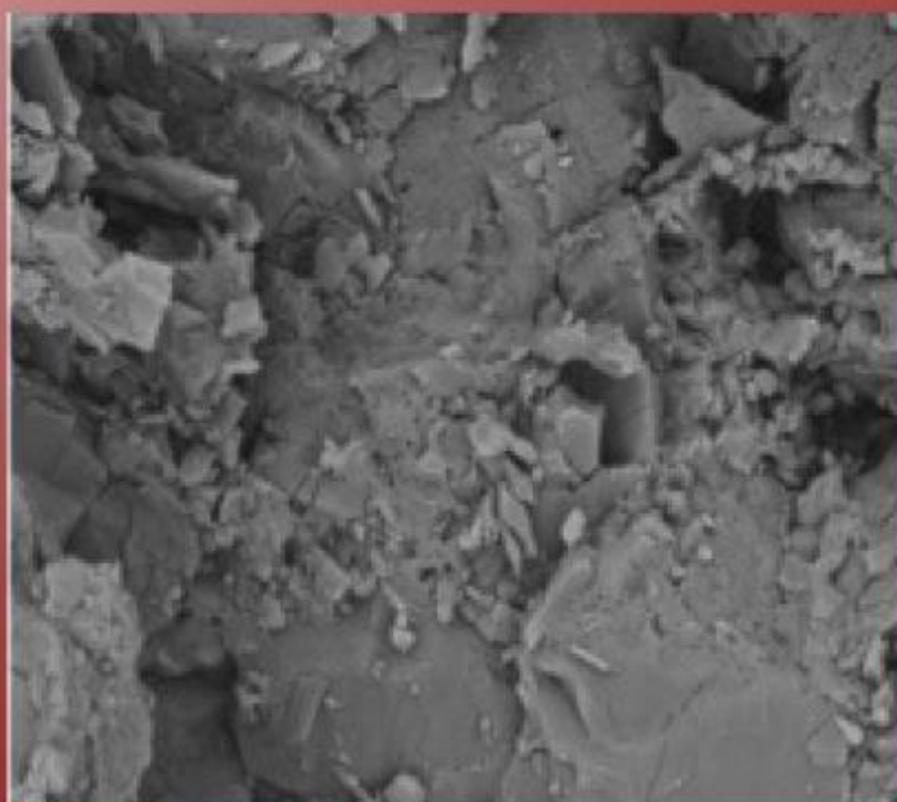


ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Volumen 85 | Número 3 | Julio-Septiembre 2019 | Páginas 225-276



www.analesranf.com

ISSN 1697-4271



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA



Instituto
De España



Ministerio de
Educación
Cultura y Deporte

Publicación científica electrónica trimestral

Madrid, Spain



OPINIÓN

EL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO COMO REFERENCIA PARA EL PODER Y LA GESTIÓN PÚBLICA	225
<i>César Nombela</i>	

ARTÍCULOS

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MADRILEÑA DURANTE EL FRANQUISMO	232
--	-----

Antonio González Bueno

ESTUDIO COMPARATIVO DE DIVISIBILIDAD DE DIFERENTES FORMULACIONES DE PREDNISONA	248
--	-----

M.ª Ángeles Peña Fernández

OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE UNIÓN EN EL DISEÑO DE COMPUESTOS MULTIDIANA PROMETEDORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	260
---	-----

Vanesa Nozal, Alfonso García-Rubia, Concepción Pérez, Ana Martínez, Valle Palomo

INFORMACIÓN ACADÉMICA

INFORMACIÓN ACADÉMICA TERCER TRIMESTRE 2019	274
---	-----

Antonio R. Martínez Fernández



Scientific knowledge as a reference for governance and public administration

Title in Spanish: *El conocimiento científico como referencia para el poder y la gestión pública*⁺

César Nombela¹

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

***Corresponding Author:** cnombela@ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 89, N° 3 (2019), pp. 225-231

Received: September 24, 2019 **Accepted:** October 15, 2019

Language of Manuscript: Spanish

⁺ Conferencia pronunciada en el Instituto de España en el ciclo sobre El Poder el 28 de Mayo de 2019. Representando a la Real Academia Nacional de Farmacia

1. INTRODUCCIÓN

El origen y la legitimación de los poderes públicos han estado sujetos a interpretaciones diversas a lo largo de la historia. En todo caso, la capacitación y la competencia para el ejercicio del poder son también una parte de esa legitimación. No sé en qué medida esta afirmación que formulo puede ser compartida por todos los que teorizan sobre el poder legítimo; pero pocas dudas me caben de que, en última instancia, la gestión pública que se deriva del ejercicio del poder ha de ser juzgada por sus resultados.

Y debo dejar claro que, al afirmar esto, no estoy abogando por una administración meramente tecnocrática que sustituya a la forma democrática de organización de los estados. Simplemente, quiero llamar la atención sobre una faceta fundamental que titula esta mi intervención: el conocimiento científico ha de ser una referencia fundamental para el poder y la gestión pública, legítimamente constituidos y ejercitados, en los tiempos que vivimos.

La edad moderna trajo una progresiva emancipación de la Ciencia como una herramienta de creación de conocimiento, desde la que cabía encontrar soluciones a muchos de los problemas que el hombre había de enfrentar. El pensador, escritor y político inglés, Francis Bacon (1561-1626), considerado el padre del empirismo filosófico y científico, formula una idea interesante a este respecto. En su parábola *New Atlantis*¹ plantea con decisión la idea de que, en el recorrido de la humanidad, a través de un mundo amenazante e impredecible, los

humanos pueden salvarse solamente conociendo y controlando la naturaleza (1, p. 28-29).

En este mismo siglo XVII, científicos como Galileo o Descartes contribuyeron a asentar la Ciencia no solamente como la observación y el estudio de la naturaleza, sino también como posibilidad de intervención en los procesos naturales. Es decir, ya desde el siglo XVII la ciencia se puede postular como una nueva forma de autoridad, que debe ser consultada para navegar mejor o para mejorar la vida de los ciudadanos. La creación de instituciones como la Academia Linceana de Roma (1603)², la Real Academia de Londres (1660) o la Academia de Ciencias de París (1666) (1, p. 92) resulta indicativa. Y no debe estar de más señalar algún significativo antecedente español como la Real Academia Mathematica³ fundada por Felipe II.

Desde aquellos tiempos, la Ciencia aparece como un ámbito de autoridad autónomo de otros como la religión o la organización social que tiene que desempeñar un papel a la hora de hacer frente a numerosos desafíos. Y también constituye una buena propuesta como antecedente acerca de lo que la Ciencia puede aportar de referencia para la gestión pública y, en definitiva, para quienes ejercen el poder en la sociedad.

El avance del conocimiento científico, desde la Ilustración hasta nuestros días, ha transcurrido con notable intensidad, expandiendo ampliamente los límites del conocimiento. Se puede decir que con el tiempo llegó el triunfo de la Ciencia, entre otras cosas por su poder para hacer posible la transformación de la realidad a través de la técnica que se deriva del conocimiento científico. En palabras de Antonio Fernández-Rañada (2), “la Ciencia es

¹ Se trata de una fabulación utópica que describe la zozobra de una embarcación a la deriva, que milagrosamente arriba a una isla desconocida. Sus moradores se rigen por una academia de clérigos estudiosos que utilizan la ciencia y la tecnología para mejorar la vida de todos.

² La Academia dei Lincei creada por Clemente VIII en 1603

² La Academia dei Lincei creada por Clemente VIII en 1603 es uno de los antecedentes de la actual Academia Pontificia de las Ciencias. Su líder fue el propio Galileo.

³ La Academia Real Mathematica fue fundada por Felipe II en 1582. http://www.rac.es/1/1_1.php

tan poderosa porque ha sabido extraer su fuerza de los límites humanos”.

Sin embargo, el que el ejercicio del poder, ya sea legislativo o administrativo, tenga como referencia el conocimiento científico sólidamente fundamentado no está ni garantizado ni puede plantearse desde un único ángulo inequívoco. Porque la naturaleza de los problemas a los que se enfrenta la sociedad actual es muy variada y porque las actitudes de las diferentes sociedades en relación con el cultivo, la promoción y la utilización del conocimiento científico no son homogéneas.

2. CIENCIA Y SOCIEDAD ¿PUEDEN SER PACÍFICAS LAS RELACIONES?

La llegada del siglo XX se caracterizó por el optimismo acerca de la ciencia y sus posibilidades. Se apostaba porque resolvería numerosos problemas, lo cual fue realmente cierto –baste pensar en los avances de la Medicina- pero que también la Ciencia se revelaría como un instrumento de poder, que además de contribuir al desarrollo económico mostró su capacidad para producir poderosas armas de destrucción, como de hecho sucedió con la Física moderna.

A día de hoy no persiste ni una visión neutral de la Ciencia, ni tampoco una percepción predominantemente recelosa de lo que de destructivo puede derivarse de la actividad científica. Por el contrario, la Ciencia es, sobre todo, un instrumento que el hombre puede utilizar, una herramienta de la que dispone con notables posibilidades, muchas de ellas poco exploradas aún. Pero se mantienen sin duda en ciertos sectores actitudes de recelo ante el conocimiento científico y ello por diversas motivaciones. Entre ellas las de quienes critican que la Ciencia pueda utilizarse como un instrumento de poder y de creación de diferencias entre países y grupos sociales.

El filósofo Robert Crease, a cuyas reflexiones hemos ya aludido, percibe con preocupación una “decadencia de la autoridad científica” en el mundo actual (3). Su análisis concluye que el negacionismo científico, que aflora en muchos sectores de la sociedad, responde a motivos diversos, a veces incluso contradictorios. Entre ellos pueden estar la codicia, el miedo, el sesgo, la conveniencia, el beneficio o la política. Incluso formula que todo ello se ha ido fraguando a lo largo de la historia, precisamente desde la emergencia de la ciencia como actividad autónoma a la que nos referíamos. La cuestión del negacionismo de diversas propuestas que se derivan de la actividad científica, como puede ser el impacto global en el clima de las actividades humanas o el valor de las vacunas, para indicar solo un par de ejemplos, resulta esencial para lo que aquí tratamos: el que la ciencia sólidamente fundamentada debe ser una referencia para la gestión de lo público.

También hay que tener presentes las precauciones de quienes objetan la posibilidad de algunas investigaciones e intervenciones que puedan conllevar prácticas contra los derechos de la naturaleza (desarrollo de organismos transgénicos) o que podrían ser atentatorias contra la

dignidad humana (manejo de embriones, manipulación de la línea germinal en la especie humana, utilización inadecuada de los datos genéticos).

Frente a ello, está la percepción razonable y de sentido común en muchos sectores de que el avance científico es fundamental y, al mismo tiempo, que puede ser controlable. Y, desde luego, se puede encauzar dentro de actitud ética que respete los valores. A día de hoy, por ejemplo, una proporción que se sitúa en torno al 50 % de las leyes, normas y disposiciones administrativas que emanan de los poderes públicos, necesitan apoyarse en una ciencia con sólidos fundamentos. Por ello, hay que hacer posible el diseñar esquemas adecuados para su desarrollo y regular aquellas cuestiones en que la organización de la investigación se tiene que adecuar a los planteamientos que la sociedad, que es quien sostiene al sistema científico, entienda que deben regularse tras un análisis riguroso de sus implicaciones.

De todo lo anterior se sigue que el mundo de la Ciencia y el de la Sociedad en el que se desarrolla están obligados a un diálogo permanente del que se han de derivar numerosas implicaciones, sobre todo a la hora de definir y consolidar el papel de los científicos y el del conocimiento que desarrollan en el avance de la propia sociedad. Naturalmente que la Ciencia no tiene la totalidad de las respuestas para la vida de la gente, ni de las soluciones que la sociedad puede demandar para sus problemas. Sin embargo, la Ciencia significa una actividad y una vía en la que resulta posible objetivar los planteamientos, de forma que los análisis sean realmente rigurosos. Se hace imperativo por tanto diseñar ese camino de doble dirección, Ciencia-Sociedad, que pueda ser transitado una y otra vez con el consiguiente beneficio para todos (4).

3. ALGUNAS EXPERIENCIAS DE SITUACIONES RECIENTES VIVIDAS EN ESPAÑA: UNA VISIÓN PERSONAL

Una faceta fundamental para las referencias científicas es su papel en la respuesta que los poderes públicos deben dar ante las situaciones de emergencia. El caso del “aceite tóxico”, que afectó de forma imponente a la vida social española en 1981, se pudo reconocer por muchos como un ejemplo de manejo inadecuado de crisis y emergencias imprevistas. Afloró la lucha política en torno a esta cuestión con tal intensidad que la reacción científica se desarrolló de manera limitada y fragmentaria. Muchos percibieron lo sucedido como un verdadero fracaso de la comunidad científica española, no por falta de capacidad para afrontarlo sino por carecer de un cauce para una actuación rápida y eficaz.

El aludido envenenamiento por aceite tóxico, que afectó a algunos miles de personas, fue por error caracterizado en sus inicios como una infección bacteriana, algo propio de mi área científica, la Microbiología. Por ello, en mi ánimo pesaba este episodio cuando, en la primavera de 1998, se produjo un accidente en la balsa de residuos mineros en Aznalcóllar, durante mi desempeño de la presidencia del Consejo Superior de Investigaciones

Científicas (CSIC). Era un incidente muy distinto, pero que requería también una respuesta que había de incluir un análisis científico riguroso.

Desde el CSIC, con más de veinte kilómetros, de cauces y riberas del río Guadamar, anegados de lodos y aguas ácidas (Figura 1), percibimos inmediatamente que la emergencia ecológica reclamaba esa actuación científica, de estudio, seguimiento y propuesta de soluciones. No en vano, el CSIC administra y estudia una buena parte de la

reserva biológica de Doñana, lugar emblemático donde los haya para las iniciativas de conservación de la naturaleza. Era imperativo estudiar lo ocurrido y transmitir información a la opinión pública sobre la emergencia y las posibles soluciones. Y todo ello a pesar de que la lucha política, sobre la atribución de responsabilidades de diferentes instancias de los poderes públicos (nacional, autonómico, local), surgió también en este caso desde el principio y con intensidad.

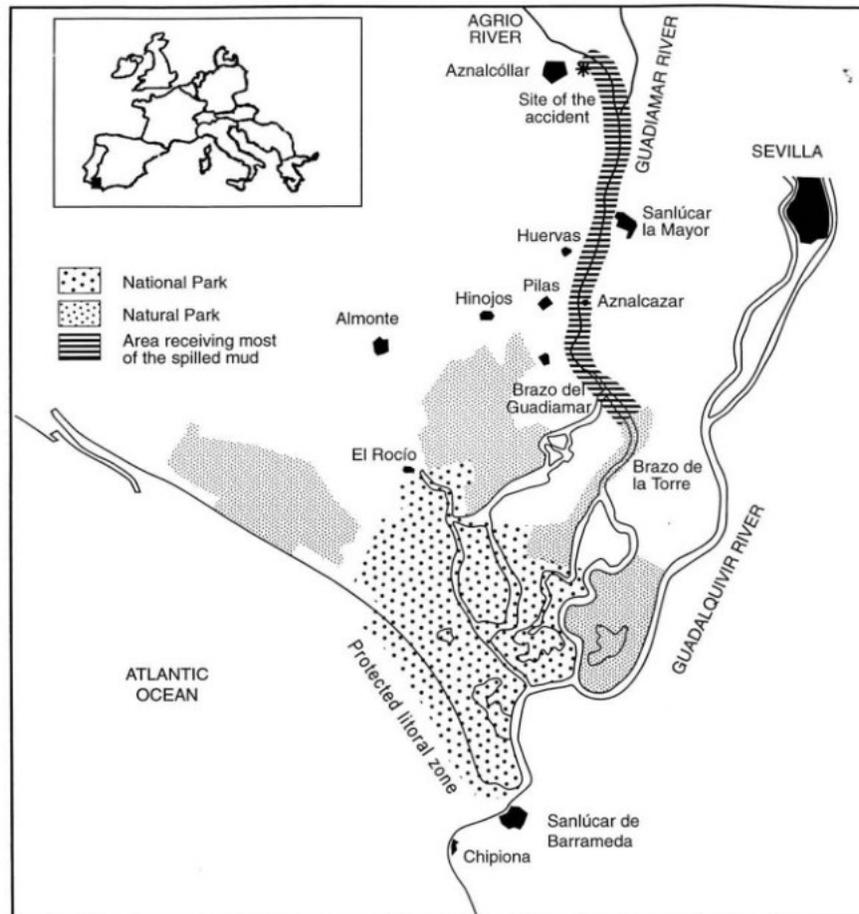


Figura 1. El parque de Doñana y sus alrededores. Reproducido de: Grimart JO, Ferrer M, McPherson E. The mine tailing accident in Aznalcóllar. *The Science of the Total Environment* 1999; 242:3-11.

Desde la dirección del CSIC, coordinando esfuerzos y capacidades de otros organismos científicos y universidades, se pudo articular esa actuación de estudio y seguimiento de la emergencia ecológica, junto con la propuesta de soluciones. Los trabajos se comunicaron oportunamente a la opinión pública y las administraciones responsables (Estatal, Autonómica, incluso Municipal) dispusieron de unas referencias para su actuación planteando medidas que resultaron de notable eficacia para atajar las consecuencias del vertido y llevar a cabo la limpieza de las áreas afectadas.

Los tres aspectos que me parece oportuno resaltar serían:

La sólida fundamentación científico-técnica del trabajo de seguimiento y propuesta de soluciones acerca del

vertido. La naturaleza de los materiales contaminantes, derivados de arsenopiritas portadoras de una gran variedad de elementos metálicos en diversas proporciones, demandó un notable esfuerzo desde el punto de vista de la caracterización química. Las predicciones sobre su evolución en suelos y aguas, los efectos sobre los seres vivos y su penetración en las cadenas tróficas, el impacto sobre las poblaciones de especies protegidas, la movilización a la atmósfera de materiales metálicos y cualquier otro aspecto de la contaminación hicieron necesario prolongar el trabajo durante dos años. Los resultados y propuestas se presentaron de forma transparente, para su conocimiento puntual por parte de la opinión pública y los responsables de los gobiernos, alcanzado el esfuerzo científico y una notable credibilidad.

Fue uno de los mayores esfuerzos, de medios materiales y económicos, que se ha puesto en marcha en España para atajar una emergencia ambiental. Los trabajos de investigación también permitieron constatar la eficacia de muchas de las iniciativas que se tomaron para paliar y corregir lo que pudo ser una catástrofe mucho mayor.

La responsabilidad de las instituciones para sostener y apoyar el trabajo de los científicos resulta decisiva en estos casos. Las instituciones científicas tienen una responsabilidad especial en la articulación de los equipos multidisciplinares de expertos, capaces y motivados, para hacer frente a las situaciones de emergencia. Ese es el ámbito para encauzar la experiencia y la iniciativa de los expertos –preservando su libertad e independencia- que den respuesta a la emergencia, aplicando los instrumentos que la práctica científica más avanzada ha desarrollado. Es esta la única forma de que la tarea realizada sea útil y respetada por los gestores públicos al tiempo que lleve la confianza a la opinión pública que conecta muy bien cuando se le transmiten datos y valoraciones con rigor.

Las referencias científicas rigurosas deben aparecer nítidamente diferenciadas del contraste entre propuestas políticas legítimas y a veces contradictorias. Será normal que afloren debates y conflictos políticos en situaciones de emergencia. Estos debates podrán suponer con frecuencia propuestas contradictorias, como es propio de una sociedad democrática que exige la presentación de alternativas por las que optar según las circunstancias. Sin embargo, igualmente importante es que las referencias científicas aparezcan nítidas, como única forma de atajar la tentación de la demagogia que puede confundir y perjudicar notablemente la gestión pública más adecuada de las situaciones de emergencia.

Estoy firmemente convencido de que la actuación de la comunidad científica en el vertido de Doñana se acerca mucho a lo que debe suponer una respuesta a las emergencias de esa naturaleza. En definitiva, las capacidades investigadoras y las competencias de expertos se volcaron en el abordaje de un problema de importancia social, articulando ese sistema de referencias que necesitamos. La independencia de los científicos permitió plantear con libertad sus análisis y propuestas; la respuesta que articularon las administraciones fue responsabilidad de quienes ejercían el poder en distintas instancias en aquellos momentos.

La sociedad española ha vivido en años recientes otras situaciones de emergencia (5) y, sin duda, podrá tener que hacer frente en el futuro a otras nuevas. No siempre la respuesta estuvo a la altura debida, lamento tener que decirlo⁴. Pero todas ellas son experiencias que deben resultar de utilidad para que en el futuro se opte por el modelo de actuación que mejores resultados produjo en el

⁴ La catástrofe del buque Prestige, a mi juicio, tuvo una respuesta inicial mucho más lenta propiciando una emergencia de conflictos políticos en el seno de la sociedad, con perjuicio notable para quienes gobernaban en España en esos momentos.

pasado.

Muchas de las crisis vividas en el ámbito mundial ilustran la dificultad para actuar, porque las exigencias no se limitan a la respuesta y seguimiento de las emergencias y problemas que surjan sino que incluso es necesario anticiparlas. Un sistema científico bien articulado tiene en esa anticipación un reto fundamental. Así lo ilustra –en este caso en sentido negativo- la crisis de la “vacas locas” que irrumpió en años recientes en el continente europeo y de la que ya cabría valorar cómo en algún momento ese sistema referencial se vio realmente desbordado, incluso instrumentalizado por el país que la provocó, el Reino Unido.

4. REFERENCIAS CIENTÍFICAS PARA EL PODER EN LA SOCIEDAD TECNOLÓGICA ACTUAL

La utilización adecuada de referencias científicas rigurosas, por parte de los poderes públicos, va mucho más allá de las situaciones de crisis o emergencias. Porque la dirección y el gobierno de los estados y de las uniones de estados necesitan acertar en tantas cuestiones que afectan a la vida de los ciudadanos y que condicionan el futuro de su bienestar. La sociedad actual se define por nuevos paradigmas, en los que la interdependencia y la comunicación se plantean en función de los potentes sistemas de información y comunicaciones que la tecnología ha desarrollado y sigue ampliando y perfeccionando.

La “sociedad red” tan notablemente caracterizada en la extensa obra del sociólogo Manuel Castells (6) implica globalización y descentralización, las redes no dependen exclusivamente de los gobiernos y los poderes públicos en general. En esta situación surge una organización social flexible, descentralizada, basada en la negociación y la empatía al tiempo que la administración pública se debe caracterizar por la eficiencia y la eficacia (7).

Desborda al propósito de estas líneas tratar esta cuestión extensamente. Sin embargo, sí creo necesario señalar que el objeto de este artículo se encuentra afectado de lleno por la situación del desarrollo de estas nuevas tecnologías de información y comunicaciones, a su vez notablemente condicionadas por la competencia entre empresas y gobiernos. Los resultados de esa competición por el dominio de las tecnologías que han de regir la intercomunicación (Internet de la cosas) no son predecibles, pero han de influenciar a la organización social a nivel global⁵.

⁵ Vivimos en esto momentos una notable competencia entre empresas de los dos grandes bloques, el norteamericano y el chino, por el control de los nuevos sistemas (5G, 6G) así como la comercialización de dispositivos y sistemas de control. Todo ello depende del acceso y la disponibilidad a las materias primas necesarias para la producción de los dispositivos (tierras raras, en especial). Ambos, gobiernos y empresas de los países que se enfrentan en esta competencia, se basan en buena medida en la escala de población sobre la que actuar. Lo que no parece contar para nada es la

Otro aspecto, que se convierte también paradigmático para definir el momento actual, es el de las perspectivas que suscita lo que el profesor y académico José Manuel Sánchez Ron denomina como “un mundo tecnologizado” (8). Considera necesario Sánchez Ron que la filosofía preste más atención a los valores. Y a la vista del predominio de las Ciencias de la Vida y la Biomedicina, demanda una mayor reflexión filosófica sobre los alcances que puede tener la transformación técnica de la naturaleza humana y su posible correlato de injusticias, al hacer accesibles los bienes que de ello se derivan solamente a determinadas minorías. Ante esto reclama con razón una reflexión ética global que tenga muy presentes las consecuencias⁶.

5. EL PODER Y LA CIENCIA

Los poderes públicos tienen una notable responsabilidad en apoyar la investigación en libertad, como algo esencial para la práctica científica. Cierto es que en el mundo occidental más desarrollado la financiación pública de la investigación no cubre la totalidad, ni siquiera la mayoría de las actividades que se desarrollan. Lo que sí sucede es que la financiación pública representa el eje en torno al cual discurre la tarea investigadora, un eje que actúa tanto como motor fundamental a modo de canalizador y regulador de la actividad.

La relación entre ambas instancias, poderes públicos y comunidad científica, ha de ser rigurosa y leal. El respeto a la libertad de investigación es imprescindible para que la tarea científica resulte creativa y de avance. La comunidad científica por su parte está obligada al rigor y a la aspiración de calidad. Mención aparte merece un fenómeno del que cada vez se conoce más, como es el de los fraudes que se cometen por investigadores a través de la manipulación de los resultados. Aun siendo minoritario, este fenómeno reclama una atención especial en estos momentos.

Son por tanto muchas las facetas para las que resulta imprescindible articular bien las referencias científicas para la actuación de los poderes públicos⁷. Siendo

organización del poder político en ambos bloques y, por tanto, la legitimidad en el ejercicio del mismo.

⁶ Por mi parte entiendo que esa actitud ética cada vez se revela como más necesaria porque no faltan propuestas orientadas a proponer la modificación integral de la naturaleza humana, utilizando los instrumentos técnicos que se han ido derivando de la práctica científica. El rigor científico ha de permitir identificar lo que es verosímil, frente al engaño y la quimera que se dan en muchas de estas formulaciones, como puede ser el mito de la prolongación ilimitada de la vida del hombre. La irrenunciable actitud ética ha de servir para la valorar la legitimidad de muchas de las intervenciones técnicas que la Ciencia hace posible. (Nombela, C. Ciencia y Conciencia. Diario ABC, 19-febrero-2019).

⁷ En todo lo que sigue a continuación, mis comentarios deben entenderse no solamente referidos a España sino igualmente

imposible agotar el tema, nos referiremos a tres cuestiones esenciales:

6. ESTABLECIMIENTO DE PRIORIDADES Y PROGRAMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La naturaleza del trabajo investigador requiere de una programación rigurosa y comienza por atender las prioridades sin que ello impida que se desarrolle una investigación fundamental, de las que suponen avances de los que pueden romper moldes y lograr progresos en vertical. Como los recursos son limitados la apuesta por determinados territorios de la investigación supone marginar otros. La elección de prioridades es por tanto una actividad de riesgo, el acierto no está garantizado, pero la elección se impone. En todo caso, el sistema científico debe tener la suficiente envergadura como para aprovechar al máximo las oportunidades, el talento que se puede desplegar, así como atender a los problemas que demandan una respuesta científica.

En España y en la Unión Europea tenemos numerosos ejemplos de desarrollo de legislación y de programas de Ciencia y Tecnología en las últimas décadas. Se impone siempre un ejercicio de análisis para juzgar éxitos y fracasos, que no cabe llevar a cabo aquí. Lo que sí hay que afirmar es que el asesoramiento de la comunidad científica es esencial en este proceso, como lo es el que los gobernantes sepan recabarlo y organizarlo adecuadamente. La programación debe ser eficaz para el aprovechamiento de los recursos, al tiempo que reservar espacio para la creatividad.

7. ATENCIÓN A LOS PROBLEMAS GLOBALES

La lista de cuestiones globales que demandan una respuesta científica es notable. Ciertamente, la desigual distribución en el mundo de capacidades de investigación y de desarrollo de tecnología, no facilita la atención a esta cuestión prioritaria. En todo caso, los poderes públicos, a nivel de estados, de uniones de estados, así como los ámbitos internacionales de cooperación, están obligados a concitar los esfuerzos para atender a los problemas.

Pero el avance científico también resulta ser herramienta esencial para la solución de los numerosos problemas que se nos muestran, en un mundo en que los interrogantes sobre su futuro se prodigan cada vez con mayor intensidad. Tenemos que hablar continuamente del cambio global, que puede modificar notablemente la situación del clima y el hábitat; del deterioro del medio ambiente y los ecosistemas; del agotamiento de los recursos naturales y su sustitución por otros alternativos; o de las limitaciones para alimentar al conjunto de la población humana y satisfacer sus necesidades nutricionales, amén de lo que se requiere para mantener la salud y combatir la enfermedad.

La Ciencia puede aportar, en primer lugar, la

al ámbito de la Unión Europea de la que formamos parte y en la que se insertan una buena parte de nuestros empeños científico-técnicos.

posibilidad de conocer cada uno de estos desafíos en su dimensión real al margen de lo que puedan ser con frecuencia interpretaciones sesgadas. Desde la Ciencia cabe explorar posibilidades y diseñar caminos para acometer las soluciones, mientras que la Tecnología permite ambicionarlas. A pesar de todo lo descubierto, hoy más que nunca la Ciencia nos sigue sorprendiendo, combinando posibilidades tanto de conocer como de modificar la realidad. El diseño de organismos vivos modificados, para llevar a cabo procesos inimaginables hasta hace poco, o de materiales con propiedades emergentes derivadas de una estructura especial, son ejemplos, entre otros muchos. El conocimiento científico y sus aplicaciones representan una reserva de posibilidades y aportan la esperanza de utilizarlas para afrontar los retos que tenemos por delante.

