

EL ALMA DE LA FARMACIA

por el

Excmo. Sr. Prof. Dr. EUGENIO SELLÉS MARTÍ
Académico de número

Señores Académicos:

Estas sesiones con las que se inicia solemnemente la vida de un nuevo curso anual son como atalayas que permiten contemplar panorámicamente un pasado próximo y atisbar hacia un futuro que ya se toca. A la satisfacción del deber cumplido, reflejada en la Memoria de Secretaría (si bien cruzada este año por el crespón fúnebre de la dolorosa y definitiva ausencia del Dr. Zúñiga), sigue después el entusiasmo con que nos proponemos continuar nuestra labor. Y el discurso reglamentario que en estos actos se lee, viene a ser como una síntesis y un símbolo de los sentimientos y deseos de los Académicos, de su gozo por lo pasado, de su ilusión y esperanza por lo futuro. Sólo quisiera que la circunstancia reglamentaria y la obediencia al Director, que me han traído hoy a este lugar, ya que sea motivo de grande honor para mí, no lo sea de tedio y enojo para vosotros.

No consta en los reglamentos académicos qué temas deban ser tratados en estos discursos inaugurales. Queda a la discreción y buen criterio del orador. Pero es tradicional y lógico que éste se ocupe en materias propias de los estudios que la Academia cultiva, aunque sin caer demasiado en una estrecha especialización que no a todos puede interesar. Precisamente la Farmacia se presta, más que ninguna otra Facultad científica, a una diversidad y polifacetismo tales, que todos los que ingresan en su orden, cualquiera que sea su temperamento y afición, puede hallar con fruto un campo al que dedique placenteramente sus actividades, tanto las de obligación como las de devoción.

¿Y de qué podré hablaras, para que os resulte menos ingrata mi intervención, sino de algo en que coincidan el interés y el amor de todos vosotros, cualquiera que sea vuestra dedicación particular dentro de la Farmacia?

Cuando en un monasterio trapense considera necesario el Abad, para mantener vivo el espíritu de la Regla, examinar comunitariamente la práctica de la Observancia, estando los monjes reunidos en Capítulo, pronuncia estas palabras: “Loquamur de ordine nostro”.

No he de salirme yo de senderos comunes a todos. Puesto a elegir, me decido por lo que considero el tema fundamental de la Farmacia. ¡Loquamur de ordine nostro! Y nuestra Orden, la Orden de la Farmacia que profesamos, es la Orden del Medicamento. Sin Medicamento, no hay Farmacia. Donde él está, allí está la Farmacia.

El hecho de que nos reunamos solemnemente, no excluye la posibilidad de una íntima y sosegada meditación sobre nuestras cosas, sobre la esencia de nuestra ocupación diaria. Parada breve, casi instantánea, para mirar hacia atrás el camino recorrido por nosotros y por nuestros antecesores, considerar en dónde estamos y avizorar nuestra ruta inmediata y futura. Vais, pues, a escuchar las reflexiones de un insatisfecho galénico actual. ¡Ojalá sea mi voz el eco de vuestras voces calladas interiores y mi decir el trasunto fiel de vuestro pensar y sentir!

1. MEDICAMENTO

Os hablaré del Medicamento. Nada más propio en esta sede suprema de la Farmacia. ¿ No significa acaso *medicamento* en su etimología latina, lo mismo que *farmacia*, de *fármakon* en su etimología griega? Es la palabra clave de nuestra Ciencia y de nuestra Profesión, tan antigua como la Humanidad, como la Medicina misma, de la que sólo está separada *quirúrgicamente* (y yo diría que más antigua aún que la Medicina, cuando observo cómo el instinto lleva a muchos animales a buscar en la naturaleza vegetal sus medicamentos, sin prescripción facultativa alguna...)

Al ser el medicamento una realidad de tan rancio abolengo, que le interesa al hombre tanto como su salud y su vida, parece que todo, o casi todo, debería estar dicho ya, y que poco o nada debería quedar por añadir. ¡Y sin embargo!

Conviene distinguir, ante todo, entre “Medicamento”, genéricamente considerado (concepto en que se juntan las notas esenciales comunes a todos los medicamentos) y “medicamentos” o multiplicidad que los diversifica específicamente, adaptados a la gran variedad de enfermedades. En su lucha contra la enfermedad y la muerte, es sir. duda enorme el progreso que el hombre ha conseguido. Pocas son las dolencias que no puedan ser atajadas o aliviadas al menos, mediante algún medicamento. Pero nadie duda de que en las largas listas de buenos medicamentos, hay todavía muchos huecos que rellenar y abundantes deficiencias que corregir. Pero en su concepto básico y genérico, ha llegado la tecnología galénica a resolver los problemas generales de la preparación del medicamento de tal modo, que no solamente los profanos, sino muchos profesionales que no viven íntimamente sus dificultades, piensan que es ya muy poco

lo que se puede perfeccionar. Se ha escalado la cumbre y sólo resta ya. ir redondeando la comodidad de nuestra posición.

¡Nada menos cierto! Lo mismo que cuando se asciende a la montaña que admirábamos desde el valle, vamos descubriendo que hay' otra más alta detrás, en este momento de indudables adelantos en las técnicas galénicas, podemos medir, mejor que nuestros predecesores de principios de siglo, lo mucho que nos queda por hacer. Cuando se acaba de superar el mito de Icaro hasta límites extraplanetarios, materializando la fantasía de un Julio Verne, no puede decirse que se ha conseguido, sino que se empieza a conseguir, la conquista del espacio.

2. MIRADA RETROSPECTIVA

Si miramos hacia atrás, la perspectiva que la Farmacia nos muestra viene a ser la de toda ciencia o profesión que se alimente de los conocimientos fisico-naturales: milenios de horizontalidad casi absoluta, a 10 largo de la abscisa del tiempo, para despertar de su letargo durante las dos últimas centurias, y en particular durante la que nos. ha tocado en suerte vivir, elevando su curva airosa en busca de la vertical.

