.
Oviedo	1	-	1	12 telares y autoclave.
Salamanca	1	-	1	Solo blanqueo secado
Sevilla	-	1	1	Período montaje.
Tarragona	1	-	1	Pendiente instalar otra.
Valladolid	2	-	2	1 con plegador, otra 6 telares sin blanqueo.
Zaragoza	3	-	3	Cortado y esterilización.
	19	4	23	

A la vista de los números sintetizados en la TABLA 2, el representante del Ministerio de Industria evidenció como, al cabo de un año de vigencia del Decreto del Ministerio de la Gobernación, solo existían cuatro industrias de gasa hidrófila con ciclo que empezara en los telares, y que, de exigirse el ciclo completo, tal como se disponía en el Decreto, no habría ninguna que se adaptara al mismo.

En el informe que presentó Carlos Matoses, representante del Sindicato Nacional de Industrias Químicas, se señalaba la necesidad de “salvaguardar los derechos adquiridos por los industriales” ... y se subrayaba que “La Farmacopea no señala ningún procedimiento para la fabricación de gasa hidrófila...” Para apoyar su escrito, acompañaba varios informes solicitados, por él, entre ellos los de Pablo Martí Gispert, profesor de la Escuela Especial de Ingenieros Industriales, el dictamen del laboratorio “Acondicionamiento Tarrasense” y el del “Laboratorio General de Ensayos y Análisis de la Diputación provincial de Barcelona”.

Por su parte, en el que presentó el representante del Ministerio de la Gobernación, Nazario Díaz, se señalaba la necesidad de poner coto a la actuación de fabricantes desaprensivos, y que, estando previsto la publicación de un nuevo Decreto del Ministerio que representaba, donde se

prorrogaría por otro año más el plazo de ejecución del artículo 2º, no procedía la discusión de los puntos señalados por la Presidencia de la Comisión. En efecto, este Decreto de fecha 1 de febrero, apareció publicado en el Boletín Oficial del Estado del día 14 (19).

En el mes de marzo, a partir del día 2, se reanudaron los trabajos de la Comisión, que finalizaron a los pocos días. El día 9 el presidente de la Comisión envió al ministro subsecretario de la Presidencia del Gobierno copia del informe de la Comisión, en el que, tras señalar los antecedentes, la labor desarrollada, así como los acuerdos adoptados por votación (en las que solía quedar en minoría Nazario Díaz), apuntaba las conclusiones aprobadas, que implicaban la revisión del Decreto en los siguientes términos:

1º) Supresión del párrafo segundo del artículo 1º del Decreto.

2º) Supresión total del artículo segundo en su actual redacción, sustituyéndolo por otro que señalase la exclusiva competencia del Ministerio de Industria en todo lo que afectaba al proceso técnico industrial de fabricación de los textiles sanitarios y el reconocimiento del Ministerio de la Gobernación en la facultad de inspeccionar el algodón, gasa y *cambric* hidrófilos y apósitos confeccionados, una vez ultimado su proceso de

fabricación.

3º) Supresión del artículo 4º en cuanto a la fijación de precio de los productos no esterilizados, ya que no eran especialidades farmacéuticas, así como la prohibición de fraccionar la venta de los mismos.

4º) La derogación de la Orden del Ministerio de la Gobernación del 2 de julio de 1956 y de cuantas disposiciones dictó dicho Ministerio al amparo de la misma.

Si bien la misión confiada a la Comisión Interministerial finalizaba con las propuestas, en el escrito se incluía, también, la fórmula para redactar el texto articulado del Decreto de revisión. Fórmula que fue recogida, en su mayor parte, en el Decreto de revisión definitivo, que comentamos más adelante, y donde se incorporaría una disposición transitoria que derogaba el Decreto de 23 de diciembre de 1955.

5. CRÍTICAS Y LOAS A LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL

En los casi cuatro meses que transcurrieron, hasta la definitiva aprobación y publicación del Decreto de revisión, no faltaron críticas a las tareas de la Comisión Interministerial. Un ejemplo de ellas es el escrito que Enrique Maier Muller, representante legal de INDUSTRIAS SANITARIAS S.A., y que en esos momentos ostentaba la Presidencia Nacional del sub-Grupo de algodón hidrófilo, envió el 23 de marzo al ministro secretario del Movimiento. En dicho escrito se quejaba de que en la constitución de la Comisión Interministerial se había ignorado el acuerdo del Consejo Nacional de Sanidad, de fecha 6 de diciembre de 1949, de reglamentar las fabricaciones de algodón y gasa hidrófilos, acuerdo –que le recordaba- había sido publicado en toda la prensa. También protestaba por la designación de la representación industrial en dicha Comisión, para la que ni se les había consultado, ni había tenido previo conocimiento el Sindicato Nacional de Industrias Químicas. El presidente del sub-grupo de algodón hidrófilo acababa su escrito suplicando que se otorgara conformidad a lo prescrito en el Decreto de 23 de diciembre de 1955 (20).

Pero tampoco faltaron loas como la de Carlos Matoses Gomis, que ya hemos señalado que era el representante del Sindicato Nacional de Industrias Químicas en la Comisión, al tiempo que presidente del Subgrupo Nacional de Fabricantes. En una carta enviada el 26 de marzo a José Solís Ruiz, que era el ministro secretario general del Movimiento, le comunicaba que la Comisión Interministerial había dado por terminada su misión y cómo “Sus conclusiones representan un rotundo éxito de la Organización Sindical”. Afirmaba que: “A pesar de que en apariencia había otros sectores afectados –concretamente el de Algodón Hidrófilo-, no era así, por cuanto el asunto se refería a la fabricación de gasa hidrófila (cuyo sistema de fabricación es múltiple y cuyos fabricantes son los únicos que están encuadrados en dos Sindicatos: el Textil y el de Industrias Químicas)”.

Resulta evidente que cada sector defendía sus intereses

y que, aquellos que no habían visto satisfechos los suyos, no se iban a conformar con lo dispuesto en el nuevo Decreto.

6. SE IMPONEN LAS TESIS DE INDUSTRIA. EL DECRETO DE 29 DE MAYO DE 1957 SOBRE REVISIÓN DEL DE 23 DE DICIEMBRE DE 1955

Con fecha de 29 de mayo de 1957 se aprobó el Decreto de revisión (BOE, 3-06-1957), que trataba de definir la competencia respectiva de los Ministerios de Industria y de Gobernación y que, como ya hemos adelantado, en su única disposición transitoria disponía:

Quedan derogados el Decreto del Ministerio de la Gobernación de veintitrés de diciembre de mil novecientos cincuenta y cinco, la Orden del mismo Departamento ministerial de dos de julio de mil novecientos cincuenta y seis y cuantas disposiciones se dictaron para la ejecución y cumplimiento de aquél (21).

No quedaban dudas, por tanto, de que lo que se decía en aquel Decreto de finales de 1955 no tenía ninguna validez a partir de ese momento. Está claro que, para la ordenación del sector, sólo tendría validez lo recogido en el nuevo Decreto.

El articulado del Decreto de revisión, empezaba confirmando que la fijación y comprobación de las condiciones sanitarias, plegado, envase y, en general, la forma de presentación al mercado, normas para su control y venta del algodón hidrófilo, gasa hidrófila y apósitos confeccionados a base de estos productos continuaría dependiendo de la Dirección General de Sanidad.

En el artículo segundo, luego de advertir la exclusiva competencia del Ministerio de Industria respecto al proceso técnico industrial de la fabricación del algodón y la gasa hidrófilos y los apósitos confeccionados con dichos productos, se señalaba que, en las futuras autorizaciones de nuevas industrias, o al modificarse las existentes en ese momento, debería solicitar, previamente, informe de la Dirección General de Sanidad, quien tendría que emitir el informe en treinta días naturales.

En el tercero se insistía en que el algodón y la gasa hidrófilos deberían ajustarse, como mínimo, a los análisis establecidos en la Farmacopea española. Y en el cuarto en que todos los productos esterilizados deberían ser puestos en paquetes individuales, debidamente precintados, en los que se expresasen sus características, el nombre de la Empresa y el precio autorizado. Otro aspecto recalado en este cuarto artículo, -y muy importante- era que dichos productos habrían de ser registrados previamente con el mismo formato en la Dirección General de Sanidad – Inspección General de Farmacia, quedando sujetos a la reglamentación sobre especialidades farmacéuticas. Los no esterilizados también habrían de ir acondicionados en envases individuales y con los mismos requisitos, excepto el registro.

En los dos últimos artículos, se creaba, en la estructura de la Dirección General de Sanidad, un Registro de

Fabricantes autorizados por el Ministerio de Industria para la fabricación de algodón, gasa y *cambric* hidrófilos y apósitos confeccionados con estos productos, y se regulaba cómo proceder en caso de que, en algún momento, se apreciaran dificultades en el suministro de calidades de algodón adecuadas para la fabricación de estos productos.

7. EL MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN VUELVE A LA CARGA. LA REGULACIÓN DE 1963 Y LA ORDEN MINISTERIAL DE 1964.

Con objeto de poner fin al heterogéneo conjunto normativo que había, en ese momento, en la regulación de los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas, el Ministerio de la Gobernación elaboró el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto (BOE, 7-10-1963). Con este Decreto se pretendía poner orden, con carácter orgánico, en cada uno de los sectores que integraban los servicios farmacéuticos, de acuerdo con las necesidades del momento, en particular a los laboratorios de especialidades farmacéuticas y al registro, distribución y publicidad de las mismas (22).

Interesa a nuestro objeto, sobre todo, el capítulo IV de este Decreto de 1963, que llevaba por título «Registro especiales». En su sección segunda, «Productos varios», y en su artículo sesenta, disponía la existencia de un registro especial para aquellos productos, como artículos de sutura, algodón y apósitos esterilizados, dentífricos, esparadrapo, gasa y otros que, ofreciendo las características de medicamentos o por merecer la consideración de tales, fueran determinados por el Ministerio de la Gobernación.

Al año siguiente, por Orden Ministerial del de Gobernación, de 5 de mayo de 1964, (BOE, 27-05-1964), se reguló el Registro especial previsto en el artículo 60 del Decreto de 10 de agosto de 1963 (23). En virtud, de aquel, el Ministerio de la Gobernación resolvió que en la Dirección General de Sanidad funcionaría un Registro especial en el que, entre otros productos (24), se inscribiría el algodón y apósitos de cualquier naturaleza.

Sin perjuicio del cumplimiento de cuanto se disponía para el algodón hidrófilo, la gasa hidrófila y los apósitos confeccionados a base de estos productos en el Decreto de 19 de mayo de 1957, los preparados comprendidos en este apartado se diferenciaban, de modo general, en esterilizados y no esterilizados. Los primeros debían

someterse a todos los requisitos y condiciones que el Decreto de 10 de agosto de 1963 preveía para las especialidades farmacéuticas, con la única excepción de que se habrán de inscribir en un Registro especial que existiría en la Dirección General de Sanidad. Los no esterilizados estarían exentos de inscripción en dicho Registro.

8. EL ETIQUETADO DE APÓSITOS ESTÉRILES A PARTIR DE LA REGULACIÓN DE 1963 Y DE LA ORDEN MINISTERIAL DE 1964.

Parece evidente que el Registro de Fabricantes autorizados por el Ministerio de Industria para la fabricación de algodón, gasa y *cambric* hidrófilos, así como de apósitos confeccionados con estos productos, cuya creación se había dispuesto en la Dirección General de Sanidad por el Decreto de 29 de mayo de 1957, no había funcionado del modo más satisfactorio y, de ahí, que volviera a legislarse sobre el registro de los mismos en la regulación de 1963 (25) y la Orden ministerial de 1964 (26).

A partir de lo dispuesto en las dos últimas disposiciones comentadas, de 1963 y 1964, el etiquetado en los apósitos estériles va a ser singular. Por lo general, en el embalaje va a figurar, además del nombre de la especialidad, el número de registro que le ha correspondido en el registro especial de apósitos, que dependía de la Sección de Registros Farmacéuticos de la Dirección General de Sanidad y el número de registro del Laboratorio fabricante de apósitos, que dependía de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. También será frecuente encontrar en el embalaje las características del apósito (número de hilos por centímetro cuadrado y el peso), temperatura a que se había conseguido la esterilización, el nombre del fabricante y el director técnico de la empresa fabricante, así como el número de lote y el precio de venta al público. Los dos últimos, por lo general, en una etiqueta adherida en la trasera del embalaje que, en muchas ocasiones, era metálica. En las figuras 4 y 5, que corresponden a dos embalajes metálicos, de 20 compresas de 20 x 20 de gasa hidrófila esterilizada de las marcas «Pedro Homs S.L.» y «Alpha», podemos apreciar lo que acabamos de comentar.

Las características que aparecen señaladas, en ambos embalajes de 20 compresas, se comparan en la TABLA 3.



Figuras 4 y 5. Compresas de gasa hidrófila esterilizada «Pedro Homs S.L.» y «Alpha». Colección de Medicamentos de Fabricación Industrial del Seminario de Historia de la Farmacia de la UAH.

Tabla 3. Comparación de las características y datos identificativos de las compresas Pedro Homs S.L. y Alpha (c. 1970)

Marca	Pedro Homs S.L.	Alpha
Laboratorio de apósitos	Pedro Homs S.L.	Textil Planas Oliveras, S.A.
Nº reg. D.G.F.P.S.	68 Apo.	47 Apo.
Nº Laboratorio Apósitos	20	21
Características	20 hilos / cm ²	20 hilos / cm ²
Peso	27 g. m ²	No consta
Algodón	100 %	100 %
Esterilizadas a	136°C	134°C

9. EPÍLOGO

Una docena de años más tarde, ya en la monarquía, en la Orden 21 de octubre de 1976 sobre elaboración, registro y control de material estéril (BOE, 19-11-1976) se excluirán de la nueva regulación a los apósitos y suturas estériles que, según se especifica en la Orden, debían seguir sometidos a lo dispuesto en el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto y Orden ministerial de 5 de mayo de 1964. Pero esto ya es otra época y, por tanto, otra historia.