De nuevo, el asesoramiento experto resulta esencial para que la Ciencia encuentre el camino que le lleva a plantear y abordar las soluciones. La comunidad de expertos tiene aquí un doble reto; en primer lugar revelar el alcance y la envergadura de los problemas, ponerlos de manifiesto ante la opinión pública de manera demostrativa y pedagógica. A estas alturas, grandes sectores de la sociedad se debaten entre el negacionismo y la indiferencia, como si cuestiones como el cambio global o el deterioro del medio ambiente fueran algo que solamente concierne a los científicos. La otra parte del problema puede ser la negativa de las administraciones a hacer frente a problemas de largo alcance, cuando los ciclos en los que se desarrollan sus mandatos son mucho más cortos. Es tarea de los científicos revelar y transmitir con libertad lo que representan los problemas globales, así como analizar cuáles pueden ser las respuestas que cabe plantear desde la Ciencia.

8. LA BIOMEDICINA Y EL FUTURO DE LA NATURALEZA HUMANA

Con los progresos en Ciencias de la Vida, desde la segunda mitad del siglo pasado, el conocimiento científico de células y organismos deviene en intervención biotecnológica. Desde el aislamiento y modificación de genes, hasta el diseño de organismos vivos para llevar a cabo procesos hasta hace poco inimaginables, los progresos han sido intensos. A día de hoy se conoce el genoma completo de miles de especies biológicas al tiempo que ya se lleva a cabo la síntesis química de cromosomas completos, una Biología Sintética en definitiva. El impacto de la Biotecnología en la Medicina y en la Farmacia ha supuesto un verdadero cambio de paradigmas, que se proyecta en los cuidados de salud. Términos como terapia con fármacos biológicos, terapia génica, Medicina regenerativa, trasplante de microbioma o edición genética⁸ se manejan con naturalidad porque

representan nuevas dimensiones en la atención sanitaria.

A estos desarrollos se une el hecho de que con las nuevas técnicas reproductivas la vida humana puede comenzar *in vitro*, lo que plantea hasta qué punto cabe incidir en una modificación de la naturaleza humana. De nuevo desborda a las posibilidades de trabajo el analizar los alcances de las nuevas tecnologías y hasta qué punto caben las modificaciones que muchos se atreven a plantear, desde la prolongación ilimitada de la vida, hasta la alteración de las emociones y el impulso creativo que componen el núcleo mismo de la naturaleza humana (9).

Se trata por tanto de un territorio, el de la nueva Biomedicina, en el que la sociedad, y en su nombre los poderes públicos, ha de pronunciarse sobre lo que cabe o no autorizar. Son decisiones que requieren un análisis científico-técnico pero sobre todo demandan una valoración ética. Todo ello hace que la llamada Bioética, disciplina que surge en los años 70, continuamente haya de estar presente. De nuevo aquí, el asesoramiento experto, a través de los comités de ética, cuyo papel y actuación cobra una relevancia creciente.

Los comités de ética científica, paradigma de lo que suponen las referencias científicas para el poder y la gestión pública, están llamados a iluminar el debate, planteando con claridad lo que está en juego, para transmitir a la opinión pública una actitud de confianza en las posibilidades de la inteligencia humana de avanzar por caminos que respeten los derechos, anticipen los problemas y orienten los análisis con visión de futuro.

También han de analizar, con mente abierta pero rigurosa, las posibilidades de la Ciencia actual. A mi juicio, el debate bioético, sobre todas las cuestiones que tiene que abordar, debe tener una primera fase fundamentalmente científica, entre expertos, que establezca un análisis *crítico* acerca de la significación de los nuevos hallazgos, sus limitaciones, sus posibilidades y los caminos (casi siempre múltiples y diversos) de estudio y experimentación para alcanzar determinadas metas. Pero, a partir de ahí, llega la decisión responsable por parte de las instancias sociales adecuadamente organizadas, que han de contrastar las opciones científicas, claramente definidas en relación con los valores, los comportamientos aceptables, los objetivos del bien común y la protección de los derechos de las personas.

En definitiva, los poderes públicos –gobiernos de diversos niveles, parlamentos, etc.- como representantes legítimos de la sociedad democrática, habrán de decidir y seguir decidiendo sobre múltiples cuestiones. La gestión pública (gobernanza) debe estar basada en la ciencia más rigurosa y relevante. La globalidad hace inevitable que los análisis se perciban desde una dimensión más general. Los comités de ética también tienen que contribuir a esa consideración más global de algo que todavía se decide en los ámbitos nacionales.

La gran conquista de la especie humana es el

procedimientos biotecnológicos, con notable impacto en la Medicina, Agricultura, Ganadería, medio ambiente, etc.

⁸ La tecnología CRISPR-Cas, y otras relacionadas, que se desarrollan basadas en los hallazgos científicos del microbiólogo español Francisco Martínez Mojica, de la Universidad de Alicante. Constituyen el último hito de los

reconocimiento del valor de la persona, de todas y cada una de las personas que existen. Los avances científicos nos permiten situar mejor al hombre en el contexto del planeta, su papel en el ecosistema, sus posibilidades, etc., pero no nos pueden apartar de la consideración de la creación científica debe estar al servicio del hombre. Especialmente si tenemos en cuenta que el siglo XX ha conducido a iniciativas de manipulación brutal de la sociedad –estalinismo, nazismo- y podrán no faltar quienes quieran hacer lo mismo con el individuo en el futuro.

9. REFERENCIAS

1. Crease RP. *The Workshop and the World. What ten thinkers can teach us about Science and Authority.* Nueva York: W.W. Norton & Company 2019.
2. Fernández-Rañada A. *Los muchos rostros de la Ciencia.* Oviedo: Nobel 1995.
3. Crease RP. *Lights out: the ebb of scientific authority.* *Nature* 2019; **567**: 309-10.
4. Nombela C. *Introducción: Por una gestión pública basada en una Ciencia con sólidos fundamentos.* En: Nombela Cano César (ed.). *El conocimiento científico como referente político en el siglo XXI.* Bilbao: Fundación BBVA 2004.
5. Lora-Tamayo E. *La catástrofe del buque Prestige.* En: Nombela Cano César (ed.). *El conocimiento científico como referente político en el siglo XXI.* Bilbao: Fundación BBVA 2004: p. 211.
6. Castells M. *La sociedad red.* Madrid: Alianza 2006.
7. Clearly E. *El poder y los valores en Weber, Freud y Kelsen, a la luz del “nuevo paradigma científico” y en relación con América Latina.* *Polis Revista Latinoamericana* 2011; 29.
8. Sánchez Ron JM. *Ciencia y Filosofía.* Madrid: Fundación Lilly 2018: p. 94 y siguientes.
9. Wilson EO. *La Unidad del Conocimiento.* Madrid: Galaxia Gutenberg, Círculo de Lectores 1999.



Geographical distribution of the pharmaceutical industry from Madrid during Francoism

Title in Spanish: *Distribución geográfica de la industria farmacéutica madrileña durante el Franquismo*⁺

Raúl Rodríguez Nozal^{1,*}, Antonio González Bueno²

¹ Unidad 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. ² Historia de la Farmacia. Departamento de Farmacia galénica y Tecnología alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040. Madrid, Spain.

ABSTRACT: This paper analyzes the influence of the urban planning, territorial planning and industrial decongestion plans, drawn up both by the Madrid's City Council and by the Government of the Nation, on the location of the pharmaceutical industry installed in the city of Madrid and its provincial environment, which leads us to assess the coincidences and singularities of this type of industry with respect to the rest of the establishments that formed the backbone of Madrid's industrial space during the Franco regime.

RESUMEN: Este estudio analiza la influencia de los planes urbanísticos, de ordenación del territorio y de descongestión industrial, trazados tanto por el Ayuntamiento de Madrid como por el Gobierno de la Nación, sobre la localización de la industria farmacéutica instalada en la ciudad de Madrid y su entorno provincial, lo que nos lleva a valorar las coincidencias y las singularidades de este tipo de industria respecto del resto de establecimientos que vertebraron el espacio industrial madrileño durante el Franquismo.

*Corresponding Author: raulrn@uah.es

Received: July 10, 2019 Accepted: September 18, 2019

⁺ Trabajo realizado en el marco del proyecto de investigación HAR2013-4253-6-P, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España.

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 3 (2019), pp. 232-247

Language of Manuscript: Spanish

Premio Otimes Farmap Praxis del Concurso Científico 2018 de la Real Academia Nacional de Farmacia

1. INTRODUCCIÓN

La ciudad de Madrid, y su entorno provincial, contaron con un importante número de laboratorios farmacéuticos instalados durante el Franquismo: 147 al inicio del período, 247 hacia 1960 –en el comienzo de los Planes de Desarrollo Económico y Social-, y 211 en torno a 1975, al final de la Dictadura. Utilizando la tecnología ofrecida por *google maps*, hemos posicionado estos laboratorios y los hemos diferenciado en función de su categoría: anejos, independientes y colectivos. De acuerdo con la clásica división del territorio madrileño surgida tras el desarrollo urbanístico ocurrido en el siglo XIX, los hemos agrupado en cuatro coronas irregulares de carácter concéntrico: un núcleo central (el ‘viejo Madrid’), el ensanche, el extrarradio y otras localidades de la provincia.

1.1. La organización territorial social de un ‘lugarón manchego’. Madrid (1857-1936)

A mediados del siglo XIX Madrid era una villa en expansión, un lugar a donde acudían aristócratas ávidos de

negocio, burgueses enriquecidos en transacciones inmobiliarias a raíz de la Desamortización de Mendizábal y emigrantes en busca de trabajo y oportunidades. Estos últimos se fueron asentando, de manera desordenada, a las afueras de la ciudad, en improvisados barrios de construcción instantánea o, simplemente, a lo largo de los caminos que daban acceso a la villa. Conservadores y progresistas discutieron sobre la mejor manera de expandir Madrid; los primeros con una propuesta de cinco arrabales para alojar a la población obrera, los segundos con un concepto de ‘Ensanche’ basado en los valores de progreso, igualdad, riqueza y salud (1). La salud, como argumento de planificación urbanística, reapareció con mayor protagonismo a comienzos del siglo XX (2) (3) (4) (5), a través del discurso higienista de autores como Philip Hauser (6).

En 1857 el Ministro de Fomento, Claudio Moyano y Samaniego (1809-1890), dispuso la formación de un plan de ensanche para Madrid (R.D. 08/04/1857. *Gazeta* 14/04/1857), que acabaría concretándose en el

anteproyecto diseñado por el ingeniero y arquitecto Carlos María de Castro (1810-1893); un ambicioso plan que pudo plantearse gracias al primer censo de población fiable que tuvo Madrid, el de 1857, y al primer plano topográfico de la ciudad, de 1848, elaborado a escala 1/12.000 por Juan Rafo y Juan de Rivera (7) (8) (9). Poco después, en 1863, se aprobaría la nueva división administrativa, con diez distritos y diez barrios por distrito, articulados en tres espacios perfectamente definidos: almendra central, ensanche y extrarradio (1). Los diez distritos establecidos en 1863 fueron los de Palacio, Universidad, Centro, Hospicio, Buenavista, Congreso, Hospital, Inclusa, Latina y Audiencia.

Durante el primer tercio del siglo XX se sucedieron los estudios, planes y proyectos de reordenación urbana (10) (11) aunque, tal y como manifiesta Jesús A. Martínez Martín, “siempre fueron por detrás de la realidad demográfica y del crecimiento espontáneo de la ciudad” (12). Madrid había pasado de 397.816 habitantes en 1877 a 539.835 en 1900; diez años después la población casi llegaba a los 600.000 habitantes y, en 1930, eran 955.832 los censados en la capital (13).

Agotada la idea del ‘Ensanche’, un espacio rígido, muy aislado del resto de la ciudad y sometido a la especulación inmobiliaria, la mayor parte de este flujo migratorio se estableció en el extrarradio, un espacio degradado, periférico, anárquico y descontrolado en su crecimiento, donde vivía la clase trabajadora en unas condiciones de vida no siempre saludables (13). En el extrarradio se mezclaban las viviendas con las nuevas industrias que iban instalándose en Madrid, generalmente pequeñas o medianas ya que, tal y como explica Carlos J. Pardo Abad (14), la mayor parte de la actividad industrial de la capital con anterioridad a la Guerra Civil se concentró en la zona de Arganzuela, en el ensanche sur de Madrid. Un espacio en el que se instalaron fábricas como *El Águila*, *Sociedad Jareño*, *Otaegui*, *Fundición de Plomo de M. López*, *Fundición Tipográfica Nacional*, *Compañía de Construcciones Metálicas*, *Compañía Ferroviaria MZA*, *AEG*, *Standard Eléctrica*, etc., en un entorno delimitado por el río, en las calles Toledo, Paseo de las Acacias, Santa María de la Cabeza o Méndez Álvaro, próximas a las estaciones de tren de Atocha y Delicias (15).

Aunque durante el primer tercio del siglo XX Madrid seguía siendo una ciudad de oficios, artesanos y pequeños comerciantes de estructura familiar (16), lo que Manuel Azaña (1880-1940) denominaría, en 1921, “un lugarón manchego” (17), lo cierto es que durante esos años el sector industrial consolidó su importancia en la capital (18) (19), impulsado por el centralismo y el proteccionismo financiero. Empezó a construirse una ‘city’ alrededor del triángulo formado por los edificios del Ministerio de Hacienda, el Banco de España y la Bolsa, de manera que, en 1922, ya había instalados diecisiete de los grandes bancos, que representaban el 40 % de los recursos totales de la banca nacional. El dinero y el entramado administrativo e institucional asociado a la capitalidad (ministerios, embajadas, tribunales, etc.) atrajeron a las

familias económicamente más poderosas, que se instalaron en Madrid y, al igual que la nueva clase obrera de ‘cuello blanco’, potenciaron el sector servicios, que había comenzado su apogeo en el siglo XIX (20) (21).

1.2. El espacio urbano en el Madrid del Franquismo

Esta incipiente modernización económica se vio truncada al estallar la Guerra Civil. Madrid se convirtió en trinchera, en símbolo de los que resistían y aspiración máxima de quienes la asediaban. Alberto Alcozer y Ribacoba (1886-1957), quien fuera alcalde de Madrid desde marzo de 1939, después de que las tropas franquistas hubieran entrado en la ciudad, no dudó en dejar bien claro que su propósito era “limpiar Madrid de la mugre que dejaron los rojos (...) para ello, Madrid ha de ser colocado sobre la mesa de operación quirúrgica” (1). Esta ansia por cambiar la fisonomía de Madrid se evidenció especialmente durante el período 1948-1954, cuando se anexionaron a la capital trece municipios periféricos: Chamartín de la Rosa, Carabanchel Bajo y Carabanchel Alto en 1948; Canillas, Canillejas, Hortaleza, Barajas y Vallecas en 1950; El Pardo, Vicálvaro, Fuencarral y Aravaca en 1951 y Villaverde en 1954. La superficie de la ciudad se multiplicó por nueve, hasta llegar a los 607,09 kilómetros cuadrados, y el número de habitantes aumentó en 330.000 hasta sobrepasar el millón y medio de personas. Un ‘Gran Madrid’ (22) que, desde 1955, quedaba dividido en doce distritos: Centro, Latina, Universidad, Chamberí, Tetuán, Chamartín, Ventas, Buenavista, Retiro-Mediodía, Arganzuela-Villaverde, Carabanchel y Vallecas.

La Ley de 13 de noviembre de 1957, que aprobaba el Plan de Urgencia Social de Madrid (*BOE*, 14/11/1957), trató de regular el crecimiento incontrolado, sobre todo en el extrarradio, estableciendo, “en un radio de cincuenta kilómetros de la capital (...) zonas de restricción total o parcial de nuevas industrias (...) zonas de concentración o centros industriales satélites (...) [y] zonas libres de toda restricción”. En esta disposición se proponía como objetivo:

“(…) limitar el crecimiento incontrolado de la capital; limitación que, por una parte, ha de dirigirse a impedir la inmigración de las personas, y por otra, a asfixiar en un cinturón verde la formación de suburbios infrahumanos. El futuro expansivo de Madrid debe estar en sus ciudades satélites y no en la prolongación indefinida de su casco urbano (...) abordar, con el Ayuntamiento y demás Organismos competentes, la limitación y descentralización de Madrid, para impedir la inmigración y el desarrollo anormal de los suburbios, creando una zona verde de protección perimetral y encaminando la nueva industria hacia un sistema de dispersión en ciudades satélites” (*BOE*, 14/11/1957).

El plan de descongestión de Madrid pretendía frenar el crecimiento de la capital, establecer ciudades de carácter predominantemente industrial en la zona centro, alrededor del Tajo y del Henares, y declarar una serie de poblaciones: Aranda de Duero, Guadalajara, Alcázar de

San Juan, Manzanares, Toledo y Talavera de la Reina, como ciudades de descongestión industrial de Madrid. Lo cierto es que el proyecto fue un fracaso y apenas se instalaron fábricas en estas zonas; el plan de estabilización de 1959 y el desembarco en el poder de los tecnócratas acabaron con el plan de descongestión autárquico. La realidad fue la contraria a la solución esbozada en el plan de descongestión; durante los años sesenta los establecimientos industriales se situaron en Madrid con total libertad, provocando un crecimiento rápido e incontrolable lejos de los polígonos teóricamente establecidos.

Por otra parte, en una acción descoordinada, los planes de desarrollo establecieron sus propias políticas de actuación industrial, en competencia con los polígonos de descongestión; se establecieron ‘polos de promoción’ y ‘de desarrollo’ que incrementaron, aún más, el sentimiento de euforia económica y contribuyeron al descontrol urbanístico industrial (18).

En Madrid, durante el Franquismo, las grandes industrias, a menudo intervenidas por el Estado a través del Instituto Nacional de Industria (INI) (23) (24) (25), se ubicaron en áreas periféricas o de especialización industrial: Villaverde, Carretera de Barcelona, Arganzuela-Carreteras de Andalucía y Toledo; mientras que las pequeñas industrias se repartieron por todo Madrid, tanto en la almendra central como en el ensanche y el extrarradio, especialmente en barrios como Prosperidad, Guindalera, Tetuán, Cuatro Caminos, Vallecas o Carabanchel.

En 1950, el número de industrias con veinticinco o más trabajadores establecidas en la ciudad de Madrid era de 583, en las que estaban empleadas 62.843 personas; el 83% de estas industrias se localizaba en el interior de la ciudad. En 1975 ya se contabilizan 1.145 industrias con estas características de empleo, muchas de ellas en la periferia debido a una serie de razones: aplicación de nuevas legislaciones urbanísticas, mejora en los transportes, incremento en el precio del suelo, progresivo aumento del tamaño de los centros productores y excesiva congestión urbana en los espacios centrales (14).

Al final del Franquismo ya estaban configurados los tres ejes sobre los que se articularía la actividad industrial. El primero al sur, entre Villaverde-Mediodía y las carreteras de Andalucía y Toledo, como extensión del tradicional enclave -establecido a finales de siglo XIX y principios del XX- en torno a las estaciones de Atocha y Delicias. El segundo hacia el este, entre San Blas - Ciudad Lineal - Hortaleza y Corredor del Henares. El tercero hacia el norte, en dirección a Alcobendas y San Sebastián de los Reyes. Solo en los dos primeros se recogía el 46 % de todo el empleo industrial de Madrid (26) (27) (12) (14) (28).

2. METODOLOGÍA Y OBJETIVOS

La ciudad de Madrid, y su entorno provincial, contaron con un importante número de laboratorios farmacéuticos instalados en su suelo durante el Franquismo: 147 al inicio del período; 247 hacia 1960, en el comienzo de los planes

de desarrollo económico y social; y 211 en torno a 1975, al final de la Dictadura. Utilizando la tecnología ofrecida por *google maps*, hemos posicionado estos laboratorios y los hemos diferenciado en función de su categoría: anejos, independientes y colectivos. De acuerdo con la clásica división del territorio madrileño surgida tras el desarrollo urbanístico ocurrido en el siglo XIX, recogida en la *Memoria...* de 1929 editada por el Ayuntamiento de Madrid, los hemos agrupado en cuatro coronas irregulares de carácter concéntrico: un núcleo central, esto es, el espacio que Eulalia Ruiz Palomeque (29) tipifica como el ‘viejo Madrid’; el ensanche; el extrarradio y la corona metropolitana.

La *Memoria...* que en 1929 publica el Ayuntamiento de Madrid, a la sazón presidido por José Manuel Aristizábal (1882-1950), define con precisión los límites territoriales que afectan a los espacios municipales:

“(…) estando limitado este recinto, denominado Interior, por la calle de Alcalá (desde la plaza de la Independencia), Avenida de Menéndez Pelayo, calle del Pacífico, paseo de Atocha, glorieta y Ronda del mismo nombre, Rondas de Valencia y de Toledo y parte de la de Segovia, Cuesta de las Descargas, calle de Segovia, paseo alto de la Virgen del Puerto, paseo de la Florida, calle del Marqués de Urquijo (cruzando el paseo de Rosales), calle de la Princesa, Ronda del Conde Duque, calle de Santa Cruz de Marcenado, Ronda Vieja, y pasando por el Hospital de la Princesa a la calle de San Bernardo, glorieta de Quevedo, calle de Carranza a las de Sagasta y Génova, plaza de Colón, cruza por último por el paseo de la Castellana a las calles de Goya y Serrano, hasta volver a la plaza de la Independencia (...)

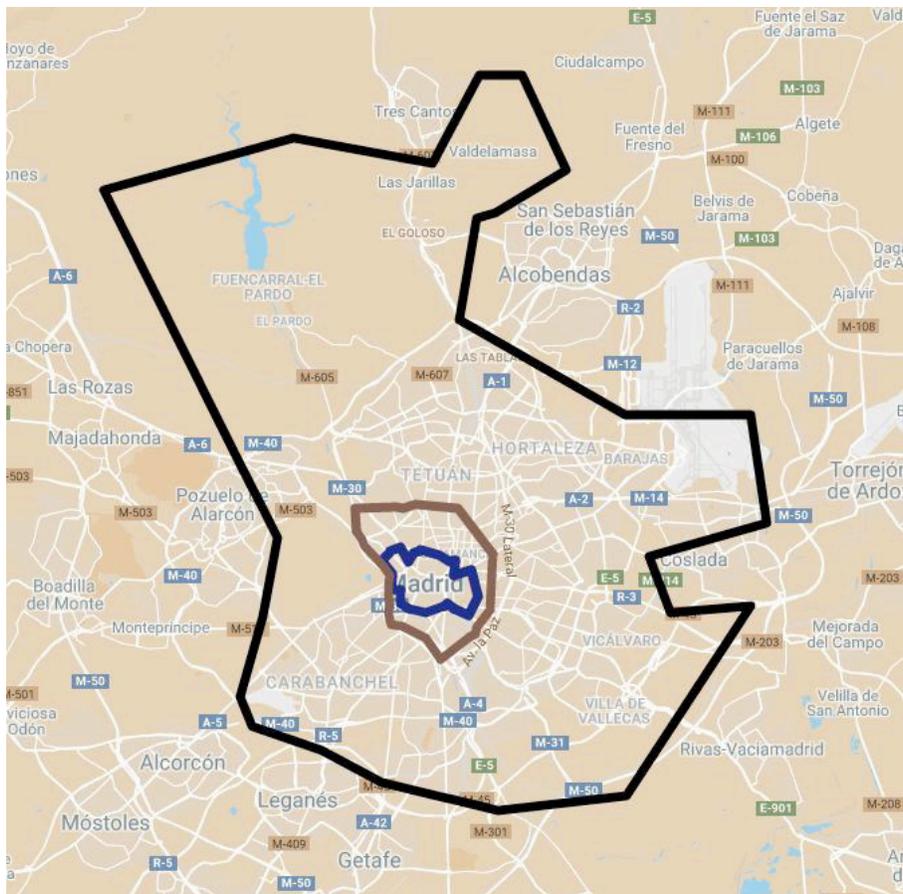
[El ensanche] partiendo de la plaza de Manuel Becerra, sigue por las calles del Doctor Esquerdo y Pedro Bosch a la plaza de Italia, continuando hasta el río Manzanares; por éste llega al vado de Migas Calientes, y subiendo por la calle de Federico Chueca, se prolonga por la Avenida de la Reina Victoria, calles de Raimundo Fernández Villaverde, de Joaquín Costa y de Francisco Silvela al punto de origen (...)

[El extrarradio] siguiendo la carretera de Francia y sus inmediaciones hasta unirse con Tetuán de las Victorias, llegando a pocos kilómetros del pueblo de Fuencarral. Por las dos carreteras a Chamartín que parten del Hipódromo se construyen sin cesar casas aisladas preferentemente y otros edificios, de tal modo que no habrá solución de continuidad en pocos años. La calle de López de Hoyos y el camino de Hortaleza, forman una vía de extensión que prolonga el poblado de la Prosperidad hasta la Ciudad Lineal. La calle de Alcalá se prolonga por la carretera de Aragón con edificios y viviendas hasta el otro extremo de la Ciudad Lineal. Desde dicha carretera, hasta la de Castellón, desaparece toda expansión de Madrid; ni siquiera el Ensanche ha conseguido llenar la barriada de la Plaza de Toros, y hasta el paseo de María Cristina no reaparece la construcción, siguiendo por la calle del Pacífico, prolongándose por el Extrarradio y fuera del término hasta desarrollarse con gran intensidad en

dirección a Vallecas y por las proximidades del arroyo Abroñigal. La prolongación de la calle de Toledo, pasado el Puente, inicia otro núcleo habitado que llega casi sin interrupción hasta Carabanchel, y por la carretera de Andalucía, en la derecha del río, se está formando una densa barriada obrera. La expansión de Madrid está iniciada en vivo; va buscando por el Norte su unión con Fuencarral, con Chamartín, con la Ciudad Lineal; se aparta del arroyo Abroñigal y del cementerio en el Este, y por el Sudeste y por el Sur se acerca a Vallecas y llega a Carabanchel (...)" (30).

Si bien, dentro de esta zona de extrarradio se señalan

los principios de agrupación naturales en todos los pueblos, lo que lleva a caracterizar un espacio urbano, de construcciones obreras en las áreas de Cuatro Caminos, Puente de Vallecas, carreteras de Carabanchel y de Andalucía; otro tipo de viviendas destinadas a un público con mayor poder adquisitivo en la zona comprendida entre el Hipódromo, Chamartín, Ciudad Lineal y la carretera de Aragón, en cierto modo asemejadas a la idea de ‘ciudad-jardín’; y un tercero de carácter industrial, en el área comprendida entre las estaciones de ferrocarril y las situadas desde el Puente de Vallecas al Abroñigal.