En el espacio y en el tiempo, puede decirse que durante toda la Historia de la Humanidad, los medicamentos habían carecido prácticamente de base científica. La observación estaba viciada "ab radice". Las experiencias eran empíricas, irracionales o basadas en absurdas hipótesis preconcebidas sin fundamento real y cualquier intento de iniciar un método científico experimental, se ahogaba en ellas. Todo era rutina, cuando no pura superstición. La casuística de curaciones atribuibles a los medicamentos, no hubiera resistido el más elemental análisis estadístico: los resultados se hubieran calificado siempre como de «no significativos».

El farmacéutico y el médico primitivos, como todos los filósofos. que estudiaban la naturaleza física, tenían una mirada doblemente viciada por una miopía y por una escasa penetrabilidad. Las observaciones experimentales quedaban esterilizadas por lubricaciones filosóficas arbitrarias. Estudiaban apariencias de las que deducían consecuencias caprichosas. No había más autoridad que la de sus deducciones teóricas y a ellas deberían obedecer los hechos. Y este criterio, se elevó casi a la categoría de dogma, que prevaleció hasta el Renacimiento y que martirizó a tantos Galileos. En otro aspecto, era el «magister dixit», que anquilosaba la filosofía medieval. Por supuesto, de todos estos errores no tenía la culpa la Filosofía, sino los filósofos, que la empleaban mal, porque

aplicaban para el mundo físico los métodos metafísicos del conocimiento, inadaptables a los fenómenos materiales. Como le sucedió a aquel filósofo, de quien habla Alessandro Manzoni en «I promessi sposi», que mientras se estaba muriendo, víctima de la peste tan maravillosamente descrita por el autor, argumentaba que no podía morir, porque él era *sustancia* y la peste era sólo un *accidente*... Fue necesario que, esporádicamente, hoy uno de los Bacon (Rogelio), más tarde, el otro (Francisco) y, sobre todo, un Galileo, a expensas de su salud y de su paz, fueran introduciendo un sano racionalismo objetivo, que impusiera la observación experimental, como fuente in contradictoria del conocimiento, y demoliera la gratuita autoridad de las Escuelas, que no tenía más fuerza que la de una engolada tradición.

En los siglos XVI, XVII Y XVIII, los atisbos de la Química van sacando de las nebulosas de la Alquimia girones de verdades. Surge un Paracelso que se subleva contra una polifarmacia de ciega mezcolanza de medicamentos, falsamente atribuidos a Galeno, pero que él llamó, despectivamente, «galénicos». Se sospecha que hay principios activos desconocidos, «quintaesencias», en las drogas. Paracelso intenta extraerlos con sus «tinturas» y puso con ello una de las bases de la Galénica moderna. ¡Qué lejos estaba Paracelso de sospechar que su empleo peyorativo del vocablo «galénico» lo iba a consagrar como denominación de toda una tecnología de los medicamentos! Recuerda esto lo sucedido en el Arte de la Pintura, cuando al celebrarse en el París de 1874 una exposición de pintores «rechazados», en la que figuraba una puesta de sol de Claude Monet titulada «*Impression*», apareció en «Le Charivari» un artículo de Louis Leroy, titulado jocosamente: «Exposition des impressionistes». Como se sabe, la palabra sirvió para caracterizar desde entonces la escuela más importante de la pintura moderna.

Tras de las luces, todavía indecisas de un siglo XVIII, surge bruscamente la aurora al comenzar el XIX, cuando en su humilde rebotica de Padeborn descubre el joven Sertürner la morfina. ¡Ya tenemos en las manos, tangible, cristalizada, constante en todas sus características físicas y químicas, la primera «quintaesencia» que se aísla de una droga! A partir de este momento, sigue una rica e ininterrumpida teoría de brillantes jalones, que revelan los secretos de muchas otras drogas, al mismo tiempo que la Fisiología va poniendo las bases de algo que, al entrecruzarse con la Química, tomará los perfiles de la moderna Farmacología.

Naturalmente que hay dudas y senderillos equívocos que, en definitiva, sirven para afirmar la seguridad del camino real. Se oscila entre balbuceos e indecisiones o extremismos inocentes que se aceptan con alegre intrepidez. Vienen después los primeros fármaco sintéticos.

3. LA SUPERACIÓN DE LA NATURALEZA

Estamos ya en los últimos 80 ó 90 años. La Farmacia ha experimentado en ellos el doble signo de las evoluciones sanas: adquirir complejidad vital y mantenerse fiel a sí misma, unidireccionalmente. Tomar a la Naturaleza inconsciente como modelo y guía, descubriendo paso a paso los secretos de sus causas ocultas, de sus principios activos, de sus modos de obrar, para llegar después, por los caminos de la imitación, hasta la superación.

Pero no caigamos en lo que sería infantil vanidad (si no tuviera una raíz de soberbia de decir que el hombre ha superado a la Naturaleza. Que las modificaciones que ha impreso en moléculas naturales, primero; que los productos sintéticos que ha obtenido, después, son ejecutorias de su superioridad sobre la Naturaleza. Pero, ¿ es que las fuerzas espirituales y físicas con las que logra sus hallazgos, son acaso *extranaturales*? ¿ Acaso es él más que un simple manipulador de fuerzas y de leyes que no ha creado? ¿ Es que *él* no pertenece también a la Naturaleza? La diferencia entre la planta y el hombre está sólo en que éste hace con inteligencia y voluntad lo que la planta inconscientemente. Que la planta cumple ciega e inexorablemente leyes que el hombre puede, en parte, sortear o seleccionar con su albedrío. Pero el hombre es también una fuerza de la Naturaleza, la más perfecta creación de nuestro Universo conocido. No es él quien supera a la Naturaleza, sino que ésta, obedeciendo a un infinito proceso de evolución progresiva, se va superando a sí misma, dentro de la armonía preestablecida por un Dios Eterno.