10. REFERENCIAS

- Martín Aceña, P. y Martínez Ruiz, E. (eds.). La economía de la guerra civil. Madrid: Marcial Pons, Ediciones de Historia S.A., 2006.
- Libro de Actas de las sesiones que celebre la Comisión Gestora provincial, durante al año mil novecientos treinta y ocho [mecanografiado] Diputación de Badajoz. Área de Cultura y acción ciudadana. Servicio de Archivo Provincial. Disponible en: www.dip-badajoz.es/cultura/archivo/archivo_digital/pdfs/01/.../L03845_1938.pdf
- Nielfa Cristóbal, G. (ed.). Mujeres y hombres en la España franquista: sociedad, economía, política, cultura. Madrid: Editorial Complutense, 2003.
- Ministerio de Industria y Comercio. Orden de 14 de mayo de 1959 estableciendo el régimen de racionamiento en todo el territorio nacional para los productos alimenticios que se designen por este Ministerio. BOE, 17-05-1939: 2691.
- Hernández, M. Carta a Josefina Manresa [sin fecha, es la carta 388]. En: Obra completa, tomo III. Prosas y correspondencia. Madrid: Planeta, 1992; p. 2719.
- Los componentes que figuraban en los ajuares de partos en los años 1931 y 1933 pueden consultarse en: Ruiz-Berdún, D. y Gomis, A. La matrona y el Seguro de Maternidad durante la Segunda República (1931-1936). *Matronas Profesión* 2014, 15 (3): 76-84. *Cfr.* p. 80.
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Ajuares Sanitarios. *Farmacia Nueva*, 5 (44) (septiembre 1940); p. 44.
- El cambio de denominación tuvo lugar el 5 de junio de 1946. El cirujano y general médico Mariano Gómez Ulla había fallecido el 24 de noviembre de 1945.
- Barciela, C. Recuerdos del Madrid de la posguerra. Alicante: Publicaciones de la Universidad de Alicante,

2013. *Cfr.* p. 219.
10. Real decreto aprobando el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas. Gaceta de Madrid, 13-03-1919.
11. Especialidades farmacéuticas registradas en España, enumeradas por orden alfabético, en Primer Anuario Médico de España: 190-326. Madrid, s.f. pero 1927.
12. Especialidades farmacéuticas registradas en España, enumeradas por orden alfabético, durante los años 1926 y 1927, en Anuario Médico de España 1928-29: 223-253. Madrid, s.f. pero 1928.
13. Especialidades farmacéuticas registradas durante el año 1928, enumeradas por orden alfabético, en Anuario Médico de España 1930-31: 185-226. Madrid, 1931.
14. Factura emitida por la delegación de Vigo de FRACSA al farmacéutico de Astorga Primo Núñez el 5 de octubre de 1951 [<https://www.todocoleccion.net/facturas-antiguas/factura-fabricas-reunidas-caucho-apositos-s-fracsa-barcelona-1951~x54487392>, consultada el 20 de julio de 2018].
15. Rodríguez Nozal, R. La industria farmacéutica española durante la Autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados en la organización sindical. En: González Bueno, A. y A. Baratas Díaz. La tutela imperfecta. Biología y Farmacia en la España del primer franquismo: 143-188. Madrid: CSIC, 2013. *Cfr.* p. 152-158.
16. El resumen de los acuerdos tomados el 16 de abril de 1956 por la Junta del subgrupo de gasa hidrófila está recogido en la nota que envía J. García Ortiz, Jefe Nacional del Sindicato Vertical de Industrias Químicas, al Secretario General de Sindicatos (sin fecha, pero circa de marzo de 1957). Archivo General de la Administración (AGA) (09) 017.002 Caja 51/19089.
17. Copias de las Actas correspondientes a las sesiones celebradas por la Comisión en AGA (09) 017.002 Caja 51/19089.
18. [Ediciones Rialp] La época de Franco, en Historia general de España y América. Tomo XIX-2, segunda edición. Madrid, Ediciones Rialp S.A, 1991. *Cfr.* p. 111.
19. En dicho Decreto se ampliaba por tiempo no superior a un año, contando desde el día su publicación, el plazo de adaptación de instalaciones para la fabricación de gasa y algodón hidrófilo (BOE, 14-02-1957).
20. AGA (09) 017.002 Caja 51/19089.
21. Decreto de 29 de mayo de 1957 sobre revisión del de 23 de diciembre de 1955 relativo a condiciones sanitarias del algodón hidrófilo, gasa hidrófila y apósitos. BOE, 3-06-1957: 331.
22. Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de los mismos. BOE, 7-10-1963: 14303-14310.
23. Orden de 5 de mayo de 1964 por la que se regula el Registro especial, previsto en el artículo 60 del Decreto de 10 de agosto de 1963, para la inscripción de diferentes productos. BOE, 27-05-1964: 6867-6868.
24. Se consignaban, en la Orden, cuatro grupos de productos que debían inscribirse en el Registro general: 1. Dentífricos y productos higiénicos similares; 2. Esparadrapos; 3. Algodón y apósitos de cualquier naturaleza; 4. Artículos de sutura de toda especie.
25. Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de los mismos. BOE, 7-10-1963: 14303-14310.
26. Orden de 5 de mayo de 1964 por la que se regula el Registro especial, previsto en el artículo 60 del Decreto de 10 de agosto de 1963, para la inscripción de diferentes productos. BOE, 27-05-1964: 6867-6868.



Glycoconjugates (structures, biological functions, pathological activity, therapeutic use)

Title in Spanish: *Glicoconjugados (estructura, funciones biológicas, actividad patológica, utilización terapéutica)*

Sesión científica del 21 de marzo de 2019

José Antonio Cabezas Fernández del Campo^{1,*}

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

ABSTRACT: Mainly *N*-acetylneuraminic acid (NeuAc) and *N*-glycolylneuraminic acid (NeuGc) exhibit very important peculiarities in certain biological (both physiological and pathological) processes. These acids are components of the glycoconjugates. Glycoconjugates are molecules resulting of the covalent link between carbohydrates and proteins or between carbohydrates and lipids. The dysregulation of enzymes which catalyse the metabolic processes related to glycoconjugates produces anomalies in the chemical structure of these compounds which preclude their normal biological function, by abnormalities in the biosynthetic route (Congenital Disorders of Glycosylation) or abnormalities in the catabolic way (Lysosomal Storage Disorders). Fortunately, several agents related to glycoconjugates are now available to prevent or heal illness such as influenza, AIDS, cancer, etc. In this view, the research on immunological and genetic features of glycoconjugates with a therapeutic finality has been recently increased, as shown in this paper.

RESUMEN: Se conocen principalmente algunas peculiaridades funcionales, muy importantes, de los ácidos siálicos denominados *N*-acetilneuramínico (NeuAc) y *N*-glicolilneuramínico (NeuGc), por ser agentes que participan en actividades fisiológicas o en procesos patológicos cada vez más investigados en seres humanos. Dichos ácidos forman parte de los glicoconjugados. Los glicoconjugados son moléculas resultantes de la unión fuerte, covalente, entre glúcidos y proteínas o entre glúcidos y lípidos. La desregulación de la actividad de enzimas que catalizan procesos metabólicos vinculados a los glicoconjugados produce anomalías en la estructura química de estos compuestos que impiden el desarrollo normal de la correspondiente función biológica. Tales anomalías pueden afectar a las rutas biosintéticas (desórdenes congénitos de glicosilación) o a las rutas catabólicas (anomalías por almacenamiento causadas por enzimas lisosómicas). Por fortuna, actualmente se dispone de agentes que son glicoconjugados o están relacionados con ellos que facilitan la prevención o la curación de enfermedades como la gripe, el SIDA, el cáncer, etc. Últimamente se ha intensificado la investigación con finalidad terapéutica mediante nuevos enfoques inmunológicos o genéticos relativos a los glicoconjugados, según se indica en este artículo.

*Corresponding Author: jacabezasfdc@movistar.es

Received: March 21, 2019 Accepted: March 21, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 1 (2019), pp. 60-65

Language of Manuscript: Spanish

1. ANTECEDENTES

A partir de la década de 1970 se han intensificado enormemente las investigaciones sobre la estructura química, las funciones fisiológicas y la actividad patológica de los compuestos que en esa época denominó por primera vez “glycoconjugués” el Prof. Jean Montreuil, Catedrático de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lille (Francia). Los glicoconjugados (o “glycocojugates” en la nomenclatura anglosajona) resultan de la unión fuerte (covalente) de una fracción glucídica (denominada “glicano”) y otro componente que puede ser protídico o lipídico.

Constituida la “International Organization on

Glycoconjugates”, desde el Simposio II celebrado en Villeneuve d’Ascq-Lille, en 1973, –con asistencia de 144 participantes (franceses, alemanes, italianos y quien suscribe)–, cada 2 años han tenido lugar otros **simposios sobre glicoconjugados** en muy diversos países, con tendencia al aumento de participantes (solo condicionado por la lejanía o proximidad geográfica del lugar del encuentro); aumento que ha sido paralelo al número y variedad de los temas de las comunicaciones.

Así, limitando un somero análisis al intervalo de los años 1973 a 1993, se observa que en el simposio III (Brighton, año 1975), siguiente al primero europeo, que fue el II, celebrado en Lille (ya que el I, desarrollado en

Houston, tuvo escasa repercusión en Europa, cuna de la inicial investigación sobre este tema), fueron 268 los participantes. En el IV (Woods Hole, 1977), 373; en el V (Kiel, 1979), 536; en el VI (Tokio, 1981), 460; en el VII (Lund, 1983), 561; en el VIII (Houston, 1985), 458; en el IX (Lille, 1987), 788; en el X (Jerusalén, 1989), 411; en el XI (Toronto, 1991), 750; en el XII (Cracovia, 1993), 482... Otros simposios se han celebrado posteriormente, como se comentará después.

En lo que concierne a **aspectos estructurales, metabólicos y de localización celular de los glicoconjugados**, recuérdese que **las glicoproteínas** se clasifican en dos grupos: *las de enlace O-glicosídico*, que se establece entre la N-acetilgalactosamina y el aminoácido serina (o con la treonina); y *las de enlace N-glicosídico*, en las que es la N-acetilglucosamina la que se une con la asparragina, originándose tres tipos de glicoproteínas. Estas son: *las de tipo manosídico* (en cuya composición predomina el monosacárido manosa); *las de tipo híbrido* (en las que además de manosa hay N-acetilglucosamina); y *las de tipo complejo* (en las que se incorpora como componente terminal el ácido siálico, predominantemente el N-acetilneuramínico en la especie humana).

Además de las glicoproteínas, otros grupos de glicoconjugados son: el de **los proteoglicanos** (en cuyo comentario no procede aquí entrar), y el de **los glicoesfingolípidos**, constituido por **los gangliósidos** (caracterizados por tener en su composición algún o algunos restos de ácidos siálicos, siempre en posición terminal), y **los cerebrósidos** (que carecen de tal residuo).

Otros datos relativos a estructura y **biosíntesis y degradación de los glicoconjugados** se detallan en algunas publicaciones (1-7), así como en los tratados o monografías bioquímicos.

Respecto a la **influencia del componente glicánico** en la función o en la actividad biológica del glicoconjugado; o, lo que es equivalente, la **influencia de la glicosilación** en dichos aspectos, téngase en cuenta, por ejemplo, que ese componente determina comportamientos tan importantes como el plegamiento de la proteína, el reconocimiento de ligandos, la estabilidad y la propia vida media del glicoconjugado o la inmunogenicidad, etc.

2. EJEMPLOS DE GLICOCONJUGADOS: SUS ACTIVIDADES FISIOLÓGICA Y PATOLÓGICA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La simple mención de nombres como los siguientes permite deducir la importancia biológica de numerosos glicoconjugados como agentes dotados de interesantísimas actividades fisiológicas. He aquí algunos ejemplos:

- Colágeno
- Fibrinógeno
- Inmunoglobulinas
- Hormonas (tirotropina, gonadotropina, etc.)

- Enzimas (glicosidasas, proteasas, etc.)
- Lectinas
- Factores anticongelantes (en peces de la Antártida)
- Promotores de la liberación de linfocitos (interleucina

2)

- Con actividad transportadora de Fe (transferrina)
- Reguladores de la vida media de proteínas circulantes
- Agentes de protección y lubricación (mucinas)
- Agentes favorecedores del funcionamiento del sistema nervioso (gangliósidos)
- Agentes que participan en procesos inmunitarios
- Agentes favorecedores de actividad antiinfecciosa.

Pero, al ser agentes receptores localizados en las membranas celulares, así como antígenos, pueden desempeñar actividad perjudicial. (Véase más adelante).

Como ejemplos de fármacos (o agentes relacionados con la función terapéutica), que son glicoconjugados, se hallan, entre otros, los siguientes:

- Heparina
- Antibióticos aminoglicosídicos:
 - Estreptomina
 - Neomicina
 - Gentamicina
 - Kanamicina
 - Tobramicina
- Agentes antigripales (inhibidores de la neuraminidasa vírica)
- Antiadhesinas (antiinflamatorios no esteroideos)
- Ciertas citocinas
- Sulfato de glucosamina
- Manosa.

3. PECULIARIDADES Y FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO N-ACETILNEURAMÍNICO Y DEL ÁCIDO N-GLICOLILNEURAMÍNICO

Así como las hexosas y hexosaminas, que forman la porción glicánica de glicoconjugados como las glicoproteínas y los esfingolípidos (cuya composición se indicó anteriormente), tienen una función esencialmente estructural —mientras que la fructosa es molécula no integrante de los glicoconjugados y se caracteriza por su papel eninentemente enegético— se caracterizan por su papel eminentemente energético, los ácidos siálicos actúan como componentes estructurales de los glicoconjugados, además de desempeñar también funciones biológicas muy especiales.

Cabe atribuir esas características de estos ácidos a la singularidad de su estructura, cuyo esqueleto (el ácido neuramínico) no es el las hexosas y hexosaminas (formado por seis átomos de carbono) sino que se halla formado por nueve carbonos. (Estos nueve átomos proceden de la unión de los seis procedentes de la N-acetilmanosamina-6-P con los tres del ácido pirúvico, activado como fosfoenolpiruvato, PEP, en su biosíntesis). Añádase a esta

singularidad la diversidad y número de grupos que se unen a dichos nueve carbonos: un carboxilo, un cetónico, un desoxiosa, un amino y cinco hidroxilos. Tal singularidad podría explicar la tardanza en el establecimiento definitivo

de la estructura química, logrado principalmente por E. Klenk y su discípulo H. Faillard, en Colonia (Alemania), en 1954, para el derivado acetilado de dicho ácido neuráminico que es el *N*-acetilneuramínico (Figura 1):

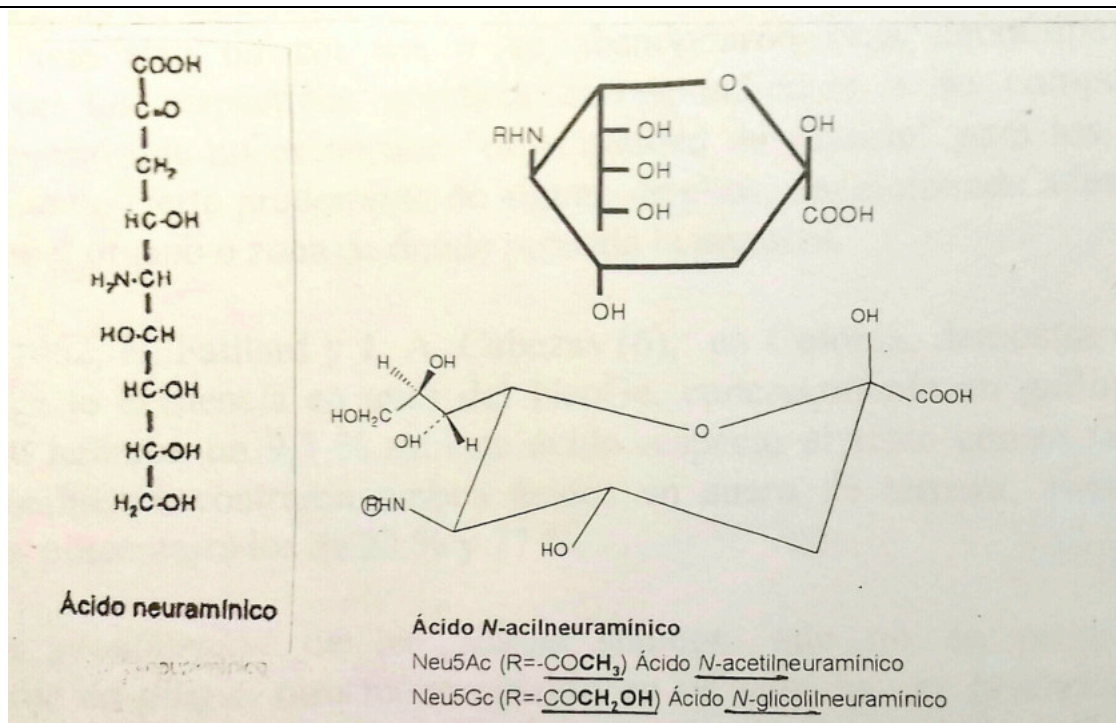


Figura 1. Estructura (acíclica) del ácido neuramínico y cíclica de dos ácidos acilneuramínicos: el *N*-acetil- y el *N*-glicolilneuramínico.

Entre los años 1954 y 1958 se identificaron en materiales procedentes de especies distintas de la humana ácidos siálicos que diferían en algunos casos del recién identificado *N*-acetilneuramínico; entre ellos uno que, en lugar de tener un resto de acetilo (COCH₃), llevaba un resto de glicolilo (COCH₂OH). Al primero se le llamó abreviadamente en un principio NANA (de “*N*-Acetyl-Neuraminic Acid”). Más tarde se ha eliminado esta abreviatura, reemplazándola oficialmente por las de “NeuAc” o “Neu5Ac”. Al glicolilneuramínico se le asignó la de NGNA; que se modificó después por las de “NeuGc” o “Neu5Gc”.