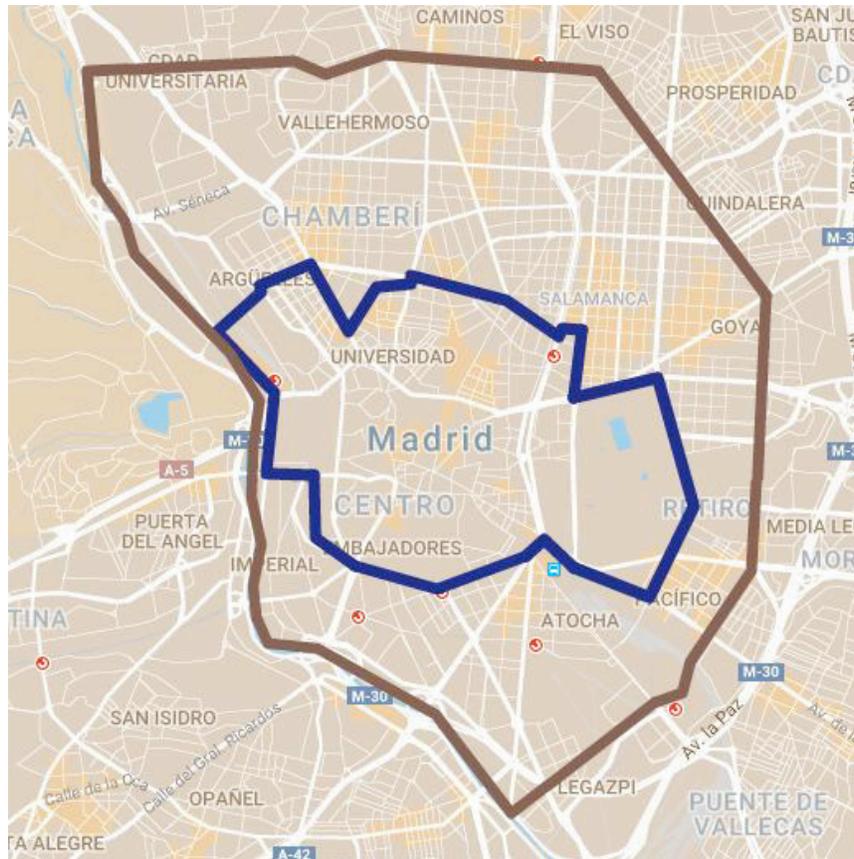


Figura 2. Detalle de la corona central y el ensanche. Elaboración propia utilizando la tecnología de *google maps*

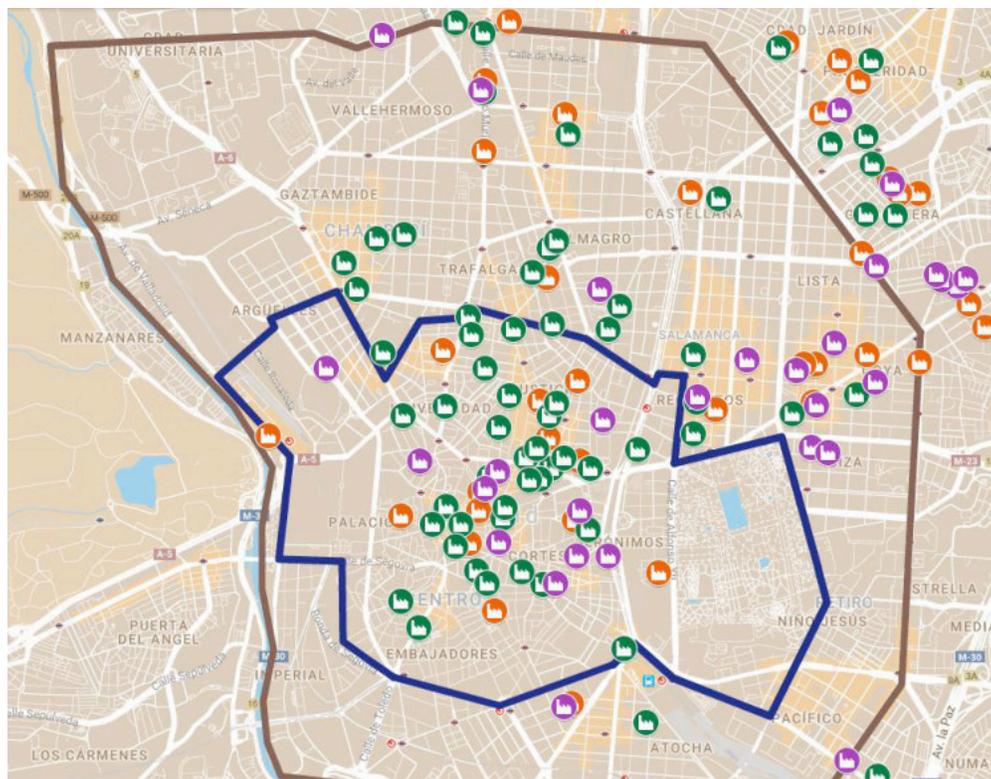


Figura 3. Detalle de la ubicación de algunos laboratorios farmacéuticos activos en Madrid en 1936: en verde los laboratorios anejos, en morado los independientes y en rojo los colectivos. Elaboración propia utilizando la tecnología de *google maps*

Nuestro objetivo es analizar la influencia de los planes urbanísticos, de ordenación del territorio y de

descongestión industrial, trazados tanto desde el Ayuntamiento de Madrid como desde el Gobierno de la Nación, sobre la localización de la industria farmacéutica. Este trabajo está realizado a partir de los datos extraídos del *Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos que desarrollaron su actividad en España durante el Franquismo (1936-1975)* (31).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

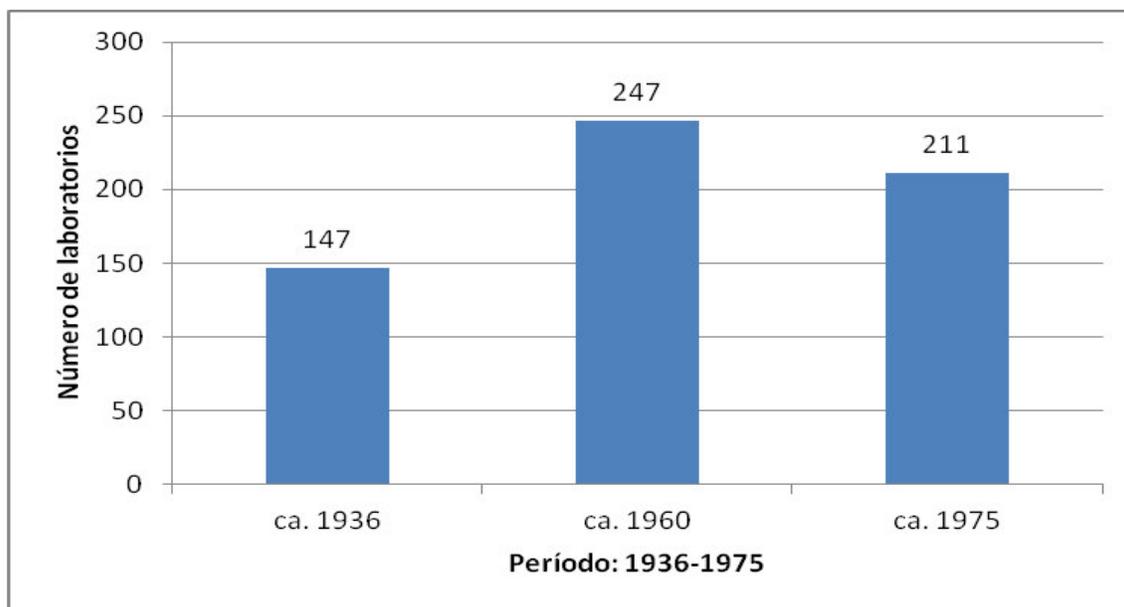
Durante los años del Franquismo la industria farmacéutica tuvo instaladas en España un total de 2.533 sedes; aun cuando lo habitual es que cada laboratorio dispusiera de una sola ubicación administrativa-productiva, no siempre fue así, de hecho no son raros los casos de empresas con un espacio fabril en la periferia y una oficina de representación en Madrid. Solo Madrid y Barcelona acumulan 1.431 de estas sedes administrativas, fábricas o delegaciones comerciales relacionadas con la elaboración y comercialización de medicamentos industriales durante el Franquismo, un nada desdeñable 56,5 %.

Aproximadamente una tercera parte del total de estos establecimientos, un total de 827, fueron fundados con anterioridad a 1936; tras el final del Franquismo, el número de sedes de laboratorios establecidos en España gira en torno a poco más de una cuarta parte: 663 establecimientos. Estas cifras que, a simple vista, pudieran hacernos pensar en un retroceso en el desarrollo de la industria farmacéutica durante los años que median entre 1936 y 1975, realmente nos están informando de un cambio en el modelo productivo: los laboratorios anejos,

de escasa capitalización y, por tanto, de bajo nivel de producción y comercio, dejan paso a un número menor de industrias, con mayor accionariado y más potente inversión en la mecanización de procesos, lo cual conduce a una mayor producción y a una mejora en la calidad del producto final, propiciada por el aumento en el número de los técnicos involucrados y en la capacidad técnica de las instalaciones.

En cualquier caso, no cabe duda que, durante el Franquismo, Barcelona con 865 entidades (34,14 %) y Madrid con 560 (22,10 %) acapararon la industria farmacéutica española. No todas estas sedes estuvieron en funcionamiento de manera sincrónica: la evolución en el proceso de la fabricación de medicamentos llevó a la desaparición de unos y a la fundación de otros, de modo que el número de laboratorios farmacéuticos con producción, más o menos significativa, gira en torno a los 725 activos de manera coetánea en todo el territorio nacional. Pero el predominio de Barcelona y su entorno industrial y el de Madrid y su corona metropolitana, en lo que a la instalación de la industria farmacéutica respecta, es indiscutible y supone una continuación de la situación vivida con anterioridad a la Guerra Civil donde, también, el foco industrializador del medicamento se situaba en Barcelona (282 laboratorios; 39,1 %) seguido por Madrid (147 entidades; 17,7 %) (32).

La gráfica 1 muestra la evolución temporal del número de sedes de laboratorios farmacéuticos, instalados en la ciudad de Madrid y su provincia, en tres catas significativas realizadas durante el período analizado.



Gráfica. 1. Evolución temporal del número de sedes de laboratorios farmacéuticos

La distribución territorial de estos establecimientos, ordenados en función de las cuatro áreas concéntricas definidas en la metodología (interior, ensanche, extrarradio y corona metropolitana), se muestra en la tabla 1; en ella se

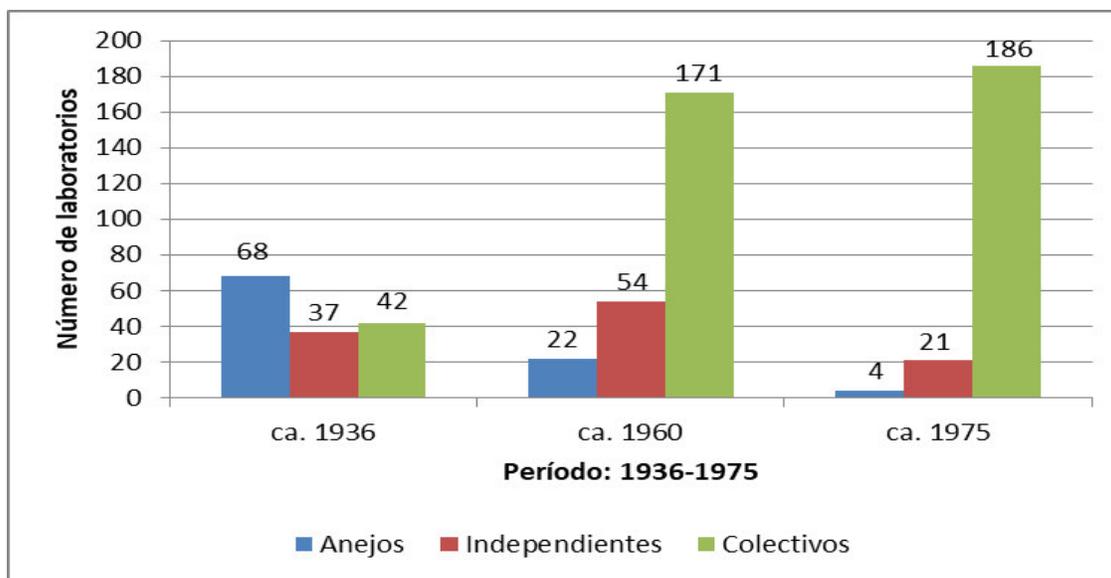
señalan los datos segregando, para cada uno de estos territorios, el número de laboratorios: anejos (A), independientes (I) y colectivos (C).

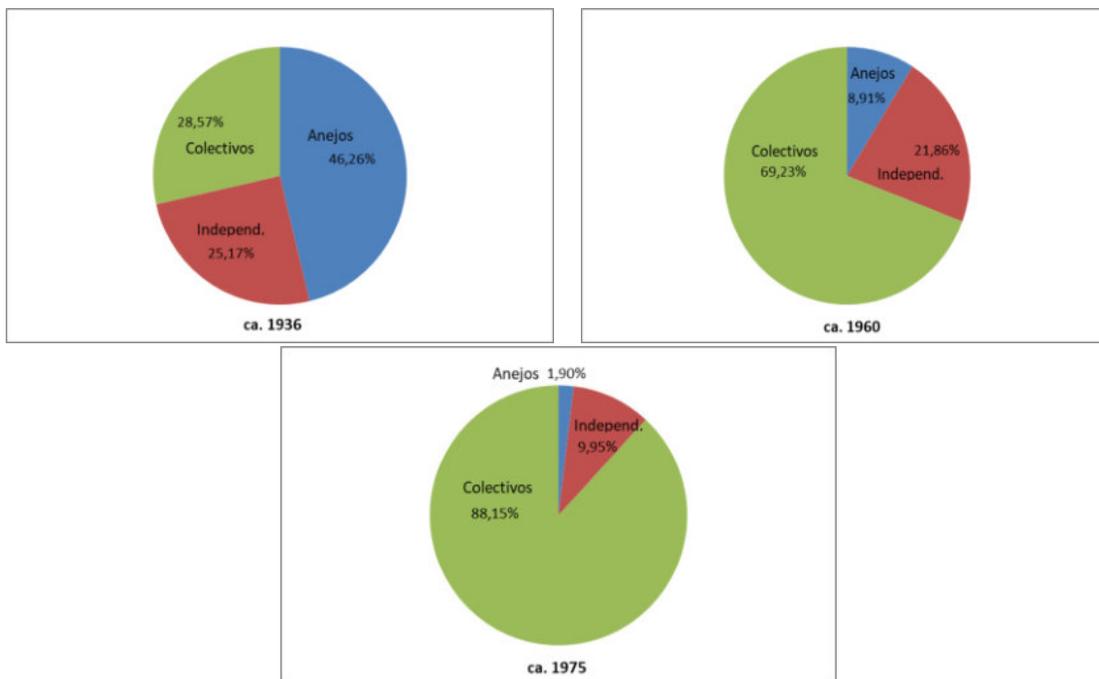
Tabla 1. Número de laboratorios farmacéuticos instalados en Madrid y su provincia en función de su ubicación geográfica y del carácter de la propiedad

	Interior			Ensanche			Extrarradio			Corona metropolitana		
	A	I	C	A	I	C	A	I	C	A	I	C
ca. 1936	34	10	12	22	13	13	12	12	15	0	2	2
ca. 1960	9	14	35	10	20	61	3	19	68	0	1	7
ca. 1975	2	6	26	1	8	48	1	5	81	0	2	31

La representación gráfica de estos datos (gráficas 2-5) pone en evidencia la disminución en el número de laboratorios anejos, aquellos pequeños laboratorios directamente asociados a la oficina de farmacia, aun cuando no siempre compartieran espacio físico con ella. De los 68 anejos establecidos en 1936, casi la mitad del total existente en aquel momento (46,26 %), pasamos a 22 anejos en 1960 (8,91 %) y a tan solo 4, apenas un 2 %, en 1975. Los laboratorios independientes crecieron en número en la década de 1960 -aunque no en porcentaje-, para finalmente disminuir al final del Franquismo; la

independencia entre el capital y la profesión, en definitiva el modelo seguido por los laboratorios independientes, tuvo vigencia corta, el sector exigía mayores inversiones y, por ende, una mayor capitalización, solo asumible por sociedades; en la última etapa del Franquismo, los laboratorios colectivos copan el sector farmacéutico; de las apenas 42 entidades societarias existentes en 1936 (28,57 %), pasamos a 171 (69,23 %) en los años centrales del período, para alcanzar 186, la práctica totalidad de las instaladas (88,15 %) al final de la Dictadura.

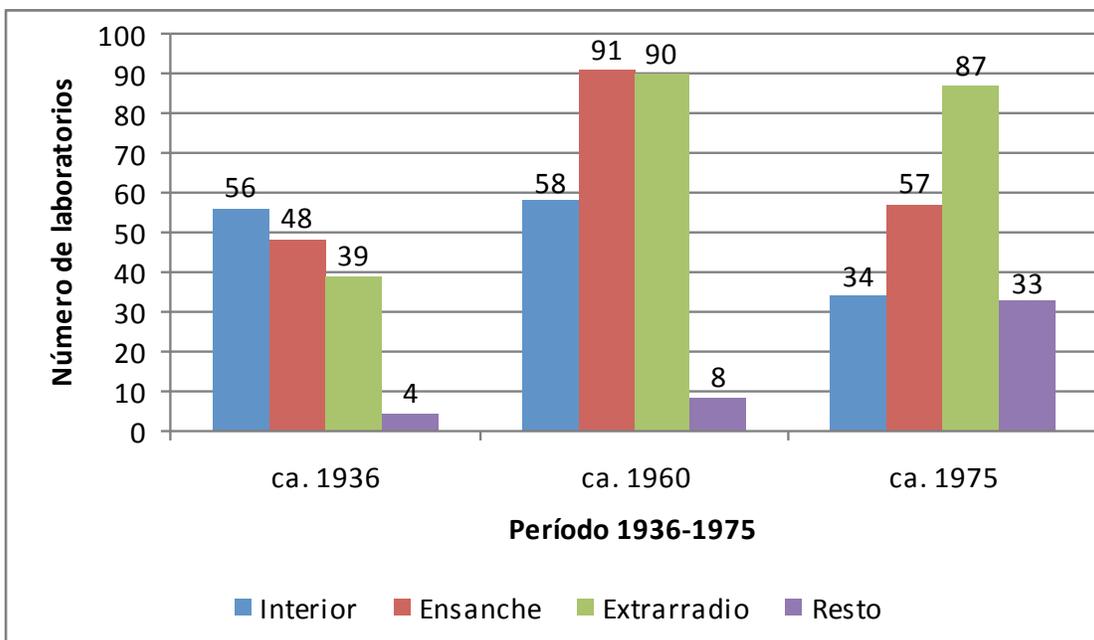
**Gráfica 2. Evolución del número de laboratorios ubicados en Madrid y provincia en función del carácter de la propiedad: anejos [azul], independientes [castaño] y colectivos [verde]**



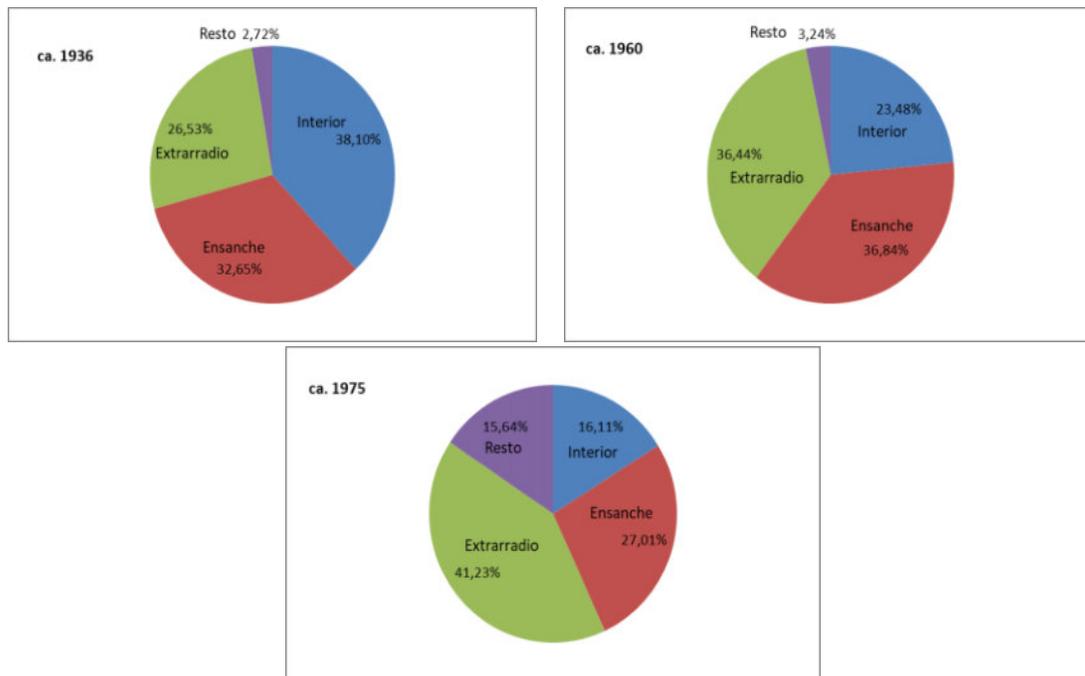
Gráficas 3-5. Distribución porcentual del número de laboratorios ubicados en Madrid y provincia, en función del carácter de la propiedad: anejos [azul], independientes [castaño] y colectivos [verde], en los años 1936 (gráfica 3), 1960 (gráfica 4) y 1975 (gráfica 5)

Las graficas 6-9 muestran la distribución de los laboratorios farmacéuticos instalados en Madrid y provincia en función de su zona de implantación: interior, ensanche, extrarradio y corona metropolitana. La serie muestra la progresiva expansión de este sector industrial, lo cual se manifiesta en una disminución porcentual del número de laboratorios en el interior (38,10 % en 1936, 23,48 % en 1960 y 16,11 % en 1975), una continuidad en las cifras porcentuales de los situados en el ensanche

(32,65 % [1936], 36,84 % [1960] y 27,01 % [1975]) y un aumento progresivo en los instalados en el extrarradio (26,53 % [1936], 36,44 % [1960] y 41,23 % [1975]). La presencia de laboratorios farmacéuticos en otros municipios de la corona metropolitana es apenas testimonial, tanto en 1936 (2,72 %) como 1960 (3,24 %); sin embargo, aumentó exponencialmente en los últimos años del Franquismo, hasta alcanzar, en 1975, un 15,64 % de todos los ubicados en Madrid y su provincia.



Gráfica 6. Evolución del número de laboratorios en función de la zona de implantación: interior, ensanche, extrarradio y corona metropolitana de Madrid



Gráficas 7-9. Distribución porcentual de los laboratorios ubicados en Madrid y provincia, en función de su zona de implantación: interior [azul], ensanche [castaño], extrarradio [verde] y corona metropolitana [morado], en los años 1936 (gráfica 7), 1960 (gráfica 8) y 1975 (gráfica 9)

Este proceso de expansión hacia la periferia no es uniforme; la tabla 2 muestra la localización de la industria farmacéutica, por barrios, en el extrarradio, las localidades anexionadas a Madrid ciudad entre 1948 y 1954 y el resto

de los municipios que integran la provincia de Madrid, en los tres segmentos temporales analizados (1936, 1960, 1975). Los datos permiten acotar cómo fue este proceso de expansión territorial de la industria farmacéutica.

Tabla 2. Localización, por barrios, de la industria farmacéutica instalada en la ciudad de Madrid y su provincia en los años 1936, 1960 y 1975

ÁMBITO TERRITORIAL	ca. 1936	ca. 1960	ca. 1975
Fuente del Berro, Ventas, Guindalera, Prosperidad	25	48	26
Cuatro Caminos, Tetuán, Chamartín	8	18	23
Vallecas (Vallecas Puente y Vallecas Villa)	4	5	5
Carabanchel Alto y Carabanchel Bajo	2	4	4
Este de Madrid: Ciudad Lineal, San Blas-Canillejas, Aeropuerto, San Fernando, Torrejón, Alcalá	--	9	34
Norte de Madrid: Estación de Chamartín, Las Tablas, Alcobendas, San Sebastián de los Reyes	--	--	11
Argüelles-Moncloa	--	--	7
Corona metropolitana: Arganda, Leganés, Getafe, El Plantío, Pozuelo, Valdemoro, Aranjuez, Colmenar Viejo	4	8	17

En 1936 la industria farmacéutica se ubica en tres zonas diferenciadas:

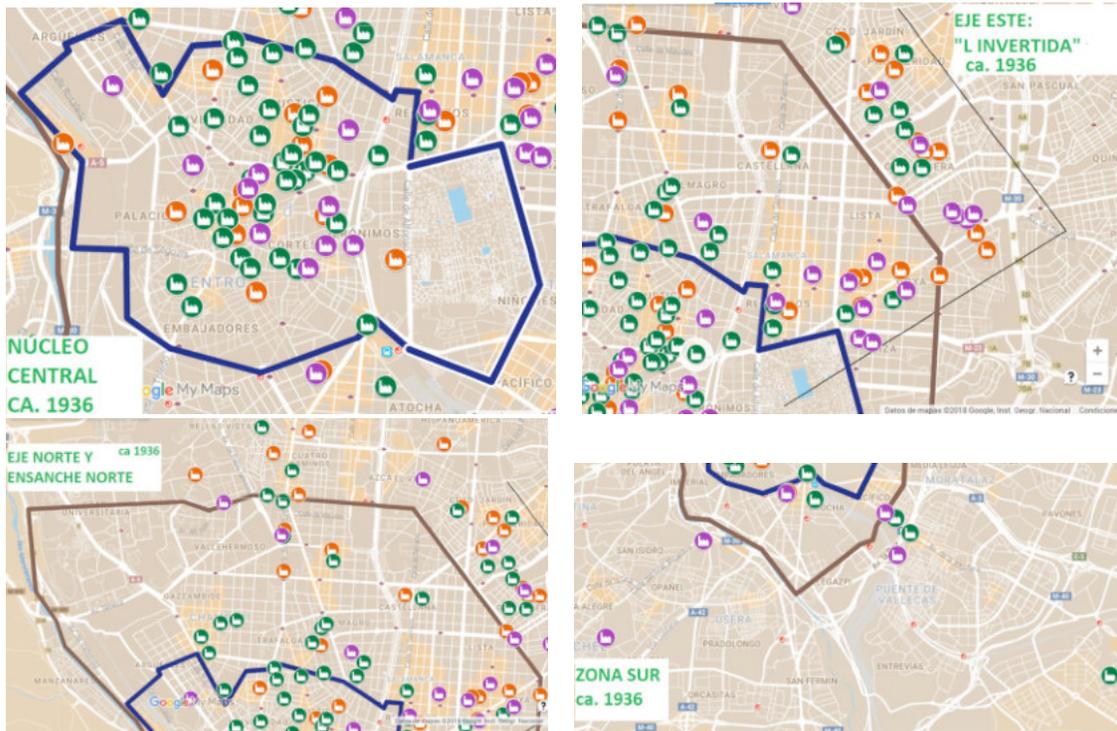
1) Núcleo central, el ‘viejo Madrid’, una zona ocupada por laboratorios anejos, situados junto a las oficinas de farmacia, que suponen el grueso de la herencia de la producción industrial desde el siglo XIX.

2) Eje Este, un espacio comprendido entre la plaza de la Independencia y la calle Goya hasta la plaza de Ventas, que continuaría hacia el norte, en perpendicular, hasta el Paseo de la Castellana, constituyendo una especie de L invertida, situada entre el ensanche y el extrarradio, donde empezaron a encontraron cobijo los laboratorios independientes, de mayor actividad comercial que los anejos y que hallaban un suelo industrial y un trayecto viario adecuado.

3) Eje Norte, constituido por la glorieta de San Bernardo y las calles San Bernardo y Bravo Murillo. El ensanche norte, conformado por los barrios de Chamberí y Salamanca, fue en su mayor parte zona residencial; apenas contó con laboratorios, algo que se evidencia aún más a

medida que nos alejamos de la línea que separa el centro del ensanche. Esta fue el área especialmente elegida por aquellos farmacéuticos que comenzaban a ‘independizar’ sus anejos de las oficinas de farmacia, estos establecieron en esta área una ‘zona de fabricación’ alejada del centro dispensador, en un proceso que llevaría a la separación definitiva de la zona fabril y la consiguiente supresión del anejo.

La zona sur, la preferida por la gran industria madrileña, apenas despertó el interés de los industriales farmacéuticos; tan solo cuatro laboratorios en el perímetro más alejado de la capital, otros tantos en Vallecas y dos más en Carabanchel que se corresponden, *pro maxima parte*, con los anejos de otras tantas oficinas de farmacia rurales; es el caso de las farmacias-laboratorios propiedad de Rufino Escribano-Ortega García o Manuel Gayoso Garrido, sitas en Vallecas, igual sucede con las que pertenecieron a Bienvenido Esteban Lahoz y a Luis Benito Campomar, éstas en Carabanchel Bajo.



Figuras 4-7. Localización de la industria farmacéutica instalada en la ciudad de Madrid y su provincia en 1936: núcleo central (gráfica 4), eje este (gráfica 5), eje y ensanche norte (gráfica 6) y zona sur (gráfica 7), con indicación de la propiedad: anejos [azul], independientes [castaño] y colectivos [verde]

En los años centrales del Franquismo, los primeros marcados por los planes de desarrollo que llevaron a la superación de la etapa autárquica, se siguen manteniendo estas mismas zonas de concentración para la industria farmacéutica, acentuándose en algún caso:

1) El núcleo del ‘viejo Madrid’ mantiene, aproximadamente, el mismo número de laboratorios que en 1936, lo cual -ya de por sí- supone una disminución porcentual dado que crece el total de laboratorios establecidos durante el período. Pero un estudio cualitativo

muestra un cambio en la identidad de estos establecimientos, buena parte de ellos no son laboratorios anejos sino estructuras administrativas de empresas fabricantes establecidas en otros territorios provinciales que tienen en Madrid una oficina de representación, cercana a los poderes públicos. Así ocurre, por ejemplo, con el *Laboratorio Medical*, con sede en Córdoba y oficinas en Santa Cruz de Marcenado 7; el *Laboratorio Plus Ultra*, establecido en San Sebastián, con sede administrativa en Canarias 28-30; el *Laboratorio Carlo*

Erba, italiano de origen, con sede productora en Las Palmas de Gran Canaria y oficinas en Quintana 26; el salmantino *Laboratorio Coca*, el cual dispuso de oficinas en Ferraz 28; el *Laboratorio CINFA*, ubicado en Barrioplano (Navarra) y con sede administrativa en Barco 40; el vallisoletano *Laboratorio Fernández de Araoz*, con oficinas en María de Molina 15; o el *Laboratorio Gurruchaga*, establecido en Valseca (Segovia) y oficinas en Conde de Romanones, 11. Especialmente llamativas son las industrias establecidas en la madrileña Avenida de José Antonio [Gran Vía], todas ellas sedes administrativas, pues no cabe pensar en otra opción; aquí se asientan los laboratorios *Giral Laporta* (n. 5), *Chávarri* (n. 6), *Aristegui* (n. 12), *Valle* (n. 12), *Marín Gutiérrez* (n. 12), *Zeltia* (n. 26), *Escribano-Ortega* (n. 31), *Pascau* (n. 31), *IFESA* (n. 57), *ORPEN* (n. 70) y *Bucca* (s/n); en esta misma calle (n. 49) tenía su sede Gestofar, una empresa especializada en patentes, registros y gestión documental farmacéutica.