Estas victorias sobre las fuerzas ocultas de la materia, hicieron despreciar durante algún tiempo los medicamentos clásicos más ligados a un origen natural. Es moda farmacológica, en esos años del cambio de siglo, vilipendiar los medicamentos de viejo estilo, las sabias asociaciones de las fórmulas magistrales, para preferir, con afanes de nuevo rico, las indicaciones específicas, monopolares, de las sustancias químicamente puras. Todavía en nuestros días no se ha extinguido del todo la moda del «parvenu», que olvida tantos tesoros naturales. «Innumerables medicamentos antiguos -ha escrito hace muy poco tiempo el Prof. Münzel- no han sido investigados tan profundamente como los modernos. La toxicología, el metabolismo y la farmacocinética de algunos medicamentos clásicos, son, en cuanto a conceptos actuales, "terra incognita"».

En años más recientes se llega por fin a un mediano equilibrio. Sin despreciar, sino todo lo contrario, las acciones unilaterales de los principios químicos aislados, seguirán siendo útiles en muchos casos las asociaciones complejas que espontáneamente proporciona la droga, o las que idea la

Terapéutica con principios coadyuvantes y correctivos.

Y parece que ya, con este equilibrio semilogrado, todo el problema da la Farmacia habría de consistir en ir enriqueciendo el arsenal. de fármacos, tanto estudiando la fuente natural de las drogas vegetales o animales, como desarrollando una Química Farmacéutica que ofrece cada día mayores posibilidades. La Farmacia Galénica (que incluso llegó a llamarse «Farmacia Práctica») no tendría otro cometido que el de perfeccionar sus técnicas extractivas y presentar los medicamentos en la forma más discreta, incluso elegante y atractiva, para disminuir la repulsión del enfermo y facilitar la administración.

4. LA «ESPECIALIDAD»

Coincidiendo poco más o menos con lo que se ha llamado «los felices años veinte», se llega a un estado de igualación de fuerzas en, la pugna entre lo que todavía queda de preparación de medicamentos en las oficinas de farmacia y lo que han llegado a conquistar los laboratorios industrializados- La «especialidad», al principio despreciada. por muchísimos médicos (que se consideraban menos médicos si no escribían su fórmula magistral), gana rápidamente terreno. Concretamente en España se reglamenta el registro de las especialidades en 1924, con lo que éstas adquieren oficialmente su mayoría de edad y el equilibrio de fuerzas se rompe a su favor. Disminuyen rápidamente las fórmulas magistrales, que a principios de siglo representaban la casi totalidad de la vida de las farmacias, y apenas van quedando leves reliquias de sencillísimas fórmulas que se limitan a la distribución de dosis, mezcla de ingredientes o disolución en vehículos apropiados..

El cambio fue tan rápido, que se comprende que un compañero, tras de felicitarme por mi acceso al profesorado, me comentaba: «-Bueno; en esa asignatura tendrás poco que hacer, porque como ya todo son especialidades, la Farmacia Galénica está prácticamente desaparecida...» Este compañero pensaba, sin duda, que con especializar los medicamentos, ya quedaban suprimidas todas las dificultades preparativas galénicas... Y aún hoy, ¡cuánta gente que pasa a nuestro lado por la calle, y a la que hay que reconocer más que mediana cultura, ni siquiera concibe al farmacéutico preparando esas especialidades, y cree que su profesionalidad se encierra en un círculo de tres; o cuatro metros de radio, cuyo centro es la caja registradora...!

5. FARMACIA INDUSTRIAL

Hay que insistir mucho en que esta crisis de las fórmulas magistrales y preparaciones oficinales no supone, en modo alguno, sino todo lo contrario, crisis de la Farmacia, ni como Profesión, ni como Ciencia. Pero muy bien pudiera serlo para los profesionales, si siguen dejándose arrebatar por abandono, pereza o inercia, terrenos que son exclusivamente suyos. Científica y económicamente, la Farmacia está en el punto cúlmen de su Historia. Su desarrollo trascendente y gigantesco ha sido demasiado rápido, y ha necesitado aposentamientos, máquinas y métodos de trabajo más amplios y eficaces de los que puede ofrecer una oficina de farmacia. Lo malo es que ese cambio de casa va acompañado de una muy visible pérdida de su carácter tradicional; y así como el peligro de la oficina está en que se la confunda con una tienda cualquiera, si el farmacéutico no sabe defender el «hecho diferencial» con el prestigio de su ciencia y actuación, del mismo modo el paso a la Farmacia Industrial corre el inmenso peligro, que mi pesimismo considera ya casi imposible de soslayar, de que el Laboratorio Farmacéutico, que no debería ser más que una gran oficina de farmacia, una Farmacia Industrial, se convierta definitivamente en lo que todo el mundo llama «Industria Farmacéutica». Y al socaire de esa denominación equívoca e insultante para la Farmacia, otros técnicos, muy honorables como personas y muy competentes en sus respectivos estudios, pero que carecen de todo espíritu y formación farmacéuticos, vienen a ocupar el lugar de éstos. Al dejar de ser Farmacia industrial y convertirse en Industria farmacéutica, la Farmacia se hace una industria más entre las industrias; lo mismo, pero en mayor magnitud y gravedad, que si la oficina de farmacia se acabase de convertir en una tienda más entre las tiendas... ¡ Cuántas veces se levantó mi voz, clamando en el desierto, denunciando intereses creados, apelando a los significados filosófico y gramatical de los vocablos «sustantivo» y «adjetivo» (lo principal y lo accesorio) aplicados a estas denominaciones! ¿ Quién dice que el nombre no hace a la cosa? Si matamos el nombre, muere el concepto. Y si el concepto desaparece, no tardará mucho en sucumbir también la cosa.

