

histórias da saúde

ESTUDOS DO SÉCULO

XX

número 12 • 2012



La penicilina en España

Difusión, propiedad industrial y negocio, en clave autárquica
(1944-1959)

Antonio González Bueno

Raúl Rodríguez Nozal

Carlos José Pérez Teijón

Antonio González Bueno, Doutor em Ciências Biológicas pela Universidad Autónoma de Madrid. Professor Catedrático da Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Espanha. E-mail: agbueno@farm.ucm.es

Raúl Rodríguez Nozal, Doutor em Farmacia pela Universidad Complutense de Madrid. Professor Titular de Historia da Ciencia da Universidad de Alcalá. Facultad de Medicina, Alcalá de Henares, Madrid, Espanha. E-mail: raulrn@uah.es

Carlos José Pérez Teijón, Doutor em Ciencias Químicas pela Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia, Historia da Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Espanha. E-mail: perezteijon@hotmail.com

Del laboratorio a la industria: la producción de penicilina

Alexander Fleming (1881-1955) puso de manifiesto, en 1929, que *Penicillium notatum* inhibía el crecimiento de cultivos de *Staphylococcus*, sin observar toxicidad en su uso tras ser aplicado en ratones y conejos¹. No obstante, la utilización de este producto antibacteriano no tuvo apenas repercusión durante la siguiente década, en pleno apogeo de las terapias con sulfamidas sintéticas; el desconocimiento que el médico escocés tenía de este producto, su inestabilidad y la dificultad que entrañaba su aislamiento fueron razones más que sobradas para que no diera continuidad a estos estudios².

Habría que esperar hasta agosto de 1940 para que un equipo de la *School of Pathology* de la Universidad de Oxford, dirigido por Ernst Boris Chain (1906-1979) y Howard Walter Florey (1898-1968) diera luz pública a sus estudios sobre una forma pura de penicilina, administrada por vía subcutánea, de utilidad terapéutica contra las infecciones estreptocócicas en ratones³; en febrero de 1941 el ‘grupo de Oxford’ dispuso de suficiente penicilina para abordar un caso clínico, lamentablemente sin éxito pese a los esperanzadores inicios del tratamiento; sus ensayos siguieron durante los meses posteriores y, en agosto de éste 1941, estuvieron en condiciones de publicar un artículo con los primeros diez casos positivos observados⁴. No fueron los únicos en intentarlo, un equipo de la Universidad de Columbia presentó, en el congreso anual de la *American Society for Clinical Investigation*, celebrado en mayo de 1941 en Atlantic

¹ FLEMING, Alexander – “On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”. *British Journal of Experimental Pathology*. London. ISSN 0007-1021. N.º 10 (1929) p. 226-236. Sobre el descubrimiento de la penicilina hay disponible una ingente bibliografía; véase, entre otros, HARE, Ronald – *The birth of penicillin and the disarming of microbes*. 1ª ed. London: Allen & Unwin, 1970. ISBN 0049250051. 236 p.; COWEN, David L.; SEGELMAN, Alvin B – *Antibiotics in historical perspective*. 1ª ed. [S.l.]: Merck Sharp & Dohme International, 1981. ISBN 0911910719. 236 p.; PEREIRA, Ana Leonor; PITA, João Rui – “Alexander Fleming (1881-1955). Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”. *Revista da Faculdade de Letras. História*. ISSN 0871-164X. III Série, N.º 6 (2005) p. 129-151; KLAUS, Abby – “Penicillin: ‘the miracle drug’”. *Illinois History*. Chicago. ISSN 0019-2058. N.º 59 (2006) p. 19-22; BUD, Robert – *Penicillin: triumph and tragedy*. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 2007. ISBN 9780199254064. 330 p.; LAI, Jessica Christine – “Penicillins: their chemical history and legal disputes in New Zealand”. *Chemistry in New Zealand*. Christchurch. ISSN 0110-5566. N.º 73(3) (2009) p. 116-124.

² HARE, R. – “New light on the history of penicillin”. *Medical History*. London. ISSN 0025-7273. N.º 26 (1982) p. 1-24; DOMÉNECH, José Segarra – “De antibiosis a antibiototerapia: una realidad farmacocológica”. *Llull*. Zaragoza. ISSN 0210-8615. N.º 20(38) (1997) p. 311-332.

³ CHAIN, Ernst Boris; FLOREY, Howard Walter; GARDNER, Arthur D.; HEATLEY, Norman G.; JENNINGS, Margaret A.; ORR-EWING, Jena; SANDERS, A.G. – “Penicillin as a chemotherapeutic agent”. *The Lancet*. London. ISSN 0140-6736. N.º 236 (1940) p. 226-228.

⁴ ABRAHAM, E.P.[at al.] – “Further observations on penicillin”. *The Lancet*. London. ISSN 0140-6736. N.º 238 (1941) p. 177-189. Sobre la incidencia de los trabajos del grupo de la Universidad de Oxford, cf. WILLIAMS, Trevor; FLOREY, I. Howard – *Penicillin and after*. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 1984. ISBN 978-0198581734.

City⁵, los primeros resultados obtenidos tras tratar a una docena de pacientes con endocarditis subcutáneas en el *Presbyterian Hospital* de la Universidad de Columbia.

En julio de 1941, Howard Florey y Normon G. Heatley (1911-2004), miembros del equipo de la Universidad de Oxford, trasladaron sus programas de investigación a las instalaciones del *Northern Research Laboratory*, en Peoria (Illinois, USA), un centro de investigación que contaba con una amplia experiencia en el trabajo con procesos fermentativos. Howard Florey regresó a Oxford en septiembre; Normon G. Heatley permaneció hasta diciembre de éste 1941, trabajando con el microbiólogo Andrew Jackson Moyer (1881-1959), sus estudios condujeron a la obtención del caldo de cultivo adecuado y a la identificación de la cepa capaz de lograr mayores rendimientos de penicilina: un *Penicillium chrysogenum* hallado en el melón⁶.

Normon G. Heatley no encontró, en su trabajo con Andrew J. Moyer, el espíritu de colaboración que esperaba y pasó a prestar sus servicios en la *Merck & Co.* (Rahway, New Jersey); en julio de 1942 regresó a Oxford. No ha de extrañar su vinculación a la farmacéutica americana; tras el desarrollo industrial de los procesos de fermentación sumergida, las empresas estadounidenses comenzaron una frenética carrera por producir este nuevo producto⁷. En marzo de 1942 tuvo lugar el primer ensayo de esta penicilina de fabricación industrial, ocurrió en el *Yale-New Haven Hospital* de Connecticut; se utilizó, con éxito, material elaborado por la casa *Merck & Co.* Pronto los éxitos de esta nueva y ‘milagrosa’ droga⁸ llegaron a la opinión pública a través de una inmensa campaña publicitaria global que llevó a que, en 1945, el Instituto Karolinska propusiera para el Nobel de Fisiología y Medicina, a Alexander Fleming, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey.