2) El eje Este: presenta una estructura similar a la descrita para 1936, en torno a la calle Goya y los barrios de Guindalera y Prosperidad, pero se encuentra algo más engrosado, con mayor número de laboratorios, extendiéndose hacia el este por la calle López de Hoyos. Comienza a percibirse una incipiente línea de desplazamiento hacia el noreste, que se inicia en la zona de San Blas - Canillejas hasta llegar a carretera de Barcelona, con laboratorios en la zona del Aeropuerto, San Fernando de Henares y Alcalá de Henares. La mayor densidad de establecimientos de fabricación de medicamentos en esta zona cabe relacionarla con el potenciamiento de los sistemas de transporte por carretera, en particular con el plan general de ordenación urbana de la ciudad, diseñado en 1941 por el arquitecto Pedro Bidagor Lasarte (1906-1996) y aprobado en 1946, que introduce la novedad de regular los usos del suelo por zonas y prevé la construcción de dos anillos exteriores de circulación en la ciudad de Madrid, uno de los cuales, el primero diseñado, sería el que dio consistencia a la nueva carretera de Barcelona (33) (34).

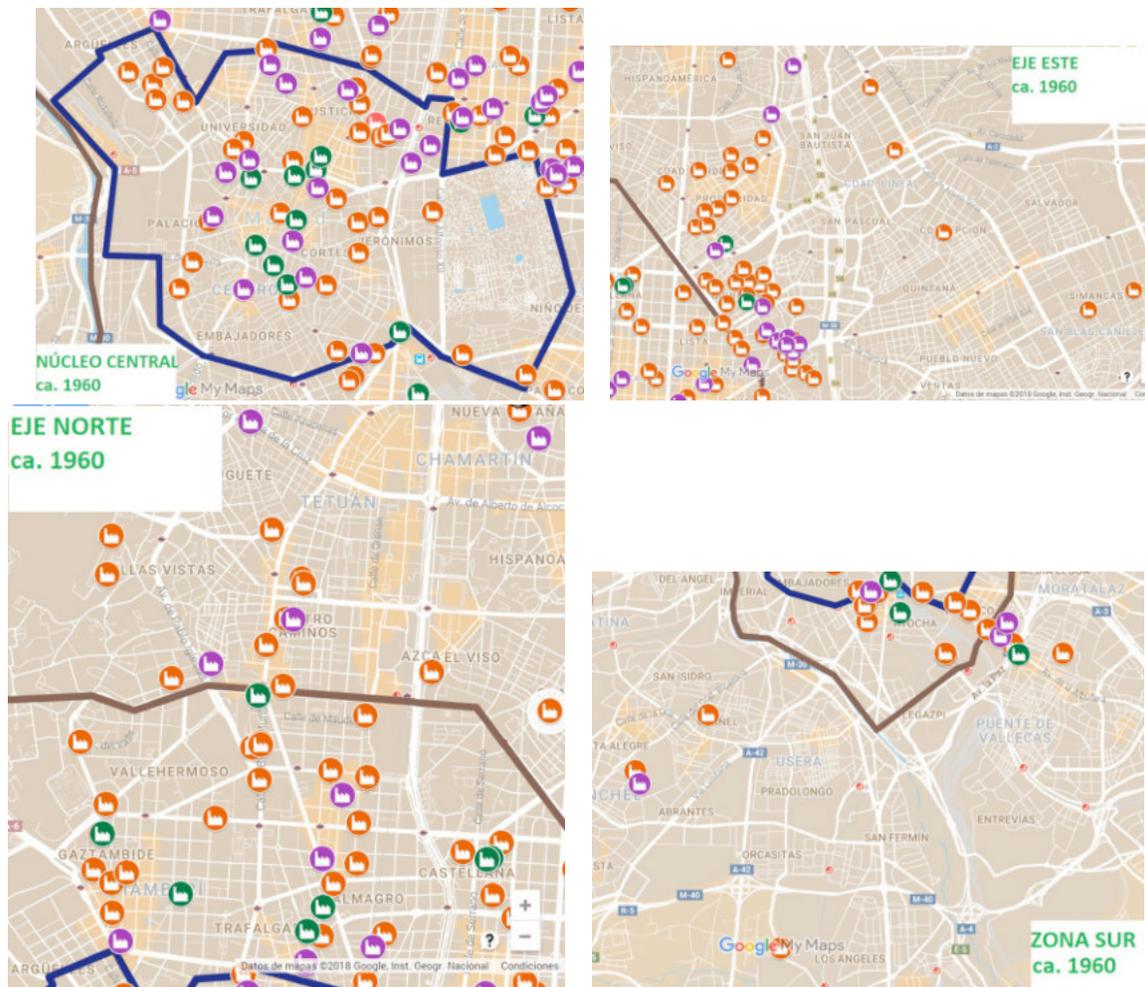
3) El eje Norte muestra un trazado similar al analizado para 1936 pero –al igual que ocurre con el eje Este– se muestra más consolidado, formando tres trazos irregulares paralelos situados en Chamberí, que corren en el espacio comprendido entre Moncloa y el Paseo de la Castellana. La prolongación de este eje alcanza Tetuán y empieza a

bosquejarse una línea hacia el norte que, desde Chamartín, atravesando la calle Mateo Inurria, llega a la carretera de Francia. Este eje, que enlaza de forma cónica con la carretera que une la ciudad de Madrid con los territorios del norte, se entiende bien a la luz de las infraestructuras aprobadas en diciembre de 1950, como consecuencia del plan de modernización de la red de carreteras españolas, un programa de mejora y acondicionamiento de la red en aquellas ‘carreteras de circulación más intensa’, un proyecto realizado entre 1951 y 1955 (35).

La zona sur apenas dispone de laboratorios farmacéuticos: cinco en Atocha-Delicias, cuatro en Méndez Álvaro, todos en la órbita de CEPA; tres en Villaverde, Leganés y Getafe; ocho en Pacífico, Vallecas y Vallecas Villa y cuatro en la zona de Carabanchel.

La industria farmacéutica instalada en Madrid cambió sustancialmente en los últimos años del Franquismo; esta mudanza, cuya manifestación física tiene correlato en sus nuevos emplazamientos, supone la práctica desaparición de los laboratorios anejos y la generalización de los colectivos frente a los de tenencia individual. Este cambio en la propiedad, directamente vinculado al aumento de la capitalización, supondrá el establecimiento de naves industriales con mayor capacidad de producción, lo que requerirá espacios amplios para su construcción y una buena comunicación para la distribución del material elaborado.

No fue ajena a esta situación la promulgación, en octubre de 1963, del reglamento para la elaboración y venta de medicamentos en el que se establecía una nueva regulación sobre laboratorios, registro, distribución y publicidad de medicamentos (D. 2464/1963 de 10/08I. *BOE*, 07/10/1963); la norma, redactada en consonancia con las nuevas tendencias político-sanitarias del momento, se entronca bien con los planes de estabilización de la economía nacional, a partir de los cuales el aislamiento económico es sustituido por un aumento de intercambio con el extranjero y se somete al medicamento, al que se le asigna fecha de caducidad, a la realización de controles post-registro, si bien –inicialmente– estas medidas de control quedaban restringidas a las vacunas vivas, siendo suficiente, en el resto de los casos, notificar la fabricación a la Dirección General de Sanidad y consignar la identificación del lote en el embalaje del medicamento.



Figuras 8-11. Localización de la industria farmacéutica instalada en la ciudad de Madrid y su provincia en 1960: núcleo central (gráfica 8), eje este (gráfica 9), eje norte (gráfica 10) y zona sur (gráfica 11), con indicación de la propiedad: anejos [azul], independientes [castaño] y colectivos [verde]

En 1975, el núcleo central, el ‘viejo Madrid’, deja de ser una zona de concentración industrial, apenas permanecen en este espacio treinta y cuatro establecimientos (16,11 %), buena parte de ellos simples oficinas administrativas ubicadas en el centro económico y político que representó, durante los años del Franquismo, la Gran Vía, rebautizada como Avenida de José Antonio Primo de Rivera (36) (37). Los ejes industriales son ahora otros:

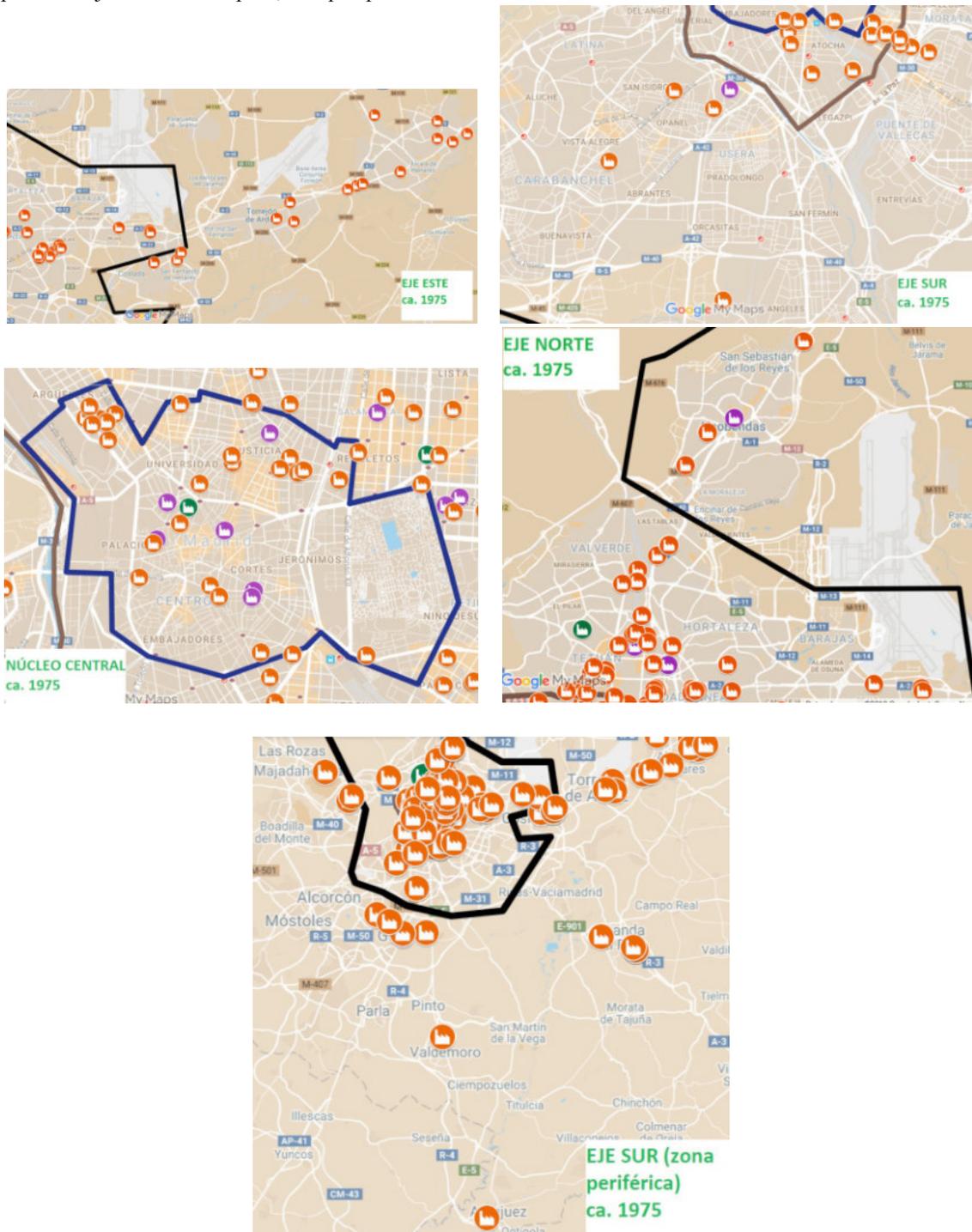
1) Eje Este, las zonas de Fuente del Berro-Ventas y Guindalera-Prosperidad, inicialmente colonizadas por laboratorios independientes, aún con anterioridad a la Guerra Civil, siguen teniendo presencia, mientras estas estructuras mantienen su funcionamiento. Pero la expansión supera estos límites y se propaga hacia el corredor industrial que ha quedado abierto tras la reforma de la carretera de Barcelona, prolongándose hacia el este por barrios y poblaciones como Ciudad Lineal, San Blas-Canillejas, Aeropuerto, San Fernando de Henares, Torrejón de Ardoz y Alcalá de Henares.

2) Eje Norte, se perpetúa la presencia de industrias y oficinas administrativas en el ensanche norte, conformado por los barrios de Chamberí y Salamanca y la zona de Cuatro Caminos-Tetúan-Chamartín. Los tres trazos irregulares paralelos que se apreciaban en 1960 se presentan ahora consolidados y fusionados en un único espacio situado en la zona del ensanche. A partir de la glorieta de Cuatro Caminos se dibuja una línea, más o menos perfilada, en dirección norte que, pasando por la estación de Chamartín, alcanza Alcobendas y San Sebastián de los Reyes. Una expansión que cabe relacionar, directamente, con el proceso de desdoblamiento, iniciado en el gozne entre las décadas de 1960 y 1970, del tramo de carretera entre Madrid y San Agustín del Guadalix, el cual dotó de una mayor facilidad de comunicación a las industrias de esta zona norte de la capital (38).

3) El eje Sur, prácticamente inexistente en lo que a industria farmacéutica respecta en períodos anteriores, aumenta ligeramente el número de laboratorios;

contabilizamos siete en el ensanche, en Atocha, Méndez Álvaro y Delicias; diez en Pacífico y Puente de Vallecas, cuatro en Carabanchel, uno más en Villaverde y diez más al sur, en las localidades de Aranjuez, Valdemoro, Getafe, Leganés y Arganda del Rey. Un proceso de expansión hacia espacios alejados de la capital, lo que permite la

adquisición de terrenos a un precio más asequible y la construcción de los nuevos modelos de industria, de fuerte capitalización, a los que la fábrica de la *Compañía Española de Antibióticos y Penicilina* (CEPA) establecida en Aranjuez, en los años centrales de la década de 1950, sirvió como modelo.



Figuras 12-16. Localización de la industria farmacéutica instalada en la ciudad de Madrid y su provincia en 1975: eje este (gráfica 12), eje norte (gráfica 13), eje sur (gráfica 14), núcleo central (gráfica 15) y corona periférica de la zona sur (gráfica 16), con indicación de la propiedad: anejos [azul], independientes [castaño] y colectivos [verde]

4. CONCLUSIONES

A comienzos del Franquismo, la ciudad de Madrid y su entorno provincial contaban con 147 laboratorios y sedes administrativas de establecimientos farmacéuticos; más de un 46 % eran anejos, un 25 % independientes y el 28 % colectivos. Se repartían, de manera mayoritaria, entre el núcleo central y el ensanche de la ciudad (casi un 71 %), mientras que el extrarradio apenas acogía a un 29 % de estas empresas, la mayor parte de ellas ubicadas en las zonas de Fuente del Berro, Ventas, Guindalera, Prosperidad y, en menor medida, Cuatro Caminos, Tetuán, Chamartín, Vallecas y Carabanchel. Será sobre estos dos ejes, tenuemente trazados con anterioridad a los años de la Guerra Civil, donde se establecerá la industria farmacéutica durante el Franquismo: un área situada al este de la ciudad, ubicada en el ensanche y el extrarradio, y otra área encauzada hacia el norte.

Hacia 1960, el número de laboratorios farmacéuticos se había incrementado notablemente, de 147 se había pasado a 247; mas no solo se produce un aumento cuantitativo considerable, también un cambio cualitativo en la propiedad de estos establecimientos: los anejos apenas alcanzan un 9 %, los independientes, con un 22 %, tampoco logran igualar las cifras de 1936; por el contrario, los colectivos suponen un 69 %, lo que nos permite fijar las primeras pautas de cambio hacia una industria farmacéutica más desarrollada, más capitalizada y menos ligada a la tradición artesana. Este cambio, en lo que a la concepción del laboratorio farmacéutico respecta, tiene una manifestación física, perceptible en lo que a su ubicación geográfica atañe: el núcleo central de Madrid y su primer ensanche comienzan a perder presencia, como lugar preferente de la industria del medicamento para establecer sus instalaciones (60 %), mientras el extrarradio empieza a cobrar protagonismo (40 %). Los ejes norte y este, bosquejados en la distribución de 1936, se consolidan como núcleos de concentración industrial para las farmacéuticas; a la par, se inicia una incipiente línea de desplazamiento industrial hacia noreste.

En los años finales de la Dictadura el proceso de transformación en la industria farmacéutica se ha consolidado; por un lado, se observa una disminución en el número total de laboratorios con respecto a 1960: 211 en lugar de 247, lo cual se explica por la práctica desaparición de la pequeña industria farmacéutica artesanal representada por los laboratorios anejos, que apenas supone un 2 % residual, y el escaso mantenimiento de una industria de pequeño nivel de capitalización, propiedad de una persona física, los laboratorios individuales, que solo contribuyen al total estadístico con un 10 %; el mayor porcentaje numérico lo constituyen los laboratorios colectivos, que suponen un 88 % de los establecidos en Madrid. Ni que decir tiene que si, en lugar de considerar las unidades de espacio ocupadas por la industria farmacéutica, analizáramos las unidades de producción, las cifras serían aún más elocuentes.

La industria farmacéutica ha abandonado el núcleo central, apenas quedan 34 empresas, muchas de ellas

simples oficinas de representación; lo mismo ocurre en el área del ensanche, donde a fines del Franquismo apenas perduran 57 establecimientos, algunos de ellos con baja o nula producción, a la espera de un proceso de recalificación urbanística. Los laboratorios farmacéuticos han encontrado acomodo preferente en el extrarradio y en la corona de municipios que rodean la ciudad de Madrid (57 %). Los ejes de concentración industrial vigentes en torno a 1960 son los mismos que permanecen en estos años medios de la década de 1970, pero ahora se nos muestran de manera más evidente: un eje en la zona este, en los barrios de Fuente del Berro, Ventas, Prosperidad y Guindalera, que se desplaza por el corredor industrial del Henares, y un segundo eje, en la zona norte, que atraviesa el ensanche y la zona de Cuatro Caminos – Tetuán - Chamartín para ocupar, de manera irregular, los nuevos polígonos establecidos en la carretera del norte, hasta alcanzar San Sebastián de los Reyes.

Esta organización territorial que definimos para la industria farmacéutica, con zonas de concentración situadas al este y en menor medida al norte, es diferente del modelo al que responde buena parte de la gran industria establecida en Madrid, concentrada, ya con anterioridad a la Guerra Civil, al sur de la ciudad, en Arganzuela y Méndez Álvaro, donde encontraron acomodo aprovechando las infraestructuras ferroviarias de la zona y la política de planificación industrial ejecutada por el Instituto Nacional de Industria durante la autarquía. El peso de esta gran industria ha llevado a que, de manera habitual, esta zona sur sea considerada el espacio industrial madrileño por excelencia; no fue así para la industria farmacéutica, como dejamos señalado.

A partir de la década de los años 1960 se inicia un proceso tipificado por Carlos J. Pardo Abad (14) como de ‘vaciado industrial’ de los viejos barrios del sur, trasladando aquellas infraestructuras a la periferia y a los municipios de la corona metropolitana. Este proceso, definido para la gran industria, es perfectamente aplicable a nuestro caso, con las salvedades geográficas necesarias: el ‘vaciado industrial’ tiene lugar desde el ensanche hacia los municipios ubicados en los espacios que hemos delimitado como eje este, el corredor industrial del Henares, y el eje norte, hacia los polígonos industriales de Alcobendas, San Agustín de Guadalix y San Sebastián de los Reyes.

¿Cómo explicar esta ‘singularidad’ de la industria farmacéutica? A nuestro entender se debe al talante más artesanal que industrial que tuvo esta actividad en sus inicios, el cual condiciona su posterior desarrollo. El proceso de consolidación industrial pasa por recibir el aporte de capital sobre estructuras ya establecidas: el laboratorio ya activo aumenta su producción tras la entrada de nuevo capital, que permite su actualización en maquinaria, mano de obra, etc., pero no se trata de una nueva estructura que busca un lugar donde establecerse, pues el laboratorio ya tiene su sede, la cual es sometida a un proceso de ampliación. No obstante, cuando el laboratorio nace *ex novo* si se ajusta a los modelos

habituales para las otras industrias madrileñas, y ocupa el mismo espacio que –como tal– le corresponde; piénsese en el caso paradigmático de CEPA, con oficinas en Méndez Álvaro y zona de producción en Aranjuez; una realidad que nos reafirma en el ‘peso de la herencia’ con que cargó la industria farmacéutica durante los años del Franquismo.

5. REFERENCIAS

- García Martín A. Gavira C., Ruiz Varela J. Madrid. *Fronteras y Territorios*. Madrid: Ayuntamiento de Madrid 1992.
- Alcaide González R. *La introducción y el desarrollo del Higienismo en España durante el siglo XIX. Precursores, continuadores y marco legal de un proyecto científico y social*. Scripta Nova 1999. Disponible en: (<http://www.ub.edu/geocrit/sn-50.htm>).
- Porras Gallo M.I. Un acercamiento a la situación higiénico-sanitaria de los distritos de Madrid en el tránsito del siglo XIX al XX. *Asclepio* 2002; 54(1): 219-250.
- Rodríguez Ocaña E., Menéndez Navarro A. *Salud, trabajo y medicina en la España del siglo XIX. La higiene industrial en el contexto anti-intervencionista*. *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales* 2005; 8(2): 58-63.
- Barona J.L. *Génesis y dimensiones del higienismo*. *Lars, Cultura y Ciudad* 2009; 15: 9-13.
- Hauser P. *Madrid desde el punto de vista médico-social*. 2 vols. Madrid: Rivadeneyra 1902.
- Navascués Palacio P. *Madrid, ciudad y arquitectura (1808-1898)*. In Fernández García A., Dir. *Historia de Madrid*. Madrid: Editorial Complutense, 1993; pp. 401-439.
- Aparisi Laporta L.M. *El anteproyecto de ensanche de Madrid*. Madrid: Imprenta Municipal 2004.
- Carballo B. *El ensanche de Madrid: historia de una capital*. Madrid: Editorial Complutense 2008.
- Álvarez Mora A. *La remodelación del centro de Madrid*. Madrid: Ayuso 1978.
- Terán F. *Planteamiento urbano en la España contemporánea (1900-1980)*. Madrid: Alianza 1982.
- Martínez Martín J.A. *Madrid, de Villa a Metrópoli. Las transformaciones del siglo XX*. *Cuadernos de Historia Contemporánea* 2000; 22: 225-249.
- Díaz Simón L. *La conquista de la modernidad: Madrid, 1880-1936. Un estudio aplicado al sector suroeste del casco antiguo [Tesis doctoral dirigida por L.E. Otero Carvajal]*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid 2016.
- Pardo Abad C.J. *Vaciado industrial y nuevo paisaje urbano en Madrid. Antiguas fábricas y renovación de la ciudad*. Madrid: La Librería 2004.
- González Yanci M.P. *Los accesos ferroviarios a Madrid. Su impacto en la Geografía Urbana de la ciudad*. Madrid: Instituto de Estudios Madrileños 1977.
- Nielfa G. *La distribución del comercio en Madrid en la primera década del siglo XX*. *Cuadernos de Historia Contemporánea* 1983; 4: 119-139.
- Azaña M. *Obras Completas*. Vol. 1. México: Oasis 1968.
- Pérez Olea M. *La descongestión industrial de Madrid: un ensayo histórico*. In *Espacio, sociedad y economía en la Comunidad Autónoma de Madrid*. Madrid: Asociación Madrileña de Ciencia Regional 1985; pp. 235-249.
- García Delgado J.L. *Madrid en los decenios interseculares: la economía de una naciente capital moderna*. In: García Delgado J.L., Eds. *Las ciudades en la modernización de España. Los decenios interseculares*. Madrid: Siglo XXI 1992; pp. 405-414.
- Bahamonde Magro Á., Otero Carvajal L.E. *Madrid, de territorio fronterizo a región metropolitana*. In Fusi J.P., Dir. *España, 5 [Autonomías]*. Madrid: Espasa-Calpe 1989; pp. 517-615.
- Bahamonde Magro Á., Fernández García A. *La transformación de la economía*. In Fernández García A., Dir. *Historia de Madrid*. Madrid: Editorial Complutense 1993; pp. 515-547.
- Simancas V., Elizalde J. *El mito del Gran Madrid*. Madrid: Guadiana 1969.
- Martín Aceña P., Comín F. *INI: 50 años de industrialización en España*. Madrid: Espasa Calpe 1991.
- Comín F. *La política autárquica y el INI*. In Sánchez Recio G., Tascón Fernández J., Eds. *Los empresarios de Franco. Política y Economía en España, 1936-1957*. Barcelona: Crítica/Universidad de Alicante 2003; pp. 23-46.
- Miranda Encarnación J. *El fracaso de la industrialización autárquica*. In: Barciela, C., Ed. *Autarquía y mercado negro. El fracaso económico del primer franquismo, 1939-1959*. Barcelona: Crítica 2003; pp. 95-121.
- Celada F., Parra T. *Efectos especiales de los procesos de reorganización del sistema productivo en Madrid*. Madrid: Comunidad de Madrid 1985.
- García Delgado J.L. *La economía de Madrid en el marco de la industrialización española*. In Nadal J., Carreras A., Coords. *Pautas regionales de la industrialización española (siglos XIX y XX)*. Barcelona: Ariel 1990; pp. 219-256.
- Juliá S. *Madrid, Capital del Estado (1833-1993)*. In Juliá S., Ringrose D., Segura C. *Madrid. Historia de una capital*. Madrid: Alianza 2008; pp. 253-469.
- Ruiz Palomeque E. *Ordenación y transformaciones urbanas del casco antiguo madrileño durante los siglos XIX y XX*. Madrid: Instituto de Estudios Madrileños 1976.
- [Ayuntamiento de Madrid]. *Información sobre la ciudad. Año 1929. Memoria*. Madrid: Ayuntamiento de Madrid 1929.
- González Bueno A., Rodríguez Nozal R. *Censo-guía*

- de los laboratorios farmacéuticos que desarrollaron su actividad en España durante el Franquismo (1936-1975). Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia 2018.
32. Rodríguez Nozal R. La industria farmacéutica española durante la autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados por la Organización Sindical. In González Bueno A, Baratas Díaz A., Eds. La tutela imperfecta. Biología y Farmacia en la España del primer franquismo. Madrid: CSIC 2013; pp. 143-188.
 33. Doménech Girbau L. Arquitectura de siempre: los años 40 en España. Barcelona: Tusquets 1978.
 34. Zuazo Ugalde, S. Plan Bidagor 1941-1946: plan general de ordenación de Madrid. Madrid: Nerea 2003.
 35. [Ministerio de Obras Públicas]. Plan de Modernización de la Red de las Carreteras Españolas. [Madrid: Ministerio de Obras Públicas] 1950.
 36. Caprarella M. Madrid durante el franquismo, crecimiento económico, políticas de imagen y cambio social. Madrid: Consejo Económico y Social, Comunidad de Madrid 1999.
 37. Navascués Palacio P., Alonso Pereira J.R. La Gran Vía de Madrid. Madrid: Encuentro Ediciones 2002.
 38. Moya Blanco, L. El proceso de crecimiento urbano de San Agustín de Guadalix. Ciudad y territorio. Revista de Ciencia Urbana 1977; 4: 71-89.



Comparative study on the divisibility of different prednisone formulations

Title in Spanish: *Estudio comparativo de divisibilidad de diferentes formulaciones de prednisona*

Francisco Roger Muñoz¹, Guillermo Torrado Durán¹, M.^a Ángeles Peña Fernández^{1,*}

¹Dpto. Ciencias Biomédicas. Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá. Campus Universitario, Km 33,600. Carretera A2 Alcalá, 28871 Madrid.

ABSTRACT: The objective of this work was to study the influence of the division in prednisone tablets 30 mg. The division of tablets is often used in pharmaceutical practice to adjust the administered doses. Prednisone is a corticosteroid (glucocorticoid) used in the substitution treatment in adrenal insufficiency including, among others, Addison's disease. As a reference drug, Dacortin 30 mg was used, and compared with two generic drugs. Different pharmacotechnic characteristics were studied to evaluate the quality of the tablets studied, such as disintegration, and the resistance to crushing. Based on the study of tablet fractionation, the difference over the expected theoretical weight was determined (loss of average mass after the fractionation of each trademark). The release of the active substance was carried out with dissolution rate study in fractions of tablets. The results of the three commercial formulations were studied and statistically analyzed with a confidence level of 95 %.

RESUMEN: El objetivo de este trabajo fue estudiar la influencia de la divisibilidad en comprimidos de prednisona 30 mg. La división de comprimidos se utiliza a menudo en la práctica farmacéutica para ajustar las dosis administradas. La prednisona es un corticoesteroide (glucocorticoide) utilizado en el tratamiento de sustitución en la insuficiencia adrenal incluyendo entre otras la enfermedad de Addison. Como medicamento de referencia se utilizó Dacortin 30 mg, el cual se comparó con dos medicamentos genéricos. Se estudiaron diferentes características farmacotécnicas para evaluar la calidad de los comprimidos estudiados, tales como la disgregación y la resistencia a la rotura. Atendiendo al estudio de fraccionamiento de comprimidos, se determinó la diferencia sobre el peso teórico esperado (pérdida de masa media tras el fraccionamiento de cada marca comercial). La liberación del principio activo se estudió mediante el ensayo de velocidad de disolución en fracciones de comprimidos. Los resultados de las tres presentaciones comerciales fueron estudiados y analizados estadísticamente con un nivel de confianza de un 95 %.