Casi todo es ya Farmacia industrial]. La transformación ha sucedido paralelamente a la renovación del arsenal terapéutico. El 90 % de los medicamentos actuales tiene su origen dentro de los treinta últimos años. ¡ Tan sólo el 10 %de los antiguos medicamentos tiene aún vigencia! Y todos ellos reciben su forma farmacéutica en las producciones seriadas que caracterizan a la Farmacia industrial.

6. NUEVOS CONCEPTOS DE GALÉNICA y DE «FORMA»

Ambos fenómenos, simultáneos (tal vez mutuamente causa y efecto), han determinado un cambio tal en el contenido y en los conceptos de la Farmacia Galénica, que no resulta exagerado decir que se ha transformado en una nueva disciplina. Se acabaron las normas exclusivamente destinadas a preparaciones oficiales y fórmulas magistrales. Se intensificarán las comprobaciones cuali y cuantitativas de medicamentos que no han pasado rigurosamente por manos del farmacéutico, sino sólo... por una máquina. El medicamento presenta características y descubre dificultades que no existían en la fórmula magistral. Tampoco se prepara intencionalmente para el vecino de calle o de barrio que lo va a consumir en pocas horas o días. Sale del laboratorio empaquetado en una fila de hermanos gemelos suyos, con dirección desconocida, para ir a un consumidor anónimo, en fecha del todo imprevisible, tras de los avatares de un almacenamiento largo o corto, en lugares secos o húmedos, a 35° o a 5° bajo cero. Surge el problema de la estabilidad, de los factores que sobre ella pueden influir, de la previsión de su vigencia relativa. Y entre esas circunstancias, positivas o negativas, ese tremendo capítulo de las posibles interacciones de las sustancias activas, y entre ellas y las auxiliares, que en las fórmulas magistrales se reducían a una docena de posibilidades, pero que en las especialidades, por, culpa del factor tiempo, tiene una casuística inagotable.

Es que la Galénica ha de poseer, como Jano, dos ojos diametral. mente opuestos: uno, para mirar el pasado del medicamento (el origen y las propiedades de sus componentes). Otro, hacia lo futuro, para precautelar todas las circunstancias en las que el medicamento se va a encontrar a partir del momento en el cual el preparador, dándolo por terminado, lo lance al mercado farmacéutico para cumplir su cometido. Esas circunstancias han de ser consideradas desde dos puntos de vista: conservación durante un período de tiempo desconocido y comportamiento durante el breve y decisivo plazo que media entre la administración al organismo y su eliminación con, o sin, parcial o total desintegración.

En el estudio de uno de los más grandes pintores de nuestro tiempo Eduardo, Chicharro, cuando un discípulo invitaba al Maestro a que se acercase a su caballete, porque creía que ya había terminado su figura y no sabía qué más podía hacer en ella, el Maestro, después de contemplarla algunos instantes, contestaba algunas veces: «-Ahora lo tiene usted en las mejores condiciones para empezar a pintar.,» Del mismo modo el medicamento moderno, del que hace pocos años se creía que, por conocer su composición química y saber darle una forma que facilitaba su administración, incluso de manera estética,

ya había alcanzado un nivel de perfección casi definitiva, resulta qué es ahora cuando está en las mejores condiciones para que empecemos a prepararlo bien.

Es que habíamos logrado la *materia*; pero hemos de conquistar la *forma*. « El *ser*-ha dicho López Ibor- no se resigna a carecer de forma: esa es su máxima apetencia.» Y la forma, hasta hace poco, en el medicamento era casi sólo la apariencia externa. La estructura galénica del medicamento *actual* está en la *forma*. En su doble sentido: filosófico y farmacéutico. *Actual*, porque es de hoy; pero *actual*, también, porque ha de *actuar* con eficacia. La *forma farmacéutica*. ha dejado de ser un *accidente* y se ha *consustanciado* con la materia medicamentosa. La forma puede decidir si una materia medicamentosa va a actuar como un medicamento salvador, como una sustancia inocua o como un veneno mortal. De nada sirve, pues, la materia, la sustancia medicamentosa, si no se acomoda en una forma farmacéutica que concuerde con sus propiedades y aproveche óptimamente sus cualidades curativas.

Ha sido hace pocos años cuando ha comenzado a verse que no basta con estudiar bien ese pasado del medicamento a que antes aludí (origen y propiedades de las materias naturales o sintéticas que estudian la Farmacognosia y la Química), ni presente, ya galénico, que les da naturaleza de medicamento mediante adecuadas técnicas. Es menester escudriñar todas las posibilidades de su futuro: ese futuro que comienza, precisamente, en el momento en que quizá lanza el farmacéutico un suspiro de satisfacción al verlo y crearlo terminado. ¡Y, precisamente entonces, es cuando el medicamento está (nel mezzo del camin della loro vita», como diría en mi lugar el inmortal Dante Alighieri, *anche farmacista fiorentino*, además de autor de la más divina y humana de todas las comedias.

El medicamento preparado sigue viviendo su vida, lenta, latente, que lo lleva a lo largo del tiempo por caminos de oxidaciones o reducciones, hidrólisis, precipitaciones, coloraciones, volatilizaciones, inactivaciones, a convertirse en algo muy diferente de lo que el farmacéutico dio por felizmente preparado; tal vez en algo parcial o totalmente inoperante. Y para esta vida, lejos ya el medicamento de su posible intervención, el farmacéutico ha debido prever todas las posibilidades de alteración y pertrecharlo con los remedios que, sin perjuicio de su actividad terapéutica, Te aseguren la más larga vida. ¿ Hasta qué punto se consigue esto? Quizá conocemos bien lo que los medicamentos *son*. Quizá, también, cuáles son las causas de que *deben de ser*. Pero no siempre los remedios necesarios para que *sigan siendo*.