La II Guerra Mundial se convirtió en el mayor campo de estudio para la penicilina; a menudo se emplearon caldos de penicilina de producción artesanal, un sistema muy alejado de los procesos industriales diseñados por el ‘equipo de Oxford’, y cuya calidad y pureza distaba mucho de los cánones requeridos para su comercialización; no obstante, fue ampliamente utilizado entre 1942 y 1945. No parece anecdótico que, por ejemplo, la *Hawaiian Planters' Record*, la publicación oficial de la *Hawaiian Sugar Planters' Association*, específicamente dedicado a temas relacionados con la producción industrial de azúcar, dedicara varios artículos, aparecidos en 1945, a valorar el interés

⁵ DAWSON, Martin Henry; HOBBY, Gladys I.; MEYER, Kart; CHAFEE, Eleanor – “Penicillin as a chemotherapeutic agent”. *Proceedings of the thirty-third annual meeting of the American Society for Clinical Investigation held in Atlantic City, N. J., May 5, 1941. The Journal of Clinican Investigation*. Nueva York. ISSN 0021-9738. 20(4): 434 (1941).

⁶ COWEN, David L.; SEGELMAN, Alvin B. Segelman – *Antibiotics...*, p. 155.

⁷ De acuerdo con los datos proporcionados por David L. Cowen; Alvin B. Segelman (*cf. supra*), en el primer semestre de 1943 la producción total de penicilina americana fue de 800 millones de unidades; en el segundo semestre la producción superó los 20 billones de unidades; en 1944 se alcanzaron los 1.663 billones de unidades y, en 1945, se produjeron 6.800 billones de unidades.

⁸ La denominación fue ampliamente utilizada desde la segunda mitad de la década de 1940 (*cf. MASTERS, David - Miracle drug: the inner history of penicillin*. 1ª ed. London: Eyre & Spottiswoode, 1946. 191 p. ISBN 9100329012).

de la producción del cultivo de penicilina entre los industriales azucareros⁹; no muy distinta será la visión de algunos empresarios españoles dedicados al negocio de las destilerías.

Tras la generalización de su producción y comercio, acabada la II Gran Guerra, los intereses de los investigadores se dirigieron hacia dos frentes: la búsqueda de nuevas penicilinas biosintéticas alternativas a la penicilina G –la penicilina obtenida de manera ‘natural’- y la optimización del procedimiento de síntesis.

La penicilina G se administraba habitualmente en forma de sales de sodio y potasio, y se mostraba activa contra la práctica totalidad de las bacterias gram-positivo y algunas gram-negativo; sin embargo presentaba algunos inconvenientes: era inestable en medio ácido, lo que dificultaba la administración del producto por vía oral; era rápidamente excretada, por lo que una acción continuada requería de administración reiterada; era ineficaz contra la mayor parte de los gram-negativos y rápidamente inactivada por la acción de la penicilinasas. Cubrir estos cuatro frentes constituyó la mayor preocupación de los investigadores dedicados al estudio de este antibiótico; el resultado fue una serie de penicilinas biosintéticas, como la penicilina O, la penicilina S y, sobre todo, la penicilina V.

La ‘droga milagrosa’: la difusión de la penicilina a través de los medios de comunicación españoles

En marzo de 1944, los medios de comunicación españoles se hacen eco de las primeras remesas de penicilina que, al menos de manera legal, llegaron del extranjero. Una docena de ampollas inyectables fueron enviadas, desde Brasil, con objeto de curar a la niña Amparo Peinado, afectada de septicemia y prácticamente desahuciada por los médicos que la atendían; fue un envío complicado, en plena Guerra Mundial, necesitó de cuatro trayectos aéreos lo que incrementó, aún más, el elevado coste de esta preciada droga; *La Vanguardia Española* valoró el importe de esta medicación en unos quince mil dólares, que fue pagado por el Gobierno brasileño¹⁰.

Otro tratamiento, prácticamente simultáneo, se llevó a cabo en La Coruña; consistió en nueve viales, en total 200.000 U.I., reservados para un ingeniero de la mina de wolframio de Lage (Coruña); el envío llegó vía Gibraltar, procedente del contingente norteamericano que combatía en el norte de África¹¹. Hubo otros tratamientos con penicilina, de los que informó la prensa periódica española, como los administrados al torero Manolo Cortés¹², al capitán de artillería Ricardo Sotomayor Muro¹³, al

⁹ WAINWRIGHT, Milton - “The history of the therapeutic use of crude penicillin”. *Medical History*. London. ISSN 0025-7273. N.º 31 (1987) p. 41-56 (cf. p. 46).

¹⁰ *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (11-III-1944) p. 6; *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (11-III-1944) p. 5, 8, 13.

¹¹ *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (12-III-1944) p. 1; *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (12-III-1944) p. 34.

¹² *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (7-X-1944) p. 19.

¹³ *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (3-XII-1944) p. 15.

niño Isaac Rodríguez Cantero¹⁴, al teniente-general José Moscardó Ituarte¹⁵ o los llevados a cabo en el Hospital Provincial de Madrid¹⁶; sin embargo, el primer éxito de resonancia de la penicilina en España fue la curación del médico Carlos Jiménez Díaz (1898-1967), que salvó la vida después de contraer una neumonía en agosto de 1944, gracias a dos gramos de penicilina conseguidos de estraperlo en el madrileño bar de Perico Chicote¹⁷.

Pero, quizás, no fueron éstos los primeros tratamientos con penicilina en España. Dejando a un lado el mercado de estraperlo¹⁸, es probable que caldos penicilínicos sin purificar, obtenidos de las ‘naranjas del desecho del Mercado del Borne’, en Barcelona, fueran testados en diferentes enfermos, ya a mediados de 1942, con resultados satisfactorios. En un alarde de exaltación patria, hubo autores, como el médico José Álvarez-Sierra, que incluso defendieron un protagonismo aún mayor de la ciencia española en el descubrimiento de la penicilina, señalando a científicos como Jaume Ferrán i Clúa, Gonzalo Urgoiti, Eduardo Reyes Prosper o Apolinar Federico Gredilla y Gauna¹⁹.

Los primeros trabajos de investigación españoles sobre esta droga se publicaron, a partir 1944, en revistas como *Medicina Clínica*, *Revista Clínica Española* y en textos como el de José Álvarez-Sierra, al que ya hemos aludido, o el de Mateo Jiménez Quesada²⁰. A partir de 1945 NO-DO da noticia de investigaciones realizadas por los *Laboratorios del Dr. Esteve* (Barcelona) para producir penicilina²¹, y éste es el año en el que comienza a evidenciarse la labor investigadora de Florencio Bustinza Lachiondo (1902-1982), catedrático de Fisiología Vegetal de la Universidad Central, quizás la figura más destacada de entre quienes se dedicaban a estos asuntos en la España de

¹⁴ *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (9-III-1945) p. 2.

¹⁵ *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (10-VIII-1947) p. 3.