En los seres humanos, el NeuAc es el ácido siálico predominante, encontrándose también en menor proporción ácido diacetilneuramínico (DANA). Asimismo se halla, muy escasa y temporalmente, solo por aporte foráneo, el NeuGc; mientras que en los primates y otras especies como la porcina es este el más abundante. Dicho NeuGc procede de la reacción catalizada por una hidroxilasa (EC 1.14.13.45), con la colaboración de oxígeno y del citocromo b5. De esta enzima se carece en la especie humana. La aparentemente pequeña diferencia en la composición entre NeuAc y NeuGc –un átomo más de oxígeno en la del segundo– tiene sin embargo una gran importancia, según se comentará seguidamente.

El ácido siálico aislado por F. Zilliken *et al.*, en 1958, de leche humana, inicialmente denominado “ginamínico”

(1), se comprobó que es el NeuAc. Otros investigadores, F. Blix *et al.*, en 1956, de materiales de ganado ovino y porcino obtuvieron los ácidos a los que se llamó, respectivamente, “O-siálico” y “P-siálico” (1), pensando que eran peculiares de dichas especies. Pronto se comprobó que esto no era así, y se abandonaron esas denominaciones, empleándose los respectivos nombres correspondientes a su composición química, puesto que no existe una “especificidad de especie” para los ácidos siálicos, sino un cierto predominio de alguno de ellos, condicionado además tal predominio al órgano o zona de donde proceda la muestra.

En 1962, H. Faillard y J. A. Cabezas (6), en Colonia, demostraron por primera vez la existencia en aves del NeuGc, concretamente en gallinas, en cuyo suero hallaron un 9,5 % de este ácido respecto al resto constituido por NeuAc; también encontraron ambos ácidos en suero de ternera, siendo los respectivos porcentajes los de 23 % y 77 %.

Una *peculiaridad* de los ácidos siálicos, que no se presenta ni remotamente en ningún otro monosacárido en tal cuantía, es la elevadísima diversidad de análogos estructurales, cuya estructura definitiva de los mismos se ha ido estableciendo en los últimos años. Así, R. Schauer, que había señalado en 2011 la existencia de ¡55!, en 2018 considera (7) que son ¡80!

Tal peculiaridad debe atribuirse principalmente a la

posibilidad de enlace con el esqueleto del ácido neuramínico de grupos variados, y en numerosas posiciones, como son sus carbonos 4, 7, 8 o 9 para los grupos acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO}$), que incluso pueden ser también los diacetilo –exactamente: 7,8-di-*O*-acetilo, 7,9-di-*O*-acetilo, 8,9-di-*O*-acetilo–, y hasta un 7,8,9-tri-*O*-acetilo. Otros grupos susceptibles de tales uniones son: el hidroxilo (HO-), el fosfato ($\text{-PO}_3\text{H}_2$), el sulfato ($\text{-SO}_3\text{H}$), el metilo ($\text{CH}_3\text{-}$), el lactilo [$\text{CH}_3\text{-C(OH)-CO}$], etc., si bien sus sitios de enlace quedan limitados a sólo un carbono determinado.

Otra *peculiaridad* es la de no haberse encontrado ácidos siálicos como constituyentes del reino vegetal, como demostró por primera vez J.A. Cabezas (6) en 1964; aunque sí se han hallado por numerosos investigadores en algunos invertebrados, y en algunos tipos de bacterias y virus.

En 1962 este autor (6) detectó, identificó y cuantificó por primera vez al ácido siálico existente en las lágrimas humanas, que resultó ser, únicamente, el *N*-acetilneuramínico. También en orina de adultos humanos encontró otro ácido siálico: el *N*-acetil-4-*O*-acetilneuramínico (6). Asimismo, se ha investigado por J. A. Cabezas *et al.*, entre 1960 y 2004, la existencia, naturaleza y concentración de NeuAc, NeuGc y *N*, *O*, diacetilneuramínico en muestras obtenidas de las siguientes procedencias (6): humana (además de lágrimas y orina, calostro, leche y bilis); bovina (calostro y leche, así como leches maternizadas elaboradas con leche de vaca en España y Francia); equina (cerebro, cerebelo y bulbo); ovina y porcina (estroma de eritrocitos, plaquetas y bilis vesicular); caprina (suero, calostro, leche, hígado, estroma de eritrocitos y cerebro de adultos y jóvenes); rata (suero, hígado y bilis vesicular); gallina (suero). Excepto en los materiales humanos (con sólo NeuAc), en todos los demás se hallaron NeuAc y NeuGc, en proporciones variables, y en alguno también un *N*,*O*,diacetilneuramínico. Y en huevas de caballa (pez teleosteo) y del ciclóstomo lamprea, se ha encontrado triple porcentaje de NeuAc respecto a *N*,*O*,diacetilneuramínico, pero no NeuGc (6).

Esta ausencia de NeuGc sería otra *peculiaridad*, coincidente con la detectada (en los animales jóvenes) o su escaso porcentaje (inferior al 3 % en los adultos) en el cerebro de cabras, asnos, caballos y mulos (6); presentándose así un paralelismo con lo que ocurre en la especie humana.

Actualmente se conocen con cierto detalle algunas de las importantísimas **funciones biológicas** desarrolladas mediante la participación de los ácidos NeuAc y NeuGc. Sin intentar establecer generalizaciones, quizá sí se pueda anticipar que tales funciones son mayoritariamente de tipo fisiológico, pero que algunas pueden derivar en trastornos patológicos, dependiendo de qué ácido o de su concentración, según se indicará seguidamente.

Tales funciones son debidas principalmente a:

-*Su carga negativa*, que influye poderosamente al hallarse estos ácidos en posición periférica de las moléculas de glicoproteínas y gangliósidos.

-Ser *antígenos* muy específicos.

-Ser *sitios de reconocimiento* celular; o factores de *anti-reconocimiento*, por enmascaramiento (alargando la vida media de glicoproteínas).

-Ser *protectores frente a ataques enzimáticos*, modulando funciones de su entorno celular.

Cada uno de estos dos ácidos participa en *procesos biológicos*:

-*Fisiológicos*: El NeuAc de la zona pelúcida del óvulo facilitando la unión y la penetración en él del espermatozoide.

-*Inmunitarios*: El NeuGc ocasiona la “enfermedad del suero”, frecuente en épocas anteriores a la de los antibióticos, que solían sufrir las personas a las que se aplicaba una segunda inyección de suero antitetánico procedente de caballos para combatir el tétanos y otras enfermedades. Actualmente se sabe que el agente responsable de esa dolorosísima respuesta anafiláctica es un antígeno heterófilo de naturaleza glicoesfingolípida (conteniendo NeuGc) existente en los équidos y otros mamíferos, pero no en los humanos, que actúa produciendo anticuerpos en éstos después de la primera inyección de ese suero.

Asimismo, el riesgo de rechazo a los xenotransplantes o heterotransplantes puede ser ocasionado por el NeuGc. Se intenta evitarlo enmascarándolo mediante la incorporación de fucosa en las moléculas de los glicocjugados.

-*Infecciosos*: Ambos ácidos se comportan en relación con la malaria de forma muy diferente. Con la gripe, tiene el virus de ésta mayor facilidad para fijarse en glicoconjugados conteniendo NeuGc respecto a los de NeuAc. También ambos tienen relación con otras enfermedades.

-*Dietéticos*: El NeuAc del calostro y leche de mujer actúa favorablemente como agente antiinfeccioso, mientras que el NeuGc se considera como potencialmente tóxico para el cerebro. El aporte de éste (procedente de carnes rojas u otros alimentos) se elimina normalmente por los seres humanos.

-*Cancerígenos y otros*: El NeuGc es un “antígeno onco-fetal” que se expresa en tejidos fetales y desaparece en la vida adulta, pero que puede re-expresarse durante la transformación maligna, coincidente con una hipersialilación en la superficie celular e incremento de NeuGc que favorece la inflamación.

Con el NeuGc se hallan relacionadas también otras enfermedades como la *sialuria*, la *esquizofrenia*, la *diabetes tipo II* y la de *Alzheimer*.

-*Terapéuticos*: Últimamente casi la mitad de las proteínas de uso terapéutico son glicosiladas (véase en “Ejemplos de glicoconjugados... con aplicaciones terapéuticas”). La hipersialilación de la molécula de sialoglicoproteínas como la eritropoyetina, la hormona luteinizante, etc., aumenta su vida media.

4. RECIENTES ENFOQUES TERAPÉUTICOS RELACIONADOS CON GLICOCONJUGADOS

Como era previsible, los más destacados enfoques relacionados con la **inmunoterapia contra el cáncer** (tema por el que se ha concedido en 2018 el Premio Nobel a James P. Allison y a Tasuku Honjo), así como otros enfoques terapéuticos como los relativos al **sistema CRISPR** –acrónimo de “Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats” (= “repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas”)--, que permite modificar el ADN de cualquier organismo con relativa facilidad y economía, eliminando fragmentos de ADN o situándolos en otros cromosomas, con lo que se pueden anular defectos genéticos y puede lograrse que un gen determine la producción de las proteínas adecuadas para el funcionamiento normal de un organismo), investigaciones en las que ha sido pionero el alicantino Francisco Martínez Mojica, han sido tomados en consideración por numerosos investigadores que trabajan en el área de la Glicoterapéutica, con resultados muy prometedores.

En efecto, ya en el “**2013 International Symposium on Chemical Glycobiology**”, celebrado en China en 2013, se presentó una comunicación (por Y. Gao *et al.*) sobre el uso de **una asociación de un glicopéptido y un lipopéptido como vacuna contra el cáncer**, buscando la respuesta inmune.

También en ese simposio, otra comunicación (de J. Francis *et al.*) es relativa a **la detección de cáncer de ovario mediante anticuerpos** que se corresponden con glicosfingolípidos.

Asimismo, otro trabajo allí expuesto confirma que la glicosilación de las proteínas regula procesos patológicos como el cáncer. Concretamente, **los niveles de N-acetilglucosamina se hallan elevados en múltiples tipos de tumores**; causando la disminución de tales niveles la inhibición del aumento del tumor (Y. Wen).

Por otro lado, la cada vez más intensa interrelación entre **GLICOCONJUGADOS Y GENÉTICA** se ha mostrado en un amplio artículo (de J. Lauc *et al.*) publicado por la revista *Frontiers in Genetics* el 23-V-2014, cuyo título y epígrafes de capítulos expresan claramente sus interesantes contenidos. Estos son:

- *Glycans – the third revolution in evolution.*
- *Glycans are One of Four Major Groups of Macromolecules.*
- *Glycans Perform Numerous Functions in Complex Organisms.*
- *Glycans Provide Higher Eukaryotes with Unique Advantages.*
- *Glycans Enable Dynamic Epigenetic Adaptation.*

Además, la importancia de la investigación sobre los ácidos siálicos dentro del campo de los glicoconjugados se ha ido incrementando a tal ritmo, desde sus relativamente recientes comienzos en la década de 1950, que ha

determinado la celebración de simposios dedicados exclusivamente a variadas cuestiones sobre dichos ácidos, con una periodicidad de 2 o 3 años, en muy diferentes países de todo el mundo. El último de ellos ha sido el “**Canadian Glycomics Symposium**”, que ha tenido lugar en Banff, Alberta, Canadá, entre el 10 y el 14 de mayo de 2018, con el nombre de “**Sialoglyco 2018**”.

En el volumen de RESÚMENES de dicho simposio, por la novedad de su tema, cabe destacar algunos como los relativos a **aspectos genéticos**. Entre ellos el de A. Everest-Dass *et al.*, que usan **el sistema CRISPR-Cas9** para suprimir ciertos genes que codifican transferasas implicadas en el aumento de la sialilación que ocasiona metástasis en cáncer de ovario.

También en la comunicación presentada por S. Wisnovsky *et al.* se utiliza para el cribado genético **un sistema CRISPR** que identifica genes cuya ablación reduce la unión (“*binding*”) de las “**Siglecs**” (= “Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins”), lectinas que se enlazan con los ácidos siálicos de la superficie celular.

Análogamente, el título de otra comunicación (la de E. Rodrigues *et al.*) es el siguiente: “A New Generation of Soluble **Siglecs** to Explore the Role of Glycans in Controlling Immune Cell Function”.

Igualmente relacionada con las **Siglecs** (en este caso con inhibidores de ellas) es la comunicación de C. M. Nycholat *et al.*

Y, asimismo, lo es la relativa a la vectorización de la **Siglect CD22** (descrita por J. Ereño Orbea *et al.*).

Otro tipo de lectinas, las **galectinas**, se hallan predominantemente en el citosol. Son “capaces de detectar alteraciones de la sialilación de la superficie celular y modular la respuesta celular” (según M.-H. Hong *et al.*).

Por otro lado, se ha ampliado el conocimiento de las funciones de los **gangliósidos**, como se deduce del trabajo de R. K. Yu, titulado: “Glycobiology of neural stem cells: Roles of gangliosides in cell fate determination”.

Y la regulación de la biosíntesis de **gangliósidos** y su expresión en cáncer de mama es el objeto de la comunicación de J. H. Dewald *et al.*

Que los ácidos siálicos se hallan muy relacionados con la **patología de enfermedades infecciosas** es un aspecto de los mismos bien conocido desde tiempo atrás, confirmado en la comunicación de S. Srivastava *et al.*

En relación con **la gripe y los inhibidores de sus virus** destaca el trabajo de C.W. Cairo, así como el de C. Colombo *et al.*, titulado: “Desing and synthesis of candidate inhibitors of influenza A neuraminidase based on constrained bicyclic molecules”.

También la comunicación de T. Guo *et al.* tiene una orientación similar, referida en este caso a compuestos análogos al ácido 2,3-dideshidro-N-acetilneuramínico (DANA) como potentes **inhibidores** de esta enzima.

Asimismo, un enfoque novedoso sobre este tema es el expuesto por M. A. Gray *et al.* cuyo título es: “Generating antibody-sialidase conjugates to modulate cell surface

sialylation”, en que se estudia la **faceta inmune**.

Muy peculiar y diferente del papel tradicionalmente asignado al **ácido N-glicolilneuramínico (NGNA)** es el que se le da en la comunicación de T. Takashashi *et al.* con el largo y expresivo título siguiente: “N-glycolylneuraminic acid on human epithelial cells prevents entry of influenza A viruses that possess N-glycolylneuraminic acid binding ability”.

Para el **ácido polisiálico**, Thiesler *et al.* indican conflictivos resultados (como agente beneficioso o perjudicial) en tumores cerebrales.

El desarrollo de nuevos inhibidores de la **polisialiltransferasa** (que cataliza la biosíntesis de dicho **ácido polisiálico**) se orienta a su potencial uso terapéutico, según la investigación de X. Guo *et al.*

K. C. Willians *et al.* consideran al **ácido polisiálico** como marcador del cáncer de próstata preferible al PSA (“prostatic-specific antigen”).

Además de todo lo anterior, acerca de “**Sialic Acids in Tumors**”, “**The Role of Sialic Acids in Immunology**”, “**Siglecs**” and “**Hereditary Sialic Acids Diseases**”, así como sobre otros temas relacionados, dos prestigiosos investigadores, los Profesores Roland Schauer (alemán) y Johannis P. Kamerling (holandés), han escrito conjuntamente el amplio capítulo (de 213 páginas conteniendo 1171 referencias) titulado “**Exploration of the Sialic Acid World**”, para el volumen 75 de “**Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**”, año 2018, “Elsevier Inc.” Su consulta es muy interesante.