*Corresponding Author: angeles.pena@uah.es

Received: September 16, 2019 Accepted: September 18, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, N° 3 (2019), pp. 248-259

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La prednisona (17,21-Dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona) fue el principio activo seleccionado para la realización del presente estudio debido a que es un fármaco de alta potencia administrado por vía oral en comprimidos en dosis bajas. Las presentaciones orales actualmente comercializadas son de 2,5, 5, 10 y 30 mg, careciéndose de la comercialización de dosis de 15 mg. Los glucocorticoides han sido utilizados clínicamente durante décadas como potentes antiinflamatorios e inmunosupresores (1). La prednisona es un glucocorticoide sintético no fluorado de absorción rápida, acción intermedia, con marcado efecto antiinflamatorio y escaso efecto mineral corticoide (**Figura 1**).

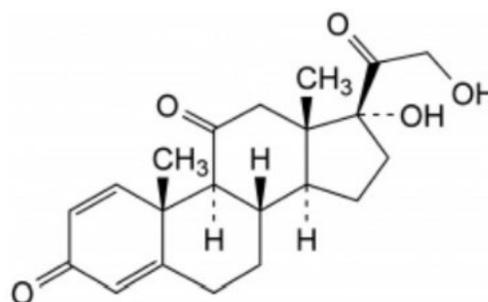


Figura 1. Estructura química prednisona.

Su dosis diaria depende del tipo y severidad de la enfermedad, y respuesta del paciente. Esto hace que las dosis sean más variables que en otros principios activos.

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 3 horas tras su administración. Se utiliza en tratamientos sistémicos exclusivamente por vía oral y afecta, dependiendo de la dosis, al metabolismo de casi todos los tejidos. Como glucocorticoide se puede aplicar para tratar multitud de patologías, tales como el tratamiento sustitutivo en la insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison, síndrome adrenogenital, etc.), enfermedades reumáticas, autoinmunes, respiratorias, dermatológicas, hematológicas, malignas, renales e inflamatorias oculares (2). Entre las reacciones adversas de los glucocorticoides se destaca la supresión de la secreción endógena de corticoides, esta reacción es debida a la capacidad de los esteroides naturales y sintéticos de inhibir la secreción hipotalámica de corticotropina (CRH) y la secreción hipofisaria de adrenocorticotropa (ACTH), ya que producen modificaciones estables en la hipófisis y en las glándulas suprarrenales en proporción a las dosis administradas y a la duración de la administración. Por eso, el ajuste de dosis es tan importante. En el caso de administración de dosis supra fisiológicas con tratamientos superiores a dos semanas, los cambios atróficos se establecen de manera que, al suspender bruscamente la medicación corticotropa, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. Para evitar esta acción supresora de secreción endógena corticosteroide a tras tratamientos superiores a dos semanas, se pueden adoptar varias medidas, pero entre ellas destaca la reducción progresiva de la medicación con el fin de evitar el síndrome de privación glucocorticoidea (3). En ocasiones, no todas las dosis están disponibles comercialmente, lo que obliga al paciente a tener que dividir los comprimidos comerciales para adherirse adecuadamente a la pauta de retirada establecida por el facultativo.

En cuanto a las características fisicoquímicas, la prednisona es un polvo cristalino blanco o casi blanco prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol 96 % y cloruro de metileno. Presenta la fórmula molecular $C_{21}H_{25}O_5$, una masa molar de 358,43 g/mol y un punto de fusión a 233-235°C. Exhibe polimorfismo (4).

El fraccionamiento de comprimidos es una práctica muy común en la que se esperan desviaciones o pérdidas de las dosis obtenidas (5). Las fluctuaciones de las particiones irregulares a menudo resultan significativas en algunos casos, especialmente en fármacos con estrecho margen terapéutico. Sin embargo, para fármacos de larga semivida plasmática o amplio margen terapéutico, estas diferencias son clínicamente menos relevantes (6). La división puede realizarse a mano, con la ayuda de un cuchillo o con un dispositivo apropiado. Un comprimido es divisible solo si se cumplen los requisitos establecidos en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) (7), donde se explica

que la efectividad de la ranura de fraccionamiento debe evaluarse a través de la uniformidad de cada fracción. Generalmente se acepta que la división proporciona dos partes iguales, aunque esto no siempre se cumple por diferentes razones, como en personas de edad avanzada, tipo de formulación, resistencia a la rotura, forma, dimensiones, geometría de la ranura del comprimido..., o bien, la utilización de distintos excipientes y procesos tecnológicos dan lugar a formas farmacéuticas que pueden presentar desiguales propiedades farmacotécnicas (8). Dichos factores deben ser estudiados durante la fase de desarrollo de un comprimido divisible, con el fin de obtener el diseño adecuado para asegurar su óptima divisibilidad (7).

El medicamento de referencia elegido ha sido Dacortin 30 mg, que se presenta en forma de comprimidos oblongos de color blanco, en la cara superior se observa una ranura transversal con el número "15" grabado a cada lado, equivalente a dos fracciones de 15 mg tras su división. La cara inferior contiene dos ranuras que dividen el comprimido en tres partes, cada una de ellas lleva grabado el número "10", por lo que el comprimido se puede dividir en dos o tres partes iguales (9). Por otro lado, se seleccionaron dos medicamentos de comparación elaborados por laboratorios Kern Pharma y Laboratorios Cinfa, se trata de laboratorios de referencia en el desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos genéricos en España. Los comprimidos de los medicamentos genéricos se presentan como comprimidos redondos, blancos y ranurados por una cara, y como comprimidos blancos, oblongos biconvexos, ranurados en una cara y con la inscripción 15/15, y con dos ranuras y con la inscripción 10/10/10 en la otra, en cada formulación, Kern Pharma y Laboratorios Cinfa, respectivamente. En ambos casos, los comprimidos pueden dividirse en partes iguales de acuerdo con sus respectivas fichas técnicas (10, 11).

Son muchos los trabajos previos que han estudiado la influencia de la división de comprimidos y la uniformidad de peso en diferentes medicamentos en la práctica farmacéutica, como warfarina, digoxina, fenobarbital y prednisolona (12), aspirina (13), simvastatina, metoprolol, citalopram y lisinopril (14). En la **Tabla 1** se indica el nombre del medicamento y las dosis comercializadas en España de prednisona comprimidos, así como el titular de la autorización de comercialización, los laboratorios fabricantes, si poseen ranura fraccionable, una breve descripción de cada comprimido y su composición cualitativa.

Tabla 1. Medicamentos comercializados en España con prednisona

MEDICAMENTOS Y DOSIS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA DE PREDNISONA COMPRIMIDOS							
NOMBRE MEDICAMENTO	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE	RANURA	FRACCIONABLE	DIVISIBLE	DESCRIPCIÓN COMPRIMIDO	EXCIPIENTES
Dacortin 2.5 mg comprimidos	Laboratorios Ern, S.A.	Merck, S.L.	1 inferior	SI	NO	Comprimidos redondos de color blanco y planos, con ranura central transversal en la cara inferior y la siguiente inscripción en la cara superior: 2.5.	Lactosa hidratada, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio y talco.
Dacortin 5 mg comprimidos	Laboratorios Ern, S.A.	Merck, S.L.	1 inferior	SI	NO	Comprimidos redondos de color blanco y ligeramente biconvexos con ranura central en una cara y "5" grabado en la otra.	Lactosa hidratada, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, talco y agua purificada.
Dacortin 30 mg 30 comprimidos	Laboratorios Ern, S.A.	Merck, S.L.	1 superior 2 inferiores	SI	2 o 3 partes	Comprimidos oblongos de color blanco y ambas caras abombadas. La cara superior presenta una ranura transversal con el número "15" grabado a cada lado de la ranura. La cara inferior contiene dos ranuras que dividen el comprimido en tres partes; cada una de ellas lleva grabado el número "10". El comprimido se puede dividir en 2 o 3 partes iguales.	Lactosa hidratada, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, talco y agua purificada.
Prednisona Alonga 5 mg comprimidos	Sanofi Aventis, S.A.	Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.	NO	NO	NO	Comprimidos redondos, planos, de color blanco, que llevan grabado en una cara "PRED 5" y en la otra "Alonga".	Lactosa monohidrato (68,7 mg), almidón de maíz pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico (Tipo A) y estearato magnésico.
Prednisona Alonga 10 mg comprimidos	Sanofi Aventis, S.A.	Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.	NO	NO	NO	Comprimidos redondos, convexos, de color blanco, que llevan grabado en una cara "PRED 10" y en la otra "Alonga".	Lactosa monohidrato (63,7 mg), almidón de maíz pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico (Tipo A) y estearato magnésico.
Prednisona Alonga 50 mg comprimidos	Sanofi Aventis, S.A.	Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.	SI	SI	?	Comprimidos redondos, planos, de color blanco, ranurados, que llevan grabado en una cara "PREDNISONA 50" y en la otra "Alonga".	Lactosa monohidrato (172 mg), almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico (Tipo A) y estearato magnésico.
Prednisona Cinfa 2.5 mg comprimidos	Laboratorios Cinfa, S.A.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de prednisona 2,5 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Cinfa 5 mg comprimidos	Laboratorios Cinfa, S.A.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de prednisona 5 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Cinfa 10 mg comprimidos	Laboratorios Cinfa, S.A.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de prednisona 10 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Cinfa 30 mg 30 comprimidos	Laboratorios Cinfa, S.A.	Laboratorios Cinfa, S.A.	1 superior 2 inferiores	SI	SI	Comprimidos blancos, oblongos biconvexos, ranurados en una cara y con la inscripción 15/15, y con dos ranuras y con la inscripción 10/10/10 en la otra. Los comprimidos de prednisona 30 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Tarbis 2.5 mg comprimidos EFG	Tarbis Pharma, S.L.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de Prednisona 2.5 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Tarbis 5 mg comprimidos EFG	Tarbis Pharma, S.L.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de Prednisona 5 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Tarbis 10 mg comprimidos EFG	Tarbis Pharma, S.L.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos cilíndricos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de Prednisona 10 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Tarbis 30 mg comprimidos EFG	Tarbis Pharma, S.L.	Laboratorios Cinfa, S.A.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos oblongos, biconvexos y ranurados. Los comprimidos de Prednisona 30 mg se pueden dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, carboximetilalmidón de sodio Tipo A (patata), sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio.
Prednisona Kern Pharma 5 mg comprimidos	Kern Pharma, S.L.	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. Los comprimidos de Prednisona 5 mg se pueden dividir en mitades iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
Prednisona Kern Pharma 10 mg comprimidos	Kern Pharma, S.L.	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	NO	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. La ranura de los comprimidos de Prednisona 10 mg es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
Prednisona Kern Pharma 30 mg 30 comprimidos	Kern Pharma, S.L.	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. Los comprimidos de Prednisona 30 mg se pueden dividir en mitades iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
Prednisona Pensa 5 mg comprimidos EFG	Pensa Pharma, S.A.U	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. Los comprimidos de Prednisona 5 mg pueden dividirse en partes iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
Prednisona Pensa 10 mg comprimidos EFG	Pensa Pharma, S.A.U	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	NO	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. La ranura de los comprimidos de Prednisona 10 mg es sólo para poder fraccionar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
Prednisona Pensa 30 mg comprimidos EFG	Pensa Pharma, S.A.U	Kern Pharma, S.L.	SI	SI	SI	Comprimidos blancos redondos, ranurados por una cara. Los comprimidos de Prednisona 30 mg pueden dividirse en partes iguales.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, carboximetilalmidón de sodio de patata (Tipo A), celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar el estudio se han adquirido a través de oficina de farmacia el principio activo prednisona polvo original (Prednisona, Fagron Ibérica S.A.U., lote: 18H07-BOS, caducidad: 04/20) y los medicamentos comercializados con prednisona en el mercado español (Dacortin 30 mg comprimidos, lote: E20222, caducidad: 07/2023 de los Laboratorios ERN S.A, comercializado desde 1989; Prednisona Cinfa 30 mg comprimidos, lote: 185285, caducidad: 05/2021 de Laboratorios Cinfa S.A. y Prednisona Kern 30 mg comprimidos, lote: N061, caducidad: 09-2023 de laboratorios Kern Pharma S.L.).

Se llevó a cabo un estudio preliminar de apariencia, peso medio y dimensiones. Se realizaron ensayos de disgregación y resistencia a la rotura descritos en la RFE (4). Los comprimidos estudiados fueron fraccionados a mano interviniendo en este proceso un sólo operador. Se dividieron treinta comprimidos de cada medicamento seleccionados al azar. Tanto los porcentajes de contenido como la diferencia de peso de los valores medios de cada muestra se compararon con los rangos de especificación recogidos en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) (15).

El coeficiente de variación se calculó mediante la expresión: $CV = (SdC_m / C_m) * 100$. La preparación de datos se llevó a cabo en Excel® y el análisis estadístico con el software Statgraphics Centurion XVI. Para conseguir un criterio uniforme de comparación de los tres medicamentos de estudio, se han relativizado los valores de pesos de las divisiones y las pérdidas de dosis respecto al peso individual de cada comprimido. Las fracciones de cada medicamento se expresan en % respecto al peso del comprimido entero para poderlas comparar.

$\% \text{ Peso relativo} = \text{Peso fracción (mg)} / \text{Peso comprimido entero (mg)} * 100$

Para realizar los ensayos de disolución de los comprimidos se siguió la normativa de la Real Farmacopea Española (RFE) (4). Se utilizó un equipo de disolución de palas, Hanson Research SR8 Dissolution Test Station, de ocho vasos con fondo semiesférico, a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Para la determinación de la concentración disuelta de cada fracción se recurrió a la espectrofotometría UV-VIS, disponiendo del equipo Spectronic Helios Gamma UV-Vis Spectrophotometer de Thermo Fisher Scientific, a la longitud de onda de máxima absorción previamente determinada, 242 nm, según la monografía de la USP (15).

Finalmente, se empleó el microscopio electrónico de barrido (SEM) (Electrón Zeiss Dsm 950) para obtener información sobre morfología, tamaño, forma, composición química y cristalográfica de las partículas que constituyen cada comprimido y evaluar su superficie. Un microscopio electrónico de barrido está basado en una fuente de emisión de electrones y un sistema de lentes magnéticas capaz de enfocar el haz electrónico y generar un barrido sobre la muestra. La interacción entre electrones de la muestra y el haz genera un conjunto de señales a partir del cual es posible construir una imagen topográfica. El análisis se realizó empleando un soporte de aluminio y un recubrimiento de las partículas con una fina capa de oro-paladio, las micrografías se obtuvieron a diversos aumentos y un voltaje de 10 kV.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tabla 2. Resumen estadístico de los comprimidos estudiados enteros y fracciones independientes

	Dacortin 30 mg	mg izq. Dacortin	mg der. Dacortin	Prednisona 30 mg Cinfa	mg izq. Cinfa	mg der. Cinfa	Prednisona 30 mg Kern	mg izq. Kern	mg der. Kern
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Peso medio	0,7035	0,3503	0,3533	0,7499	0,3735	0,3766	0,6532	0,324373	0,3294
Peso mínimo	0,6928	0,3221	0,3354	0,7428	0,3642	0,3652	0,6453	0,3010	0,2866
Peso máximo	0,7102	0,3702	0,3727	0,7557	0,3886	0,3880	0,6603	0,3677	0,3562
s⁽¹⁾	0,0044	0,0104	0,0101	0,0028	0,0061	0,0055	0,0038	0,0153	0,0151
CV⁽²⁾	0,63 %	2,99 %	2,86 %	0,38 %	1,65 %	1,48 %	0,58 %	4,73 %	4,60 %

(1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

Los tres medicamentos en estudio cumplieron el ensayo de uniformidad de masa y como era de esperar se observó un incremento en la variación de peso medio para las fracciones (derecha e izquierda) respecto a los comprimidos enteros para los tres medicamentos, siendo Prednisona Cinfa 30 mg el medicamento con menor variabilidad tanto en comprimidos enteros como tras su fraccionamiento (**Tabla 2**).

3.2. Ensayo de disgregación.

Se llevó a cabo para los tres medicamentos el ensayo de disgregación descrito en la RFE (2.9.1. *Disgregación de comprimidos y cápsulas*) (4). El procedimiento indica que se añade un comprimido en cada uno de los 6 tubos utilizando como líquido de inmersión agua purificada a

Inicialmente, los medicamentos bajo estudio fueron sometidos a ensayos farmacotécnicos (uniformidad de masa, disgregación y resistencia a la rotura) de acuerdo con Farmacopea (4) y microscopía electrónica de barrido para lograr una caracterización física de los mismos.

3.1. Ensayo de uniformidad de masa.

Se llevó a cabo para los tres medicamentos un ensayo de uniformidad de masa descrito en la RFE (2.9.5. *Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis*) (4). Se pesaron 20 comprimidos tomados al azar y se determinó la masa promedio. La masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa promedio en un porcentaje superior a 7,5 %, y la masa de ninguna unidad puede desviarse en más de un 15 %.

37±2°C. Se considera que el lote cumple el ensayo si las 6 unidades se disgregan en un tiempo inferior a 15 minutos. En la **Tabla 3** se resumen los resultados obtenidos.

3.3. Resistencia a la rotura.

Se llevó a cabo para los tres medicamentos el ensayo de resistencia a la rotura descrito en la RFE (2.9.8. *Resistencia de los comprimidos a la rotura*) (4). Para ello, se tomó una muestra aleatoria de diez comprimidos, orientando el comprimido del mismo modo respecto a la dirección de la aplicación de la fuerza de rotura. Los resultados se expresan como valor medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, expresadas en newtons (N). En la **Tabla 3** se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 3. Características de los comprimidos medicamentos estudiados

Nombre comercial	Apariencia	Disgregación	Resistencia a la rotura
Dacortin 30 mg comprimidos	Comprimidos oblongos biconvexos de color blanco. La cara superior presenta una ranura transversal con el número "15" grabado a cada lado de la ranura. La cara inferior contiene dos ranuras que dividen el comprimido en tres partes; cada una de ellas lleva grabado el número "10".	4' 10''	124 N
Prednisona Cinfa 30 mg comprimidos	Comprimidos blancos, oblongos biconvexos, ranurados en una cara y con la inscripción 15/15, y con dos ranuras y con la inscripción 10/10/10 en la otra.	12' 05''	155 N
Prednisona Kern 30 mg comprimidos	Comprimidos blancos redondos biconvexos, ranurados por una cara.	3' 30''	78 N

3.4. Microscopía electrónica de barrido (SEM).

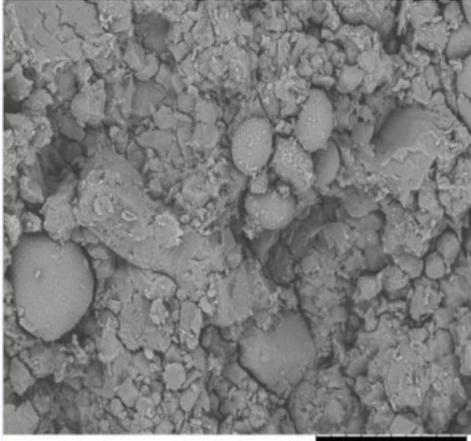
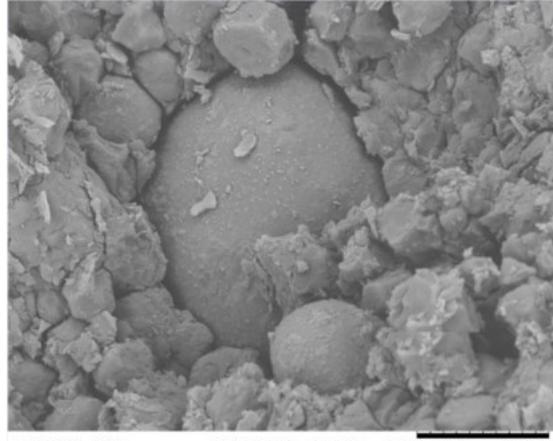
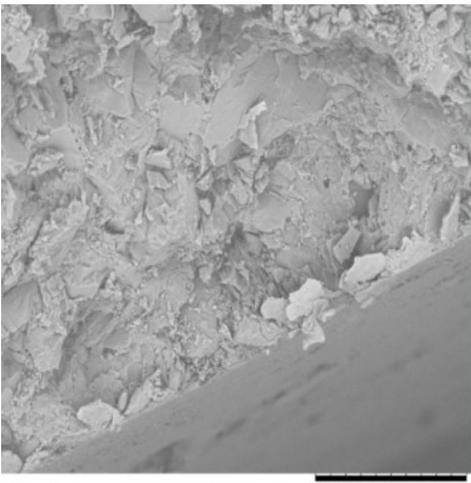
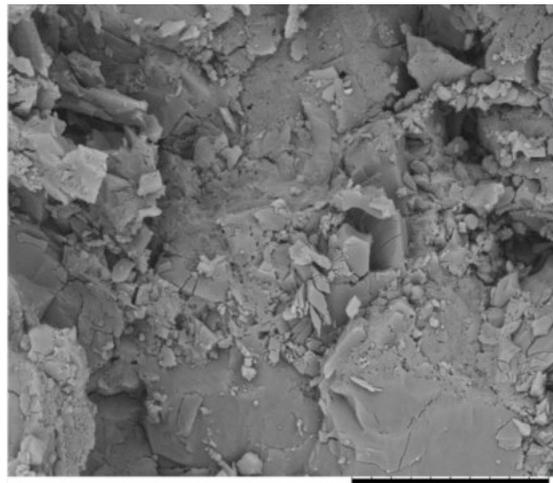
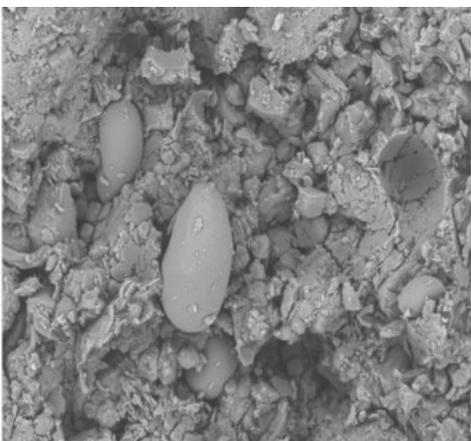
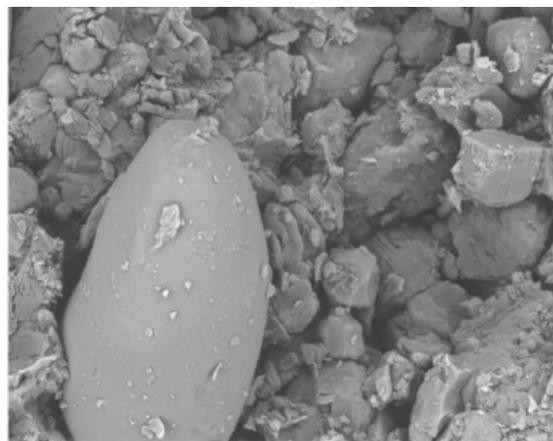
La microscopía electrónica de barrido (SEM) es una técnica de obtención de imágenes ampliamente utilizada en investigación de materiales debido a su alta resolución para analizar características morfológicas, estructurales y químicas. El objetivo de este estudio fue caracterizar las partículas y superficies de los comprimidos fraccionados utilizando la SEM. Este método de microscopía puede proporcionar información útil sobre la rugosidad de la superficie ya que facilita una imagen precisa de la superficie. La rugosidad de la superficie es un factor importante, en aspectos como el recubrimiento de comprimidos, la absorción o en las interacciones partícula-partícula.

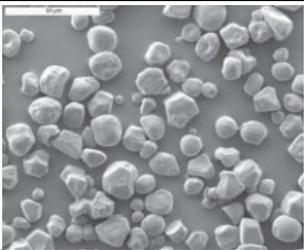
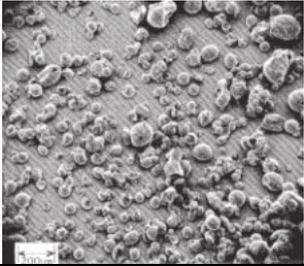
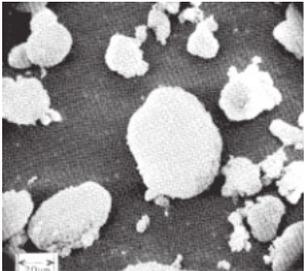
En la **Tabla 4** se muestran algunas de las microfotografías obtenidas para los tres medicamentos, se pueden observar que las mayores similitudes se presentaron entre Dacortin y Prednisona Kern. Dada la alta resolución que se puede lograr en SEM fue posible conocer las características más detalladas de cada fracción estudiada, se pudo reconocer estructuras cristalinas, porosidad y morfología superficial. A la vista de sus composiciones, en ambos casos aparecen almidón de maíz y povidona, por lo que se justificaría esas coincidencias en

las imágenes microscópicas. El almidón se muestra como un polvo fino blanco de gránulos esféricos u ovoides muy pequeños y por otra parte, la povidona aparece como un fino polvo higroscópico, donde, si tiene valores de K iguales o inferiores a 30, se fabricaría mediante secado por pulverización, y se producen como esferas, mientras que la povidona K-90 o de mayor valor K, se fabricaría mediante secado en tambor, y se originan en placas. La Prednisona Cinfa 30 mg comprimidos tiene sílice coloidal al contrario que en el resto de las presentaciones. El dióxido de silicio coloidal es un polvo amorfo ligero, suelto, de color blanco azulado, inodoro, insípido y sin sabor, con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm.

Los detalles de los excipientes, almidón de maíz, povidona y sílice coloidal, se describen en la **Tabla 4** con diferentes aumentos. En las tres presentaciones intervienen, lactosa, carboximetil almidón sódico y estearato magnésico. A la vista de las imágenes microscópicas se puede concluir que Dacortin y Kern están fabricados probablemente por granulación húmeda, atendiendo a sus composiciones cualitativas y el tamaño de sus gránulos. Sin embargo, Prednisona Cinfa utiliza excipientes típicos de un proceso de compresión directa, formando una estructura más uniforme.

Tabla 4. Microfotografías de los comprimidos estudiados

<p>Dacortin</p>	 <p>TM-1000_4605 2019/05/22 13:47 L D5.8 x800 100 um</p>	 <p>TM-1000_4612 2019/05/22 14:00 L D5.5 x2.0k 30 um</p>
<p>Cinfa</p>	 <p>TM-1000_4595 2019/05/22 13:17 L D7.2 x800 100 um</p>	 <p>TM-1000_4601 2019/05/22 13:36 L D7.1 x3.0k 30 um</p>
<p>Kern</p>	 <p>TM-1000_4618 2019/05/22 14:23 L D4.0 x800 100 um</p>	 <p>TM-1000_4619 2019/05/22 14:26 L D4.1 x2.0k 30 um</p>
<p>750 X</p>		

Almidón de maíz		
	60 X	
Povidona K 30		
	600 X	
Sílice coloidal		

3.5. Estudio comparativo de divisibilidad de comprimidos

El procedimiento de división que requieren algunos comprimidos puede entrañar cierta dificultad para algunos pacientes como anteriormente se ha explicado, se deben destacar las características externas (forma, dureza, línea de puntuación, material de recubrimiento o tamaño del comprimido) como más relevantes (16-18). Se determinaron los pesos de los comprimidos y de las

fracciones obtenidas tras fraccionamiento manual (**Figura 2**). En este trabajo se comparó, empleando un análisis estadístico comparativo de las fracciones administradas de cada medicamento frente a la dosis teórica, las fracciones administradas entre ellos, la pérdida de masa tras fraccionamiento, el % disuelto de cada medicamento frente al % disuelto mínimo a disolver y el % disuelto de cada uno de los medicamentos entre sí.

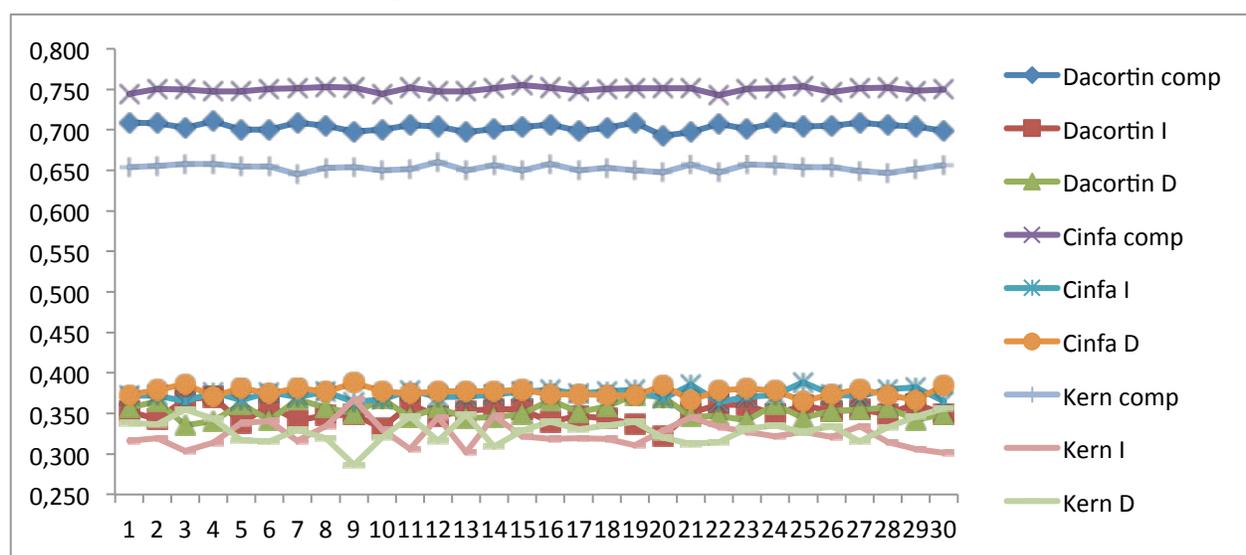


Figura 2. Variación de masa de los comprimidos y las fracciones derivadas tras fraccionamiento

Se obtuvieron experimentalmente datos de concentración-absorbancia, mediante análisis estadístico

de regresión simple, para la obtención de una recta de calibrado, que nos permitió cuantificar la concentración de fármaco disuelta en agua en el ensayo de disolución previsto en la USP (15). Para la calibración del modelo, se midió experimentalmente la absorbancia a once niveles de concentración (desde 0,004 a 0,015 mg/ml). Se determinó cada punto experimental por triplicado con el fin de reducir el error del modelo a la longitud de onda de máxima absorción ($\lambda = 242$ nm), para un camino óptico de $L=1$ mm.