La forma farmacéutica, fase final en la preparación del medicamento, resulta en la actualidad tan importante como la elección misma de las sustancias medicamentosas (y a veces más, como tendré pronto ocasión de mostraros

porque de su correcta preparación dependerá la eficacia del medicamento al través del tiempo que lo ha de conservar, al través del organismo que lo ha de consumir.

¡Qué lejos queda ya aquella definición de *forma farmacéutica* que aprendimos los de mi promoción, a menos de diez metros de esta tribuna, de labios de nuestro buen Profesor y antecesor mío, don Eduardo Esteve: «Formas farmacéuticas son las disposiciones externas que se dan a los medicamentos para facilitar su administración y su aplicación» !

Es que sobre la exterioridad de esa forma farmacéutica (la forma vista desde fuera) está la interioridad de las circunstancias químicas y fisicoquímicas, del estado de agregación molecular o cristalino o macroestructural de las sustancias activas, de la mutua compatibilidad entre sí y con las sustancias auxiliares, de los factores que influyen en la absorción, bien en función de la cantidad, bien en función de la velocidad. Todo esto, que en el antiguo medicamento de oficina existía sólo de modo embrionario o mínimo, y siempre con más fácil solución, se ha agigantado en el medicamento industrial hasta extremos graves y, muchas veces, insolubles.

La forma farmacéutica ha dejado de ser algo puramente decorativo y cómodo, para convertirse en vivo, activo y operante. La complicación de sus técnicas, por las características de lo industrial y, sobre todo, por las condiciones biofarmacéuticas que se le exigen, forman en la actualidad una parte muy notable de la nueva Galénica en pleno desarrollo, tan pujante que no puede preverse cuándo alcanzará su madurez. La forma farmacéutica evoluciona hacia una perfección que modifica frecuentemente de modo radical la actuación del medicamento. Parodiando otra vez a mi Maestro Chicharro, ahora es cuando estamos en las mejores condiciones para empezar a prepararlo bien. Es que en Farmacia, como en el Arte, la *forma* es la que decide.

Orientadas hacia el porvenir- del medicamento, fuera ya de las manos del farmacéutico que lo preparó y del laboratorio que lo vio nacer, dos son las dimensiones en las que ha de progresar o vivir el medicamento: El *tiempo*. La *acción*

Asegurar su *estabilidad*, es decir, su perfección a lo largo del *tiempo*, lo que constituye el porvenir" del medicamento «in vitro». Asegurar su *acción*, su perfección biofarmacéutica, lo que constituye el porvenir del medicamento «in vivo».

Cabría añadir, pero escapa ya de mi propósito y tema, la dimensión de la *universalidad*, a lo largo y él lo ancho de la geografía nacional o supranacional, y que es la resultante de las dos perfecciones anteriores, recogida y conformada en las farmacopeas, lo que constituiría el porvenir del medicamento «in spatio».

7. LA INESTABILIDAD

Al preparador de una especialidad se le exige, cada día más, que responda de la estabilidad de su preparación durante un cierto período de tiempo. Las leyes sanitarias pueden exigir un mínimo determinado, u el compromiso de una fecha límite, libremente elegida por el preparador. Si el medicamento no es manifiestamente lábil se admite (bastante gratuitamente), que es indefinidamente estable, pero el preparador queda siempre ligado, con su responsabilidad, a cualquier anomalía que no sea imputable a culpas de quien la conserva.

Pero la estabilidad del medicamento es un concepto límite que no existe en el mundo real. Hay que hablar más bien de *inestabilidad*. En todos los medicamentos la estabilidad es siempre relativa. El farmacéutico puede emplear medios para prolongar la vida del medicamento, para disminuir su inestabilidad. En muy pocos casos podría decirse que, en relación con la duración de la vida humana, la estabilidad puede considerarse prácticamente perfecta.

La Galénica ha de estudiar, casi siempre caso por caso, la probabilidad máxima de la máxima estabilidad. Pero ligada a ella, y sin que se contradigan, la acción farmacológica y clínica más conveniente. Y pronto veremos que esto, que parece una exigencia elemental, puede ser lo más difícil de conseguir. A veces, imposible. Las causas de inestabilidad son múltiples; los medios para remediarlas, pocos, pobres o contradictorios.

La inestabilidad puede provenir de la fragilidad misma de las sustancias activas, de su labilidad frente a los agentes externos, principalmente oxígeno y humedad, facilitada su acción por la luz o el calor. Puede estar relacionada con inadvertidas interacciones con las sustancias auxiliares o con los envases inmediatos; o con defectos en la manipulación galénica: causas, todas ellas, que imprimen en el medicamento que nace el germen de su propia destrucción.

No es posible recordar ahora, ni sumariamente, los motivos de inestabilidad debidos a incompatibilidades. Solamente quiero mencionar la modalidad denunciada ya hace tiempo por Czetsch van Lindenwa 'd como «larvierten Inkompatibilitäten », ¡incompatibilidades larvadas!, sugestiva y acertada denominación para las inadvertidas y lentas causas de alteración durante la conservación de muchos medicamentos. Recristalizaciones en el seno de pomadas destinadas a tejidos delicados; inactivación por adsorción de principios muy activos (y que, por serlo, van en proporción mínima que fácilmente se reduce a cero), debida a la actividad de superficie de excipientes macromoleculares o de los envases; la acción hidrolizante lenta, continuada, sin prisa, de esas mínimas cantidades de humedad libre o adsorbida o que

al variar su cuantía de uno a otro lote, determinan estabilidades también variables e impredecibles; «et sic de ceteris» hasta el infinito.

¡Si al menos pudiera predecirse con seguridad la vida de los medicamentos alterables! El procedimiento recomendado y seguido frecuentemente, de provocar la aceleración elevando la temperatura, sólo suele ir bien en las reacciones químicas sencillas, en las que la aplicación de un factor previamente comprobado resulte fiel. Pero en las mezclas complejas que prepara la Galénica (sustancias activas y auxiliares en tan variadas disposiciones) los sistemas heterogéneos se desarrollan sin paralelismo, sin relación ordenada respecto de las temperaturas, a saltos, en forma imprevista e imprevisible que excluye cualquier extrapolación razonable.