5. REFERENCIAS

1. Cabezas JA. Acides sialiques: Leur signification biochimique. Le Pharmacien Biologiste, II, Numero Special, Biarritz, XI-XIX (Conférence de l'APDILA) 1961.
2. Cabezas JA. Glicobiología: Antecedentes y evolución de su contenido. Discurso de apertura del curso 1993-94. Universidad de Salamanca 1993; pp. 1-102.
(Existe versión en inglés: Glycobiology: Background and Development. University of Salamanca. Legal Deposit: S. 692-1993. 1-81).
3. Cabezas JA. Glicoconjugados: Algunos aspectos bioquímicos y farmacéuticos. An R Acad Farm 1995; 61: 177-188.
4. Cabezas JA. Glicoconjugados: Su participación en funciones de los seres vivos. Mundo Científico 1995; 159: 634-659.
5. Cabezas JA. Glicociencia: Glicobiología, Glicopatología, Glicoterapéutica, Glico(bio)tecnología. Madrid: Instituto de España 2000; pp. 1-54.
6. Cabezas JA. El ácido siálico N-glicolilneuramínico: Su relación con la biodiversidad y con procesos inmunitarios e infecciosos. An R Acad Nac Farm 2011; 77: 72-86.
7. Schauer R., Kamerling JP. Exploration of the Sialic Acid World. Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry. Elsevier Inc. 2018; Vol. 75, pp. 1-213.



SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2019

ORDEN DEL DÍA

1. Salutación del Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez.
2. Protocolo de Toma de Posesión del Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente Electo.
3. Memoria de Secretaría, comprensiva de la labor Académica en el año 2018 por el Excmo. Señor Don Jesús J. Pintor Just.
4. Lectura del discurso reglamentario por el Excmo. Señor Don Albino García Sacristán, Académico de Número, titulado «*Respuestas conductuales en los seres vivos: neurofisiología de la risa*».
5. Entrega de Placas de agradecimiento.
6. Entrega de Premios del Concurso Científico 2018.
7. Clausura del Acto

CRÓNICA DE LA SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO DE LA RANF, 17 DE ENERO DE 2019



El 17 de enero de 2019, la Real Academia Nacional de Farmacia celebró la inauguración de su Curso Académico en un acto que revistió de gran solemnidad.

El acto comenzó presidido por el Presidente de la Corporación Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, acompañado la Excma. Sra. Dña. Ángeles Heras Caballero, Secretaria de Estado del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; del Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García; del Vicesecretario, Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz; del Ilmo. Sr. D. Jesús Aguilar Santamaría, Presidente del Consejo General del Colegios Oficiales de Farmacéuticos y del Secretario General de la corporación, Excmo. Sr. D. Jesús J. Pintor Just.

De acuerdo con el Orden del Día, el Presidente de la RANF abrió la Solemne Sesión pronunciando un discurso que resumía su labor al frente de la Institución durante los 6 años que ha estado al frente de la misma, tras lo cual se procedió a la Toma de Posesión como nuevo presidente del Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, quien disertaría sobre las líneas de actuación de su presidencia, agradeciendo la labor de su predecesor y la confianza depositada en él por la Junta General de la RANF.

El Académico Secretario leyó la Memoria de Actividades Académicas correspondientes al año 2018, acompañada con una dinámica presentación, en la que destacó el alto nivel científico alcanzado en las sesiones científicas de la Academia, durante el curso pasado; así como de las publicaciones. Destacó los convenios firmados además del ingreso de nuevos académicos de número y correspondientes, así como los logros de nuestros compañeros Académicos de Número.

A continuación, el Excmo. Señor Don Albino García Sacristán leyó el preceptivo discurso inaugural del Curso sobre «*Respuestas conductuales en los seres vivos: neurofisiología de la risa*».

Posteriormente, se entregó una placa de agradecimiento por su labor para con la Real Academia al Ilmo. Sr. D. Honorio Carlos Bando Casado.

Seguidamente se entregaron los Premios de Investigación, respectivamente, Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia, Premio Otímes-Farmapraxis, Premio Alcalíber-Iberoamérica, Premio Cinfa, Premio Juan Abelló, y Premio Antonio Doadrio López, a los jóvenes investigadores que los jurados eligieron merecedores. El acto contó con una masiva asistencia y la presencia, entre otras personalidades de Don Miquel Yllà-Catalá, ex presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña; Don Isaac Arias Santos, de la Academia de Galicia; Don Carlos González Canga-Argüelles, Presidente de la Academia de Farmacia de Castilla y León y de Don Santiago Andrés Magallón Vicepresidente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón. Clausuró el acto el Presidente de esta Real Corporación, declarando inaugurado el Curso Académico 2019 en nombre de S. M. el Rey.

DISCURSO DE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO 2019 DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. PRESIDENTE SALIENTE



Mariano Esteban Rodríguez

Excmo. Sra. Dña. Ángeles Heras Caballero, Secretaria de Estado del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Excmos. Presidentes y representantes de la RR.AA del Instituto de España, representantes de las Academias de Farmacia de Comunidades Autónomas, Excmos. Sras. y Sres. Académicos, Sras. y Sres.

Es para mi un momento de satisfacción como Presidente de esta corporación desde el 14 de enero del año 2013 durante los últimos seis años, así como Presidente que fui entre 2017/2018 del Instituto de España, el poder dirigirme a todos ustedes y decirles en esta despedida que ha sido un gran honor servir a esta docta Real Academia Nacional de Farmacia. Las razones son múltiples, pero en primer lugar quiero poner en valor el capital humano de todos los académicos que forman esta gran familia, así como de todo el personal interno de la casa, por confiar en mi y darme su apoyo y colaboración. Mención especial para los que hoy no pueden estar con nosotros porque han fallecido, pero que dieron lo mejor a esta academia.

Cuando uno echa la vista atrás y quiere ir rememorando lo que ha ocurrido en estos 6 años, me es difícil poner todo en valor numérico pues la verdad es que se han hecho muchas actividades, todas ellas dirigidas a proyectar las ciencias farmacéuticas y del medicamento como paradigma de la misión de la Academia a la sociedad. Quisiera destacar algunas de ellas, como han sido los nombramientos de Académicos de número (7), Correspondientes nacionales (25) y extranjeros (22), así como los Académicos de Honor (5), las sesiones científicas celebradas (299), la creación de las Cátedras Juan Abelló de Tratamiento del dolor y de Pedro Guillén sobre Medicina regenerativa, los convenios marco de colaboración por la ciencia y la investigación del medicamento: con las Universidades Francisco de Vitoria y San Pablo CEU, con la fundación Ramón Areces, Cofares, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, Fundación Tejerina, Fundación ASISA, Fundación OTIMES, el Grupo SANED, con la farmacéutica MSD, con la Fundación Dental Española y otros en proceso. Es de reseñar la sesión memorable de inauguración el 8 de octubre del curso de las RR.AA del Instituto de España por el Rey Felipe VI con la lectura de bienvenida por mi persona, presentación de las actividades de las Academias por el Secretario Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just y el discurso científico de la Excmo. Sra. Dña. María Vallet Regi sobre nanotecnología. También quisiera destacar el importante papel de la academia como catalizador de la interacción entre las academias de ciencias de la salud (medicina y farmacia) junto con la comisión mixta de sanidad del congreso de los diputados y del senado en pro de un mayor entendimiento y ayuda hacia temas de interés sanitario nacional. Como exponente de una mayor interrelación entre las Reales Academias, la RANF ha potenciado encuentros anuales entre las 4 Reales academias de ciencias experimentales (Farmacia, Medicina, Ciencias e Ingeniería), así como, ya siendo Presidente del Instituto de España, me

correspondió la organización de encuentros entre las 10 reales academias que componen el Instituto de España, y con las 62 academias nacionales asociadas al mismo.

Desde el punto de vista de proyección de la academia hacia el exterior, haciendo llegar a la sociedad la importancia de los avances científicos y tecnológicos en todos los aspectos de la vida diaria, hemos potenciado la divulgación de actividades a través de la página Web, internet, TV-RANF, redes sociales, video corporativo, cursos, conferencias, mesas redondas, publicaciones científicas, además de la publicación de artículos de divulgación por nuestros académicos e informes sobre las materias que nos son propias. También especial atención hemos tenido hacia las academias de Farmacia de los países iberoamericanos y europeos. En su disertación el Secretario General hará una exposición de lo que hemos realizado a lo largo del año 2018.

Como la RANF son los académicos que la integran, he de destacar los numerosos premios y distinciones que han logrado a lo largo de este período, así como el master de oro institucional del Real Fórum de alta Dirección a la Academia. También destacar la excelente colaboración con ASEDEF (Asociación Española de derecho Farmacéutico) y las reuniones sobre el pacto de Estado por la Sanidad, objetivo muy loable y necesario para nuestro país. Junto con los manifiestos del Instituto de España sobre un pacto de Estado por la Enseñanza y otro por la Ciencia, así como la reclamación de un ministerio propio de Ciencia, nuestra Academia ha estado apoyando iniciativas en pro de un mayor fomento en inversión por la enseñanza, ciencia y conocimiento, claves para el progreso y desarrollo económico de España. Es de agradecer la ayuda económica del Ministerio de Educación, aunque los fuertes recortes de financiación de las RR.AA desde el inicio de la crisis económica dificultan la labor a desarrollar como instituciones académicas comprometidas con la difusión del conocimiento. Aprovecho la presencia de la Secretaria de Estado apelando a que se reviertan estos recortes.

La labor que he venido realizando como Presidente durante todos estos años ha sido un proceso en equipo, por lo que quiero resaltar el papel fundamental desempeñado por los dos Vicepresidentes que me han acompañado, los Excmos. Sres. D. Juan Ramón Lacadena Calero y Benito del Castillo García, así como por los dos magníficos Secretarios Generales, los Excmos. Sres. D. Bartolomé Ribas Ozonas y Jesús Pintor Just. También quiero destacar el papel de la Junta de Gobierno y Junta General que me han apoyado a tomar las mejores decisiones para la Academia y al Patronato de la Fundación José Casares Gil por su activa colaboración en la organización de eventos científicos y académicos.

Como es tradición, a la terminación del mandato presidencial corresponde la elección por los académicos de un nuevo Presidente, que ha recaído en la figura del Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Catedrático del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, que viene desarrollando una intensa actividad científica con el excelente grupo de investigación en biomateriales inteligentes de dicha Universidad. Le deseo todo lo mejor en esta nueva andadura, aunque conoce muy bien los entresijos de la Academia por haber ocupado con anterioridad multitud de cargos académicos.

Llegado a este punto, solo me queda despedirme de todos ustedes con mi agradecimiento enorme por haber hecho posible que ser Presidente haya sido de los cargos mas agradables que he venido ejerciendo en mi actividad profesional como científico y académico. Y finalmente mi mas cordial agradecimiento a mi mujer e hijos por su continuo soporte en todos estos años. Gracias a todos y hasta siempre.

DISCURSO DEL PRESIDENTE ENTRANTE DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA



Antonio Luis Doadrio Villarejo

Sra. Secretaria de Estado de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España, Ángeles Heras.

Sra. Presidenta de la comisión de sanidad, consumo y bienestar del Senado del Reino de España, M^a del Carmen Aragón.

Excmas. Sras. Académicas, Excmos. Sres. Académicos, Ilustrísimas personalidades, Sras. y Sres.:

Hoy comparezco (he comparecido) ante Uds. para tomar posesión como cuarto presidente de esta Corporación o quinto si contamos la presidencia de Toribio Zúñiga durante la Guerra Civil y undécimo si nos referimos también a los que fueron directores.

He de empezar dando las gracias a mis compañeros del Pleno de esta Real Academia que, en su generosidad, me eligieron el pasado 20 de diciembre, depositando en mí una confianza a la que espero corresponder con responsabilidad, visión de futuro, entrega y humildad.

Creo que he tenido los mejores maestros para comenzar esta nueva etapa. Entre ellos, están María Vallet y mi propio padre, ambos académicos de número de esta Institución, su secretario perpetuo D. Manuel Ortega y los presidentes que me precedieron: Juan Manuel Reol Tejada, M^a Teresa Miras Portugal y Mariano Esteban.

La Real Academia Nacional de Farmacia es una Corporación de derecho público, cuyo origen se remonta a 1737, pero que no toma forma como tal Academia hasta que, por una Orden del 5 de enero de 1932, firmada por Domingo Barnés, miembro del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, dirigido por Fernando de los Ríos, en el segundo gobierno de Manuel Azaña, pasó a llamarse Academia Española de Farmacia. Por Orden del 27 de julio de 1939, toma el nombre de Real Academia de Farmacia y en el 2003 el de Real Academia Nacional de Farmacia.

Dicho esto, miremos hacia el futuro. Parafraseando a Woody Allen: “Nos interesa más el futuro porque es donde vamos a pasar el resto de nuestra vida”.

Las Reales Academias del Instituto de España, como la nuestra, no pueden permanecer ajenas a lo que ocurre en su entorno social. Al contrario, deben ser sensibles a las grandes cuestiones que se viven en cada periodo generacional.

Las Reales Academias deben interaccionar con la sociedad civil y el poder, lo que no siempre resulta sencillo. Con respecto al poder, se deben transmitir opiniones o sugerir iniciativas. Pero nos hemos encontrado históricamente con una administración reacia a preguntar y valorar aquellas. Afortunadamente, parece que esto va a cambiar con el nuevo ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, Pedro Duque y con su Secretaria de Estado Ángeles Heras, que han contraído con el Instituto de España el compromiso de visitar y dar la importancia que las Reales Academias se merecen y que ya ha empezado con la visita de la Secretaria de Estado al Instituto de España y a la RAE. Nuestro reconocimiento a ese empeño.

Los políticos suelen prometer construir puentes y no los hacen. Sin embargo, en nuestro caso sí que existe uno especialmente realizado para nuestra Academia y también para la de Medicina, por la comisión de sanidad, consumo y bienestar del Senado de España, presidida por la popular M^a del Carmen Aragón. Fruto de ello, son las reuniones periódicas que tenemos con esa comisión. Vaya nuestra gratitud (Sra.) para esa (su) sensible política.

Por nuestra parte, debemos tener también presente como objetivo fundamental anticipar nuevos escenarios dando soluciones a cada uno de ellos y abrimos hacia una colaboración internacional, especialmente con nuestras Academias amigas de dentro de España y de Iberoamérica. Esta Real Academia Nacional de Farmacia, tiene la obligación de liderar esa cooperación, dentro de su ámbito.

La misión específica de nuestra Academia es la del fomento, debate y difusión del conocimiento de las Ciencias Farmacéuticas. Debido a la importancia que tiene el medicamento dentro de la sociedad civil, no hay duda de la singular importancia del servicio social que debemos prestar.

Esta Real Academia se dedica, en libertad e independencia, a promover foros, mesas redondas, tertulias o conferencias con debate, que iluminen a los pacientes, gobiernos y a la sociedad civil en general, en la salvaguarda de la salud individual y colectiva.

La libertad e independencia de las Academias está garantizada por su sistema de elección por votación secreta entre los académicos de número y porque sus miembros son profesionales que no están sujetos a una nómina privada o pública en cuanto a miembros de esas Instituciones. Por ello, nuestros debates no están condicionados por otro ámbito que no sea la búsqueda de la verdad dentro de una profunda reflexión.

Las Academias son un foro de discusión académica, impregnadas por la excelencia de sus académicos, que garantizan un tratamiento eficaz, libre e independiente, para dar una solución actual a cualquier cuestión social, dentro de su espacio.

La presencia social de una Real Academia es una consecuencia del trabajo de sus académicos y de su actividad. Aquí nuestro puente con la sociedad es la comunicación de esa actividad.

Hemos hecho un importante esfuerzo para garantizar que aquella sea fluida, a través de nuestra web, la retransmisión en directo y en diferido de nuestras sesiones y la presencia en las redes sociales. Sin embargo, nuestra asignatura pendiente es una presencia mayor en los medios de comunicación que casi solo atienden a las noticias de la RAE o a polemizar con alguno de los trabajos de la RAH, pero relegan al olvido a las demás Reales Academias del Instituto de España e incluso al propio Instituto. La necesidad de tener un gabinete de prensa apoyado por la administración, se hace cada vez más urgente.