3.6. Comparación de fracción administrada vs dosis teórica (50 %)

Dado que los distintos medicamentos estudiados no tienen la misma masa, se relativizaron los pesos y pérdidas de éstos respecto al peso individual de cada comprimido. Mediante la realización de la prueba de hipótesis bilateral de fracción administrada 50 %, utilizando una prueba t de Student, prueba en la que el estadístico utilizado tiene una distribución t_{student} , se estudia si el promedio de las fracciones difiere significativamente del teórico a administrar (50 %) (Tabla 5).

Tabla 5. Tabla pruebas de hipótesis de promedio fracción administrada 50 %

Medicamento (fracciones)	n	Promedio	S ⁽¹⁾	CV ⁽²⁾	t _{student}	p-value
Dacortin	60	50,0109	1,43685	2,87 %	0,06	0,95
Cinfa	60	50,0153	0,78263	1,56 %	0,15	0,88
Kern	60	50,0464	2,32884	4,65 %	0,15	0,88

(1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

Podemos concluir que se acepta la hipótesis nula para cada medicamento (promedio peso fracción = 50,0 %) para los tres medicamentos, por tanto el método de corte manual realizado no impide que el paciente reciba la dosis correspondiente (50 %).

3.7. Comparación de las fracciones administradas entre los distintos medicamentos

En las Tablas 6 y 7 se resumen los resultados de la comparativa realizada con las fracciones obtenidas en peso relativo, tras el fraccionamiento en dos partes de los tres medicamentos en estudio.

Tabla 6. Resumen estadístico de los comprimidos fraccionados

Medicamento	n	Promedio	s ⁽¹⁾	CV ⁽²⁾
Dacortin fraccionado	60	50,0109	1,44	2,87 %
Cinfa fraccionado	60	50,0153	0,78	1,56 %
Kern fraccionado	60	50,0464	2,33	4,65 %

(1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

Tabla 7. Tabla ANOVA

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,05	2	0,02	0,01	0,99
Intra grupos	477,93	177	2,70		
Total (Corr.)	477,98	179			

Gl: Grados de libertad.

Se concluye que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los pesos medios de las 60 fracciones correspondientes a cada medicamento.

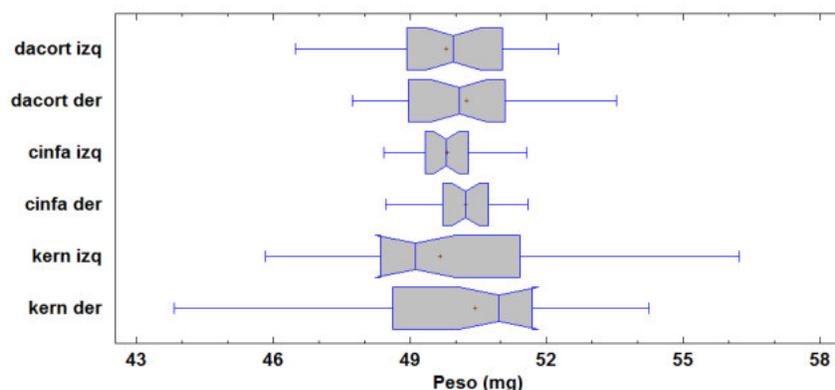
3.8. Comparación de los pesos relativos de las fracciones obtenidas

Se llevó a cabo test paramétrico ANOVA para la comparación de las medias de peso de las fracciones de los medicamentos estudiados, concluyéndose que no existen diferencias significativas entre las medias de las 6 fracciones. (Tablas 8, 9 y Figura 3).

Tabla 8. Resumen estadístico de las fracciones de los comprimidos

	n	Promedio	S ⁽¹⁾	CV ⁽²⁾	Mínimo	Máximo	Rango	Sesgo Estandar.	Curtosis Estandar.
Dacortin I	30	49,7905	1,43	2,87 %	46,4925	52,2705	5,77797	-0,84	-0,36
Dacortin D	30	50,2313	1,43	2,85 %	47,7438	53,5219	5,77817	0,82	-0,38
Cinfa I	30	49,8116	0,76	1,53 %	48,4309	51,5727	3,14181	0,77	0,062
Cinfa D	30	50,2191	0,76	1,52 %	48,4672	51,5957	3,12859	-0,72	0,023
Kern I	30	49,6556	2,31	4,65 %	45,8422	56,2318	10,3896	1,39	0,87
Kern D	30	50,4373	2,32	4,60 %	43,8293	54,2492	10,4198	-1,40	0,89

I: fracción izquierda D: fracción derecha (1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

**Figura 3.** Gráfico de cajas y bigotes fracciones comprimidos**Tabla 9.** Tabla ANOVA

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	14,6177	5	2,92	1,10	0,36
Intra grupos	463,359	174	2,66		

Gl: Grados de libertad.

3.9. Comparación del % pérdida de masa tras fraccionamiento

Se realizó la comparativa del porcentaje de dosis perdida tras el fraccionamiento de cada medicamento. El medicamento que mayor fracción de masa perdió fue Prednisona Kern, pero a su vez es el que presenta menor

variabilidad. Por el contrario, Dacortin y Cinfa presentaron pérdidas similares, considerándose grupos homogéneos entre sí y heterogéneos a Kern, de acuerdo a la prueba de rango múltiple utilizando la prueba de Bonferroni (Tablas 10 y 11).

Tabla 10. Resumen estadístico del % pérdida de masa de cada medicamento tras fraccionamiento

% Pérdida	n	Promedio	s (1)	CV (2)	Mínimo	Máximo	Rango	Sesgo Estandar	Curtosis Estandar
Dacortin	30	0,0218001	0,02	103,55 %	0,00	0,098772	0,098772	3,55	3,73
Prednisona Cinfa	30	0,0306623	0,03	81,65 %	0,00	0,093333	0,093333	1,50	-0,06
Prednisona Kern	30	0,0928895	0,04	47,56 %	0,03	0,197719	0,167324	0,81	-0,12

(1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

Tabla 11. Test estadístico de rango múltiple para % pérdida de dosis tras fraccionamiento

Contraste	Dif. significativa	Diferencia	+/- Límites
% pérdida Dacortin - % pérdida Cinfa	NO	-0,0088622	0,0202232
% pérdida Dacortin - % pérdida Kern	SI	-0,0710894	0,0202232
% pérdida Cinfa - % pérdida Kern	SI	-0,0622272	0,0202232

3.10. Determinación del porcentaje de fármaco disuelto de las fracciones

De acuerdo con la monografía *USP 705 Quality attributes of tablets labeled as having a functional score* (19), doce fracciones de cada medicamento que estén entre el 75-125 % del peso teórico deberán ser sometidas a un ensayo de disolución, cumpliéndose la especificación del

estadio 2 de la monografía *USP 711*. En el caso de la monografía de USP comprimidos de prednisona, el medio de disolución son 900 ml agua, aparato 2 (palas), 50 rpm y longitud de onda 242 nm. El ensayo será conforme, si la media de la disolución de las 12 fracciones es ≥ 80 % y ningún valor individual ≤ 65 %, a los 30 minutos (**Tabla 12**).

Tabla 12. Porcentajes fármaco disuelto de las fracciones tras 30 minutos

Dacortin comprimidos			Prednisona Cinfa comprimidos			Prednisona Kern comprimidos		
Fracción	Peso (g)	% disuelto 30 min	Fracción	Peso (g)	% disuelto 30 min	Fracción	Peso (g)	% disuelto 30 min
2-I	0,3433	89,4	2-I	0,3721	90,8	2-I	0,3195	91,7
3-D	0,3354	94,3	3-D	0,3861	98,5	3-D	0,355	99,2
4-I	0,3702	97,1	4-I	0,3761	92,5	4-I	0,3142	89,4
8-D	0,3571	91,0	8-D	0,3764	92,8	8-D	0,3197	88,9
12-I	0,3473	93,9	12-I	0,3708	89,2	12-I	0,3452	99,5
21-D	0,3464	95,3	21-D	0,3662	89,9	21-D	0,3127	90,3
12-D	0,3569	94,5	12-D	0,3772	93,6	12-D	0,3159	90,3
16-D	0,3669	95,0	16-D	0,3739	94,5	16-D	0,3399	97,1
17-I	0,3472	87,4	17-I	0,3748	92,8	17-I	0,3196	94,1
20-D	0,3708	97,1	20-D	0,3843	95,5	20-D	0,3205	92,6
22-I	0,3611	90,8	22-I	0,3643	88,1	22-I	0,3332	93,6
26-I	0,3523	95,9	26-I	0,3734	94,3	26-I	0,3207	92,0

I: fracción izquierda D: fracción derecha.

Los resultados obtenidos muestran que el % disuelto a 30 minutos de cada fracción individual es mayor o igual al 80 %, por lo que el ensayo se cumple de forma satisfactoria.

3.11. Comparación de % dosis disuelta vs % dosis mínima a disolver según USP monograph Prednisone tablets.

Mediante la realización de la prueba de hipótesis unilateral de media de dosis disuelta > 80 %, utilizando de nuevo el estadístico t_{student} , se estudia si la media de las mitades difiere significativamente de la mínima dosis media teórica a disolver (80 %) (**Tabla 13**).

Tabla 13. Tabla pruebas de hipótesis de promedio fracción disuelta 50 %

Medicamento ¹	n	Media	S ⁽¹⁾	t _{student}	p-value
Dacortin	12	93,475	3,1118	15,00	5,7 x 10 ⁻⁹
Cinfa	12	92,708	2,9078	15,14	5,2 x 10 ⁻⁹
Kern	12	93,225	3,6389	12,59	3,5x 10 ⁻⁸

(1) Desviación estándar.

Podemos afirmar que la media del porcentaje de disolución de las mitades de los tres medicamentos, a los 30 minutos en estudio, es significativamente superior al 80 %.

3.12 Comparación de dosis media disuelta de los tres medicamentos en estudio.

Se realiza un estudio descriptivo del porcentaje disuelto de las fracciones de los medicamentos estudiados y se comparan entre sí mediante un análisis de varianza, estos cálculos se reflejan en las **Tablas 14 y 15**.

Tabla 14. Resumen estadístico % disuelto fracciones prednisona de los medicamentos en estudio

% Disuelto	n	Promedio	S ⁽¹⁾	CV ⁽²⁾	Mínimo	Máximo	Rango	Sesgo Estandar.	Curtosis Estandar.
Dacortin	12	93,475	3,112	3,3 %	87,4	97,1	9,7	-1,05	-0,33
Cinfa	12	92,708	2,908	3,1 %	88,1	98,5	10,4	0,35	0,08
Kern	12	93,225	3,639	3,9 %	88,9	99,5	10,6	1,05	-0,46
Total	36	93,136	3,157	3,4 %	87,4	99,5	12,1	0,48	-0,79

(1) Desviación estándar (2) Coeficiente de variación.

Tabla 15. Tabla análisis de varianza % disuelto fracciones prednisona de los medicamentos en estudio

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	3,67	2	1,83	0,18	0,84
Intra grupos	345,19	33	10,46		
Total (Corr.)	348,86	35			

Gl: Grados de libertad.

Podemos afirmar que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del porcentaje disuelto de las fracciones de los tres medicamentos estudiados.

4. CONCLUSIONES

En el año 2002, la Ph. Eur. introdujo un nuevo ensayo de fraccionamiento manual de comprimidos con ranura funcional, para la obtención de fracciones uniformes con la misma cantidad de principio activo. Para realizar este estudio se eligió la prednisona porque se trata de un fármaco potente y, porque los corticoesteroides se encuentran entre los medicamentos más utilizados en el campo de la Medicina.

Los tres medicamentos estudiados (Dacortin 30 mg, Prednisona Cinfa 30 mg y Prednisona Kern 30 mg) cumplieron el ensayo de uniformidad de masa descrito en la RFE.

Se observó un incremento en la variación de peso medio de las fracciones en comparación con el peso medio de los comprimidos enteros, siendo Prednisona Cinfa 30 mg el medicamento con menor variabilidad en ambos casos.

Los tres medicamentos en estudio satisfacen el ensayo de disgregación, siendo Prednisona 30 mg Kern (3' 30'') el que muestra el menor tiempo de disgregación, seguido de Dacortin 30 mg (4' 10'') y Prednisona Cinfa (12' 05'').

A la vista de las imágenes microscópicas se puede concluir que Dacortin y Kern están fabricados posiblemente por granulación húmeda, atendiendo a sus composiciones cualitativas y el tamaño de sus gránulos. Sin embargo, Prednisona Cinfa utiliza excipientes típicos de un proceso de compresión directa, integrando una

estructura más uniforme.

Se compararon los pesos medios relativos de las fracciones administradas contra la dosis teórica (50 %), concluyéndose que el método de corte manual realizado no impide que el paciente reciba la dosis correspondiente. No se observan diferencias significativas entre los pesos relativos de diferentes fracciones administradas obtenidas al dividir los comprimidos correspondientes a cada uno de los tres medicamentos.

La comparación estadística de los pesos relativos de las fracciones obtenidas permite concluir que no existen diferencias significativas entre las medias de los seis grupos correspondientes a los tres medicamentos y sus fracciones izquierda y derecha.

El medicamento que mayor pérdida de masa mostró durante la división fue Prednisona Kern 30 mg, pero a su vez es el que presenta menor variabilidad. Las pérdidas de masa de Dacortin 30 mg y Prednisona Cinfa 30 mg no presentaron diferencias significativas.

El ensayo de disolución realizado sobre doce fracciones de los medicamentos en estudio demuestra el cumplimiento de las especificaciones normadas (% disolución medio de las 12 fracciones ≥ 80 % y ningún valor individual ≤ 65 %, a los 30 minutos). Se demuestra estadísticamente que las medias obtenidas son significativamente superiores al 80 %.

Los porcentajes medios de disolución a los 30 minutos de los tres medicamentos en estudio no difieren significativamente entre sí.

El método de fraccionamiento manual garantiza la correcta división de los tres medicamentos estudiados, por tanto, se concluye que la división a mano en dos fracciones

asegura la administración de 15 mg de prednisona al paciente y la intercambiabilidad entre los mismos.

5. REFERENCIAS

1. JolienVandewalle, Astrid Luypaert, Karolien De Bosscher, Claude Libert, Therapeutic mechanisms of glucocorticoids, *Trends End & Met.* 2018; 29:42-54.
2. Ficha técnica Farmacología Florez, J 3ª edición. Capítulo 52: Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos.
3. Chung S, Gi S, Kyungjin K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *BBA-MBD.* 2011; 2:581-91.
4. Real Farmacopea Española (RFE) 5ª edición. 2015.
5. Verrue, C., Mehuys, E., Boussery, K., Remon, J., Petrovic, M., Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs.* 2011; 67:26–32.
6. Walid A. Habib, Abdulaziz S. Alanizi, Magdi M. Abdelhamid, Fars K. Alanizi, Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter, *Saudi Pharm J*, 2014; 22:454-459.
7. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9ª edición. 2016.
8. Torrado G, Aberturas MR, Molpeceres J, Peña MA, Villarrubia A. Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina. *An. R. Acad. Farm.* 2011; 77(3):58-75.
9. Ficha técnica Dacortin comprimidos (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/57819/FT_57819.pdf consultado el 12/03/2019).
10. Ficha técnica Prednisona Kern https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70106/70106_ft.pdf, consultado el 12/03/2019
11. Ficha técnica Prednisona Cinfa https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75676/FT_75676.html, consultado el 12/03/2019).
12. Tahaine, L. M., Gharaibeh, S. F. Tablet Splitting and Weight Uniformity of Half-Tablets of 4 Medications in Pharmacy Practice. *J Pharm Practice.* 2012; 25(4):471–476.
13. Alexandra VR, Van Reuler BS., Jeske J K., Van Diemen BS. Subdivision of Aspirin Tablets? Use Your Hands: A Study on Aspirin Tablet Subdivision Using Four Different Methods. *J Pharm Practice Research.* 2018; 48:44-48.
14. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm.* 2009; 15(3):253-61.
15. Prednisone tablets monograph. United States Pharmacopoeia USP-41-NF 36 2S, 2019.
16. Somogyi, A. Meskó, L. Csorba, P. Szabó, R. Zelkó. Pharmaceutical counselling about different types of tablet-splitting methods based on the results of weighing tests and mechanical development of splitting devices. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 106:262-273.
17. Walid A. Habib, Abdulaziz S. Alanizi, Magdi M. Abdelhamid, Fars K. Alanizi, Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J.* 2014; 22:454-459.
18. Susan P. Identified safety risks with splitting and crushing oral medications. *J Emergency Nursing.* 2010; 36(2):156-158.
19. USP 705 Quality attributes of tablets labeled as having a functional score.



Improved linkage design for the discovery of multitarget ligands as powerful drugs for Alzheimer's disease

Title in Spanish: *Optimización de la estrategia de unión en el diseño de compuestos multidiana prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*

Vanesa Nozal¹, Alfonso García-Rubia^{1,3}, Concepción Pérez², Ana Martínez^{1,3,*}, Valle Palomo^{1,3,*}

¹Departamento Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC, Ramiro de Maeztu 9, 28040 Madrid, ²Instituto de Química Médica-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid. ³Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Spain.

ABSTRACT: Multitarget drugs are molecular entities that are designed to present more than one biological activity. They are arising as powerful tools to tackle complex diseases including bacterial resistances, cancer or neurodegenerative diseases. Typically, the rational strategies to design multitarget drugs are linkage, fusion and incorporation or merge. Here we present the creation of a multitarget drug combining active fragments in a way that could inhibit an additional third target with the objective to create powerful modulating agents for neurodegenerative diseases. Multitarget compounds are ideally suited for the treatment of these pathologies due to their unknown etiology, multifactorial pathology and lack of efficient treatments. To achieve this aim we have combined fragments that inhibit kinases involved in the main pathomolecular pathways of Alzheimer's disease such as tau aggregation, neuroinflammation and decreased neurogenesis, looking for a third action in BACE1, responsible of β -amyloid production. Finally, and after the successful results obtained using this methodology, we have started to implement the in situ click chemistry technique to better select the multitarget compounds using BACE1 as a template.

RESUMEN: Los fármacos multidiana son entidades moleculares diseñadas para presentar más de una actividad biológica. Debido a esta propiedad, estos compuestos son considerados herramientas privilegiadas para el tratamiento de enfermedades complejas como las infecciones bacterianas, el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas. Las estrategias de diseño para crear fármacos multidiana han sido típicamente unión, fusión e incorporación. En este trabajo presentamos la creación de compuestos multidiana combinando fragmentos activos de tal manera que puedan inhibir una tercera diana adicional una vez unidos, con el objetivo de crear fármacos prometedoras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Este tipo de fármacos multidiana resultan muy apropiados para el tratamiento de estas patologías multifactoriales, de las que a día de hoy se desconoce su etiología y que carecen de tratamientos efectivos. Para conseguir este objetivo hemos combinado fragmentos de moléculas que inhiben quinasas involucradas en los mecanismos patomoleculares principales de la enfermedad de Alzheimer como la agregación de tau, la neuroinflamación y la disminución de la neurogénesis. Además se ha buscado una tercera actividad en la enzima BACE1, responsable patología del β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, y tras los resultados prometedoras obtenidos con los fármacos multidiana, hemos comenzado a implementar la técnica de química click in situ para optimizar la selección de inhibidores utilizando la enzima BACE1 como molde de reacción.

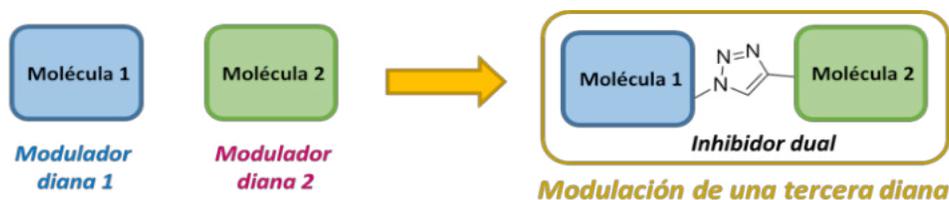
***Corr. Authors:** vpalomo@cib.csic.es; ana.martinez@csic.es

An Real Acad Farm Vol. 85, N° 3 (2019), pp. 260-273

Received: May 8, 2019 **Accepted:** June 25, 2019

Language of Manuscript: Spanish

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



1. INTRODUCCIÓN

Un compuesto multidiana se caracteriza por presentar actividad biológica en más de una diana terapéutica. Tradicionalmente, los fármacos son diseñados para modular una diana específica de manera selectiva, considerando la modulación múltiple de otras dianas una característica indeseada. Sin embargo, esta estrategia de mono-modulación se ha visto insuficiente en el tratamiento de algunas enfermedades tales como enfermedades infecciosas, cáncer y desórdenes neurológicos (1). Para atacar estas enfermedades, la estrategia de modular varios mecanismos patológicos al mismo tiempo se ha venido usando en ensayos clínicos en los últimos años. Esta polifarmacología consiste en la combinación de diferentes moléculas que independientemente actúan en distintas dianas biológicas y ya se ha usado en enfermedades de tipo cardiovascular, cáncer o el VIH (2). Sin embargo, la combinación de varios fármacos de esta manera implica algunos riesgos y provoca ciertas dificultades tales como interacciones fármaco-fármaco no deseadas o múltiples efectos secundarios. Con el objetivo de modular varios mecanismos moleculares al mismo tiempo y reducir los riesgos asociados a la polifarmacología, los fármacos multidiana están adquiriendo gran importancia como una estrategia ideal y novedosa para tratar enfermedades complejas.

Las enfermedades neurodegenerativas, y más en concreto la enfermedad de Alzheimer (EA), se verían ampliamente beneficiadas por una aproximación de este tipo (3). Estas patologías complejas se caracterizan por su etiología idiopática, sus intrincados mecanismos moleculares y su naturaleza multifactorial. La EA es la enfermedad neurodegenerativa de mayor incidencia y presenta un elevado fracaso clínico a pesar de los grandes esfuerzos realizados a lo largo de los años para encontrar un fármaco efectivo. La complejidad de los mecanismos patológicos sugiere que las drogas tradicionales no serán capaces de producir un efecto terapéutico adecuado (4). Debido a estos hechos, los fármacos multidiana y las enfermedades neurodegenerativas han estado relacionados cada vez de manera más habitual en los últimos años, lo

que ha hecho que varios compuestos multidiana hayan alcanzado ensayos clínicos (5). En el caso de estas enfermedades el uso de un compuesto multidiana resulta idóneo debido a que en el momento en el que son diagnosticadas, los pacientes ya presentan diversas patologías que necesitan tratamiento inmediato. El diseño específico de las moléculas necesita ser estudiado con detenimiento, persiguiendo unas características óptimas tales como: a) presentar una potencia similar en todas las dianas terapéuticas a modular, b) modular proteínas que presenten efectos sinérgicos o aditivos de manera moderada para obtener efectos secundarios menos acusados (6) y c) mantener las propiedades tipo fármaco.

En la EA los procesos patológicos principales son: inflamación cerebral, agregación proteica y neurodegeneración. Existen diferentes mecanismos implicados en la acumulación de proteínas celulares como el equilibrio de fosforilación-defosforilación en el cual están implicadas las proteínas quinasas y las fosfatasas. En la EA hay dos tipos de agregados proteicos principales: las placas β -amiloides y los ovillos neurofibrilares. Las placas β -amiloides son depósitos neurotóxicos del péptido precursor del beta amiloide que se encuentran en la matriz extracelular debido a un procesamiento anormal realizado por la proteína beta-secretasa, BACE1 (7). Los ovillos neurofibrilares son depósitos intracelulares compuestos por proteína tau hiperfosforilada. Se han descrito varias quinasas implicadas en esta agregación patológica, tales como GSK3 β , LLRK2 y CK1 δ (8,9). Nuestro objetivo es diseñar compuestos multidiana que tengan al menos tres actividades biológicas: capaces de modular al mismo tiempo BACE1 y dos quinasas diferentes implicadas en la proteinopatía del Alzheimer. Además, debido a la implicación de estas quinasas en la neuroinflamación, la combinación de todas las actividades biológicas en una sola molécula podría dar lugar a un fármaco efectivo contra el Alzheimer.

El diseño racional de moléculas multidiana se basa en tres estrategias principales: unión, fusión y combinación (Figura 1).

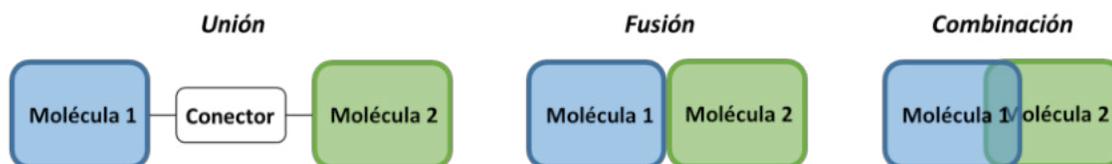


Figura 1. Estrategias principales para el diseño de ligandos multidiana

Para mantener las propiedades tipo fármaco, el incremento del tamaño y del peso molecular implicados en

el diseño de compuestos multidiana constituye una de las principales desventajas (10). El aumento del peso

molecular afecta directamente a las propiedades farmacocinéticas como la penetración de la barrera hematoencefálica o la biodisponibilidad oral. Por tanto, la estrategia de combinación, seguida de la fusión son las más deseables para mantener un peso molecular moderado. La estrategia de unión implica la adición de grupos funcionales que permitan conectar ambos esqueletos moleculares, aumentando el peso molecular del compuesto resultante. Sin embargo, esta estrategia ofrece la posibilidad de conectar los fragmentos de las moléculas originales de forma que mantengan su actividad inicial y sus interacciones con la diana. Esta tarea resulta muy complicada en el caso de la fusión y la combinación. Por este motivo, la estrategia de unión resulta la más apropiada para mantener la funcionalidad original de los esqueletos combinados. La posición del conector resulta de extrema importancia y se debe prestar especial atención al diseño para evitar disminuir las interacciones entre el ligando y la diana. Además, siguiendo esta estrategia se esperan variaciones mínimas de la actividad biológica del ligando multidiana respecto a la actividad inicial de los fragmentos, de manera que serán necesarios menos ciclos de optimización para obtener el fármaco final deseado.

Así, para el diseño de una molécula capaz de modular el progreso de la neurodegeneración presente en la EA utilizaremos la estrategia de unión, eligiendo un conector que además de realizar la función de unión de fragmentos nos proporcionará una tercera actividad biológica. El conector serviría entonces denexo, así como de motivo de interacción con una tercera entidad biológica.

Finalmente, y para facilitar el proceso de selección de la mejor molécula multidiana de manera eficiente, hemos implementado la metodología de química click in situ. Esta metodología utiliza una de las enzimas diana, BACE1, como molde de reacción, de manera que se pueden combinar diferentes fragmentos y que la propia enzima catalice la reacción de formación de la molécula multidiana que se una de manera preferente al centro activo.

En este trabajo se describen el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de cinco nuevos compuestos multidiana diseñados de manera innovadora con la estrategia de unión, así como una nueva metodología de selección de los mejores candidatos mediante la química click in situ.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. General

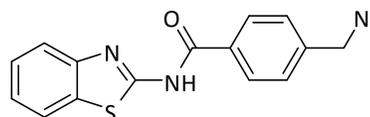
Los reactivos se obtuvieron de diferentes casas comerciales y se usaron sin realizarles ningún tratamiento posterior. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo mediante columnas cromatográficas, bien a presión media usando silica gel E. Merck, Grado 60, tamaño de partícula 0.040–0.063 mm, malla 230–240 ASTM o bien utilizando el Sistema de IsoleraOne de Biotage. El eluyente utilizado se especifica en cada caso. Los datos espectroscópicos de ^1H RMN and ^{13}C RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AV300 MHz. Los

desplazamientos químicos se expresan en ppm. Las señales de multiplicidad (bs: singlete ancho, s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd:doble doblete doblete t: triplete, td: triplete doblete m: multiplete, q: cuadruplete) y las constantes de acoplamiento (J =Hz) se indican para cada molécula. Los datos espectroscópicos se analizaron con el software MestreNova 10.0. Para los experimentos llevados a cabo con microondas se utilizó el equipo Biotage Initiator. Dichos experimentos se realizaron en el modo de control de temperatura y en viales sellados y especiales para dicho equipo. La temperatura se mide mediante un sensor de IR colocado en el reactor del microondas. La agitación de dichas reacciones se llevó a cabo mediante la presencia de una barra magnética. Los datos de HPLC-MS se obtuvieron con el equipo FinniganTM LXQ TM procedente de Termofisher. Los valores de punto de fusión de los diferentes compuestos fueron determinados en un equipo Büchi Melting Point M-560.