Por esto hay que transigir con el mal menor de admitir límites de estabilidad sólo aproximados, a sabiendas de su relativa veracidad. En la práctica esto no resulta tan erróneo, si se tiene en cuenta el gran margen que existe generalmente en la dosificación medicamentosa. Porque en pocos casos puede el terapeuta afirmar con exactitud absoluta la dosis que un enfermo, en un momento dado, necesita. Como en todas las circunstancias biológicas, los valores oscilan entre límites variables. ¿ Por qué un dolor de cabeza se ha de quitar justamente con 0,50 gramos de ácido acetilsalicílico y no con **0,40** o con **0,70** gramos? ¿ Tal vez la dosis necesaria y suficiente «hic et nunc» fuese de 0,35 o de 0,67 gramos! ¿Quién se analiza el jugo gástrico cada vez que quiere tomar bicarbonato, con el fin de ingerir la dosis estrictamente neutralizante? ¡Ni en alimentos, ni en medicamentos, hay quien sea capaz de afinar tanto!

Pues si la Terapéutica admite desviaciones respecto del valor numérico de una dosis que absolutamente se desconoce, bien podrá y tendrá que admitir de la Galénica que, al determinar los límites entre los que sea permitido aceptar el valor de un medicamento, como consecuencia de una variable estabilidad, lo haga con cierta *científica arbitrariedad*. Este arbitraje fue propuesto hace pocos años por Schou, el profesor galénico danés, y tiene alguna probabilidad de ser aceptado universalmente como norma general: «Un medicamento es todavía válido mientras conserve el 90 % de la cantidad declarada en su rótulo». Y como en el mejor momento (recién preparado) no perjudica al enfermo un 10 % de más, puede añadirse para que prolongue así su período de eficacia.

Hay que reconocer que nuestras exigencias van siempre por delante de nuestras conquistas; que somos cada vez más ambiciosos. Como dice el Profesor Guilot, «on utilise des médicaments de plus en plus alterables, dans des formes galéniques de plus en plus complexes, et on désire voir ces préparations se conserver de plus en plus long temps».

8. NUEVO CAPÍTULO GALÉNICO: LA BIOFARMACIA

Con todo, y aunque estuvieran resueltas las dificultades de estabilidad y conservación, queda una fuente de problemas que se revela de día en día más trascendente, la etapa más breve y decisiva del futuro del medicamento, la que concentra en sí su razón de ser: la acción terapéutica, condicionada por las fases que constituyen su trayectoria al través del organismo: absorción, circulación, fijación, metabolismo y eliminación.

La Farmacología conoce los secretos de algunas de estas fases. En otras muchas, nada o sólo parcialmente. Pero cuanto más los estudia y conoce, más descubre en ellas modalidades de acción variable, cuya causa pasa inadvertida y cuyo remedio corresponde, ¿ cómo.no?, a la Farmacia Galénica, que acoge su nueva tarea en un capítulo del que hablan ya todas las revistas farmacéuticas del mundo, bautizado por Gerhard Levy con el nombre de «Biofarmacia». Al margen de otras definiciones más doctas, yo diría que es «algo que flota en el ambiente de todos los capítulos de la Galénica y que busca incesantemente el equilibrio entre las propiedades químicas y fisicoquímicas de los medicamentos, por un lado, y las propiedades farmacológico-clínicas, por otro».

No es que se haya descubierto ahora la Biofarmacia. Existió siempre latente, y a veces se manifestaba esporádicamente al hablar de la acción de los medicamentos bajo diversas formas farmacéuticas. Aún recuerdo, de mi época escolar, la primera noción que adquirí sobre ello, cuando me explicaron que el salol, ingerido en forma coloidal, tenía una actividad tóxica de que carecía administrado en la forma cristalizada habitual. Pero ha sido en estos últimos años cuando se ha apreciado la enorme diferencia de acción, a veces espectacular, que ejercen diversas disposiciones de un mismo medicamento.

Cuando, por haber caducado su patente, quedó libre hace poco tiempo en los Estados Unidos de Norteamérica la fabricación del cloranfenicol, irrumpieron en el mercado farmacéutico cápsulas de cloranfenicol de diversa procedencia. Todas tenían el producto químico puro. Pero la «Food and Drug Administration» hizo retirar de la circulación más de 20 millones de cápsulas de nueve procedencias diferentes. Por causas desconocidas, aparecían sensibles diferencias en cuanto a la absorción y eliminación respecto del producto que hasta entonces se había utilizado.

¿ Quién hubiera dicho hace pocos años que el vulgar ácido acetil salícico tendría *también* sus significativos caprichos de velocidad de absorción y, con ello, de eficacia? Si se ingiere el que se presenta en la clásica cristalina forma, o en polvo, o interpuesto en agua caliente o bajo forma efervescente, administrado en una misma dosis, las concentraciones en sangre alcanzan respectivamente

a los veinticinco minutos, los valores de 20, 30, 45 y 50 miligramos por litro. Estos datos corresponden a la ordenada en el tiempo mencionado, pero las curvas de absorción en tiempos diferentes muestran también aleccionadoras anomalías.

Según otras experiencias, hay muestras del ácido acetilsalicílico que, para disolver su 50 % en un ácido clorhídrico 0,1 N, a 37°, emplean una hora, mientras que otras necesitan cuatro horas.