No somos huellas fósiles de un pasado ilustrado. Las Reales Academias estamos más vivas que nunca caminando dentro de la vida cultural y científica de la sociedad.

La Real Academia Nacional de Farmacia está con los valores constitucionales que garantizan el derecho a la protección de la salud consagrados en el Título I de nuestra Carta Magna, dentro de cuyo marco cataliza el estudio de las ciencias farmacéuticas para el cuidado de la Salud con el fin de mejorar el estado de bienestar.

Y, para terminar, permítanme que recite una oración de nuestro farmacéutico poeta León Felipe.

No conozco este camino...

Y ya no alumbra mi estrella y se ha apagado mi amor

Así... vacío y a oscuras... ¿A dónde voy?

Sin una luz en el cielo

y roto mi corazón...

¡cómo saber si es el tuyo! este camino, Señor...

A pesar de los desalientos un faro le orienta en la buena ruta: Dejádme...

ya vendrá un viento fuerte que me lleve a mi sitio...

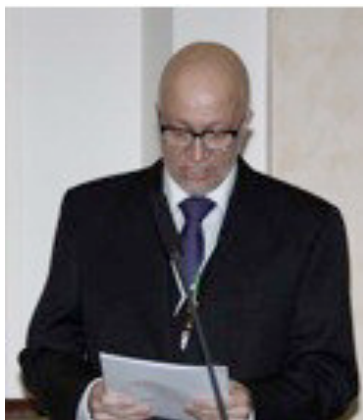
Buenas noches y buena suerte.

He dicho.

MEMORIA DE SECRETARÍA CURSO 2018

Excmo. Sr. D. Jesús J. Pintor Just

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia



Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excelentísima Señora Secretaria de estado de Ciencia, Innovación y Universidades, Excelentísimas Señoras y Señores Académicos, queridos amigos: Como es preceptivo en las aperturas de curso de las RRAA asociadas al Instituto de España, voy a proceder a la exposición de la memoria correspondiente al pasado año 2018.

Me gustaría comentar antes de comenzar que por cuestiones de tiempo he tratado de extraer los principales hitos realizados durante pasado año. No obstante, una memoria detallada de todas las actividades aparecerá publicada en breve en los anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.

El pasado año ha sido especial por cuánto hemos tenido dos aperturas en nuestra institución. Por una parte la apertura regular celebrar 18 de enero y en segundo lugar la apertura del curso académico de todas las

Reales Academias pertenecientes al instituto de España celebrado el 8 de octubre del año pasado.

APERTURA CURSO 2018

Las actividades se iniciaron con la celebración de la Solemne Sesión Inaugural del Curso Académico 2018 el día 18 de enero. Al Acto acudieron numerosas personalidades del mundo Académico y farmacéutico. En la mesa presidencial acompañando al Presidente de la RANF, estuvo el Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, D. José Elguero Bertolini.

Tras la lectura de la memoria de Secretaria 2017, por el Dr. Ribas Ozonas tuvo lugar la Toma de Posesión de D. Jesús J. Pintor Just como nuevo Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia.

La Sesión Inaugural terminó tras el Discurso reglamentario a cargo del Dr. Doadrio Villarejo, con la entrega de placas conmemorativas, diplomas a los Socios Colaboradores Farmacéuticos y los Premio del Concurso Científico 2017.

SESIÓN REAL

El 8 de octubre de 2018, la Real Academia Nacional de Farmacia albergó el Solemne Acto de Apertura del Curso Académico de las Reales Academia del Instituto de España, presidido por Su Majestad el Rey Don Felipe VI.

En la Mesa Presidencial, además se contó con la presencia del Excmo. Sr. D. Pedro Duque, Ministro de Ciencia, Innovación y Universidades y de nuestro Presidente y del Instituto de España, el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban.

S. M el Rey dio inicio al acto, dando la palabra al Presidente de la RANF quien leyó su discurso de bienvenida. A continuación el Secretario General, Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just, leyó la memoria de actividades de las Reales Academias, dando posteriormente paso a la Académica de Número, Excmo. Sra. Dña. María Vallet Regí, quien pronunció el discurso reglamentario titulado: "Aplicaciones de la nanotecnología". Por último el Excmo. Sr. Ministro leyó un breve discurso tras el cual S. M. El Rey dio por inaugurado el Curso Académico de las RRAA del Instituto de España.

OBITUARIOS

La Real Academia ha tenido que lamentar este pasado año la pérdida de los compañeros Excmo. Sr. D. Jesús Larralde Berrio, Académico de Número de la RANF, Medalla nº 34, Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona, Académico de Número de la RANF, Medalla nº 4 y Excmo. Sr. D. Alberto Giráldez Dávila, Académico Supernumerario de la corporación. Así mismo sufrimos la pérdida de los Académicos Correspondientes Ilmo. Sr. D. Manuel López Pérez, Presidente de la Academia de Farmacia Reino de Aragón y la del Dr. Fernando Quevedo Ganoza, Académico Correspondiente de Perú.

ELECCIÓN DE CARGOS ACADÉMICOS

Durante el año 2018 en Junta General Extraordinaria resultó elegido el Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo como nuevo Presidente de la corporación, y la Excma. Sra. Dña. Rosa Basante Pol, renovando su cargo de Académica Bibliotecaria de la RANF.

ACADÉMICOS DE NÚMERO

Este año 2018 han sido publicadas en el BOE dos plazas de Académico de Número, la Medalla 49 correspondiente a Doctores en Farmacia y la Medalla 7 correspondiente a Doctores en Ciencias Afines a la Farmacia, siendo elegidos en Junta General Extraordinaria en 2018 los Excmos. Sres. D. Jorge Manzanares Robles, en la Medalla 49 y D. Antonio Rodríguez Artalejo, en la Medalla 7.

RESUMEN DE ACTIVIDADES

TOMAS DE POSESIÓN

Como Académico de Número tomó posesión el Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez Ramos, quien pronunció su discurso de ingreso titulado: "La síntesis orgánica en la era de los fármacos biológicos" y fue contestado en nombre de la corporación por la Académica de Número, Excma. Sra. Dña. Carmen Avendaño López.

Como Académicos Correspondientes Extranjeros tomaron posesión dentro de la "Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas los Prof. Dres.: Elfego Rolando López quien disertó sobre "Historia de la farmacia en Guatemala"; Alberto Ángel Gurni quien nos acercó el tema de "Las formas de las plantas"; León Rabino-vitch con "Fundação Oswaldo Cruz: Baluarte na saúde pública do Brasil"; Lauro Domingos Moretto y su discurso sobre "Histórico da farmacopeia no Brasil"; y José Aliaga Arauco: "La educación universitaria peruana en el escenario de la globalización".

SESIONES NECROLÓGICAS

Tuvieron lugar las Solemnes Sesiones en memoria de tres de nuestros Académicos de Número fallecidos:

El Excmo. Sr. D. Julio Rodríguez Villanueva, Presidente de Honor de la RANF, Académico de Número Medalla nº 24, en la que intervinieron los Excmos. Sres. D. Rafael Sentandreu Ramón: "Julio R. Villanueva, el investigador y académico"; D. José Miguel Ortiz Melón: "Julio R. Villanueva: inspirador de trayectorias científicas"; D. Federico Mayor Zaragoza: "Julio R. Villanueva, ciencia y conciencia"; D. Alberto Ramos Corman: "Julio R. Villanueva en la consolidación de la Microbiología en España"; D. César Nombela Cano: "Julio R. Villanueva: el impacto de una escuela científica y académica"; y el Profesor Gregorio Nicolás Rodrigo: "Julio R. Villanueva, maestro, rector y compañero de claustro".

El Excmo. Sr. D. Manuel Ortega Mata, Académico de Número en la Medalla nº 5, en la que intervinieron los Excmos. Sres. Dña. Rosa Basante Pol: D. Manuel Ortega Mata: "Una persona Singular"; D. Benito del Castillo García: D. Manuel Ortega Mata: "El sabio profesor, maestro y erudito farmacéutico"; D. Vicente Vilas Sánchez: D. Manuel Ortega Mata: "El maestro amigo"; D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca: Manuel Ortega Mata: "El Académico y el Científico en familia"; y la Prof. Dra. María del Carmen Martínez Para: Manuel Ortega Mata: "Promotor y alma" de la Facultad de Farmacia de Alcalá.

El Excmo. Sr. D. Jesús Larralde Berrio, Académico de Número en la Medalla nº 34, en la que intervinieron los Excmos. Sres. Dña. Yolanda Barcina Angulo: D. Jesús Larralde Berrio: "Maestro de Ciencia y Vida"; D. Benito del Castillo García: D. Jesús Larralde Berrio: "Decano, Académico y Amigo"; y los Ilmos. Sres. Dña. Iciar Astiasarán Anchía: D. Jesús Larralde Berrio: "Investigador"; y D. José Manuel Giménez Amaya: D. Jesús Larralde Berrio: "Hombre de Fe".

CONFERENCIAS

Las conferencias científicas de la RANF comenzaron con "Los circuitos de señalización en levadura se pueden reconfigurar: Actualidad de un organismo modelo para la biología y la patología celular", a cargo del Excmo. Sr. D. César Nombela Cano y del Prof. Dr. Humberto Martín Brieva.

"Fármacos multidiana como una nueva estrategia contra las enfermedades degenerativas", a cargo del Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez Ramos, Académico de Número Electo de la RANF.



“Receptores Heteroméricos: Una Aplicación al Tratamiento del Glaucoma” a cargo de la Dra. Hanan Awad Alkozi.

“Riesgo Cardiovascular en Obesidad y Síndrome Metabólico”, a cargo de la Ilma. Sra. Dña. Lina Badimón Maestro, Académica Correspondiente de la RANF, que supuso el cierre del V Curso avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico.

Nuestros compañeros Académicos de Número los Excmos. Sres. D. Juan Tamargo Menéndez y D. Federico Mayor Zaragoza nos ilustraron con dos conferencias sobre: “Nuevas perspectivas en la terapéutica cardiovascular” y “Desarrollo Sostenible, responsabilidad intergeneracional”, respectivamente.

“Receptores purinérgicos, dolor y dianas analgésicas”, a cargo del Ilmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo, Académico Correspondiente de la RANF.

Más conferencias que muestran el alto compromiso de nuestros Académicos de Número por informar y aportar los últimos avances en todos los campos que la Academia cultiva fueron las de “Nuevas aportaciones para la Historia social de la Farmacia”, por la Excm. Sra. Dña. Rosa Basante Pol.

“Desarrollo de vacunas frente a enfermedades emergentes”, Por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF.

“Biogeografía y bioclimatología de Cabo Verde y Marruecos”, por el Excmo. Sr. D. Salvador Rivas Martínez.

Continuamos el año con temas como “Farmacotecnia en la Farmacia Hospitalaria Española: Evolución Asistencial, Docente e Investigadora 1962–2012. Experiencia personal”, a cargo del Excmo. Sr. D. Isaac Arias, Académico Correspondiente de la RANF.

Enmarcadas dentro de la “Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas” asistimos a las conferencias de los Dres.: José Morais con “Desenvolvimento do sistema regulamentar de medicamentos na Europa: O papel dos cientistas académicos”; Lidiette Fonseca con “La Academia Nacional de farmacia de Costa Rica una realidad en Centroamérica”; María Eugenia Olivera: “Nanoestructuras inteligentes. Plataforma tecnológica basada en polielectrolitos portadores y derivados farmacéuticos”; Carlos T. Quirino: “Microscopia electrónica, espectroscopía Raman y difracción de rayos X; técnicas instrumentales acopladas para resolver problemas farmacéuticos”; Rosalva Rangel: “Inmunoquímica: El receptor para IL-2 como ejemplo”; Teresa Corona Valdés: “Interacciones físicoquímicas de lípidos y proteínas en membranas celulares”; y por último, Susana A. Macín Cabrera: “Biomarcadores en profilaxis y farmacoterapia en enfermedad periodontal”.



Tras la Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas tuvo lugar la conferencia sobre “El valor de la innovación y la importancia de su financiación”, a cargo del Dr. D. José María Zabala Martínez, Presidente de ZABALA Innovation Consulting.

“La célula como medicamento y su aplicación clínica”, a cargo del Excmo. Sr. D. Pedro Guillén, Académico de Honor de la RANF y Director de la Clínica CENTRO de Madrid.

"Fabricación de medicamentos en las Fuerzas Armadas Españolas", a cargo del Excmo. Sr. D. Juan José Sánchez Ramos, General de Brigada Farmacéutico.

"Farmacología guiada por imagen", a cargo del Excmo. Sr. D. Sebastián Cerdán García-Esteller.

Las conferencias del año 2018 culminaron con la titulada "Identificación de dianas terapéuticas. Hacia el descubrimiento de nuevos medicamentos contra la Leishmaniasis", a cargo del Prof. Paul Alain Nguewa, Académico Correspondiente en Camerún.

MESAS REDONDAS

"Difusión de la nutrición artificial en España: Sociedades médicas y revistas científicas" que consistió en un Homenaje al Dr. Jesús M. Culebras Fernández. Presentación y coordinación: Excmo. Sr. D. Francisco J. Sánchez Muniz. Se contó con las ponencias de los Dres.: Jesús M. Culebras Fernández, Director la Revista "The Journal of Negative & No Postives Results" y Director Emérito de la Revista "Nutrición Hospitalaria" quien abordó el tema de "La SENPE y la revista NUTRICION HOSPITALARIA: Orígenes y desarrollo"; Teresa Bermejo Vicedo, Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Directora de la Revista "Farmacia Hospitalaria" quien disertó sobre "La revista FARMACIA HOSPITALARIA afín a los intereses de la NUTRICION ARTIFICIAL"; José Manuel Moreno Villares, Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre, Director de la Revista "Nutrición Hospitalaria" habló sobre "El futuro de NUTRICION HOSPITALARIA" y concluyó el Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just, Académico de Número de la RANF y Director de la Revista "Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia", con el tema "La revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia y la NUTRICIÓN".



"I y II Mesa Redonda sobre el BALNEARIO DE ARCHENA (Murcia)", en la que intervinieron el Dr. Francisco Torella Mateu con el "Estudio microbiológico de las aguas del Balneario"; la Excmo. Sra. Dña. M^a del Carmen Francés Causapé, Dr. José López Guzmán, Dra. María López González y Dr. Gonzalo Matilla con la "Historia y Generalidades"; la Dra. María Roser Botey Fullat con su "Estudio de la Climatología del Balneario"; finalmente el Dr. Daniel P. de la Cruz Sánchez Mata y el Dr. Miguel Ladero Álvarez expusieron su "Estudio sobre la Vegetación del Entorno de las Aguas del Balneario".

"Relevancia clínica de las interacciones de los alimentos en la farmacoterapia". Presentación y coordinación: Excmo. Sr. D. Francisco J. Sánchez Muniz, contó con las ponencias del Dr. Mariano Madurga Sanz, Ex-Jefe del Área de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Experto de la OPS (Organización Panamericana de la Salud) quien habló sobre "Interacciones adversas de alimentos y medicamentos. Impacto, conocimiento y actualización" y el Dr. Manuel Martínez Sesmero, Director de Investigación e Innovación de la SEFH y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid nos acercó a las "Interacciones fármaco-nutrientes en el soporte nutricional artificial".

"Modificación genética humana: una perspectiva tecnológica y ética". El acto consistió en una sesión conjunta organizada por las Secciones 2^a "Biología, Biotecnología y Farmacogenómica" y 6^a "Historia, Legislación y Bioética" en la que intervinieron los Académicos de Número, Excmo. Sr. D. Rafael Sentandreu Ramón quien trató el tema "Impacto de las nuevas tecnologías en el Homo sapiens" y el Excmo. Sr. D. César Nombela Cano quien expuso el tema "Experimentación con embriones humanos: ¿Tecnología biomédica o recuperación de la eugenesia?"

"Avances en Biopsia Líquida" en colaboración con la Fundación Ramón Areces. Presentada por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez y D. Raimundo Pérez-Hernández y Torra, Director de la Fundación Ramón Areces. Coordinada por el Ilmo. Sr. D. Honorio Carlos Bando.