¹⁶ BASANTE POL, Rosa; MARTÍN FERNÁNDEZ, Patricia; CASTILLO RODRÍGUEZ, Carlos – “La industria farmacéutica española, en el período autárquico, vista a través del NO-DO”. In GONZÁLEZ BUENO, A. [et al.] (ed.) – *Homenaje al Prof. Dr. José Luis Valverde*. Granada: SDUHFE; Universidad de Granada, 2011. ISBN 978-84-939636-5-1. p. 551-561 (la referencia en p. 558).

¹⁷ JIMÉNEZ CASADO, Mariano – *Doctor Jiménez Díaz. Vida y obra. La persecución de un sueño*. 1ª ed. Madrid: Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz, 1993. 624 p. ISBN 978-84-604-8380-9 (cf. p. 347-355); también de interés el trabajo de GONZÁLEZ NÚÑEZ, José; ORERO GONZÁLEZ, Ana – “La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica”. *Revista Española de Quimioterapia*. Barcelona. ISSN 0214-3429. N.º 20(4) (2007) p. 446-450.

¹⁸ De vez en cuando, la prensa recoge alguna noticia relacionada con el mercado negro de este producto en España, como la aparecida en *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (30-VIII-1945) p. 4; en ocasiones, también de las acaecidas fuera de nuestras fronteras (cf. *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (21-IV-1946) p. 8).

¹⁹ ÁLVAREZ-SIERRA, José – *Lo que cura la penicilina. Presente y porvenir de una droga mágica*. 1ª ed. Madrid: Afrodísio Aguado, 1944. 231 p. [Sin ISBN]. (cf. p. 29-38).

²⁰ JIMÉNEZ QUESADA, Mateo – *Las Enfermedades del oído y medios de evitarlas: sordera, supuración e higiene del oído*. 1ª ed. Madrid: Espasa-Calpe, 1944. 108 p. [sin ISBN].

²¹ Según este noticiario, para obtener 5 gramos de producto se recurría a 2.500 frascos de cultivo y 500 litros de líquido (cf. BASANTE POL, Rosa [et al.] – *La industria farmacéutica española...*, p. 556-557).

los cuarenta, con una buena cantidad de libros y artículos publicados en diferentes medios sobre este medicamento²², y que contó con la amistad personal del propio Alexander Fleming²³.

Pese al interés español por esta droga, lo cierto es que el 95% de las existencias mundiales de penicilina estaba en manos de los Estados Unidos. En septiembre de 1944, España llegaba a un acuerdo con la potencia norteamericana para recibir periódicamente este medicamento “para los enfermos más necesitados”; el primero de estos envíos llegó a Madrid el día 20 de septiembre. Con el fin de regular la importación, distribución y empleo de este valiosísimo medicamento, el Consejo Nacional de Sanidad nombró una comisión técnica, presidida por Carlos Jiménez Díaz, de la que también formaron parte el bacteriólogo Gerardo Clavero del Campo (1895-1972), el farmacéutico Nazario Díaz López (1902-1988) y el dermatólogo Enrique Álvarez Sainz de Aja (1884-1964)²⁴.

Mes y medio después de recibida la primera remesa procedente de Estados Unidos, se publicó una Orden de la Dirección General de Sanidad por la que se fijaban una serie de normas a seguir para optimizar este escaso recurso; esto es, control absoluto del Comité Nacional de la Penicilina, incluyendo el precio del producto y las personas a las que debería llegar este medicamento; uso preferente de la penicilina para las enfermedades señaladas por las autoridades sanitarias de los EE.UU.; normas dirigidas a médicos y enfermos para realizar las peticiones de penicilina y, caso de que fueran concedidas, para realizar el seguimiento durante los tratamientos; por último, se dictan normas para las ‘casas tenedoras de este producto’, con el objeto de suministrarlo correctamente a los enfermos²⁵.

Esta penicilina procedente de EE.UU. era retirada de la Aduana por orden del Inspector General de Farmacia, Nazario Díaz, quien indicaba la oficina de farmacia

²² Un listado, incompleto, de los artículos publicados por Florencio Bustinza puede consultarse en VICENTE CÓRDOBA, Carlos - “In memoriam. Florencio Bustinza Lachiondo (7-XI-1902 – 10-I-1982)”. *Anales del Jardín Botánico de Madrid*. Madrid. ISSN 0210-6388. N.º 39(1) (1982) p. 3-8. Sobre este autor véase, también, BELLOT RODRÍGUEZ, Francisco - “Don Florencio Bustinza Lachiondo”. *Botanica Complutensis*. Madrid. ISSN 0212-4890. N.º 11 (1982 [1981]) p. 9-15.

²³ BUSTINZA LACHIONDO, Florencio – *Diez años de amistad con Sir Alexander Fleming*. 1ª ed. Madrid: M.A.S., 1961. [D.L. M-1823-1961]. Su amistad con Fleming incluso le permitió consultar, con permiso de Lady Amalia Fleming, el archivo personal del científico (cf. BUSTINZA, Florencio – “Correspondencia cruzada con el Dr. Stuart Craddock, primera persona a la que se le aplicó localmente un líquido que contenía penicilina”. In *Homenaje al Prof. D. Manuel Lora-Tamayo*. Madrid: Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 1975. ISBN 9788460018995. p. 487-509).

²⁴ *La Vanguardia Española*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (21-IX-1944) p. 1; *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (21-IX-1944) p. 9. También formó parte de este Comité de la Penicilina, entre 1943 y 1946, el médico Eduardo Ortiz de Landázuri (cf. OLAGÜE DE ROS, Guillermo – *Del uso de la retórica en el discurso científico: a propósito de los programas de trabajo de Fidel Fernández Martínez (1890-1942) y Eduardo Ortiz de Landázuri (1910-1985)*. 1ª ed. Granada: Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada, 2001. 75 p. ISBN GR 492/01).

²⁵ Orden de 4-XI-1944, por la que se dan normas para el uso de ‘penicilina’ (BOE 8-XI-1944). La prensa de la época se hizo eco de esta importante disposición; véase *ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143. (9-XI-1944) p. 8; *ABC*. Sevilla. ISSN 1136-0321 (9-XI-1944) p. 6.

en la que se debería depositar²⁶; estos establecimientos estaban obligados a llevar la contabilidad detallada de la penicilina entregada y de los enfermos que recibían la medicación. Para llevar a cabo estos trámites, la Dirección General de Sanidad habilitó un Servicio que regulaba lo relativo a la penicilina, integrado en la Inspección General de Farmacia. Todos los solicitantes de este medicamento tenían que acudir a estas instalaciones, situadas en la madrileña Plaza de España, e ir provistos de un completo historial clínico, análisis de orina, sangre y líquido cefalorraquídeo, curva de temperatura del enfermo y radiografía, si la enfermedad lo requería. Estos historiales se enviaban a médicos del Comité Nacional de la Penicilina para su estudio e informe; caso de que éste fuera positivo, se emitían vales para que las farmacias depositarias de la penicilina hicieran la entrega de la mercancía²⁷.