Pero no pueden deducirse de esto conclusiones prácticas demasiado baratas. Generalmente, en estos polimorfismos cristalinos la forma más soluble es la más inestable. Si se busca la absorción más rápida, es posible que la inestabilidad lo sea también, en tal grado que conduzca a la ineficacia. Pero si, por el contrario, buscamos la seguridad estable, también es posible que la absorción sea tan lenta que dé lugar a la inactivación y eliminación del medicamento, aun antes de alcanzar el nivel terapéutico necesario. Como se ve, cada caso particular deberá ser estudiado con este criterio nuevo, *biofarmacéutico*, que viene a ser le, zona viva, biológica, de la Galénica; que ha de estar tocando, porque es inevitable, a la Farmacología y a la Clínica. A la luz de este criterio han de explicarse las acciones normales o anómalas de medicamentos de solubilidades y actividades más o menos indecisas por vía oral, como corticosteroides, sulfonamidas, griseofulvina, novobiocina..., en las que incluso la forma de los cristales puede tener influencia en la absorción intestinal. Recuérdese, como ejemplo clásico, el sulfato bórico, cuyas partículas deberán ser lo suficientemente pequeñas para que, ingeridas, cubran bien todos los puntos en los que debe actuar como opaco a los rayos Roentgen, pero no tan pequeñas que pudieran llegar a absorberse.

Las exigencias más circunstanciadas de las mejores farmacopeas se frustran impensadamente cuando se limitan a las condiciones clásicas de los ensayos de identificación y pureza y a la valoración «in vitro» e incluso «in vivo». Porque sobre todo ello, y tras de todo ello, el *valor final*, el definitivo, es precisamente el de la *acción final*, es decir, la absorción en el lugar, en la concentración, en la cantidad y a la velocidad clínicamente necesarias. Como se ve, no es una perogrullada, sino la más científica de las condiciones. La tarea de la Biofarmacia está en esa difícil zona de contacto de la Galénica con la Clínica, en el estudio de las circunstancias que hacen que dos sustancias iguales, con las mismas condiciones de pureza, dosis y forma farmacéutica, produzcan resultados diferentes: débiles, tal vez nulos, normales o incluso tóxicos. Hay que averiguar por qué sucede que, como se ha dicho en alemán, «gleich ist nicht immer gleich».

(Y, séame permitido decir, a propósito de esto, que considero estos hechos como una razón decisiva para defender la libertad del ejercicio profesional en la preparación de fórmulas que aparecen iguales, que presentan una misma

composición química, pero que tienen, como hecho diferencial de superior categoría, esas otras circunstancias biofarmacéuticas de las que os estoy hablando. La única libertad no permisible es la de preparar los medicamentos mal.)

9. Los «PLACEBOS»

Acabo de hablaros de la Biofarmacia, el más tierno retoño de la Galénica, en su apariencia, pero, en realidad, vino viejo de la Galénica vertido en odres nuevos. Y no sé por qué ley de asociación de ideas me viene a la memoria otro tipo de acciones farmacológicoterapéuticas, en este caso positivas y aprovechables, en el que no solamente no se anula ninguna de las cualidades del medicamento, sino que aparecen cualidades beneficiosas... ¡donde no existen! Hablo del medicamento psicológico, montado sobre el soporte material de una forma farmacéutica. Me refiero al llamado «placebo». No es asunto de broma. Ni atañe exclusivamente al enfermo psicasténico o al toxicómano a quien queremos engañar con inyectables de óxido hídrico, vulgo agua. El placebo tiene una acusada y bien definida personalidad en la Farmacología, como medio de comprobación de la eficacia de un medicamento que se ensaya, mediante experimentos comparativos a los que se aplica la más rigurosa estadística matemática y cuyas conclusiones resultan indiscutibles. Se trata de medicamentos perfectamente preparados, pero... sin principios activos. ¡Algo que la Filosofía, en tantos siglos de Escolástica y Tomismo no había conseguido jamás! Materjalizar lo que es un puro «ente de razón», una *forma* separada de la materia que ha de informar. (¡Valga, claro -está, como explicación festiva!). En efecto, estas preparaciones tienen todos los ingredientes que puede pretender el medicamento mejor: perfección técnica, el más logrado acabado en color, brillo, sabor, etc., solamente que (¡Y esto no lo sabe el paciente!) sin principios activos. Pues bien: tal *medicamento sin medicamento*, puede resultar eficaz en casi el 50 por 100 de los casos. Experiencias llevadas a término con toda precisión, han demostrado recientemente que administrados los analgésicos de rigor a 100 operados, y administrados a otros 100 operados, placebos del mismo aspecto, el 75 por 100 del primer grupo se sintió aliviado en sus dolores, mientras que, de los tratados con placebos, el 30 por 100 experimentó igual alivio... por sugestión. Lógicamente, del 75 por 100 primero hay que descontar 30, que igualmente hubieran visto desaparecer sus dolores, aun sin analgésicos. De lo que resulta que sólo en 45 casos por 100 actuó *de verdad* el medicamento, mientras que en los dos tercios, esto es, en 30 casos, la sugestión produjo igual efecto. (Naturalmente, que dosis suficientemente mayores hubieran producido un 100 por 100 de resultados positivos.)

La moraleja, claro está, no es que haya que suprimir los medicamentos ni perder la fe en ellos, sino que se debe conservar y aumentar la fe en los componentes psicológicos del tratamiento y de la curación, a los que una pedante ciencia positivista desprecia muchas veces con más pedertería que ciencia. ¿ Es esto sólo un experimento psicológico que ataña únicamente a los médicos? ¡ En absoluto! Es y pertenece a la más clásica Galénica. El farmacéutico no puede, no debe descuidar la perfección de la forma. Así como no solamente cura la medicación prescrita por el médico, sino también su presencia, su palabra, su sonrisa, el tacto de su mano, del mismo modo en el medicamento, además de los alcaloides, glucósidos y hormonas, hay un aspecto, una presentación, un color, un acabado, un fluido inmaterial que emana al través de estas apariencias, y que constituye el mejor coadyuvante de los principios activos. ¿ Cómo explicar, si no, la eficacia en la antigüedad de muchos medicamentos, en los que nuestros conocimientos modernos no hallan ningún principio farmacológico razonable? Otras estadísticas han probado que iguales grageas, presentadas con diversos colores, han producido resultados significativamente diferentes. Ahora que tanto se ha hablado de lo psicosomático, debemos afirmar que el alma está demasiado unida al cuerpo para que sus impresiones no coadyuven, para bien o para mal, sobre los efectos materiales de lo que el cuerpo ingiere.