La biopsia líquida es una de las grandes promesas en la lucha contra el cáncer. Consiste en una prueba de sangre, muy innovadora, que se utiliza para ayudar a encontrar un cáncer en un estadio temprano y poder

planificar el tratamiento adecuado. Es un avance importante en oncología dentro del ámbito de las ciencias de la salud y de la vida.

Intervinieron el Dr. Rafael López López, Jefe del servicio oncología médica y del grupo de oncología médica traslacional del Hospital Clínico. Hospital de Santiago de Compostela; el Dr. Jesús García Foncillas, Director del Instituto Oncohealth y de la división traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria. Director del Instituto Oncológico de la Fundación Jiménez Díaz y el Dr. César Rodríguez Sánchez del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Servicio Oncología. IBSAL.

“Medicina de precisión: una perspectiva de futuro”. Presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. César Nombela Cano. Patrocinado por la Cátedra Extraordinaria UIMP-MSD de Salud, Crecimiento y Sostenibilidad. Intervenciones a cargo de D. César Nombela Cano, Académico de Número de la RANF y Catedrático de Microbiología; D. Ramón Colomer, Hospital de la Princesa. Madrid, quien expuso el tema “Medicina de precisión en el abordaje del cáncer”; D. Fernando Carballo, Universidad de Murcia y Presidente de FACME: “Genómica y Medicina de Precisión”; D. José Augusto Silva, MSD: “Medicina de precisión y desarrollo farmacéutico” y D. Juan Oscar Lobera, de AstraZeneca: “La Medicina de precisión y las nuevas terapias”.

“Probióticos y Prebióticos. Evidencia científica”, presentada por el Excmo. Sr. D. Francisco J. Sánchez Muniz y moderada por la Ilma. Sra. Dña. Ascensión Marcos, Académica Correspondiente de la RANF, que supuso el cierre del II curso avanzado sobre Inmunonutrición y que contó con las ponencias del Dr. Guillermo Álvarez-Calatayud, quien abordó el tema de las “Aplicaciones clínicas de los Probióticos”; la Dra. Mónica de la Fuente, quien disertó sobre “Los probióticos en el envejecimiento” y Dra. Teresa Requena habló sobre “Probióticos y su impacto en la microbiota intestinal”.

“Los retos de la industria farmacéutica en el nuevo entorno europeo”. En colaboración con Farmaindustria. La presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Mariano Esteban, de la Excma. Sra. Dña. Rosa Basante y de D. Antoni Esteve, Vicepresidente de Farmaindustria. El tema a tratar fue “El nuevo escenario del Brexit”. Contó con las ponencias de D. César Hernández, de la AEMPS; Dña. Iciar Sanz de Madrid, de FARMAINDUSTRIA. La Mesa de debate contó con D. Emili Esteve, y D. Humberto Arnés de FARMAINDUSTRIA, D. César Hernández, de la AEMPS, Dña. Cristina Henríquez de Luna, de GSK y D. Ignasi Biosca de Reig Jofre.

“Exosomas. Mas que solo vesículas”. Presentación a cargo del Excmo. Sr. D. César Nombela Cano y coordinada por el Ilmo. Sr. D. Vicente Larraga, Académico Correspondiente de la RANF. Contó con las ponencias del Prof. D. Antonio Marcilla, Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, que trató el tema sobre “Vesículas extracelulares: aplicaciones biomédicas” y la Dra. D^a María Yáñez Mó, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM de Madrid, quien disertó sobre el “Potencial biotecnológico de las tetraspaninas en la detección y como reguladores de la biogénesis de exosomas”.

JORNADAS CIENTÍFICAS

“III Jornadas sobre Inmunología RANF-USPCEU”, presentada por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF y el Dr. José Ángel Navarro Gallo, Profesor de la USPCEU y Académico Correspondiente de la RANF

“Jornada de Ciencias Farmacéuticas Iberoamericanas”. Presidida por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF y presentada por el Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, Vicepresidente de la RANF. El acto se dividió en dos partes. La primera tuvo lugar durante la mañana y consistió en siete conferencias. La segunda parte de la Jornada consistió en cinco Tomas de Posesión como Académicos Correspondientes Extranjeros de la RANF. Todas ellas enumeradas anteriormente.

CURSOS

V Curso avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. Dirección Excmo. Sr. D. Francisco J. Sánchez Muniz. Coordinación Ilmos. Sres. Académicos Correspondientes, Dres. Ascensión Marcos Sánchez y J. Alfredo Martínez Hernández.

II curso avanzado sobre Inmunonutrición. Bajo la dirección de los Académicos Dres. Ascensión Marcos Sánchez y Francisco J. Sánchez Muniz.

CÁTEDRAS

Cátedra Juan Abelló sobre Tratamiento de Dolor, que trató el tema: “Neuroinflamación y dolor. Sistemas de señalización implicados y farmacología actual”. Presidida por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia y presentada por la Excma. Sra. Doña M^a Teresa Miras Portugal, Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Contó con las ponencias del Excmo. Sr. D. Jesús J. Pintor Just, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, UCM y Académico de Número de la RANF quien expuso el tema: “Variantes del dolor ocular: función de los receptores de cannabinoides”; el Ilmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo, Catedrático de Farmacología, UCM y Académico Correspondiente de la RANF con “La memoria del dolor” y el Prof. Dr. Carlos Matute, Catedrático y Director del Centro Achucarro para el estudio de las neurociencias. Universidad del País Vasco: “La glía como diana terapéutica en las enfermedades neurodegenerativas”. Clausuró el acto con unas palabras el Excmo. Sr. D. Juan Abelló Gallo.



SESIÓN CONMEMORATIVA PREMIOS NOBEL

Sesión Científica Conmemorativa de los Premios Nobel 2018 en Fisiología o Medicina y en Química. Como cada año la coordinación y presentación estuvo a cargo del Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero, Académico de Número de la RANF. Actuaron como ponentes, el Excmo. Sr. D. César Nombela Cano, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia: “Nobel de Química 2018: Evolución dirigida e ingeniería de proteínas”; y el Ilmo. Sr. D. Lisardo Boscá Gomar, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia: “Interfiriendo la respuesta inmune para favorecer la inmunovigilancia frente a tumores”.

CONVENIOS MARCO DE COLABORACIÓN

- Con la Fundación Tejerina, representada por su Presidente, D. Armando Tejerina Gómez.

Ambas corporaciones estrechan lazos para conseguir así, un mayor empuje en la difusión y divulgación de la Ciencia, en forma de publicaciones y/o celebración de congresos, jornadas científicas, etc, pudiendo así llegar al mayor número de científicos e impulsar la promoción de nuestros investigadores punteros tanto nacional como internacionalmente.



- Con la Fundación OTIMES (Oficina Técnica Internacional del Medicamento y la Salud), representada por su Presidente, D. José Tomás García Maldonado.

La Fundación OTIMES tiene la MISION como: “Centro de estudios (think tank), por la pro cultura del medicamento y la salud, para el análisis integral y multidisciplinar de cuantos factores afectan a la praxis del medicamento. Su conocimiento y comunicación con la participación para su desarrollo de todos sus agentes, en favor del paciente”.

El objeto del Convenio es, promover y fomentar sus líneas de actuación en una cooperación reciproca en actividades de interés común, que convenientemente estructuradas darán lugar a un amplio campo de colaboración.

Han patrocinado este año un Premio del Concurso Científico denominado: “Premio Otimes Farmaprxis”

- Con la Fundación ASISA, representada por D. Enrique de Porres Ortiz de Urbina.

La Fundación ASISA es una entidad sin ánimo de lucro creada por el Grupo ASISA para dar respuesta a su compromiso social, el impulso de la salud y su vocación de contribuir al desarrollo del conocimiento mediante sus programas y acuerdos con universidades y comunidad científica e investigadora. La Fundación ASISA tiene el compromiso con el Mundo Académico de ofrecer apoyo y colaboración en la difusión del conocimiento, la innovación y la transferencia de tecnología en beneficio de la Sociedad.

CESIÓN DE SALONES

- Sesiones sobre el pacto de Estado por la Sanidad, celebradas conjuntamente por la Real Academia Nacional de Farmacia y la Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF), para poner en marcha el ciclo sobre “Contribución de la RANF al Pacto de Estado por la Sanidad”, con la participación de instituciones y agentes de las Administraciones del Estado y Comunidades Autónomas, Senado, Profesionales, Pacientes, Empresas e Industrias sanitarias, Medios de comunicación, etc.



Este año tuvieron lugar cinco sesiones:

- “Perspectiva desde la Industria Farmacéutica”
- “Perspectiva de los profesionales de la Farmacia”
- “Perspectiva de los pacientes - El futuro es la innovación”
- “Perspectiva de los Medios de Comunicación”
- "Perspectiva desde una Comunidad Autónoma"

- Reunión del proyecto europeo HIVCAR de vacuna frente al VIH/Sida, organizado por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez. Este año 2019 repetirán en la RANF el próximo mes de octubre.

ACTOS FUERA DE LA ACADEMIA

- En el Palacio Real de Madrid: Acto de imposición del Collar de la Insigne Orden del Toisón de Oro a Su Alteza Real la Princesa de Asturias. El Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez asistió al acto.

- En la Real Academia de la Historia: Acto Académico con motivo del 80 aniversario de Su Majestad Don Juan Carlos I, bajo la presidencia de Sus Majestades los Reyes Don Juan Carlos y D^a Sofía. Asistieron en representación de la RANF los Excmos. Sres. D. Mariano Esteban Rodríguez y D. Jesús Pintor Just, Presidente y Secretario General de la RANF respectivamente.



- En el Palacio Duque de Pastrana: El Real Fórum de Alta Dirección celebró el XXXV aniversario y entrega del Máster de Oro. En este solemne acto Su Alteza Real el príncipe D. Pedro de Borbón-Dos Sicilias y Orleans entregó a la Real Academia Nacional de Farmacia, el Master de Oro Institucional, que fue recogido por nuestro Presidente, el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, quien fue acompañado por el Secretario General de la Corporación el Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just.



- En la Sede del Instituto de España: Las dos sesiones celebradas sobre “El cerebro: creatividad” donde, por primera vez, se han reunido las 10 Academias del Instituto de España para hablar sobre un mismo tema desde diferentes perspectivas. Por parte de nuestra Academia participó la Excm. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal que habló sobre “Cerebro y lenguaje. La singularidad humana”.

- También tuvo lugar la Sesión Científica Extraordinaria conjunta de las Reales Academias de Medicina de España; de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Nacional de Farmacia y de Ingeniería. Este año, el tema de las sesión fue “Big Data”. Como ponente de la RANF intervino el Excmo. Sr. D. Rafael Sentandreu Ramón, que habló sobre: “Big data: Impacto en la Sociedad”.

- En la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México: La Real Academia Nacional de Farmacia apoyó y respaldó la organización y ejecución del Simposio Birregional Unión Europea, América Latina y El Caribe sobre Armonización Curricular. En este evento se dieron cita representantes de diversas organizaciones y países a fin de trabajar en una propuesta consensuada de Mínimos Curriculares que contribuya a la mejor formación de los farmacéuticos en Iberoamérica. Por parte de la RANF acudieron los Académicos de Número Excmos. Sres. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca y D. Benito del Castillo García. El trabajo ha conducido a la publicación de la Declaración de Xochimilco. El informe final, resultados y conclusiones fueron presentados en el marco del Congreso Internacional de Farmacia que se llevó a cabo a finales de septiembre en la Universidad de Salamanca, España.

- Universidad de Salamanca: A finales de septiembre, tuvo lugar el Encuentro Nacional de las Academias de Farmacia, donde se celebró la Reunión de las Academias Iberoamericanas de Farmacia. Al acto asistieron en representación de la Real Academia Nacional de Farmacia el Vicepresidente, Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, que además pronunció la conferencia “Las Academias de Farmacia Iberoamericanas” y el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas.

- En la Sede de la Fundación Areces: Se celebró la Jornada Científica patrocinada por la Fundación Areces y la Real Academia Nacional de Farmacia sobre “Nuevos Fármacos Antitumorales”. Presentada por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez y el Excmo. Sr. D. José María Medina. Coordinación: Dr. Honorio Carlos Bando Casado.

MÉRITOS ACADÉMICOS

ACADÉMICOS DE NÚMERO

- El Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza recibió el Premio Excelencia Académica en el Ateneo de Madrid. Los Premios Excelencia Educativa homenajean la trayectoria y labor de una de las personalidades más destacadas de la cultura en los últimos tiempos. Además se convierte en Miembro de Honor de la prestigiosa Fundación Mundo Ciudad, entidad organizadora del certamen. Asimismo ha sido nombrado Presidente de Honor de la SEBBM, en reconocimiento a su excepcional labor de apoyo a la Sociedad, así como a su incansable promoción de la investigación española en Bioquímica y Biología Molecular.

- La Excm. Sra. Dña. María Cascales Angosto tiene una calle con su nombre en el Campus de la Muralla del Mar, en la cara norte de la Universidad Politécnica de Cartagena.

- El Excmo. Sr. D. Vicente Vilas Sánchez ingresó en la Academia de Farmacia Reino de Aragón.

- La Excm. Sra. Dña. M^a del Carmen Francés Causapé ha recibido la Estatueta Antonina Lesniewska por la Dra. Iwona Arabas, Profesora del Museo de la Farmacia de Varsovia (Polonia).

- El Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, ha estado dando cursos y conferencias en la Universidad Nacional de San Marcos, en la de Huancayo, en la Nacional de San Luis Gonzaga de Ica, en la Nacional de la

Amazonía Peruana y en la Nacional de San Antonio Abad del Cuzco. Asimismo ha participado en sesiones de la Academia Peruana de Farmacia y en diversos Colegios de Químico Farmacéuticos de Perú.

- El Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez ha sido nombrado Associate Editor del International Journal of Cardiology and European heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy.

- La Excmo. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal, Académica de Número de la RANF, ingresó como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia de Galicia, pronunciando el discurso de ingreso titulado "Señalización por nucleótidos: neurogénesis, neuroprotección y reparación del sistema nervioso". El discurso de presentación corrió a cargo de la Académica de Número la Excmo. Sra. Dña. María José Alonso Fernández.

- El Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo obtuvo la Plaza de Catedrático del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas en la Universidad Complutense de Madrid.

- El Excmo. Sr. D. César Nombela Cano, ha sido nombrado nuevo presidente de Fundación Biomédica Quaes, entidad sin ánimo de lucro dedicada a fomentar la difusión de los avances médicos y científicos entre la sociedad. Asimismo ha sido nombrado Rector Honorario de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), tras cinco años de desempeño del rectorado en dicha Universidad y ha recibido la Medalla de Honor de la UIMP. Además impartió la lección inaugural de la temporada de Cursos Avanzados de esta universidad en Julio de 2018. Y por último impartió la conferencia inaugural en la solemne apertura de curso 2018-19 en la Universidad Católica de Ávila.

- El Excmo. Sr. D. José Miguel Ortiz Melón recibió un "Homenaje y reconocimiento a sus contribuciones a la SEBBBM y a la ciencia española" (1978-2018), que tuvo lugar en el 41 Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular celebrado en Santander.

- La Excmo. Sra. Dña. María José Alonso, ha sido galardonada con la Medalla Castelar en su edición de este año 2018.

- A la Excmo. Sra. Dña. María Vallet Regí se le ha otorgado el premio Rey Jaime I de Investigación Básica, por sus trabajos pioneros en el campo de los materiales cerámicos mesoporosos con aplicaciones biomédicas, particularmente en la regeneración del tejido óseo. Asimismo el Gobierno municipal de Getafe aprobó dar el nombre de nueve mujeres científicas españolas a rotondas del polígono industrial de Los Gavilanes, siendo la Dra. Vallet una de ellas.

ACADÉMICOS DE HONOR

- Al Excmo. Sr. D. José Elguero Bertolini, le ha sido concedido el Premio Luso-Español de Química Conferência Lourenço-Madinaveitia (2018).