Ya fuera por motivos de organización, infraestructura o por sugerencias del colectivo farmacéutico, lo cierto es que las autoridades sanitarias acabaron centralizando la penicilina en un depósito, ubicado en el Colegio Provincial de Farmacéuticos de Madrid, en lugar de hacerlo en las farmacias inicialmente autorizadas. Desde la prensa profesional se pensaba que esta solución tampoco solventaba el desabastecimiento en zonas rurales y seguía manteniendo una serie de trámites burocráticos que, en la práctica, retrasaban los envíos de penicilina, en muchas ocasiones demandados con urgencia²⁸.

En enero de 1947 el *Boletín Oficial del Estado* publicaba una disposición, anhelada por muchos farmacéuticos que confiaban en esta droga para mejorar su negocio y facilitar la expansión profesional; la Orden de 30-XII-1946 autorizaba la venta libre de penicilina en las farmacias españolas debidamente autorizadas²⁹. Sin embargo, lo que en principio pareció ser una buena medida para el colectivo farmacéutico, acabó en quebradero de cabeza para muchos profesionales; algunos no disponían de los medios necesarios para su correcta dispensación (frigoríficos), otros -por su situación geográfica- no recibían con regularidad este producto, también los había que no daban salida al mismo e, incluso, estaban los que pensaban que, a fin de cuentas, era un negocio más propio de proveedores e importadores que de oficinas de farmacia y, también, más lucrativo para estos colectivos que para los farmacéuticos³⁰.

²⁶ Para algunos farmacéuticos se trataba de una situación injusta, pues entendían que era un servicio prestigioso y económicamente ventajoso, que deberían prestar todas las oficinas de farmacias que cumplieran con las normas establecidas por la Administración y no sólo las designadas arbitrariamente (cf. [REDACCIÓN] - "La distribución de penicilina". *Farmacia Nueva*. Madrid. ISSN 0367-2689. N.º 11(112) (1946) p. 244).

²⁷ VOLPONE [pseudónimo de BUSTO MEDRANO, Pío del] - "Un Reportaje de 'Volpone'. Hablando con la señorita Rosa Gómez. Encargada del Servicio de la Penicilina". *Farmacia Nueva*. Madrid. ISSN 0367-2689. N.º 11(108) (1946) p. 29-32.

²⁸ [REDACCIÓN] - "¿Por qué no intervienen todas las farmacias en la venta de penicilina?" *Farmacia Nueva*. Madrid ISSN 0367-2689. N.º 11(117) (1946) p. 523-524.

²⁹ Orden de 30-XII-1946, firmada el Director General de Sanidad, "por la que se autoriza la venta libre de aquellas cantidades de 'Penicilina' que no se considere indispensable para las atenciones de este Servicio, tanto en Madrid como en los depósitos instalados en provincias" (BOE 4-I-1947).

³⁰ Véase RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl - "¿Fortuna o desdicha? La entrada de la penicilina en la España de la autarquía, un nuevo desafío para la farmacia y la industria farmacéutica". In GONZÁLEZ BUENO,

En menos de dos años desde que entrara a formar parte de las farmacias, la penicilina ya se había convertido en un popular remedio para la ciudadanía³¹. Incluso el propio Alexander Fleming visitó España en la primavera de 1948, todo un acontecimiento, que fue convenientemente publicitado por las autoridades españolas a través de NO-DO: presencia del científico escocés en el partido de fútbol España-Irlanda, celebrado en el estadio de Montjuic, visita a lugares singulares de la capital catalana, como la Catedral, el ‘Pueblo Español’, la Real Academia de Medicina de Barcelona, el Hospital Municipal de Nuestra Señora del Mar, etc³².

Pero, a pesar de su popularidad, la penicilina era, en 1948, un bien escaso, procedente de importaciones legales o, más frecuentemente, obtenido de estraperlo. Sea como fuere, ambas vías resultaban inapropiadas, e inaceptables, para la mentalidad y la planificación autárquica de quienes dirigían España. Esta anómala situación trataría de ser resuelta a través de una disposición por la que se declaraba de ‘interés nacional’ la fabricación de penicilina, a la vez que se abría un concurso para designar las dos entidades españolas que habrían de asumir, al cincuenta por ciento, este monopolio³³.

El concurso fue resuelto en favor de dos consorcios empresariales: *Antibióticos, S.A.* y *Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA)*³⁴. El sueño autárquico pronto empezó a dar satisfacciones, al menos para quienes lo defendían como mecanismo infalible de progreso nacional; en enero de 1950 las autoridades nacionales se aventuraban a calificar el aprovisionamiento de penicilina patrio como ‘en cantidad suficiente para poder hacer la distribución directa y normal al público a través de las farmacias’ y se animaban a dictar una Orden por la que, de acuerdo con la petición formal del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, se autorizaba ‘en el territorio nacional la venta del medicamento Penicilina en todas las farmacias’, suprimiendo

Antonio. [et al.] (ed.) – *Homenaje al Prof. Dr. José Luis Valverde*. Granada: SDUHFE; Universidad de Granada, 2011. ISBN 978-84-939636-5-1. p. 515-550.

³¹ [REDACCIÓN] – “Díganos usted algo... ¿Qué sabe de la penicilina?”. *Farmacia Nueva*. Madrid. ISSN 0367-2689. N.º 13(140) (1948) p. 479-480.

³² Cf. BASANTE POL, Rosa [et al.] – *La industria farmacéutica española...*, p. 559-560. Más información sobre la estancia de Fleming en España en: BUSTINZA LACHIONDO, Florencio – *Diez años...*, p. 81-119; también de interés el trabajo de SANTESMASES, María Jesús – “Distributing Penicillin: the clinic, the hero and industrial production in Spain, 1943-1952”. In QUIRKE, Viviane; SLINN, Judy (eds.) – *Perspectives on Twentieth-Century Pharmaceuticals*. Oxford [etc.]: Peter Lang, 2010. ISBN 978-3-03910-920-3 p. 91-117. La situación es bastante similar a la analizada para el caso portugués, cf. PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor – “The reception of penicillin in Portugal (1945-1950)”. [Consult. III-2012]. Disponible en WWW: <URL: http://www.pharmaziegeschichte.at/ichp2009/vortraege/vortraege_volltext_pdf/L84.pdf>.

³³ Decreto de 1-IX-1948, firmado por el Ministro de Industria y Comercio, Juan Antonio Suanzes y Fernández, “por el que se declara de ‘interés nacional’ la fabricación de penicilina y se abre un concurso, para llevarla a cabo, entre entidades españolas” (BOE 6-X-1948). Esta disposición fue recogida por la prensa profesional (cf. *Farmacia Nueva*. Madrid. ISSN 0367-2689. N.º 13(141) (1948) p. 557-559).