10. EL ALMA DE LA FARMACIA

Tan sólo con apuntar algunos de los aspectos de la Galénica actual y algunas rutas de su inmediato futuro, ¡ qué riqueza de contenido y matices descubre el estudio del medicamento! Por su origen, por su naturaleza y propiedades, por la diversidad de los métodos de obtención, por la variedad de las técnicas analíticas, por su evolución postpreparativa, por las propiedades biofarmacéuticas, que hacen depender toda la eficacia clínica, del trabajo galénico...

Pero esta complejidad está tramada en forma indivisible, indestructible inseparable en todas sus partes. La línea que empieza con la droga o con el producto sintético, continúa sin solución de continuidad hasta que el medicamento deja de serlo, transformado en metabolitos eliminables.

Y todos los estudios que integran este trabajo, forman también una trama que no puede considerarse despiezada, sin grave peligro de la integridad del resultado. *Cualquiera* de las materias se estudia en relación con *todas* las demás. La formación del farmacéutico ha de ser unitaria, en bloque. Es una «Einlagerungsverbindung» o complejo de interposición de elementos o grupos, perfectamente coordinados alrededor de un átomo central que es el medicamento.

No una «Anlagerungsverbindung» conseguida por simple yuxtaposición de los componentes. La condición necesaria y suficiente para que un estudio sea farmacéutico es que guarde relación con el medicamento. La condición necesaria y suficiente para que exista una Facultad de Farmacia, es que sus estudios confluyan hacia la más correcta preparación del medicamento que estudia la Galénica. Por eso, todas las ciencias básicas que en nuestra Facultad se estudian deben forzosamente ir teñidas con el matiz de lo farmacéutico, que les confiere un carácter propio y diferencial de otras facultades. Sólo cuando nuestras disciplinas se apelliden «aplicadas a la Farmacia» tendrán la orientación necesaria para crear en sus alumnos ese *criterio farmacéutico*, tan seriamente amenazado por los extraños, tan poco defendido por los que quizá tuvieron más obligación de hacerlo.

Los mejores músicos instrumentistas podrán formar parte de una orquesta, pero no podrán dirigirla bien si no conocen más que su instrumento. En cambio, un buen director de orquesta, incluso el compositor de la partitura, no necesita dominar un instrumento, pero es indispensable que sea músico con criterio de conjunto, que conozca las posibilidades de cada instrumento y las relaciones e influencias que sobre los demás puede ejercer en el conjunto de los acordes orquestales.

En el mundo de los medicamentos, el químico puro, el biólogo puro, podrán ser buenos colaboradores. Pero quien únicamente puede dirigir la orquesta medicamentosa es el farmacéutico. Ese arte especial de la orquestación farmacéutica es ese criterio especial a que me vengo refiriendo, que se empieza a adquirir al entrar en la Facultad y se perfecciona en la Galénica.

Yo me atrevería a establecer, sólo a efectos comparativos, entiéndase bien, alguna analogía de lo que yo llamo «el alma de la Farmacia» con el alma humana. Esta puede mudar sólo en sus grados de perfección, pero no en su esencia. Es simple, indivisible. Sus potencias o perfecciones, consideradas aisladamente, aun admitiendo que pudieran tener una existencia individual real, no podrían jamás integrar, por yuxtaposición, una sola individualidad anímica.

El cuerpo, a lo largo de la vida, cambia. El adolescente no conserva, probablemente, ningún átomo de su madre; ni el adulto, del adolescente. Pero el alma, que confiere la personalidad, permanece. ¿Dónde estará *el alma de la Farmacia*? Primitivamente como en el hombre de las cavernas, escondida bajo la rusticidad de una materia ruda y grosera. Actualmente, como en el hombre que llamamos «civilizado», se encuentra en plena explosión de perfeccionamientos. El alma de la Farmacia aparece al final de esta línea de perfeccionamientos. Sus motivaciones fueron ya formuladas por Hipócrates: «Divinum opus est sedare dolorem», y se bautizan en caridad, que es amor, al través del Evangelio. Como hermosamente ha comentado hace poco el profesor

Münzel: «Este es un punto de vista que el Cristianismo acuño: en contraposición a la Antigüedad, considera a cada hombre como criatura, obra del Creador, para la que rige el mandamiento del amor al prójimo; y precisamente nuestro prójimo es el pobre, el enfermo de cuerpo o de alma, según la parábola del samaritano. Y el sentimiento que impulsa a ayudar, se alza así sobre el plano de la compasión. El farmacéutico, como el médico actuales, aportan, además, las ciencias de la Naturaleza.»

Paracelso que, como Münzel ahora, habitó también en Basilea, ya había dicho: «El más alto grado de la Medicina es el Amor»

Medicamento, es decir, *Fármakon*, es el cuerpo, la materia de la Farmacia. Toda materia presupone una forma; todo cuerpo presupone un alma. El alma, dicen los filósofos, es *la forma de la materia*. ¿Cuál será la *forma*, el *alma* de la Farmacia? Hay un punto de aplicación de todas las fuerzas que concurren en la preparación del medicamento y es la Galénica, que *forma* los medicamentos que vencen el dolor y la enfermedad, que retrasan la Muerte. Ella es *el alma de la Farmacia* y, como la Beatriz de Dante, se mueve por la más noble de las virtudes («Amor mi mosse che mi fa parlare»), se mueve por la fuerza del Amor.

He dicho.