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

- El Ilmo. Sr. D. José María Sánchez Montero, ha conseguido la plaza de Catedrático de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la UCM.

- El Excmo. Sr. D. José Antonio Rodríguez Montes, ha sido elegido nuevo Académico Electo de la RANM y ocupará el sillón nº 21 de Cirugía General, como Académico de Número de esa Academia.

- El Ilmo. Sr. D. Daniel P. de la Cruz Sánchez Mata fue nombrado investigador Asociado del Departamento de Biología Evolutiva de Organismos de la Universidad de Harvard, tras su última estancia de investigación de este mismo año 2018; el nombramiento está específicamente vinculado a sus estudios e investigaciones en las colecciones botánicas de los Herbarios de esa prestigiosa universidad.

- Al Ilmo. Sr. D. José Javier Lucas Lozano, responsable del grupo "Enfermedad de Huntington y otras patologías neurales", del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM, de Madrid, le ha sido concedido el Premio Fundación Carmen y Severo Ochoa 2018.

- A la Ilma. Sra. Dña. Ascensión Marcos le ha sido concedida una de las Medallas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en su edición de 2018, por su trayectoria profesional.

- El Ilmo. Sr. D. Antonio Alami ha recibido Premio Alberto Sols a la Mejor Labor Investigadora 2018, concedido por el ayuntamiento de Sax (Alicante) en colaboración con la Generalitat Valenciana, la Excmo. Diputación Provincial de Alicante, la Universidad de Alicante y la Universidad Miguel Hernández de Elche.

- El Ilmo. Sr. D. Juan Jesús Gestal Otero ha sido nombrado Hijo Predilecto y Medalla de la Villa de Muros por acuerdo plenario unánime de la Corporación. Asimismo, ha recibido el Diploma de Honor de ASOMEGA en la tradicional comida de verano de 2018 celebrada en Santiago y la Medalla de Honor de la Academia Médico Quirúrgica de Santiago.

- El Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto ha sido nombrado Jefe de Sección de Neurocirugía en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

- El Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada ha obtenido el título de Doctor en Sociología. Con éste son cuatro los Doctorados que posee: Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos; Teología; Filosofía; y Sociología.

- El Ilmo. Sr. D. Agustín García Asuero ha recibido el "Premio Fama Universidad de Sevilla, rama de Ciencias de la Salud", en reconocimiento a la trayectoria investigadora de Excelencia. Asimismo ha sido admitido como "Fellow de la Royal Society of Chemistry".

- El Ilmo. Sr. D. Antonio Gabaldón Estevan aparece en la lista de "Highly Cited Researchers" hecha por Clarivate Analytics, que incluye al 1 % de investigadores más citados en sus respectivos campos.

- El Ilmo. Sr. D. José Oriol Valls Planells ha sido nombrado Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón.

- El Ilmo. Sr. D. Antonio López Lafuente tomó de posesión como Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia.

- El Ilmo. Sr. D. Arturo Anadón Navarro ha recibido varios nombramientos: Chairman of the Scientific Committee of the 34th World Veterinary Association Congress; Member of the Scientific Organizing Committee, 14th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT-2018). Wrocław (Poland); Guest Professor of Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei (China); Member of Scientific Committee. Ninth International Conference on Antimicrobial Drugs in Veterinary Medicine (AAVM). Rome (Italy); miembro del Comité Editorial de las Revistas Internacionales "Toxicology and Applied Pharmacology" y "Molecules". Además participó en la apertura del curso de la Cátedra Real Fórum de Alta Dirección en la Universidad Alfonso X El Sabio, con la conferencia titulada "Uso de antibióticos en animales. Contribución a "One Health" en la resistencia a antibióticos por la Medicina Veterinaria".

- La Ilma. Sra. Dña. Beatriz de Pascual-Teresa fue nombrada Presidenta de la Conferencia Decanos de Facultades de Farmacia de España (CNFFE) y Presidenta de la Sociedad Española de Química Terapéutica (SEQT). Asimismo pasó a ser miembro del Council de la European Federation of Medicinal Chemistry. EFMC Council Member.

- La Ilma. Sra. Dña. Isabel Izquierdo Barba fue nombrada Miembro del Consejo Editorial de la revista Materials (Open Access MPDI) .

BIBLIOTECA/ARCHIVO/MUSEO

El Ministerio de Educación y Cultura ha concedido un ayuda de 5.864,12 euros, para seguir digitalizando libros del siglo XIX. La digitalización se ha llevado a cabo en el mes de marzo, resultando un total de 77 nuevas obras digitalizadas. En la actualidad contamos en el catálogo con 3154 obras digitalizadas y un total de 325.120 imágenes.

Durante este año se ha producido la recuperación, catalogación, digitalización y reintegración de documentos históricos en el archivo. Entre ellos dos cajas llenas de importantes documentos que Toribio Zúñiga extrajo del archivo para realizar su Historia de la Real Academia de Farmacia. Podemos destacar la Real cédula aprobatoria de los Estatutos del Colegio de 1737 y documentos de Luis Blet, Pedro Gutiérrez Bueno y Casimiro Gómez Ortega, entre otros muchos.

De una relación mecanografiada que se encontraba en una de las cajas faltan cuatro documentos:

- 1) Rehabilitación del título de Real a la Academia de Farmacia de 1920.
- 2) Certificado del Registro de la Propiedad relativo al edificio de la vieja Facultad de Farmacia (1957).
- 3) Planos de del solar de la calle Farmacia, nº 11.
- 4) Orden del Ministerio de Educación Nacional concediendo a la Academia el edificio de la vieja Facultad de Farmacia (1947).

Se ha realizado la catalogación y digitalización de los documentos expuestos en el Museo y se está procediendo a la reubicación de los fondos de publicaciones de la RANF y de la colección de revistas del sótano. Se ha empezado por el expurgo de libros en pésimo estado de conservación o con numerosísimos duplicados. Se ha tenido que mover el archivo histórico fotográfico, que ahora se encuentra en el armario blindado del despacho de la Académica Bibliotecaria.

En el marco de colaboración con el grupo de trabajo Bibliopegia de la UCM para el estudio de las encuadernaciones artísticas de la biblioteca, su investigador principal, el Dr. Antonio Carpallo, ha digitalizado todas las encuadernaciones previamente seleccionadas.

Se han producido donaciones de libros y revistas: entre nuestros académicos de número tenemos las de Dña. María Cascales, D. Benito del Castillo, D. Bartolomé Ribas y D. Albino García-Sacristán. Mención especial para la donación póstuma de los libros de D. Manuel Ortega Mata, además de una colección de sus fotografías y retratos, y la de D. Juan Abelló con el manuscrito original del siglo XVIII de la Disertación sobre la coca de Hipólito Unanue. Entre nuestros académicos correspondientes: D. Miguel Fernández Braña, D. Lauro Botto (Brasil) y D. Fernando Quevedo (Perú). Otras donaciones: D^a Guillermina López Andújar (Universidad de Granada), D. Cecilio Venegas (Colegio de Farmacéuticos de Badajoz), D. Carlos Gómez Canga-Argüelles (Real Academia de Farmacia de Castilla y León).

Maquetación y publicación de los Anales de la RANF, incluido el número extraordinario de Aguas.

El número de visitas a la web del catálogo ha sido de 11.780. Y el número de descargas de objetos multimedia de 7.897.

Gestión de ISBN y D.L. para las publicaciones de la RANF.

Catalogación de libros y revistas: 90 nuevos registros en el Catálogo.

Durante el 2018, como cada año, el **Museo de la RANF ha recibido numerosas visitas de grupos culturales.**

PUBLICACIONES Y ANUARIO

El Excmo. Sr. D. Albino García Sacristán, Académico de Número de la RANF, ha elaborado la última gran reedición de la obra sobre "Fisiología veterinaria".

Este año se han publicado: 4 números de Anales, 2 números extraordinarios de Aguas; el discurso de ingreso del Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez: "La síntesis orgánica en la era de los fármacos biológicos"; el discurso de la Dra. M^a Teresa Miras Portugal: "La señalización por nucleótidos"; el discurso inaugural de Curso 2018 del Dr. Antonio L. Dr. Antonio L. Doadrio Villarejo: "Un mundo extraño"; y la monografía: "Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos activos durante el Franquismo (1936-1975)" de Antonio González Bueno, Raúl Rodríguez Nozal.

CONCURSO CIENTÍFICO

En 2018 el COFM y el CGCOFM no han patrocinado ningún premio.

La Fundación Otimes, este año ha patrocinado un premio denominado: "Premio Otimes Farmapraxis".

Al final de la Sesión Inaugural 2019 se hicieron entrega de los Premios del Concurso Científico 2018.

REUNIONES INTERNAS

El pleno de la Academia se reunió en 2 ocasiones de forma ordinaria y en otra en su formato de Brain Storm, además de en cuatro ocasiones de forma extraordinaria para elegir a cargos académicos: Académica Bibliotecaria, Presidente, y nuevos Académicos de Número en las medallas 49 y 7.

Asimismo la Junta de Gobierno se reunió de forma ordinaria en 9 ocasiones y 2 veces de forma extraordinaria.

Nuestras secciones científicas tuvieron una gran actividad para estar al tanto de todos los avances y noticias científicas acaecidas durante el pasado año 2018. Así la Sección 1^a "Química y Física" se reunió en cuatro ocasiones; la Sección 2^a "Biología, Biotecnología y Farmacogenómica" se reunió tres veces; la Sección 3^a "Tecnologías Farmacéuticas" en cinco; la Sección 4^a "Farmacología y Farmacoterapia" celebraron cinco reuniones; la Sección 5^a "Salud Pública, Alimentación y Medio Ambiente" se vieron cuatro veces y la Sección 6^a "Historia, Legislación y Bioética" en tres ocasiones.

A finales de 2018 se celebró una reunión entre el Secretario General y los presidentes de las seis secciones para coordinar el calendario académico del año 2019 de la forma más eficaz y equitativa.

Las comisiones de la RANF como la de "Aguas Minerales y Mineromedicinales" tuvieron tres reuniones a lo largo del año; la de "Admisiones" celebró otras tres reuniones para corroborar y analizar las candidaturas presentadas a las distintas convocatorias publicadas en BOE; las comisiones jurado para los diferentes Premios del Concurso Científico de la RANF celebraron una reunión por cada premio, siendo siete el pasado 2018.

MEDALLAS DE ACADÉMICOS

En la Actualidad de las 50 Medallas de Académico de Número hay 5 vacantes (4 de farmacia y 1 de afines). Este año se han cubierto dos plazas de Académicos de Número, que tomarán posesión en el 2019. La Medalla 49 del Excmo. Sr. D. Jorge Manzanares Robles y la Medalla 7 del Excmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo.

Asimismo, este año 2018 han sido publicadas en el BOE 8 plazas de Académicos Correspondientes, siendo elegidos por las Secciones y en Junta de Gobierno los Dres.: Dña. Isabel Izquierdo Barba por la sección 1^a; D. Jesús Pla Alonso y Dña. Concepción Gil García por la sección 2^a; Dña. M^a Antonia Martín Carmona por la sección 3^a; Dña. Dolores Prieto Oejo por la sección 4^a; D. Juan Antonio Gabaldón y Dña. Dolores Corella Piquer; por la sección 5^a y por último D. Santiago Cuéllar Rodríguez por la sección 6^a.

SITUACIÓN ECONÓMICA

Gracias a la subvención nominativa que nos concede el Ministerio dentro de los Presupuestos Generales del Estado para el funcionamiento de la Academia; las donaciones obtenidas dentro de los Convenios Marco de colaboración que sufragan parte de los actos que hacemos con entidades como ASEDEF, MSD, Abelló y Mediaset, Fundación Ramón Areces, Cátedras...; el importe de los Patrocinadores de los Premios del Concurso Científico de la RANF; la subvención que nos concede el Ministerio de Cultura para Digitalizar los fondos de la Biblioteca; y la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia de Farmacia que patrocina la mayoría de los actos y sesiones celebradas en la RANF, hemos podido mantener e incluso incrementar el ritmo de actividades sin problema.

Académico Secretario RANF

Dr. Jesús J. Pintor Just



Información académica

Jesús J. Pintor Just

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: secretaria@ranf.com

Durante el primer trimestre del año 2019, tuvieron lugar un total de 12 sesiones científicas y el curso XVII curso internacional sobre inmunonutrición en la salud y el bienestar.

Las actividades se iniciaron después de las vacaciones de Navidad, con la celebración de la Solemne Sesión Inaugural del Curso Académico 2019, a las 19 horas, el día 17 de enero, donde tuvo lugar la Toma de Posesión de D. Antonio Luis Doadrio Villarejo como nuevo Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, sucediendo así en el cargo a D. Mariano Esteban Rodríguez.

Al Acto acudieron numerosas personalidades del mundo Académico, farmacéutico. En la mesa presidencial acompañando al Presidente de la RANF, estuvo la Secretaria de Estado de Ciencia, Innovación y Universidades, la Excm. Sra. Dña. Ángeles Heras.

La Sesión terminó, tras la lectura de la memoria de Secretaria 2018, por el Dr. Jesús Pintor Just y el Discurso reglamentario a cargo del Dr. Albino García Sacristán, con la entrega de placas de agradecimiento y diplomas a los ganadores de los Premios del Concurso Científico 2018.

El 24 de enero la Real Academia Nacional de Farmacia celebró la Sesión de Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Ilmo. Sr. D. Santiago Cuéllar Rodríguez quien pronunció su discurso titulado: *"Sobre el Placebo: aspectos históricos, clínicos, experimentales, mecanísticos y éticos"*. Fue presentado por el Académico de Número de la RANF, Excmo. Sr. D. Fco. Javier Puerto Sarmiento.

El 28 de enero comenzó el XVII curso internacional sobre inmunonutrición en la salud y el bienestar. Organizado por la International Society for Immunonutrition (ISIN) con la colaboración de la Universidad Complutense de Madrid, la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPPY) y Real Academia Nacional de Farmacia (RANF). Estuvo dirigido por la Dra. Ascensión Marcos Sánchez, Académica Correspondiente de la RANF, profesora de Investigación del CSIC, Presidenta de ISIN, del Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC); Codirigido por el Dr. Francisco José Sánchez Muniz, Vicesecretario de la RANF, Catedrático de Nutrición en la Facultad de Farmacia de la UCM; y coordinado por la Dra. Sonia Gómez Martínez, Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.

El 31 de enero se celebró la Solemne Sesión de Toma de Posesión como Académico de Número del Excmo. Sr. D. Jorge Manzanares Robles, quien leyó su discurso de ingreso titulado: "Potencial terapéutico del cannabidiol en la dependencia por el consumo de alcohol" y fue contestado por el Excmo. Sr. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Durante el mes de febrero se celebraron cuatro sesiones, con el patrocinio de la Fundación José Casares Gil, de Amigos de la RANF y del Excmo. Sr. D. Juan Abelló.

El 7 de febrero tuvo lugar la conferencia "Mecanismos celulares y moleculares causantes de la diabetes de tipo 1" a cargo del Prof. Dr. Fernando Escrivá Pons, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia, UCM, quien fue presentado por la Académica de Número de la RANF, Excm. Sra. Dña. Ana M^a Pascual-Leone Pascual.

El Dr. Fernando Escrivá Pons está Licenciado en Farmacia (1974). Premio Extraordinario de Licenciatura (1976). Doctor en Farmacia (1978). Actualmente Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular (Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid).