2.2. Síntesis de los fragmentos alquino y azida

Síntesis de 4-(azidometil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)benzamida (1)

Se disolvieron en DMF (10 mL) 354 mg de ácido 4-(azidometil)benzoico (2.0 mmol), 383 mg de EDCI (4.0 mmol) y 488 mg de DMAP (2.0 mmol). A continuación, tras 5 min de agitación a t.a., se añadieron 300 mg de 2-amino-benzotiazol (2.0 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante toda una noche a la misma temperatura. Se añadió agua (35 mL) y AcOEt (35 mL). La fase orgánica resultante se lavó consecutivamente con disoluciones saturadas de NaHCO_3 y NaCl . Se evaporó el disolvente de la fase orgánica bajo presión reducida y el crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente, obteniéndose finalmente un sólido blanco (426 mg, 69% de rendimiento).



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166.1, 159.3, 148.9, 141.1, 131.2 (2C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 126.7, 124.2, 122.2, 120.8, 53.5.

ESI calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310,0757; encontrada: 310,0765.

Síntesis de 2-(4-(azidometil)fenil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (4)

Preparación de cloruro de 2-(4-(bromometil)fenil)acetilo

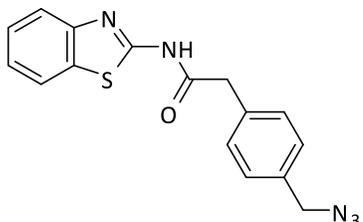
Sobre una disolución de 2.35 g (10 mmol) de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético en 15 mL de cloroformo se añadieron 3.85 g (32 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a 70 °C durante 6 horas obteniéndose

una disolución amarilla. Se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando 2.37 g (0.96 mmol, 96% de rendimiento) del cloruro deseado como un sólido amarillo que se usó sin posterior tratamiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44–7.38 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (s, 2H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 137.8, 131.3 (2C), 129.9, 129.6 (2C), 52.6, 32.6.

Preparación de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(azidometil)fenil)acetamida

Sobre una disolución de aminobenzotiazol (600 mg, 4.0 mmol) en THF (7.5 mL) se añadió el cloruro de ácido obtenido anteriormente (990 mg, 4.0 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la muestra se calentó bajo radiación microondas a 100 °C durante 15 min. Una vez enfriada la mezcla se añadió agua (35 mL) y DCM (65 mL). Tras la separación de las fases, el disolvente de la fase orgánica se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente, obteniéndose finalmente un sólido blanco (732 mg, 53% de rendimiento).

Sobre una disolución de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(bromometil)fenil)acetamida (0.150 g, 0.43 mmol) en DMSO (2 mL), se añadió azida sódica (0.042 g, 0.65 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (20 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente, obteniéndose finalmente el producto deseado como un sólido blanco (109 mg, 79% rendimiento).



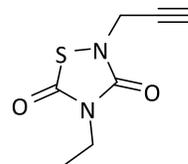
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.92 (bs, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.22–7.12 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.5, 159.0, 148.3, 135.7, 133.2, 132.4, 130.3 (2C), 129.3 (2C), 126.9, 124.6, 122.0, 121.1, 54.7, 43.5.

ESI calc para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 324,0814; encontrada: 324,0814.

Síntesis de 3-etil-5-(prop-2-in-1-il)tiazolidin-2,4-diona (5)

Se enfrió a 0 °C una disolución de isocianato de etilo (163 μL , 2.0 mmol) e isocianato de propargilo (189 μL , 2.0 mmol) en THF (5 mL). A continuación se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (167 μL , 2 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante toda la noche a

temperatura ambiente. Tras 30 min de agitación al aire se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de eluyente (0-20% de acetato de etilo en hexano) obteniéndose un aceite amarillo (243 mg, 66% rendimiento).

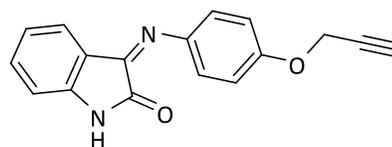


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 165.5, 152.0, 76.5, 72.8, 40.6, 31.8, 14.3.

ESI calc para $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 185,0379; encontrada: 185,0385.

Síntesis de (Z)-3-(4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)indolin-2-ona (6)

Una disolución de isatina (294 mg, 2 mmol) y 4-(prop-2-in-1-ilo)anilina (294 mg, 2 mmol) en etanol (3 mL) se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla obtenida se filtró y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo, obteniendo un sólido naranja (110 mg, 20% rendimiento). Pf: 230–232 °C.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.35 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.1, 155.4, 155.3, 147.3, 144.3, 134.7, 125.5, 122.2, 119.7 (2C), 116.3 (2C), 116.2, 111.9, 79.7, 78.8, 56.3.

ESI calc para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 277,0972; encontrada: 277,0979.

Síntesis de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(prop-2-in-1-ilo)benzamida (2)

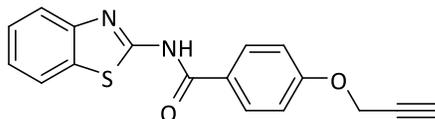
Síntesis de ácido 4-(prop-2-in-1-ilo)benzoico:

Se añadió 3-bromopropino (600 μL , 7.67 mmol) a una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (991 mg, 6.52 mmol) y carbonato potásico (3.47 g, 25.1 mmol) en acetonitrilo (32 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación y a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente y adicionar agua, se hizo una extracción con acetato de etilo (20 mL x 3). La

fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en cromatografía en columna (gradiente: 0-20% de MeOH en DCM), obteniéndose un aceite incoloro (929 mg, 75% rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 157.1, 130.7, 127.4, 115.4, 78.9, 75.9, 56.2, 52.4, 40.7.

3.8 g (20 mmol) de 4-propinilbenzoato de metilo se disolvieron en 30 mL de metanol y THF (1:1 v/v). A continuación se adicionaron 5 mL de una disolución acuosa de NaOH (4 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Después de haber ajustado el pH ≈ 3 con HCl 5M, el disolvente se eliminó a presión reducida. Posteriormente se añadieron 200 mL de agua y la mezcla se dejó agitando 0.5 h, se filtró y el precipitado se lavó con agua fría. Finalmente se obtuvo un sólido blanco (3.48 g, 98 % rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.55 (t, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 173.0, 155.9, 130.4, 127.8, 114.6, 79.4, 78.2, 55.3, 39.8.

Se disolvieron 704 mg de ácido 4-(prop-2-in-1-ilo)benzoico (4.0 mmol), 766 mg de EDCI (4.0 mmol) y 976 mg de DMAP (8.0 mmol) en DMF. A continuación, tras 5 min de agitación, se adicionaron 600 mg de 2-amino-benzotiazol (4.0 mmol) y la mezcla resultante se dejó con agitación durante 16 h. Posteriormente se añadió acetato de etilo (35 mL) y la fase insoluble se filtró y lavó con agua fría, obteniéndose un sólido blanco (852 mg, 69% rendimiento). Pf: 150-152 °C.



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.77 (bs, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.6, 161.2, 159.3, 148.9, 132.0, 130.8 (2C), 126.6, 125.1, 124.05, 122.2, 120.7, 115.2 (2C), 79.2 (2C), 56.2.

ESI calc para C₁₇H₁₃N₂O₂S [M + H]⁺ 309,0692; encontrado: 309,0699.

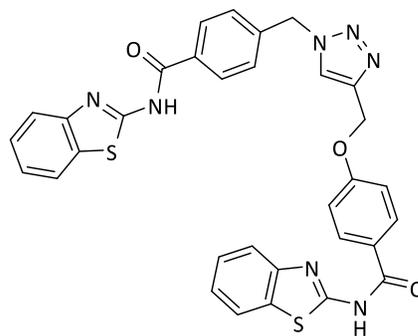
Procedimiento general para la síntesis de los triazoles (3, 7-10):

Se dejó reaccionando una mezcla de alquino (0.3 mmol, 1 eq) y azida (0.3 mmol, 1 eq) en DMF (3.0 mL) toda una noche a temperatura ambiente, en presencia de sulfato de cobre (CuSO₄·5H₂O) (7.5 mg, 10 mol%) y ascorbato sódico (11.9 mg, 20 mol%). A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con una mezcla DCM:MeOH (9:1). La fase orgánica se lavó con una disolución 5% de hidróxido amónico, se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a presión reducida y

el residuo se purificó con cromatografía flash de silica gel (eluyente: mezcla DCM – MeOH).

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-((1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzamida (3)

Se utilizó *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-(prop-2-in-1-ilo)benzamida (58.8 mg, 0.2 mmol) y 4-(azidometil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)benzamida (59.0 mg, 0.2 mmol). Rendimiento: 71 mg, 57%. Sólido blanco; pf: 280 – 282 °C (descomp.).

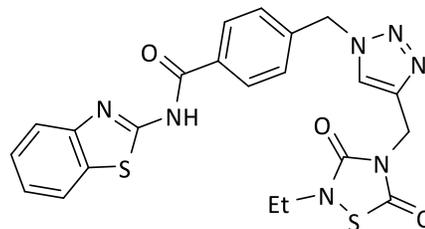


¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.5 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.23 – 8.09 (m, 4H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.30 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.0, 165.5, 162.0, 159.30, 159.29, 148.8 (2C), 143.0, 141.1, 132.1, 131.9, 130.8 (2C), 129.2 (2C), 128.4 (2C), 126.6, 126.5, 125.6, 124.6, 124.6, 124.1, 123.9, 122.1, 122.0, 120.7 (2C), 115.0 (2C), 61.7, 52.8.

ESI calc para C₃₂H₂₄N₇O₃S₂ [M + H]⁺ 618,1377; encontrado: 618,1385.

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-((4-((2-etil-3,5-dioxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benzamida (7)

Se utilizó 4-(azidometil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)benzamida (59 mg, 0.2 mmol) y 3-etil-5-(prop-2-in-1-il)tiadiazolidin-2,4-diona (37 mg, 0.2 mmol). Rendimiento: 66 mg, 67%. Sólido blanco; pf: 204 – 206 °C.



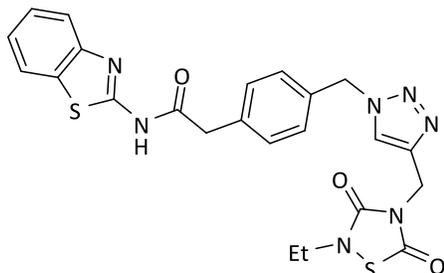
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.35 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.64 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.2 (2C), 152.5, 148.9 (2C), 142.1, 141.2, 132.1, 131.9, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 126.7, 124.6, 124.2, 122.3, 120.8, 52.8, 40.1, 37.5, 14.0.

ESI calc para C₂₂H₂₀N₇O₃S₂ [M + H]⁺ 494,1064;

encontrado: 494,1072.

***N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-((4-((2-etil-3,5-dioxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)acetamida (8)**

Se utilizó 2-(4-(azidometil)fenil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (64 mg, 0.2 mmol) y 3-etil-5-(prop-2-in-1-il)tiadiazolidin-2,4-diona (37 mg, 0.2 mmol). Rendimiento: 62 mg, 61%. Sólido blanco; pf: 226 – 228 °C (descomp.).

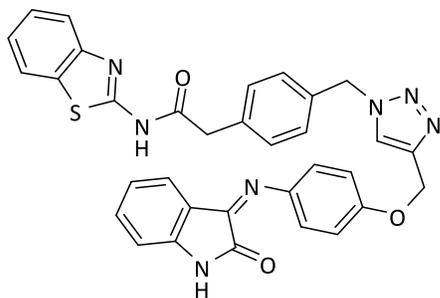


¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.5, 166.1, 158.4, 152.5, 149.0, 142.0, 135.1, 135.1, 131.9, 130.2 (2C), 128.6 (2C), 126.6, 124.2, 124.0, 122.2, 121.0, 53.0, 41.9, 40.0, 37.5, 14.0.

ESI calc para C₂₃H₂₂N₇O₃S₂ [M + H]⁺ 507,1147; encontrado: 507,1156.

***(Z)*-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-((4-((2-oxoindolin-3-iliden)amino)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)acetamida (9)**

Se utilizó 2-(4-(azidometil)fenil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (64 mg, 0.2 mmol) y (*Z*)-3-(4-(prop-2-in-1-iloxi)benciliden)indolin-2-ona (62 mg, 0.2 mmol). Rendimiento: 55 mg, 46%. Sólido naranja; pf: 166 – 168 °C.



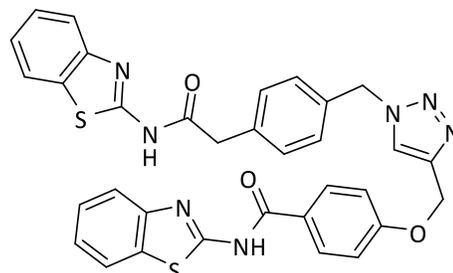
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.5 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.17 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.4, 162.7, 158.2, 156.2, 155.0, 148.8 (2C), 147.2, 143.8, 135.0 (2C), 134.6, 131.8, 130.2 (3C), 128.5 (2C), 126.5, 125.4,

125.1, 123.9, 122.1 (3C), 119.7 (2C), 115.9 (2C), 111.8, 61.71, 53.0, 41.8.

ESI calc para C₂₃H₂₆N₇O₃S [M + H]⁺ 600,6765; encontrado: 600,6774.

***N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-4-((1-(4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzamida (10)**

Se utilizó 2-(4-(azidometil)fenil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (64 mg, 0.2 mmol) y 4-(azidometil)-*N*-(benzo[d]tiazol-2-il)benzamida (59.0 mg, 0.2 mmol). Rendimiento: 69 mg, 55%. Sólido blanco; pf: 198 – 200 °C (descomp.).



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.49 – 7.24 (m, 8H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.5, 165.7, 162.8 (2C), 162.1, 158.3, 148.9, 143.0, 135.2, 135.1, 131.9, 130.9 (2C), 130.3 (2C), 128.6 (2C), 126.6 (2C), 125.3, 124.7, 124.0 (2C), 122.2 (2C), 121.0 (2C), 120.7, 115.1 (2C), 61.8, 53.1, 41.9.

ESI calc para C₃₃H₂₆N₇O₃S [M + H]⁺ 632,1533; encontrado: 632,1542.

2.3. Estudios de actividad

La actividad de los compuestos frente a las diferentes quinasas se evaluó como se detalla a continuación.

Ensayo enzimático LRRK2

Los inhibidores de LRRK2 fueron evaluados por la compañía ThermoFisher bajo el siguiente ensayo. El ensayo en sí se puede dividir en dos fases: una fase de reacción de la quinasa y una fase de detección de ADP. En la fase de reacción de la quinasa, todos los componentes requeridos para la reacción se agregan al pocillo, y la reacción se deja incubar durante 60 minutos. Pasado este tiempo, se agrega una solución de detección que consiste en un anticuerpo anti-ADP marcado con europio, un marcador ADP marcado con Alexa Fluor™ 647 y AEDT (para detener la reacción de la quinasa). El ADP formado por la reacción de la quinasa (en ausencia de un inhibidor) desplazará el marcador ADP marcado con Alexa Fluor 647 del anticuerpo, dando como resultado una disminución en la señal TR-FRET. En presencia de un inhibidor, la cantidad de ADP formada por la reacción de la quinasa se reduce, y la interacción resultante del anticuerpo traza da como resultado una señal alta de TR-FRET. La formación de ADP se determina calculando la relación de emisión del

pocillo de ensayo.

La mezcla 2X LRK2 / ERM (Lrrktide) se prepara en 50 mM Tris pH 8,5, 0,01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% NaN₃. La reacción final de la quinasa con un volumen de 10 µL consiste en 3,75 - 70 ng LRRK2 y 200 µM ERM (Lrrktide) en 25 mM de Tris / 7,5 mM HEPES pH 8,2, 0,005% Brij-35, 5 mM MgCl₂, 0,5 mM EGTA, 0,01% NaN₃. Después de 1 hora de reacción de la quinasa, se añaden 5 µL de mezcla de detección.

Ensayo enzimático CK1δ

Se utilizó el Kit de Quinasa-Glo de Promega para detectar la actividad de los compuestos frente a los ensayos tamponados de CK1δ Kinase-Glo utilizando placas de 96 pocillos negras. En un ensayo típico, se añadieron 10 µl de compuesto (disuelto en DMSO a una concentración de 1 mM y diluido de antemano en tampón a la concentración deseada) y 10 µl (16 ng) de enzima a cada pocillo seguido de 20 µl de tampón con 0,1 % de caseína como sustrato y 4 µM de ATP. La concentración final de DMSO en la mezcla de reacción no excedió del 1%. Después de una incubación de 60 minutos a 30 °C, la reacción enzimática se detuvo con 40 µl de reactivo Kinase-Glo. La luminiscencia se registró después de 10 minutos utilizando un lector multimodo Fluostar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Alemania). La actividad es proporcional a la diferencia del ATP total y consumido. Las actividades inhibitorias se calcularon sobre la base de las actividades máximas medidas en ausencia de inhibidor. La CI₅₀ se definió como la concentración de cada compuesto que reduce un 50% la actividad enzimática con respecto a la que se produce sin inhibidor.

2.3.1. Ensayo enzimático GSK-3β

La enzima GSK-3β recombinante humana y el sustrato polipéptido prefosforilado se compraron a Millipore (Millipore Ibérica SAU). El ensayo de quinasa Kinase-Glo se obtuvo de Promega (Promega Biotech Ibérica, SL). El ATP y todos los demás reactivos proceden de Sigma Aldrich (St. Louis, MO). El tampón utilizado en los ensayos contenía 50 mM de HEPES (pH 7,5), 1 mM de AEDT, 1 mM de EGTA y 15 mM de acetato de magnesio.

Los ensayos de Kinase-Glo se realizaron en medio tamponado utilizando placas de 96 pocillos negros. En un ensayo típico, 10 µL (10 µM) de compuesto (disuelto en DMSO a una concentración de 1 mM y diluido previamente en el tampón a la concentración deseada) y 10 µL (20 ng) de enzima se añadieron a cada pocillo seguido de 20 µL de disolución tampón de concentración 25 µM sustrato y 1 µM ATP. La concentración final de DMSO en la mezcla de reacción no excedió del 1%. Después de 30 minutos de incubación a 30 °C, la reacción enzimática se detuvo con 40 µL de reactivo Kinase-Glo. La luminiscencia se registró después de 10 minutos utilizando un lector multimodo Fluostar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Alemania). La actividad es proporcional a la diferencia del ATP total y consumido. La actividad inhibitoria de cada compuesto se

calculó en base a las actividades máximas medidas en ausencia de inhibidor. La CI₅₀ se definió como la concentración de cada compuesto que reduce un 50 % la actividad enzimática con respecto a la que se produce sin inhibidores.

2.3.2. Ensayo enzimático BACE1

Los ensayos con la enzima BACE1 se realizaron in vitro utilizando FRET. Se utilizó un sustrato peptídico a base de APP (rodamina-EVNLDAEFK-quencher, Km de 20 µM) portador de la mutación sueca y que contiene una rodamina como donante de fluorescencia y un atenuador en cada extremo. El sustrato intacto es débilmente fluorescente y se vuelve altamente fluorescente al sufrir la escisión enzimática. Los ensayos se realizaron en un tampón de acetato de sodio de 50 mM, pH 4,5 y una concentración enzimática final (1 U/mL). El cribado enzimático se realizó a una concentración 10 µM del inhibidor. La mezcla fue incubada durante 60 minutos a 25 °C en ausencia de luz y luego se detuvo añadiendo una disolución de acetato de sodio 2,5 M. La fluorescencia se midió con un lector de microplacas Fluostar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Alemania) a 545 nm de excitación y 585 nm de emisión.

2.4. Metodología química click in situ

Los fragmentos 1 y 2 se incubaron en 50 µL de una disolución tampón de acetato sódico (50 mM y pH 4,5) a concentraciones de 30 µM y 60 µM. Se añadió la enzima BACE1 a una concentración final de 0,5 µM. Las soluciones se dejaron a temperatura ambiente durante 24 horas y se analizaron con HPLC-MS mediante la detección de modo iónico único centrado en la masa de los triazoles esperados.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente trabajo es el diseño y síntesis de moléculas multidiana capaces de modular al mismo tiempo diferentes mecanismos patológicos, tales como la inflamación, la neurodegeneración y la agregación del péptido beta amiloide (Aβ), implicados en la enfermedad de Alzheimer. Las proteínas quinasas juegan un papel importante en enfermedades neurodegenerativas ya que muchas de ellas son capaces de fosforilar de manera anormal la proteína tau provocando su agregación en forma de depósitos insolubles y tóxicos para las neuronas (11,12).

Dada la amplia experiencia del grupo de investigación en el diseño y síntesis de inhibidores de estas proteínas quinasas, el primer paso para el diseño racional de las moléculas multidiana se centró en la búsqueda de fragmentos en nuestra quimioteca MBC (13). Los fragmentos seleccionados debían ser fácilmente modificables en alguna posición donde no se viera afectada la actividad biológica de la molécula por la introducción de una nueva funcionalidad que pudiera conectar varios fragmentos. En este caso se planteó que el conector elegido podría proporcionar al compuesto final una tercera actividad biológica no presente en los

fragmentos aislados. BACE1 es una enzima ácido aspártico proteasa localizada en la membrana celular y altamente expresada en el cerebro, especialmente en el tejido neuronal implicado en la agregación del péptido beta amiloide. El péptido A β se produce por la proteólisis de la proteína precursora del amiloide (PPA), catalizada tanto por la gama secretasa como por la beta secretasa o BACE1. Se ha demostrado que tanto mutaciones en el gen de BACE1 que afectan al sitio de unión de la PPA, como la inhibición de BACE1, provocan una disminución en la formación de péptido beta amiloide (14, 15). Estos hechos validan la enzima BACE1 como una buena diana terapéutica en el tratamiento de la EA.

Los inhibidores de proteínas quinasas son, habitualmente, moléculas de bajo peso molecular (16, 17), por debajo de los 280 Da. Por el contrario, los inhibidores de BACE1 se caracterizan por ser moléculas grandes, como por ejemplo péptidos, debido a la amplia cavidad catalítica que posee esta proteasa. Basándonos por tanto en los fragmentos inhibidores de quinasa, se introdujeron los conectores adecuados en las posiciones más favorables

para la obtención de una molécula final con actividad inhibidora de BACE1. Conviene señalar que el bolsillo de unión de BACE1 tiene preferencia por alojar grupos amida debido a la fijación de sustratos de tipo peptídico que debe ocurrir previamente para la correcta actividad catalítica de la enzima. Por tanto, el conector elegido fue el motivo 1,2,3-triazol, debido a su característica de grupo bioisómero de amida (18), de manera que el conector pudiera aportar un fragmento de unión a la proteasa. Además este heterociclo es sintéticamente accesible por medio de la química click, a través de una cicloadición 1,3 dipolar de azidas y alquinos catalizada por cobre ampliamente utilizada en química médica (19).

Se seleccionaron diferentes inhibidores de quinasa sintetizados previamente en el laboratorio para llevar a cabo un estudio de relación estructura química-actividad biológica que nos permitiera razonar las posiciones más favorables de introducción de los grupos funcionales necesarios para la síntesis de los triazoles. Estos sitios se señalan en la siguiente figura (Figura 2).

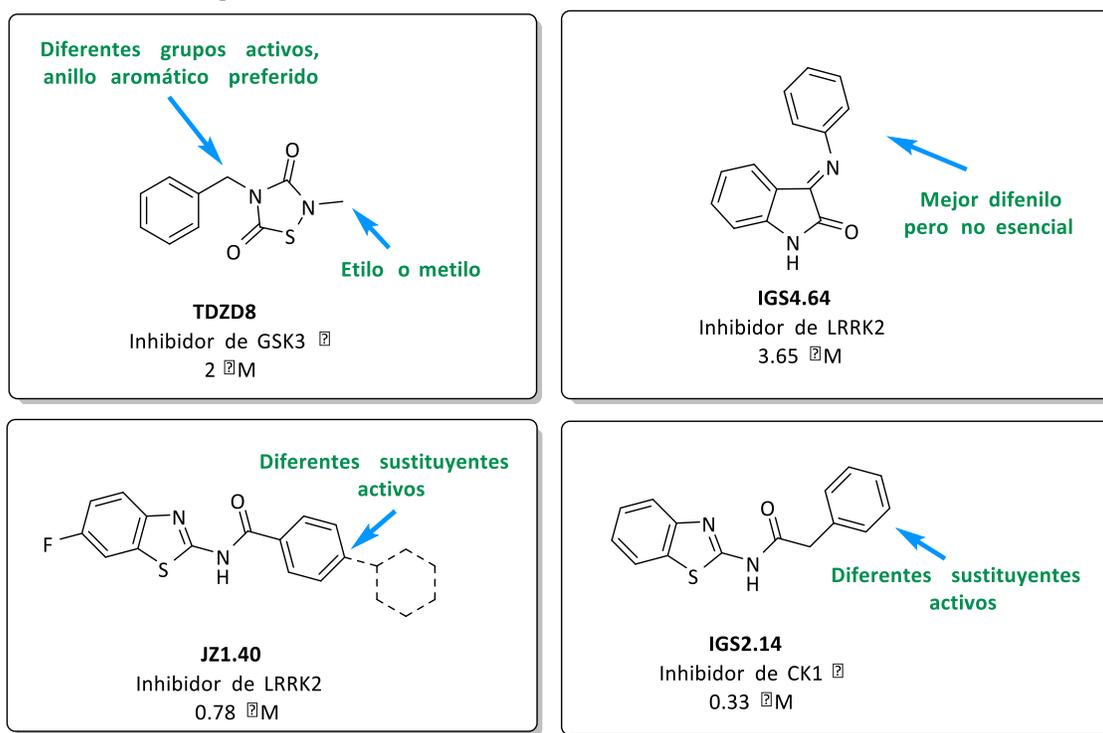


Figura 2. Modificaciones estructurales realizadas en los inhibidores de quinasa iniciales

El inhibidor de GSK-3 β seleccionado fue TDZD-8. Este compuesto de la familia de las tiadiazolidindionas, fue el primer compuesto ATP no-competitivo descrito para esta enzima (20). La incorporación del grupo funcional se efectuó en el nitrógeno en posición 4, donde diferentes sustituyentes aportan actividad biológica al compuesto. Para los fragmentos inhibidores de LRRK2 se eligieron dos familias diferentes: la primera es la familia de las indolinonas (21), cuyos compuestos presentan valores de CI_{50} del orden micromolar cuando las moléculas tienen un sustituyente de tipo fenilo en la posición *para*-. La segunda

familia es la de los benzotiazoles, donde la sustitución en posición *para*- en el anillo de fenilo es compatible con la actividad biológica de los compuestos y fue la seleccionada para la incorporación tanto de azidas como de alquinos. Finalmente, como inhibidor de CK1 δ , se eligieron compuestos también de la familia de los benzotiazoles pero esta vez con un grupo metileno entre la amida y en anillo aromático (22). Estos compuestos presentan menores restricciones en la relación estructura-actividad y debido a razones sintéticas los grupos funcionales fueron introducidos en posición *para*-.

3.1. Síntesis y evaluación biológica *in vitro*.

Una vez se seleccionaron las mejores posiciones para la introducción de los grupos funcionales, se diseñó una ruta sintética basándonos en los reactivos comerciales disponibles y en la eficiencia sintética que nos proporcionara los fragmentos alquino y azida necesarios.

Se sintetizaron cinco fragmentos: dos azidas derivadas de inhibidores de LRRK2 y CK1δ y tres alquinos derivados de GSK3β, LRRK2 y CK1δ.

La síntesis del inhibidor de GSK3β presentó algunos retos sintéticos debido a que los reactivos necesarios para la formación del anillo de triazolonas son isocianatos e isotiocianatos. Ambos son incompatibles con múltiples reacciones químicas. En este caso, la estrategia sintética se cambió ligeramente para obtener el fragmento necesario de manera rápida y eficiente. El anillo aromático necesario

para la actividad de GSK3β se eliminó con la hipótesis de que el anillo de triazol formado tras la química click se posicionaría de una manera similar en el compuesto final. De esta manera el conector se incorporó en la estructura inicial del inhibidor de GSK3β.

Después de la síntesis de todos los fragmentos, y para testar nuestra hipótesis, primero se sintetizó el triazol **3** que posee dos fragmentos inhibidores de LRRK2 de tipo benzotiazol. El compuesto **3** sirvió como prueba de concepto, tanto del mantenimiento de la actividad en LRRK2 como de la nueva actividad biológica del triazol en BACE1. Tras la evaluación biológica, se observó actividad en el rango de bajo micromolar para ambas enzimas lo que confirma nuestra hipótesis inicial (Figura 3, Tabla 1).