³⁴ Sobre este particular, cf. RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl – *Uriach, Cambronero y Gallego. Farmacia e Industria. La producción de los primeros medicamentos en España*. 1ª ed. Madrid: Nivola, 2004. 144 p. ISBN 84-95599-78-3; SANTESMASES, María Jesús – *Antibióticos en la Autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España, 1940-1960*. 1ª ed. Madrid: Fundación Empresa Pública, 1999. 90 p. ISBN 84-87287-06-9.

los despachos oficiales de esta droga y fijando un ‘cupo de reserva’ a depositar en el mencionado Colegio de Madrid³⁵.

A pesar de todos estos esfuerzos, el fantasma del mercado negro seguía presente ¿Acaso *CEPA* y *Antibióticos*, S.A. no eran capaces de hacer frente a las necesidades de penicilina del país? En opinión de la revista profesional *Farmacia Nueva*, una de las razones que estimularon el estraperlo fue la creencia popular de que la penicilina española era de peor calidad que la extranjera y de que, a menudo, se hacían absurdos e innecesarios llamamientos en medios de comunicación para conseguir penicilina que, en realidad, podía adquirirse en las oficinas de farmacia, una situación que bien podría revertirse con las nuevas disposiciones legales³⁶, que establecían el ‘sello de garantía’ para estos productos elaborados en España³⁷.

Ya fuera por el convencimiento ciudadano de que era mejor que la de producción nacional, tal vez por su inmediatez y mejor precio o, simplemente, por desabastecimiento, la penicilina foránea siguió vendiéndose en España. Esta situación trataría de ser contrarrestada por las autoridades concediendo, en 1953, una nueva licencia nacional para elaborar penicilina que, además, serviría para dar entrada a un antiguo pretendiente a este mercado regulado, el laboratorio danés *Leo Pharmaceutical Products*³⁸, en esta ocasión bajo el paraguas del grupo empresarial *Alter*, en concreto a través de su participada *Farmabión*³⁹.

Las empresas españolas con patentes en procesos relacionados con las penicilinas

La primera de las patentes española de penicilina de la que tenemos noticia corresponde a *Destilaciones Aromáticas* S.L., una empresa con sede en Bilbao, alejada del ámbito farmacéutico pero bien atenta, como los industriales azucareros de Hawái, al futuro negocio que supondría la producción de este antibiótico; la patente, presentada a registro en marzo de 1945, coincidiendo con la entrada del primer contingente de penicilina efectuada vía Brasil, se limita a indicar las cuatro fases de que consta el proceso de fabricación del extracto penicilínico: fermentación, estabilización, depuración y concentración, y a insistir en la conveniencia de que el material industrial utilizado fuera de acero vitrificado⁴⁰.

³⁵ Orden de 24-I-1950, de la Dirección General de Sanidad, “por la que se autoriza en el Territorio Nacional la venta del medicamento Penicilina en todas las farmacias” (BOE 28-I-1950).

³⁶ Orden de 29-XII-1956 “por la que se establece el sello de garantía de procedencia para los antibióticos” (BOE 3-I-1957); Orden de 25-III-1958 “por la que se dictan normas para la distribución y fijación de precios de los antibióticos” (BOE 28-III-1958).

³⁷ [REDACCIÓN] – “Distribución y precios de los antibióticos”. *Farmacia Nueva*. Madrid. ISSN 0367-2689. N.º 23 (255) p. 175-176.

³⁸ RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl – *¿Fortuna o desdicha?...*, p 546-550.

³⁹ Autorización a *Farmabión* S.A. para ampliar su industria de fabricación de antibióticos (BOE 1-III-1956). Esta norma alude a una autorización anterior, de 26-V-1953, que no hemos podido localizar, a favor de *Farmabión* para fabricar penicilina en su fábrica de Pamplona.

⁴⁰ Archivo Histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOPM), patente 169.274 “Procedimiento para la obtención de la penicilina y otras drogas medicinales, partiendo de microorganismos

Un par de años después de esta patente ‘pionera’, dos empresarios -el español Julián Cardavilla del Barrio y el ruso Miguel Veníos-, ambos residentes en Madrid, presentan una propuesta para lograr una mayor estabilidad en el caldo penicilínico obtenido mediante cultivo sintético ‘Czapek-Dox’⁴¹; consistía en la adición de lanolina y grasas hidrogenadas, de modo que se formara un tampón al que añadían, con ánimo de aumentar la estabilización, algunos antisépticos⁴².

Y puestos a patentar sustratos sobre los que transferir la penicilina a los usuarios, en mayo de 1947, un grupo de empresarios catalanes, probablemente vinculados al sector textil: José Romeu Guardiola, Isidro Alsina Argemí, Pedro Torrella Oliva y Carlos Más Gibert, presentaron un expediente para introducir, en el mercado español, unos ‘chicles’ con propiedades refrescantes, en cuya composición incluían mentol y ácido cítrico acompañados de una esencia adecuada para aromatizar y refrescar la boca, que ya estaban siendo comercializados en el extranjero por *E.R. Squibb & Sons*; a este producto se le incorpora penicilina, con lo que intentan prevenir o curar enfermedades bucales⁴³. Apenas un año después, en mayo de 1948, será un empresario valenciano, Jesús Barrachina Aparisi, quien se interese por lograr unos ‘supositorios de penicilina’⁴⁴.

No parece que ninguno de estos ‘ingenios’ tuviera éxito, probablemente nunca fueron comercializados, pero en sí mismos constituyen una prueba del interés de los industriales españoles -todos ellos provenientes de campos no afines a la terapéutica- por un mercado que, como bien intuían, tendría un marcado protagonismo económico.

Hemos de esperar a los inicios de 1949 para que un médico de prestigio, el barcelonés Enrique Bassas Grau (1917-1979)⁴⁵ se ocupe de trabajar sobre un sistema

llamados hongos”; Madrid, 17-III-1945. La patente fue concedida el 20-III-1945. De las patentes de penicilina registradas en España se ha ocupado ROMERO DE PABLOS, Ana - “Penicillin patents in Spain”. In ROMERO, Ana; GRADMANN, Christoph; SANTEMASES, María (eds.) - *Circulation of Antibiotics: Journeys of Drug Standards, 1930-1970*. [Madrid]: European Science Foundation, 2009. [preprint]. p. 229-249; pero en su estudio sólo analiza una docena de las patentes registradas por empresas extranjeras entre 1948 y 1950.

⁴¹ Este método fue utilizado por algunas instalaciones hospitalarias para lograr conservar la actividad de la penicilina durante un tiempo mayor del habitual, cf. WAINWRIGHT, Milton - “The history of the therapeutic use of crude penicillin”. *Medical History*. London. ISSN 0025-7273. N.º 31 (1987) p. 41-56.

⁴² AHOPM, patente 177.419 “Procedimiento de estabilización de la penicilina para preparados de uso externo”; Madrid, 31-III-1947. Patente concedida el 30-VI-1947 y publicada el 1-X-1947.

⁴³ AHOPM, patente 178.294 “Procedimiento de preparación de tabletas de goma de mascar, con penicilina incorporada”; Barcelona, 19-V-1947. Patente concedida el 2-VI-1947 y publicada el 1-VIII-1947.