Desarrolla su actividad docente en las Facultades de Farmacia y Ciencias Químicas, impartiendo las siguientes asignaturas: Bioquímica Clínica, Bioquímica Aplicada y Clínica, Patología Molecular. Coordina la asignatura Bases Moleculares de Enfermedades Metabólicas, dentro del máster interfacultativo "Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina". Participa en la docencia en el curso de "Experto en Laboratorio Clínico", título propio de la UCM. Ha

efectuado 14 estancias científicas en: Collège de France (Laboratoire de Physiologie du Développement), Centre de Recherches sur la Nutrition (CNRS) (Laboratoire de Physiopathologie de la Nutrition), Université Paris-VII, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona (Unitat de Bioquímica i Biologia Molecular). Ha dirigido 12 Tesinas, DEA, TFG y TFM, así como 4 Tesis Doctorales. Ha formado parte de 9 proyectos de investigación competitivos de carácter internacional, así como 23 de carácter nacional. Ha publicado 49 artículos de investigación científica en revistas internacionales, 8 en revistas nacionales y 13 capítulos de libros dentro del área de Bioquímica. Ha participado en 45 congresos internacionales y 84 congresos nacionales. Ha sido secretario/coordinador del Grupo de Bioquímica Perinatal de la SEBBM (1998- 2006). Ha obtenido los siguientes Premios de la Real Academia de Farmacia: Alter (1975) y Juan Abelló (2015). Formó parte del grupo de investigación que obtuvo el Premio Reina Sofía de “Investigación sobre Prevención de Deficiencias” (1994).

El tema trató los Mecanismos celulares y moleculares causantes de la diabetes de tipo 1. En el páncreas de un diabético de tipo 1 la producción de insulina es escasa porque han desaparecido casi todas las células β de los islotes de Langerhans, las únicas del organismo que sintetizan esa hormona. Mueren en un proceso de apoptosis intensa inducido por las células del propio sistema inmunitario: se trata de una patología autoinmune. Las principales células agresoras son los linfocitos T citotóxicos y colaboradores; las células presentadoras los activan específicamente contra las células β . La causa de la auto-agresión aún no es bien conocida.

En el desarrollo de esta enfermedad subyacen factores genéticos cruciales que determinan la susceptibilidad individual. Los mejor conocidos son ciertos alelos de las proteínas de histocompatibilidad designados como “diabetogénicos”. Estas proteínas intervienen en la maduración del sistema inmunitario. Cuando ésta se produce correctamente el organismo debe quedar exento de células inmunitarias con capacidad auto-reactiva; solo han de permanecer las auto-tolerantes, competentes para atacar exclusivamente células o elementos extraños. Sin embargo, la adquisición de la auto-tolerancia resulta ser defectuosa en personas genéticamente predispuestas, de modo que en su organismo subsisten poblaciones de células inmunitarias auto-reactivas. La estimulación de éstas (en circunstancias aún poco definidas) conduce a una agresión destructiva y específica de las células β pancreáticas; el resultado es la diabetes-1.

Se sospecha que en la aparición de esta enfermedad intervienen múltiples factores. Hoy parece que puede descartarse ciertos componentes de los alimentos (antes dudosos) así como bastantes agentes infecciosos. En cambio, crecen las evidencias de un posible papel etiopatogénico de la microbiota intestinal o de algunos tipos de splicing alternativo para varias proteínas. También se investiga la eventual participación de ciertos micro-RNA relacionados con la génesis de citokinas ya que estos mediadores de la inflamación pueden intensificar la apoptosis de las células β en los islotes de Langerhans.

El 14 de febrero se impartió conferencia titulada: “CPEB4: un nuevo regulador de la expresión génica en el autismo” a cargo del Ilmo. Sr. D. José Javier Lucas Lozano, Académico Correspondiente de la RANF. La presentación fue a cargo de la Académica de Número de la RANF, Excm. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal.

Se conocen más de 200 genes que confieren un mayor riesgo de desarrollar autismo. Sin embargo, las bases funcionales por los que dichos genes se desregulan en los pacientes con autismo eran esencialmente desconocidas. Las proteínas de unión al elemento de poliadenilación citoplásmica (CPEBs) regulan la traducción de determinados ARN mensajeros (ARNm) mediante la modulación de la longitud de sus colas de poli(A). Investigando sobre otra enfermedad (el Huntington), descubrimos por casualidad que la proteína CPEB4 se une al ARNm de la mayoría de los genes de riesgo de los trastornos del espectro autista (TEA). Además, los cerebros de individuos con TEA idiopático muestran desequilibrios en las isoformas del ARNm de CPEB4 que resultan del splicing alternativo de su microexon. En conjunto, el 9% del transcriptoma de los individuos con TEA idiopático muestra un acortamiento de la cola de poli(A) y esto afecta en mucho mayor medida a los genes de riesgo de TEA lo cual correlaciona una reducción de los niveles de proteína de los mismos. Para ver si las alteraciones en la CPEB4 eran suficientes para inducir los cambios de poliadenilación y de expresión de los genes de riesgo del TEA, recurrimos experimentos de genética de ratón. Vimos que, en ratones, el desequilibrio en las isoformas de CPEB4 equivalente al observado en humanos producía los mismos cambios globales en la poliadenilación del ARNm y de expresión proteica de los genes de riesgo de ASD e inducía comportamientos reminiscentes del TEA. En conjunto, este trabajo indica que la proteína CPEB4 es un regulador clave de la expresión génica en el autismo.

El 21 de febrero la Real Academia Nacional de Farmacia con la colaboración de la Clínica CEMTRO celebraron la Cátedra Pedro Guillén "Medicina Regenerativa". Bajo la presidencia del Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, contó con la presentación a cargo del Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García, Académico de Honor de la RANF y Presidente Fundación y Director Clínica CEMTRO y con las ponencias del Dr. Manuel Serrano Marugán, Profesor ICREA, Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) quien disertó acerca de “Las células dañadas o senescentes como nueva diana farmacológica para múltiples enfermedades”; del Dr. Juan Manuel López-Alcorocho, Clínica CEMTRO: “Estado actual de la investigación en Medicina Regenerativa del aparato locomotor” y la Dra. Isabel Guillén, Clínica CEMTRO con “Aplicación de la terapia celular al tratamiento de pacientes con lesiones de cartílago”. Las conclusiones fueron a cargo del Dr. D. Pedro Guillén.

El 28 de febrero, se celebró la conferencia titulada: “Comunicación intercelular inmune: Transferencia de la información

genética" a cargo del Ilmo. Sr. D. Francisco Sánchez Madrid, Académico Correspondiente de la RANF y miembro del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid, quien fue presentado por el Académico de Número de la RANF, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas.

La *synapsis* inmunológica actúa como un mecanismo de comunicación y transmisión de información intercelular polarizado muy eficiente. Es una estructura macromolecular dinámica que se forma en la interfaz entre el linfocito T y la Célula Presentadora de Antígeno. El linfocito T relocaliza a dicha zona de contacto los receptores de reconocimiento antigénico, de adhesión celular y moléculas de señalización, así como componentes del citoesqueleto y orgánulos celulares. En mi exposición trataré de ofrecer una perspectiva de nuestra investigación sobre la función de la Sinapsis Inmunológica como un punto focal de control del movimiento de los orgánulos y de la transferencia de bioinformación mediante exosomas (nanovesículas). Se discutirán nuestros resultados más recientes sobre el papel del centrosoma en orquestar la dinámica de los microtúbulos y el tráfico de nanovesículas hacia la sinapsis inmunológica. También, se abordará la transferencia de miARN exosomales y su función durante la sinapsis y colaboración de los linfocitos T con los B. Finalmente, se presentarán los resultados sobre la transferencia de ADN mitocondrial y su relevancia en la respuesta inmune innata de las células dendríticas, y en la adquisición de protección anti-viral.

El 7 de marzo la Real Academia Nacional de Farmacia y la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF, tuvieron el honor de celebrar la Sesión Pública en la que intervino el Excmo. Sr. D. José Manuel López Gómez, Director de la Real Academia Burgense de Historia y Bellas Artes, quien pronunció su conferencia titulada: "El Manantial y Balneario de Linares del Arroyo (Segovia) y los estudios sobre las virtudes de sus aguas por varios sanitarios entre los siglos XVIII y XIX". Fue presentado el Académico de Número de la RANF: Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García.

José Manuel López Gómez nació en Barcelona el 2 de junio de 1957, en su Universidad se licenció en Medicina en 1980 y se doctoró en 1988 con una tesis sobre "Salud pública y medicina en Mérida (1700-1834)". Se especializó en Medicina Familiar y Comunitaria vía MIR en el Hospital Universitario de Valladolid en 1984. Al año siguiente obtuvo por concurso-oposición una plaza de médico en el Centro de Salud de Mérida, donde permaneció hasta 1990. Se diplomó en Sanidad, Puericultura y Medicina de Empresa. En 1990 de nuevo por concurso-oposición ganó una plaza en el Centro de Salud de los Cubos de Burgos, en donde continúa. Desde 1980 se ha dedicado a la investigación en historia de la medicina y ciencias sanitarias. Siendo autor de 25 libros y 156 trabajos de este campo; impartiendo numerosas conferencias y dirigiendo varias tesis doctorales. Sus principales líneas de trabajo son el Real Colegio de Burgos (1799-1820), la sociología de las profesiones sanitarias en la España de los siglos XVIII y XIX, y el estudio de los manantiales u aguas minero-medicinales, es especial de la provincia de Burgos. Es académico correspondiente de la Real Academia de la Historia por la Provincia de Burgos, de la Real Academia de Medicina de Cataluña, de la Real Academia de Medicina de Valladolid, de la Academia de Farmacia de Castilla y León; y de las Reales Academias de Historia y Bellas Artes de Córdoba y Alfonso X el Sabio de Murcia, de la de Heráldica de Madrid, y de la Real Academia Burgense de Historia y Bellas Artes, de la que es Director desde 2009.

Linares del Arroyo fue un pequeño pueblo, en el partido de Riaza, provincia de Segovia, muy próximo al límite sur con la de Burgos. En 1781 Juan Francisco de la Monja (1744-1820), a la sazón boticario de la villa burgalesa de Campillo de Aranda, yendo en su mula a tasar una botica a la villa de Maderuelo, se encontró con un abundante manantial de agua en el término de Linares, que bebió experimentando varios efectos terapéuticos, a su regreso recogió varias muestras de ese manantial, y las analizó, difundiendo en los años sucesivos sus virtudes medicinales en toda la comarca, en 1790 redactó un manuscrito con su análisis y diversas observaciones clínicas, que no ha llegado hasta nosotros. Posteriormente el Dr. Manuel Arranz García, médico titular de Aranda de Duero, estudio esas aguas, en 1817 ganó las primeras oposiciones convocadas al cuerpo de directores de baños, siéndole adjudicada la plaza de Quinto, y dirigiendo también entre 1820 y 1823 las aguas de Linares. Sus escritos tampoco se conservan. En 1851 el Dr. Sandalio Palomino Esteban, médico titular del pueblo burgalés de San Martín de Rubiales, y don Saturio Moreno Asenjo, médico titular de Riaza, escribieron sendas memorias manuscritas sobre las aguas minero medicinales de Linares del Arroyo, que hoy se conservan en Madrid, dando noticias de los estudios realizados por Juan Francisco de la Monja y Manuel Arranz, y aportando sus propios análisis investigaciones, indicaciones y modo de uso; que en esta conferencia estudiaremos con detalle.

El 14 de marzo la Real Academia Nacional de Farmacia en colaboración con la Fundación José Casares Gil, celebraron la Sesión Científica sobre: "INTERACCIONES FÁRMACOS-NUTRIENTES". Abrió el acto el Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente de la Real Academia Nacional Farmacia y fue coordinada por el Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz, Académico de Número de la Real Academia Nacional Farmacia, contando con las ponencias del Prof. Dr. José Manuel Martínez Sesmero, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid: "Interacción de los Antineoplásicos orales con los alimentos y la nutrición artificial" y la Ilma. Sra. Dña. Ana Mª Requejo Marcos, Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia con: "Implicaciones sobre el estado nutricional de la interacción fármaco-nutriente".

Esta mesa redonda debe considerarse una continuación de la primera mesa redonda en este tema que tuvo lugar en la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) el 15 de marzo de 2018, donde se llegó al compromiso de seguir participando y colaborando con otros compañeros de esta Real Corporación en este tema de tanta relevancia e interés para la sociedad y en particular para los farmacéuticos y para la RANF como es la interacción recíproca Fármaco-Nutriente,

Nutriente-Fármaco. El Dr. D José Manuel Martínez Sesmero habló sobre las interacciones de los nutrientes y alimentos que comprometen la acción terapéutica de fármacos antineoplásicos orales, mientras que la Ilma. D^a Ana María Requejo impartió sobre un aspecto peor conocido pero no menos importante de la interacción fármaco nutriente que puede alterar el estatus nutricional de los pacientes, afectando a su vez a la acción terapéutica de los medicamentos.

El 21 de marzo la Real Academia Nacional de Farmacia y la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF celebraron la Conferencia sobre "Glicoconjugados (Estructura, funciones fisiológicas, actividad patológica, utilización terapéutica)" a cargo del Excmo. Sr. D. José Antonio Cabezas Fernández del Campo, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Se conocen principalmente algunas peculiaridades funcionales, muy importantes, de los ácidos siálicos denominados N-acetilneuramínico (NeuAc) y N-glicolilneuramínico (NeuGc), por ser agentes que participan en actividades fisiológicas o en procesos patológicos cada vez más investigados en seres humanos. Dichos ácidos forman parte de los glicoconjugados. Los glicoconjugados son moléculas resultantes de la unión fuerte, covalente, entre glúcidos y proteínas o entre glúcidos y lípidos. La desregulación de la actividad de enzimas que catalizan procesos metabólicos vinculados a los glicoconjugados produce anomalías en la estructura química de estos compuestos que impiden el desarrollo normal de la correspondiente función biológica. Tales anomalías pueden afectar a las rutas biosintéticas (desórdenes congénitos de glicosilación) o a las rutas catabólicas (anomalías por almacenamiento causadas por enzimas lisosómicas). Por fortuna, actualmente se dispone de agentes que son glicoconjugados o están relacionados con ellos que facilitan la prevención o la curación de enfermedades como la gripe, el SIDA, el cáncer, etc. Últimamente se ha intensificado la investigación con finalidad terapéutica mediante nuevos enfoques inmunológicos o genéticos relativos a los glicoconjugados, según se indica en este artículo.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros Académicos, hay que destacar:

A la Excma. Sra. Dña. María Vallet Regí, le ha sido aprobada la concesión por el Consejo de Ministros, a propuesta del Ministerio del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, de la Medalla al Mérito en la Investigación y en la Educación Universitaria.

La Medalla al Mérito en Investigación y Educación Universitaria se creó para reconocer los servicios relevantes prestados por aquellas personas físicas o jurídicas, nacionales o extranjeras, que han destacado en el campo de la educación universitaria y de la investigación científica, así como en su apoyo y fomento. Hasta ahora tan solo la había recibido Santiago Grisolia García en 2010.

La Excma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal tomo Posesión como Académica de Número de la Real Academia de Doctores de España, perteneciente a la Sección de Farmacia, medalla nº 26. Su discurso de ingreso versó sobre "Los receptores de nucleótidos: piezas clave en la formación del sistema nervioso". Fue contestada en nombre de la Corporación por la Dra. Dña. Rosa Basante Pol, Académica de Número de la Sección.

El Dr. Francisco José Sánchez Muniz, fue galardonado como Winner in the World Championship 2019 de la IASR. La publicación ganadora versaba sobre la Enfermedad de Alzheimer (Silicon). Tras valorar más de 5600 nominaciones pertenecientes a 94 países, el artículo "Silicic Acid and Beer Consumption Reverses the Metal Imbalance and the Prooxidant Status Induced by Aluminum Nitrate in Mouse Brain" Published at Journal of Alzheimer's Disease is winner at World Championship 2019 in Alzheimer's Disease Silicon. Dicho reconocimiento se otorgará en Londres en un Congreso sobre Demencia en 18-20 de Julio.

Nuestra Académica Correspondiente, la Excma. Sra. Dña. Eva Delpón Mosquera, fue elegida Académica de Número de la Real Academia de Doctores de España el pasado 27 de febrero de 2019 para ocupar la medalla 56 en la Sección 6ª de Farmacia.

Jesús J. Pintor Just
Académico Secretario RANF