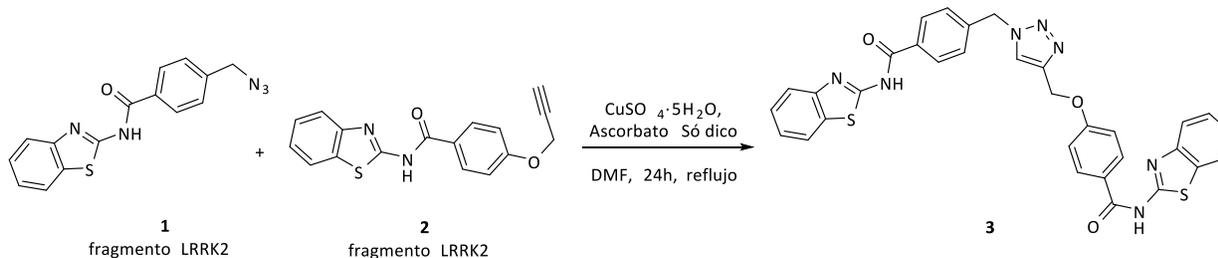


Figura 3. Síntesis del primer compuesto multidiana mediante química click catalizada por cobre

A continuación, diferentes parejas de fragmentos inhibidores de quinasas se combinaron para obtener otros cuatro triazoles multidiana, que poseyeran actividad en

BACE1 y en LRRK2-GSK3β (**7**), CK1δ-GSK3β (**8**), o CK1δ-LRRK2 (**9**, **10**) respectivamente (Figura 4).

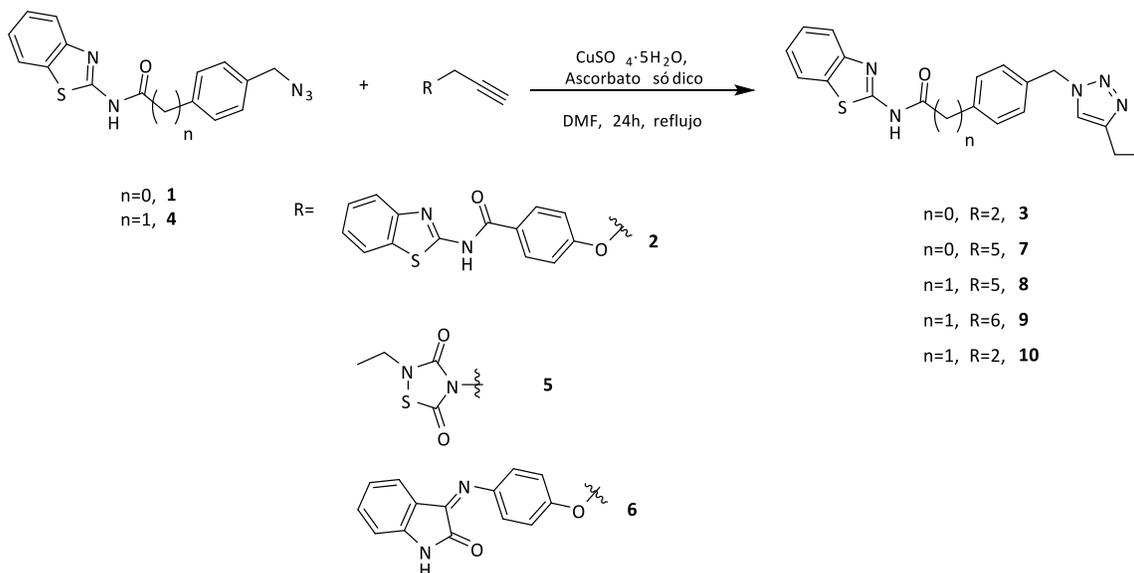
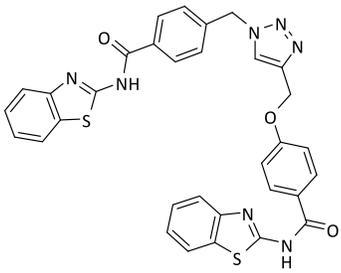
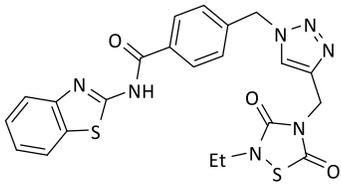
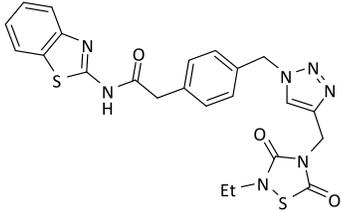
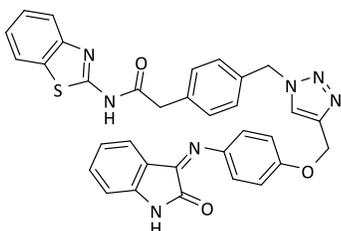
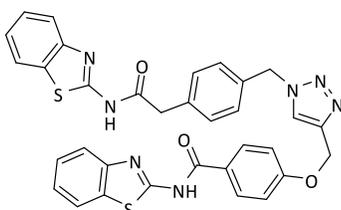


Figura 4. Estructura y síntesis de los triazoles 1,2,3-disustituídos

La actividad inhibitoria de los compuestos sintetizados se evaluó en sus enzimas correspondientes así como en

BACE1, para establecer si las nuevas estructuras químicas mantenían su potencial inhibitorio (Tabla 1).

Tabla 1. Estructura química y actividad biológica de los triazoles en sus enzimas respectivas

	Estructura	PM	LRRK2 %inh @10 μ M o CI ₅₀ (μ M)	CK1 δ %inh @10 μ M o CI ₅₀ (μ M)	GSK3 β %inh @10 μ M o CI ₅₀ (μ M)	BACE %inh @10 μ M o CI ₅₀ (μ M)
3		617	1.83	-	-	3.72
7		493	0.816	-	2.36	3.31
8		507	-	1.25	3.85	30%
9		599	30%	6.47	-	7.24
10		631	7.09	26%	-	2.51

Los resultados mostraron que todos los triazoles sintetizados eran capaces de inhibir BACE1, cuatro de ellos en el rango de bajo micromolar y solamente el compuesto 8 presentaba una inhibición del 30% a 10 μ M.

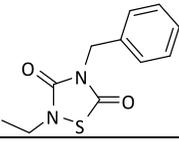
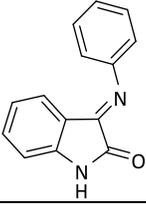
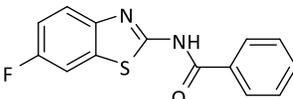
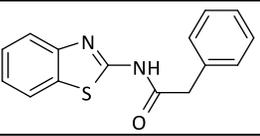
Además, la actividad inicial de los fragmentos se mantuvo en general en todos los triazoles a excepción de los compuestos de CK1 δ . La capacidad inhibitoria se vio reducida en un orden de magnitud para el compuesto 9 y

dos órdenes para el compuesto 10.

La actividad inhibitoria de los compuestos iniciales frente a BACE1 también se evaluó, quedando demostrado

que ninguna de las estructuras en las que se basaron los fragmentos poseía la capacidad de interaccionar con la proteasa (Tabla 2).

Tabla 2. Estructura química y actividad biológica de los precursores de los fragmentos en sus quinasas correspondientes y en BACE1

Código	Estructura	PM	LRRK2 %inh @10µM o CI ₅₀ (µM)	CK1δ %inh @10µM o CI ₅₀ (µM)	GSK3β %inh @10µM o CI ₅₀ (µM)	BACE %inh @10µM o CI ₅₀ (µM)
TDZD8		236	-	-	2.0	>10 µM
IGS4.64		222	3.65	-	-	>10 µM
JZ1.40		272	0.788	-	-	25 %
IGS2.14		268	-	0.33	-	>10 µM

3.2. Química click in-situ

Finalmente, tras los resultados exitosos obtenidos con los triazoles multidiana se ha implementado una metodología para seleccionar de manera efectiva nuevos compuestos multidiana. Para ello, se utilizó la química click in situ que, en lugar de utilizar un catalizador metálico para la formación de los triazoles, emplea la enzima como molde de reacción para construir el inhibidor si los fragmentos se colocan de manera adecuada en el centro activo de la proteasa (23). La puesta a punto de la

metodología se realizó empezando por los fragmentos 1 y 2, incubados 24h a concentraciones de 30 y 60 µM, en presencia y ausencia de BACE1. Tras analizar las mezclas por HPLC-MS se observaron picos cuya masa se correspondía al triazol correspondiente, solo en los casos en los que los fragmentos se incubaron con la proteasa (Figura 5). Este nuevo procedimiento permitirá una selección más eficiente de los mejores candidatos sin la necesidad de sintetizar un gran número de moléculas, ahorrando tiempo y costes en el proceso de descubrimiento de estos compuestos multidiana.

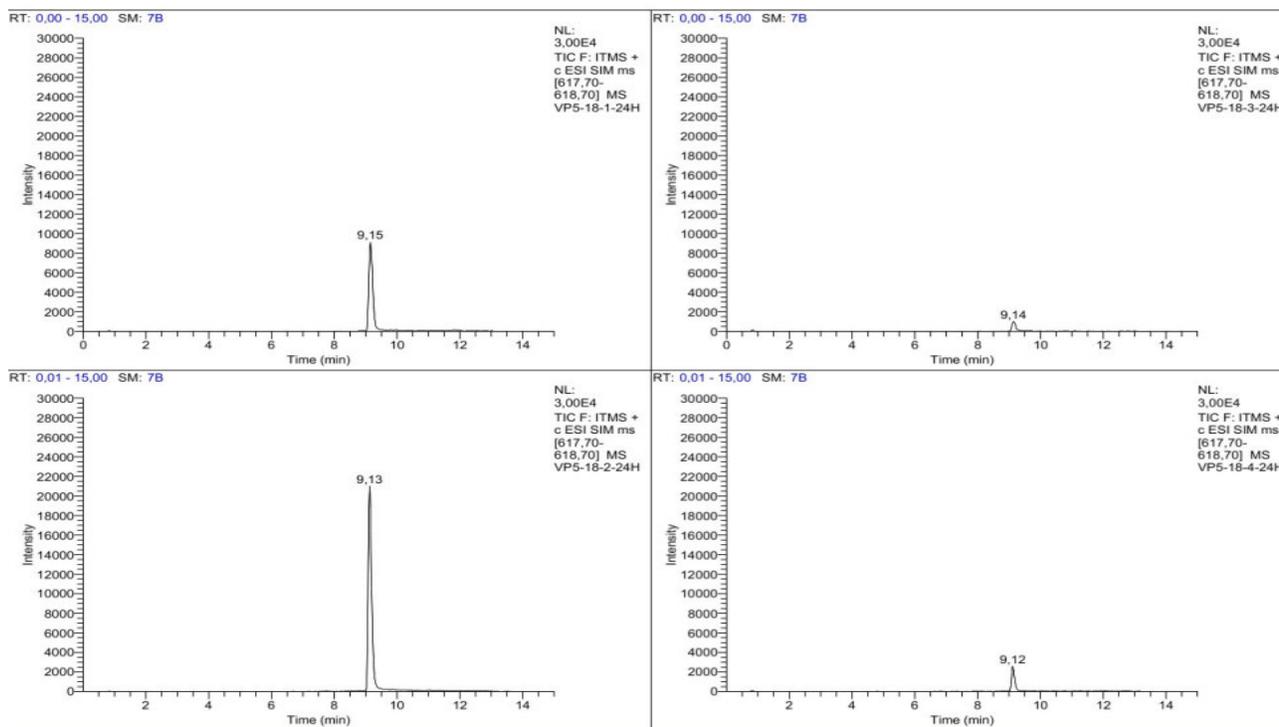


Figura 5. Los fragmentos que dieron lugar al triazol 3 se incubaron en distintas condiciones (a, c) con BACE1 y (b, d) sin la enzima. Los fragmentos se encontraban a una concentración de 30 μ M (a, b) y 60 μ M (c, d)

4. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

En este trabajo se han diseñado, sintetizado y evaluado cinco moléculas multidiana que han demostrado mantener la actividad inhibitoria inicial de los fragmentos de partida en sus quinasas respectivas así como presentado una actividad inhibitoria adicional en BACE1. Este hecho deriva de la combinación adecuada de fragmentos inhibidores de quinasa con un conector de tipo triazol. Los resultados aquí presentados implican el descubrimiento no sólo de cinco nuevos prometedores candidatos para el tratamiento o estudio de la EA sino también la introducción de una manera novedosa de optimizar el diseño de compuestos multidiana. Con esta nueva metodología, los compuestos multidiana diseñados con la metodología de unión podrían incluir ahora una actividad adicional si se selecciona el conector adecuado y se coloca en la posición más beneficiosa para la actividad. Además, se han obtenido resultados preliminares que indican que la química click in situ podría ser una estrategia eficiente para el descubrimiento de entidades multidiana haciendo que la enzima seleccione los mejores candidatos.

5. ABREVIATURAS

A β - beta amiloide
 ADP- adenosín difosfato
 AEDT- ácido etilendiaminotetraacético
 AEGTA- ácido etilenglicoltetraacético
 ATP- adenosín trifosfato
 BACE1- beta secretasa
 CI₅₀- concentración que inhibe la actividad enzimática a la mitad

CK1 δ - casein quinasa 1 isoforma δ
 DCM- diclorometano
 DMAP- 4-dimetilaminopiridina
 DMF- dimetilformamida
 DMSO- dimetilsulfóxido
 EA- enfermedad de Alzheimer
 EDCI- hidrocloreuro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 ERM- ezrina/radixina/moesina
 ESI- ionización por electrospray
 FRET- transferencia de energía por resonancia de fluorescencia
 GSK3 β - quinasa de la glucógeno sintasa 3 isoforma β
 HEPES- ácido 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-iletanosulfónico
 HPLC- cromatografía líquida de alta precisión
 IR- radiación infrarroja
 LRRK2- quinasa rica en repeticiones de leucina isoforma 2
 MS- espectrometría de masas
 RMN- resonancia magnética nuclear
 t.a.- temperatura ambiente
 THF- tetrahidrofurano
 TR-FRET- Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo
 VIH- virus de la inmunodeficiencia humana

Conflicto de intereses
 Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el MINECO (SAF2016-76693-R). V.N. posee un contrato pre-doctoral FPU (FPU16/04466). V.P. quiere agradecer a la Caixa por su beca Junior Leader.

7. REFERENCIAS

- Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin. Transl. Med.* 2018; 7: 3.
- Rutherford GW, Sangani PR, Kennedy GE. Three- or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Frishman WH, Zuckerman AL. Amlodipine/atorvastatin: the first cross risk factor polypill for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2(5), 675–681.
- Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, Rosini M, Tumiatti V, Recanatini M, Melchiorre C. Multi-target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases. *J. Med. Chem.* 2008; 51: 347–372
- Van der Schyf CJ. The use of multi-target drugs in the treatment of neurodegenerative diseases, *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2011;4:3, 293-298,
- Bachurin SO, Bovina EV, Ustyugov AA. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Med. Res. Rev.* 2017; 37: 1186-1225.
- Bottegoni G, Favia AD, Recanatini M, Cavalli A. The role of fragment-based and computational methods in polypharmacology. *Drug Discov Today.* 2012;17: 23–34.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016; 8:(6), 595-608.
- Martin L, Latypovac X, Wilsona CM, Magnaudeixa A, Perrina ML, Yardina C, Terroa F. Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2013; 12: 289-309.
- Bailey, R.M.; Covy, J.P.; Melrose, H.L.; Rouseau, L.; Watkinson, R.; Knoght, J.; Miles, S.; Farrer, M. J.; Dickson, D.W.; Giasson, B. I.; Lewis, J., LRRK2 phosphorylates novel tau epitopes and promotes tauopathy. *Acta Neuropathol* 2013; 126: (6), 809-827.
- Savelieff MG, Nam G, Kang J, Lee HJ, Lee M, Lim MH. Development of Multifunctional Molecules as Potential Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Last Decade. *Chem Rev.* 2018; Aug 10. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00138.
- Morales-Garcia, J.; Salado, I. G.; Sanz-San Cristobal, M.; Gil, C.; Pérez-Castillo, A.; Martínez, A.; Pérez, D. I. Biological and pharmacological characterization of Benzothiazole based CK-1 δ inhibitors in models of Parkinson's disease. *ACS Omega* 2017; 2: 5215-5220.
- Palomo, V.; Perez, D. I.; Perez, C.; Morales-Garcia, J. A.; Soteras, I.; Alonso-Gil, S.; Encinas, A.; Castro, A.; Campillo, N. E.; Perez-Castillo, A.; Gil, C.; Martínez, A. 5-Imino-1,2,4-thiadiazoles: first small molecules as substrate competitive inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *J. Med. Chem.* 2012; 55: 1645-1661
- Sebastián-Pérez, V.; Roca, C.; Awale, M.; Reymond, J. L.; Martínez, A.; Gil, C.; Campillo, N. E. The Medicinal and Biological Chemistry (MBC) library: an efficient source on new hits. *J. Chem. Inf. Model.* 2017; 57: 2143-2151
- Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science.* 1999; 286: 735-41.
- Nishitomi K, Sakaguchi G, Horikoshi Y, Gray AJ, Maeda M, Hirata-Fukae C, Becker AG, Hosono M, Sakaguchi I, Minami SS, Nakajima Y, Li HF, Takeyama C, Kihara T, Ota A, Wong PC, Aisen PS, Kato A, Kinoshita N, Matsuoka Y. BACE1 inhibition reduces endogenous Abeta and alters APP processing in wild-type mice. *J Neurochem.* 2006; 99:1555-63.
- Morales-Garcia, J.; Salado, I. G.; Sanz-San Cristobal, M.; Gil, C.; Pérez-Castillo, A.; Martínez, A.; Pérez, D. I. Biological and pharmacological characterization of Benzothiazole based CK-1 δ inhibitors in models of Parkinson's disease. *ACS Omega* 2017; 2: 5215-5220.
- Palomo, V.; Martínez, A. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors: a patent update (2014-2015). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2017; 27: 657-666.
- Mohammed I, Kummetha IR, Singh G, Sharova N, Lichinchi G, Dang J, Stevenson M, Rana TM. 1,2,3-Triazoles as Amide Bioisosteres: Discovery of a New Class of Potent HIV-1 Vif Antagonists *J Med Chem.* 2016;59(16):7677-82.
- Kolb HC1, Sharpless KB The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today.* 2003; 8:(24), 1128-37
- Martinez A, Alonso M, Castro A, Pérez C, Moreno FJ. First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) Inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 1292-1299.
- Salado IG, Zaldivar-Diez J, Sebastián-Pérez V, Li L, Geiger L, González S, Campillo NE, Gil C, Morales AV, Perez DI, Martinez A. Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2) inhibitors based on indolinone scaffold: Potential pro-neurogenic agents. *Eur J Med Chem.* 2017; 138: 328-342.
- Salado IG, Redondo M, Bello ML, Perez C, Liachko NF, Kraemer BC, Miguel L, Lecourtois M, Gil C, Martinez A, Perez DI. Protein kinase CK-1 inhibitors

Improved linkage design for the discovery of multitarget ligands as powerful drugs for Alzheimer's disease

as new potential drugs for amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Chem.* 2014;57: 2755-72.

23. Lewis, W. G., Green, L. G., Grynszpan, F., Radić, Z., Carlier, P. R., Taylor, P., Finn, M. G. and Sharpless, K. B. Click Chemistry In Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a Femtomolar Inhibitor from an Array of Building Blocks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002; 41: 1053-1057.



Información académica

Antonio R. Martínez Fernández

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: secretaria@ranf.com

Reiniciada la actividad académica tras el descanso estival, en el mes de septiembre tuvieron lugar en nuestra sede dos Sesiones Científicas.

El 19 de septiembre asistimos a la conferencia titulada “En la vanguardia de la Biomedicina: la levadura como base para el estudio de patologías moleculares humanas”, pronunciada por el Prof. Dr. Víctor J. Cid, Catedrático de Microbiología y Parasitología en la Facultad de Farmacia de la UCM. La Sesión fue organizada por la Sección 2.^a a través de su Presidente, el Excmo. Sr. D. César Nombela Cano que presentó al ponente.

En su exposición, el Dr. Jiménez Cid nos explicó que la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se ha utilizado de manera empírica desde el Neolítico en la elaboración de bebidas fermentadas y alimentos, como el pan, en un proceso único de domesticación y adaptación a la actividad humana. A lo largo del s. XX y hasta nuestros días este hongo unicelular se ha consolidado como un modelo de estudio versátil en Genética, Biología Molecular y Celular, Biotecnología, Genómica y Biología de Sistemas. Los determinantes genéticos de procesos conservados en nuestras células como el control del ciclo celular, las rutas de señalización celular, el tráfico vesicular o la autofagia se han descubierto y analizado en profundidad en este modelo, generando conocimiento de enorme utilidad en Biomedicina. La expresión de genes heterólogos en levadura nos permite el desarrollo de modelos de levadura “humanizada” en los que estudiar a nivel molecular procesos cruciales para la fisiología de nuestros tejidos. Aproximadamente de la mitad de los genes esenciales de *S. cerevisiae* pueden reemplazarse por sus homólogos humanos. Además, es posible reconstruir rutas bioquímicas y procesos fisiológicos humanos en la célula de levadura reproduciendo su función. Esto permite el diseño de plataformas para el estudio funcional de mutaciones patológicas o para rastreos de alto rendimiento en busca de inhibidores de importantes dianas farmacológicas. En este contexto, en su laboratorio han desarrollado modelos tanto para el estudio de factores de virulencia de patógenos bacterianos intracelulares como para el estudio de procesos oncogénicos. En su intervención, describió cómo el uso de estos modelos nos ha llevado a descubrir la manipulación metabólica de la célula infectada por parte de *Brucella*, un patógeno animal y humano, así como el desarrollo de una plataforma para el estudio de la ruta PI3K-PTEN-Akt, implicada en múltiples cánceres. Presentó asimismo resultados preliminares que demuestran la posibilidad de adaptar el modelo de levadura humanizada al estudio de complejos supramoleculares (SMOCs) implicados en inmunidad innata, lo que puede en el futuro generar modelos para el estudio genético y farmacológico de determinantes moleculares en procesos inflamatorios.

El 26 de septiembre tuvo lugar la Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Ilma. Sra. Dña. Dolores Corella Piquer, quien disertó sobre: "Integración de los análisis ómicos en la investigación en salud: promesas y realidades en prevención y tratamiento". Fue presentada por el Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, en nombre de la Sección 5.^a proponente.

La Dra. Dolores Corella es actualmente Catedrática del área de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. También es jefa de grupo en el CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición desde el año 2006. Licenciada en Farmacia en 1989, fue Premio Extraordinario de Licenciatura y de Doctorado en Farmacia en la Universidad de Valencia. Obtuvo varias becas predoctorales y doctorales en distintos centros nacionales e internacionales y realizó formación inter-disciplinar integrando la investigación genómica básica de laboratorio con la investigación epidemiológica. En 1998 creó la primera Unidad de Investigación en Epidemiología Genética y Molecular, resultado de integrar de manera pionera la genómica en la investigación epidemiológica tradicional. Su objetivo inicial era el desarrollo de metodologías para el estudio de las denominadas interacciones gen-ambiente, fundamentalmente en el ámbito de las enfermedades cardiometabólicas. Entre los distintos factores ambientales, centró sus investigaciones en el estudio de las interacciones gen-dieta, contribuyendo al desarrollo de la genómica nutricional, publicando los primeros

estudios de interacción gen-dieta en la cohorte de Framingham (Estados Unidos). Es también licenciada en ciencia y tecnología de alimentos. Ha realizado numerosas estancias de investigación en prestigiosos centros internacionales. Centra sus investigaciones en la integración de las distintas ómicas en la investigación de las interacciones gen-ambiente en general, y, en nutrigenómica en particular. Ha colaborado con decenas de grupos nacionales e internacionales y ha publicado más de 380 artículos. Ha dirigido más de 24 Tesis Doctorales y numerosos proyectos de investigación, tanto públicos como privados. Forma parte de la Asociación de Mujeres Investigadoras y Tecnólogas y está incorporando la perspectiva de género en sus investigaciones a través del proyecto de excelencia PROMETEO. Ha sido ponente invitada en numerosos congresos y conferencias internacionales. Ha recibido numerosos premios, entre los que destacan el Premio Memorial Gregorio Marañón a la mejor científica en alimentación, concedido por la Real Academia de Gastronomía en el año 2017, el Premio Internacional Hipócrates en 2017 concedido por la Real Academia de Medicina y Cirugía del Principado de Asturias, y el Premio Jaume I de investigación médica en 2018. Su interés actual se centra en la integración de la exposómica, la fenómica, la genómica, la epigenómica, la transcriptómica, la metabolómica, y otras ómicas, tanto en la investigación de las enfermedades cardiometabólicas como en el envejecimiento saludable para tener una visión más holística de la salud.

En su conferencia de ingreso sobre “Integración de los análisis ómicos en la investigación en salud: promesas y realidades en prevención y tratamiento”, la Dra. Corella expuso que actualmente existe un gran interés en la aplicación de las ómicas en la investigación en salud y en la generación de resultados que puedan ser aplicados en la nueva era de la biomedicina personalizada o de precisión. Sin embargo, a pesar de las grandes promesas y expectativas que se están generando, los avances en esta nueva disciplina todavía son lentos para una aplicación directa en prevención y tratamiento. Aunque la aplicación no sea inmediata, sí que se están realizando importantes aportaciones tanto tecnológicas como metodológicas y de resultados preliminares, que es necesario conocer y que sin duda suponen una excelente base para guiar la investigación futura. En su discurso expuso aportaciones propias que han contribuido a avanzar esta disciplina y que han supuesto más de 30 años de investigación en la misma. Presentó sus contribuciones con carácter pionero en el nacimiento de la Epidemiología Genética y Molecular en España, basadas en la integración de los análisis genómicos en la investigación epidemiológica tradicional, fundamentalmente en el ámbito de las interacciones gen-ambiente determinando las enfermedades cardiometabólicas y sus factores de riesgo. Entre los factores ambientales, la dieta es el que presenta una mayor complejidad, por lo que ha dado lugar para su estudio más específico a otra nueva disciplina que se ha denominado genómica nutricional o nutrigenómica. En colaboración con investigadores de Estados Unidos, han contribuido también con carácter pionero al nacimiento de esta nueva disciplina y están realizando constantes aportaciones a la misma para que la denominada nutrición de precisión pueda ser una realidad a corto-medio plazo. Tomando como ejemplo la nutrición de precisión, presentó recientes resultados en la integración de ómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, metabolómica, exposómica, etc.) para la investigación en salud de una manera más holística, debatiendo sus fortalezas y debilidades para su aplicación en promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

Además de la actividad académica programada por las secciones que acabamos de reseñar, el 15 de julio tuvo lugar en nuestra sede el “Congreso FEBS 1969 de Madrid: semillero y expansión de la bioquímica en España”. El acto fue organizado por la Real Academia Nacional de Farmacia, la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular y la Fundación Ramón Areces. La apertura del acto corrió a cuenta del Presidente de la RANF, Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, y del Presidente de la SEBBM, Excmo. Sr. D. Félix M^a Goñi Urcelay.

Participaron como conferenciantes los Excmos. Sres. Dña. María Cascales Angosto, Académica de la RANF y Miembro de Honor de la SEBBM, Dña. María Magdalena Ugarte Pérez, Académica Correspondiente de la RANF y Miembro de Honor de la SEBBM, y D. Federico Mayor Zaragoza, Académico de Número de la RANF, Presidente de Honor de la SEBBM y Presidente del Consejo Científico de la FRA. El cierre de la Sesión corrió a cargo de la Exma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal, Presidenta de Honor de la RANF y Miembro de Honor de la SEBBM.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros Académicos, hay que destacar:

La Excmo Sra. Dña. María Vallet Regí ha sido la primera investigadora en recibir dos importantes premios europeos, que le fueron otorgados en junio y este mes de septiembre los ha recogido: La medalla de oro 2019 de la Federación Europea de Sociedades de Ciencia de Materiales (FEMS) y el George Winter Award de la Sociedad Europea de Biomateriales (ESB). En ambos casos se trata de premios con una larga trayectoria que nunca hasta ahora había recibido una mujer. Además en el caso de la medalla de oro FEMS, se trata del primer español que la recibe. La entrega de los premios ha tenido lugar durante los Congresos de ambas sociedades científicas celebrados en Estocolmo y Dresde, respectivamente, tras impartir la Profesora Vallet Regí sendas conferencias plenarios.

Asimismo, la Agencia Internacional para Estándares y Clasificaciones (The International Agency for Standards and Ratings) ha otorgado a nuestro Académico de Número, Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz el Premio “World Champion and Fellow, Directorate of Alzheimer’s Disease, IASR” tras estudiar en una competición internacional su contribución científica publicada en la Revista Journal of Alzheimers Disease a finales del año 2017 titulada “Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain”. Dicha publicación fue seleccionada entre 5656 nominaciones de 94 países escrutados por el World Championship-2019

sobre la enfermedad de Alzheimer. Además, dicha entidad ha reconocido al Prof. Sánchez Muniz como uno de los 500 expertos con mayor influencia en el Campo Científico de los alimentos funcionales, la salud y la nutrición en el Año 2019.

En el capítulo de Obituarios, hemos de lamentar el fallecimiento, el pasado 28 de julio, de nuestro Académico Correspondiente, el Ilmo. Sr. D. Antonio Ramírez Ortega. A sus familiares enviamos en nombre de toda nuestra Corporación nuestro más profundo y sentido pésame. .