⁴⁴ AHOPM, patente 183.655 “Un procedimiento industrial de preparación de la penicilina, de forma que sea susceptible de poderse administrar por vía rectal”; Madrid, 11-V-1948. Patente concedida el 25-VI-1948 y publicada el 1-XI-1948.

⁴⁵ Enrique Bassas Grau (Barcelona, 1917 / Barcelona, 1979) estudió Medicina en la Universidad de Barcelona y perfeccionó sus estudios en París; profesor ayudante de Dermatología en la Universidad de Barcelona, fue miembro de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Colaborador habitual de *Summa Medica, Revista de Información Médico-Terapéutica y Münchener Medizinische Wochenschrift*, fue autor de tratados clásicos de Dermatología (cf. CALBET, Josep M.; CORBELLÀ, Jacint - *Diccionario biogràfic de merges catalans*. 1ª ed. 3 vols. Barcelona: Rafael Dalmau, 1981-1983. ISBN 84-232-0202-X - la referencia en vol. 1, p. 70-).

que pueda evitar la cristalización de la penicilina⁴⁶. La solución fuera de nuestras fronteras estaba ya comercializada: penicilina-procaína en suspensión acuosa, pero el sistema no estaba comercializado en nuestro país y resultaba costoso; en aquellos momentos, en España, solamente se importaba la penicilina en forma de sal sódica amorfa o penicilina G cristalizada, por lo tanto, no se podía disponer de este nuevo procedimiento de medicación. La propuesta de este autor trata de competir, empleando un sistema de preparación extemporánea, con la solución industrial ya comercializada fuera de nuestras fronteras a la que el mercado español no tiene acceso, a la par que intenta eliminar los cristales en suspensión de las preparaciones comerciales.

Basándose en principios similares, en septiembre de 1949, Enrique Bassas propondrá un procedimiento para transformar la penicilina sódica comercial en un producto resistente a la penicilinasas intestinal, por lo tanto apto para su administración oral⁴⁷. Como en la patente anterior, la solución es individualizada y extemporánea, ya que la aplicación del procedimiento se realiza en el propio frasco de penicilina comercial, dotando a éste de los acoplamientos adecuados para contener, por separado, los elementos de adición sugeridos en el texto de la patente. Insistiendo en esta línea, en diciembre de 1949, propone mejoras a este procedimiento, obteniendo polvos transformables en formas sólidas, más susceptibles a la producción industrial, a la vez que le permitía incorporar derivados sulfamídicos, con el fin de incrementar la acción antibacteriana⁴⁸.

Las propuestas desarrolladas por los *Laboratorios Vigoncal S.A.*, de Madrid, en mayo de 1949, siguen la línea trazada por Enrique Bassas; en este caso, la penicilina G del comercio, soluble y de absorción y eliminación rápida, es transformada extemporáneamente, por la acción de una solución acuosa de clorhidrato de para-aminobenzoldietilamino-metanol, en una suspensión acuosa de penicilina insoluble, que se absorbe y se elimina lentamente, prolongando así su tiempo de acción terapéutica útil⁴⁹.

La patente de la empresa madrileña *EFEYN S.A.* también estaba en la línea de las invenciones de Enrique Bassas; en julio de 1949, propone la transformación de la penicilina disponible en el comercio en penicilina-procaína, mediante la adición extemporánea de una solución de clorhidrato de procaína al 2%, que la propia empresa pretendía comercializar en ampollas de 5 cc.; en realidad se trataba de

⁴⁶ AHOPM, patente 186.907 “Un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas de penicilina”; Madrid, 5-II-1949. Patente concedida el 7-II-1949 y publicada el 16-III-1949. Este autor había presentado a registro otras patentes sobre el llenado de ampollas con la que ésta guarda cierta similitud (cf. AHOPM, patente 171.970. 27-XII-1945).

⁴⁷ AHOPM, patente 186.907 “Un procedimiento para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina, activas por vía gástrica o inyectables”; Madrid, 8-IX-1949. Patente concedida el 13-IX-1949 y publicada el 1-XII-1949.

⁴⁸ AHOPM, patente 186.907 “Mejoras en el objeto de la patente principal, n.º 189.651 por ‘Un procedimiento para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina activas, por vía gástrica o inyectable’”; Madrid, 23-XII-1950. Certificado de adición concedido el 26-XII-1950 y publicado el 1-II-1951.

⁴⁹ AHOPM, patente 188.443 “Un procedimiento químico industrializable, para obtener una suspensión acuosa de penicilina insoluble”; Madrid, 31-V-1949. Patente concedida el 1-IX-1949 y publicada el 1-XII-1949.

conseguir un vehículo que disolviera la penicilina sódica y, en parte, la transformara en procaína-penicilina⁵⁰. Apenas unos días después, ese mismo julio de 1949, *EFEYN* S.A. registra una nueva patente, en cuyo procedimiento añade aceite de cacahuate y monoestearato de albúmina a la solución de clorhidrato de procaína, todo con ánimo de que la emulsión aceite/agua retardara la reabsorción de penicilina, manteniendo una concentración útil en sangre durante mayor tiempo⁵¹.

Otra empresa madrileña, el *Instituto de Biología y Sueroterapia*, diseñó -en octubre de 1952- un procedimiento novedoso para aumentar la estabilidad de las disoluciones de penicilina sin recurrir a las preparaciones extemporáneas; se fundamentaba en la acción de las proteinasas sobre la penicilinasas, un mecanismo de ‘ataque’ sobre el elemento nocivo que hay en la disolución de penicilina, con el fin de incapacitarlo para que no produzca su acción perjudicial⁵².

El desarrollo de penicilinas semi-sintéticas, por empresas españolas, comienza en la década de 1950. De noviembre de 1952 data la propuesta de la *Unión Químico-Farmacéutica* S.A.E., que permite obtener ésteres de penicilina de gran poder difusor, útiles en la terapéutica pulmonar⁵³. Esta misma empresa barcelonesa fue, también, responsable de preparaciones de sales de complejos salinos de la penicilina con bases orgánicas, en un intento de lograr un producto de gran estabilidad frente a un amplio campo de valores de pH y, fundamentalmente, dotado de una alta insolubilidad. Como circunstancia favorable se indicaba que todas las materias primas necesarias para desarrollar este producto se encontraban en España⁵⁴.

No muy diferente parece la propuesta que, en enero de 1954, formula la firma barcelonesa *Laboratorios del Dr. Esteve* S.A. relativa al proceso de fabricación de un derivado de la penicilina G, de acción prolongada, en el que esta sustancia se combina con la N,N'-dibencil-etilen-diamina; probablemente fuera un inicio de su colaboración con los *Laboratorios Atral* L^{da} de Lisboa, con quien, pocos meses después, en septiembre de éste 1954, presentarán una invención conjunta; el detalle con que los autores de la memoria detallan su técnica operativa, así como las cantidades de sustancias reaccionantes apropiadas, hacen pensar que el proceso les era bien conocido⁵⁵. Esta propuesta conjunta de los *Laboratorios del Dr. Esteve* S.A. de Barcelona y los

⁵⁰ AHOPM, patente 189.110 “Un procedimiento para la preparación de un vehículo para conseguir la acción sostenida de la penicilina”; Madrid, 16-VII-1949. Patente concedida el 19-VII-1949 y publicada el 1-X-1949.

⁵¹ AHOPM, patente 189.110 “Un procedimiento para la preparación de un vehículo hidro-oleoso, para conseguir la acción sostenida de la penicilina”; Madrid, 7-VII-1949. Patente concedida el 28-VII-1949 y publicada el 1-X-1949.

⁵² AHOPM, patente 205.780 “Procedimiento para estabilizar disoluciones de penicilina”; Madrid, 14-X-1952. Patente concedida el 17-VII-1953 y publicada el 16-IX-1953.

⁵³ AHOPM, patente 206.205 “Un procedimiento para preparar nuevos derivados de penicilina dotados de gran poder difusor”; Madrid, 10-XI-1952. Patente concedida el 22-XI-1952 y publicada el 1-I-1953.

⁵⁴ AHOPM, patente 206.255 “Procedimiento de preparación de una sal de penicilina, dotada de gran poder retardador”; Madrid, 13-XI-1952. Patente concedida el 24-XI-1952 y publicada el 1-I-1953.

⁵⁵ AHOPM, patente 213.291 “Procedimiento para preparar la N-N'-dibencil-etileno-diamina-dipenicilina G”; Madrid, 23-I-1954. Patente concedida el 22-V-1954 y publicada el 1-VII-1954. Pese al origen español

Laboratorios Atral L^{tda} de Lisboa atiende también a las penicilinas con bases orgánicas, en particular a las combinaciones con N,N'-dibencil-etil-diamina, con ánimo de aumentar su solubilidad⁵⁶.

Los intereses de *Antibióticos* S.A., con sede en Madrid, parecen centrarse, en la primera mitad de la década de 1950, en los procedimientos de obtención de amino-ésteres de la penicilina⁵⁷. Los investigadores adscritos a este laboratorio presentan, en diciembre de 1952, tres métodos destinados para solventar la inestabilidad de los anhídridos de penicilina, imprescindibles en estos procesos de esterificación. Con escasas variaciones, los tres procedimientos registrados tratan de la obtención de amino-ésteres de la penicilina al tratar sales de penicilina con hidro-halogenuro de haluro beta-dialcoholil-amino-alcoholilo, obteniéndose así un amino-éster de penicilina que después se aísla en forma de sal⁵⁸.

La producción de penicilinas biosintéticas por *Antibióticos* S.A. les llevó a formular algunas modificaciones al proceso de fabricación; en septiembre de 1955 señalan haber comprobado que no es necesario el asilamiento y la purificación de los precursores que se adicionan a la fuente de nitrógeno utilizada como alimento por el microorganismo, basta con añadir una pequeña cantidad de ese mismo hidrolizado previamente tratado con cloruro del precursor⁵⁹.

A fines de 1955, los investigadores de *Antibióticos* S.A. muestran su interés por la penicilina G benzatina (penicilina G dibencil-etileno-diamínica), que presenta niveles sanguíneos terapéuticos mas prolongados dada su poca solubilidad en agua, lo que produce una absorción y excreción lenta por el organismo, cualidad que ley

de la empresa, ésta se acoge a la prioridad de la patente portuguesa 30.503, de 13 de mayo de 1953, cuyo propietario no es desvelado.

⁵⁶ AHPM, patente 217.456 "Procedimiento para preparar derivados del ácido penicilínico, con actividad terapéutica"; Barcelona, 11-IX-1954. Patente concedida el 9-X-1954 y publicada el 16-XI-1954.

⁵⁷ El proceso de esterificación de las penicilinas fue estudiado por ABRAHAM, Edward; CHAIN, Ernst Boris; HOLIDAY, E.R. - "Purification and some physical and chemical properties of penicillin: with a note on the spectrographic examination of penicillin preparations". *The British Journal of Experimental Pathology*. London. ISSN 0007-1021. N.º 23(3) (1942) p. 103-119; MEYER, K.; HOBBY, G.L.; CHAFFEE, E. - "On esters of penicillin". *Science*. Washington. ISSN 0036-8075. N.º 97(2513) (1943) p. 205-206.; FRANKEL, Max; KATCHALSKI, Ephraim - "Derivatives of N-Carboxy- α -amino acid esters". *Journal of the American Chemical Society*. Washington. ISSN 0002-7863. N.º 65(9) (1943) p. 1670-1674; MCINTOSH Jr, A.Vern; MEINZER, Elizabeth M.; LEVIN, Robert H. Levin - "Steroid acids and their transformation products. III. Desulfurization of thiol esters of 3(β)-hydroxy-5-cholenic and -bisnor-5-cholenic acids". *Journal of the American Chemical Society*. Washington. ISSN 0002-7863. N.º 70(9) (1948) p. 2955-2958.

⁵⁸ AHOPM, patente 206.653 "Procedimiento de obtención de amino-ésteres de la penicilina"; Madrid, 5-XII-1952. Patente de invención concedida el 13-II-1953 y publicada el 16-III-1953; AHOPM, patente 206.654 "Procedimiento de obtención de amino-ésteres de la penicilina"; Madrid, 5-XII-1952. Patente concedida el 13-II-1953 y publicada el 16-III-1953; AHOPM, patente 206.655 "Procedimiento de obtención de amino-ésteres de la penicilina"; Madrid, 5-XII-1952. Patente concedida el 13-II-1953 y publicada el 16-III-1953.

⁵⁹ AHOPM, patente 223.974 "Nuevo procedimiento de obtención de penicilinas por fermentación"; Madrid, 14-IX-1955. Patente aprobada el 7-XI-1955 y publicada el 16-XII-1955.

ha valido el nombre de ‘penicilina retardada’⁶⁰. Las penicilinas se hacen reaccionar en forma de sales sódicas o potásicas, o su sal trietilamínica en solución acuosa, con una disolución también acuosa de una sal de dibencil-etileno-diamina, preferentemente una sal de ácido orgánico⁶¹.

El *Instituto de Farmacología Española* (*Fundación Marqués de Urquijo*, S.L.), vinculado a la *Compañía Española de Penicilina y Antibióticos* (CEPA), orientó sus trabajos, al menos durante los primeros años de la década de 1950, hacia los procedimientos de obtención de sales estables de penicilina, capaces de soportar altas temperaturas sin perder eficacia terapéutica⁶². En noviembre de 1955, esta entidad se interesa por la producción de dipenicilina V-benzatina, un producto con estabilidad suficiente para garantizar el paso del antibiótico activo a la cavidad intestinal y para suspenderse en agua, o en soluciones acuosas, sin alterar perceptiblemente la concentración de iones hidrógeno, pudiendo por tanto ser inyectada por vía parenteral⁶³.

En su interés por trabajar con ‘penicilinas retardadas’, en diciembre de 1955 el *Instituto de Farmacología Española*, S.L. (*Fundación Marqués de Urquijo*) registra la combinación de penicilina G con quinina; con ello se trataba de conseguir una nueva sal de penicilina que tenía un grado de insolubilidad intermedio entre el de la penicilina procaína y la penicilina benzatina, a la par que la asociación con la quinina le confería, en opinión de los autores, una acusada actividad antibacteriana; no es éste un procedimiento original, sus autores reconocen que había sido ya empleado, con buenos resultados, fuera de nuestras fronteras, pero aún no había sido divulgado, ni practicado, ni puesto en ejecución en España, por ello solicitan una patente de introducción para la que aportan su propia experiencia en el trabajo tanto con sales de penicilina como de quinina⁶⁴. Casi una variante de éste es la propuesta presentada, apenas unos días después, por esta misma empresa, destinada a elaborar sales poco solubles de penicilina V-quinina⁶⁵.

De comienzos de 1956 data el procedimiento, registrado por la empresa barcelonesa *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas* S.A., para la preparación de sales del ácido penicilínico con bases etilen-diaminas disustituidas; estas sales se obtenían haciendo reaccionar el ácido penicilínico en solución cetónica con una

⁶⁰ AHOPM, patente 223.973 “Nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas, insolubles o poco solubles en el agua”; Madrid, 14-IX-1955. Patente concedida el 7-XI-1955 y publicada el 16-XII-1955.

⁶¹ Para la obtención de estos derivados dibencil-etileno-diamínicos pueden emplearse, además de la penicilina G, otras penicilinas, en especial la p-hidroxi-bencilpenicilina (penicilina X) y la p-fenoxi-metilpenicilina (penicilina V).

⁶² AHOPM, patente 209.812 “Un nuevo procedimiento de obtención de una sal estable de penicilina”; Madrid, 6-VI-1953. Patente concedida el 5-I-1954 y publicada el 16-II-1954.

⁶³ AHOPM, patente 224.971 “Un procedimiento de obtención de una nueva sal de penicilina”; Madrid, 12-XI-1955. Patente concedida el 23-XII-1955 y publicada el 1-II-1956.

⁶⁴ AHOPM, patente 225.437 “Un procedimiento de obtención de Penicilina G-quinina”; Madrid, 6-XII-1955. Patente concedida el 14-I-1956 y publicada el 16-II-1956.

⁶⁵ AHOPM, patente 225.454 “Un procedimiento de obtención de sales poco solubles de penicilina V-quinina”; Madrid, 7-XII-1955. Patente concedida el 16-I-1956 y publicada el 16-II-1956.

solución acuosa de di-acetato de la etilen-diamina di-sustituída, agitando y enfriando; los autores recomendaban emplear di-acetato de N,N'-dibencil-etilen-diamina, para el que aportan un ensayo experimental⁶⁶.

En marzo de 1956 una nueva entidad española, *Sociedad Española Basipa S.A.* asociada al empresario Edelmiro Borrás López⁶⁷, declara su interés por el negocio de la penicilina al patentar una técnica de estabilización de los extractos hidroalcohólicos crudos de penicilina asociados a sales mercuriosas, tanto de ácidos minerales como de ácidos orgánicos, utilizando para ello la presencia de compuestos sulfocarboxílicos aromáticos o terpénicos⁶⁸. Más parece un interés por copar un espacio de posible éxito comercial que una propuesta real de desarrollo industrial.

Corolario

Al igual que en otros países de nuestro entorno, la penicilina se constituye no sólo con un medicamento excepcional, también como un producto de marcada influencia social y económica. Desde la primavera de 1944, a la par que la prensa se hace eco de su carácter de 'droga milagrosa', un variado grupo de industriales, de muy diversa procedencia sectorial, pugna por hacerse un hueco en este 'mercado' que, desde 1948 quedará adjudicado a dos compañías de capital nacional: *Antibióticos S.A.* y *Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA)*, a las que, a partir de 1953, se añadiría el grupo empresarial *Alter*.

Los procedimientos patentados por las empresas españolas que se interesaron por la penicilina giran, en sus primeros años, en torno a la producción de caldos artesanales o la utilización de éstos en soportes más o menos adecuados; luego, desde los inicios de 1949, algunos médicos y empresas farmacéuticas comenzarán a ofrecer soluciones, de carácter extemporáneo, para solventar determinados problemas sobre el uso de las sales penicilínicas disponibles en el mercado, más una solución coyuntural para lograr, con los medios disponibles en una economía autárquica, superar situaciones a las que en otros países se había llegado a través de otros procedimientos. El desarrollo de procesos

⁶⁶ AHOPM, patente 225.960 "Un procedimiento para preparar derivados del ácido penicilínico"; Madrid, 7-I-1956. Patente concedida el 18-IV-1956 y publicada el 1-VI-1956.

⁶⁷ Edelmiro Borrás López (ca. 1899-1971) presentó, ante el registro español de patentes, un buen número de procedimientos entre agosto de 1940 y enero de 1967. Sus primeros intereses, en los comienzos de los años 1940, se decantan hacia el ámbito cinematográfico (AHOPM, patentes 150.370; 150.500; 151.683; 156.013); en los años centrales de la década de 1940, asociado con otros empresarios, se adentra en el mundo de los productos químicos (AHOPM, patentes 170.984, 173.481, 173.848, 192.368, 213.328, 227.116); en la década de los sesenta parece decantarse por los procesos medio ambientales: esterilización de basuras (AHOPM, patente 274.490) y reciclaje de materiales celulósicos como abono (AHOPM, 336.126). *La Vanguardia*. Barcelona. ISSN 1133-4835 (3-VII-1971) p. 25, indica que falleció el 10-VII-1971, a la edad de 72 años. *Basipa S.A.* fue una empresa dedicada, al menos en los comienzos de la década de 1960, a la comercialización de insecticidas (*ABC*. Madrid. ISSN 1136-0143 (25-III-1962) p. 40).

⁶⁸ AHOPM, patente 227.116 "Un procedimiento para la estabilización de los extractos crudos penicílicos en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de derivados mercuriales"; Madrid, 5-III-1956, memoria firmada por Edelmiro Borrás López, en representación de la empresa *Sociedad Española Basipa S.A.* Patente concedida el 14-III-1956 y publicada el 1-V-1956.

de semisíntesis parece comenzar a desarrollarse, por investigadores españoles, en tono a 1952, para entonces *Unión Químico-Farmacéutica S.A.E.*, *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, *Antibióticos S.A.* o el *Instituto de Farmacología Española (Fundación Marqués de Urquijo S.L.)*, vinculado a la *Compañía Española de Penicilina y Antibióticos*, aportan su colaboración en el desarrollo de algunos ésteres de penicilina, señalando, como uno de los éxitos de sus procedimientos, el poder ser llevados a cabo utilizando sólo materiales disponibles en nuestro país; en definitiva, la adecuación de procedimientos ya conocidos fuera de nuestras fronteras, leídos en clave autárquica.