

Originales

- » Estudio de aceptabilidad sensorial por parte de consumidores de gel fluorado saborizado de uso bucal.
Bertoldo P, Vázquez AM, Ciacci Y.
- » Formulation development and Optimization of Diclofenac Sodium Extended release Matrix tablets as per USP standards.
Edavalath S, Shan M.
- » Development and validation of a RP-HPLC method for the quantification of sparfloxacin in pharmaceutical dosage forms.
Sultan Z, Zia-UI-Huda G, Hossain A, Mazid A, Rashid A.

Especiales

- » La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1850 y 1950. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos para los medicamentos en la legislación oficial durante este período.
Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E
- » Terapéutica bromatológica, a finales del siglo XIX.
Boatella Riera J
- » Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Metformin Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using pH dependent and pH independent Eudragit Polymers
Kamlesh Jayantilal W, Rajendra Baliram K, Milind Janrao U

La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1850 y 1950. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos para los medicamentos en la legislación oficial durante este período.

Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Special Paper

Artículo Especial

Correspondence/Correspondencia:

Elvira Bel Prieto

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia.

Joan XXIII, 27-31 - 08028 Barcelona

Tel: + 34 649073783

mail: mrbuhigas@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la evolución de los requerimientos de calidad establecidos en los expedientes de solicitud de autorización de los medicamentos fabricados industrialmente desde 1850 a 1950 y su relación con la calidad de los mismos, teniendo en cuenta la influencia del contexto político-social.

Material y métodos: Análisis de la legislación publicada en España referente al Registro Farmacéutico desde 1850 hasta 1950, comparando las referencias a la calidad de cada documento con las de la legislación inmediatamente anterior destacando lo que representa un avance. Consulta de revistas y documentos no publicados. Discusión de la evolución de la calidad de los medicamentos relacionándola con el contexto político-social del país.

Resultados y conclusiones: Hasta 1855 no se podía hablar de medicamentos sino de remedios secretos. La Ley de 28 de Noviembre de 1855 estableció la obligación de declarar los remedios a la Autoridad Sanitaria. Posteriormente el Real Decreto de 1919 estableció el Registro Farmacéutico y la asignación del nº de registro. El Real Decreto de 1924 lo actualizaba sin avanzar en la calidad. Siguió un estancamiento tanto en normativa como en calidad, debido a la guerra civil y al bloqueo internacional. La Ley de Bases de 1944 anunciaba una reforma que aún tardó en producirse. En resumen período largo y cambiante con bastantes avances en organización y pocos en exigencias de calidad. Los expedientes de registro son un elemento de referencia fundamental para conocer la calidad de un medicamento en un momento determinado.

PALABRAS CLAVE: Registro Farmacéutico, Calidad, Medicamentos.

ABSTRACT

Objectives: The aim is to study the evolution of quality requirements in the application file for approval of drug products and their relationship with the quality of industrially manufactured drugs between 1850 and 1950, taking into account the influence of political and social context.

Materials and methods: Analysis of the legislation published in Spain referring to pharmaceutical registration from 1850 to 1950, comparing the quality benchmarks to highlight the improvement. Search of information in journals and unpublished documents. Discussion on quality progress related to the socio-political context of the country.

Results and conclusions: Until 1855 drugs did not exist as such, there were only secret remedies. The Law of November 28, 1855 established the obligation to declare the remedies to the Health Authority. Since then there was an evolution until the Royal Decree of 1919 established the official register of medicines and assigned a registration number to each medicine. The Royal Decree of 1924 updated the 1919 Decree but no advance was done referring to quality. Then a period of stagnation followed in both the rules of registration and the quality due to the civil war and the international blockade. A Law Reform was announced in 1944 but it took a long time to be done. Summarizing: It was a long period, with advances in organization and little progress in quality requirements in the pharmaceutical registration. When quality requirements increased, drug quality also did. Application files for registration are an essential reference to know the quality at some time.

KEY WORDS: Pharmaceutical Official Register, Quality, Medicines.

Received: 15/11/2011

Accepted: 29/12/2011

INTRODUCCIÓN

La calidad del medicamento debe ser una propiedad inherente al mismo. No puede haber medicamentos de buena, media o baja calidad, todos deben tener la calidad óptima según el estado de la ciencia.

Las exigencias de calidad para obtener la autorización de comercialización de un medicamento han evolucionado siguiendo los avances científicos. En consecuencia, el hecho de seguir la evolución del Registro Farmacéutico debe permitir conocer la evolución de los conocimientos técnicos y la calidad del medicamento, y evidenciar las influencias, positivas o negativas, de otros factores, como situaciones políticas, aparición de enfermedades o efectos inesperados.

OBJETIVOS

Estudiar la evolución de los requerimientos de calidad para la solicitud de autorización de los medicamentos y su relación con la calidad de los mismos en el período 1850-1950.

Como objetivo secundario evidenciar la influencia sobre los requerimientos de calidad de circunstancias excepcionales de la propia sociedad o de los medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de la legislación publicada en España referente al registro farmacéutico desde 1850 hasta 1950, extrayendo y comparando las referencias de calidad. Consulta de revistas y documentos no publicados relacionados con la industria farmacéutica. Discusión de los avances en calidad relacionándolos con el contexto político-social del país.

RESULTADOS

La primera aproximación a una normativa de Registro data del año 1855, anteriormente no se podía hablar de medicamentos sino de remedios secretos sin ningún tipo de control administrativo. Hubo algunas normas para invenciones de medicamentos como la Real Cédula del Consejo Real de 20 de mayo de 1788¹, pero no pueden tomarse como punto de partida de la obligación de registrar los medicamentos puesto que no comportaban una evaluación de los mismos.

La Ley de 28 de noviembre de 1855², establecía: *“el medicamento no puede ser secreto, tiene que ser declarado y avalado por la Autoridad Sanitaria y además debe examinarse y determinar su utilidad”*. Este punto puede interpretarse como el inicio del Registro Farmacéutico ya que es la

Autoridad quien tiene la decisión sobre si un producto tiene utilidad terapéutica y puede convertirse en medicamento. La clase farmacéutica opinaba que esta Ley aunque tenía lagunas podía acabar con el intrusismo³. En realidad no fue tan sencillo a juzgar por los comentarios en revistas especializadas denunciando violaciones, por distribución de remedios secretos^{4,5}.

Durante más de 50 años no se produjeron nuevos avances, debido principalmente a los graves problemas que tenía planteados la Sanidad en España como salubridad, control de epidemias etc. Únicamente alguna normativa intentó regular otros aspectos de los medicamentos, como la diferencia entre medicamento y droga⁶, el organismo encargado de los análisis^{7,8} o quien podía elaborar y vender los medicamentos o drogas^{6,9}.

El Real Decreto de 28 de Junio de 1894⁷, autorizó al Gobierno para formar una Ley de Sanidad pero, únicamente la base 6ª mencionaba la creación del Instituto Químico Bacteriológico como organismo oficial de análisis y las bases 8ª y 9ª trataban de la profesión farmacéutica y la expedición de medicamentos.

El siguiente anuncio de reorganización de la Sanidad se publicó en el Real Decreto de 12 de Enero de 1904⁹ que aprobaba la Instrucción General de Sanidad Pública. En el artículo 66 se encargaba a la Real Academia de Medicina la redacción de listas de sustancias medicamentosas especificando si debían venderse en farmacias o si podían venderse fuera de ellas. Los buenos propósitos de organización se demorarían aún 15 años.

El Real Decreto de 6 de Marzo de 1919¹⁰, debe considerarse el inicio del Registro Farmacéutico regulado en España.

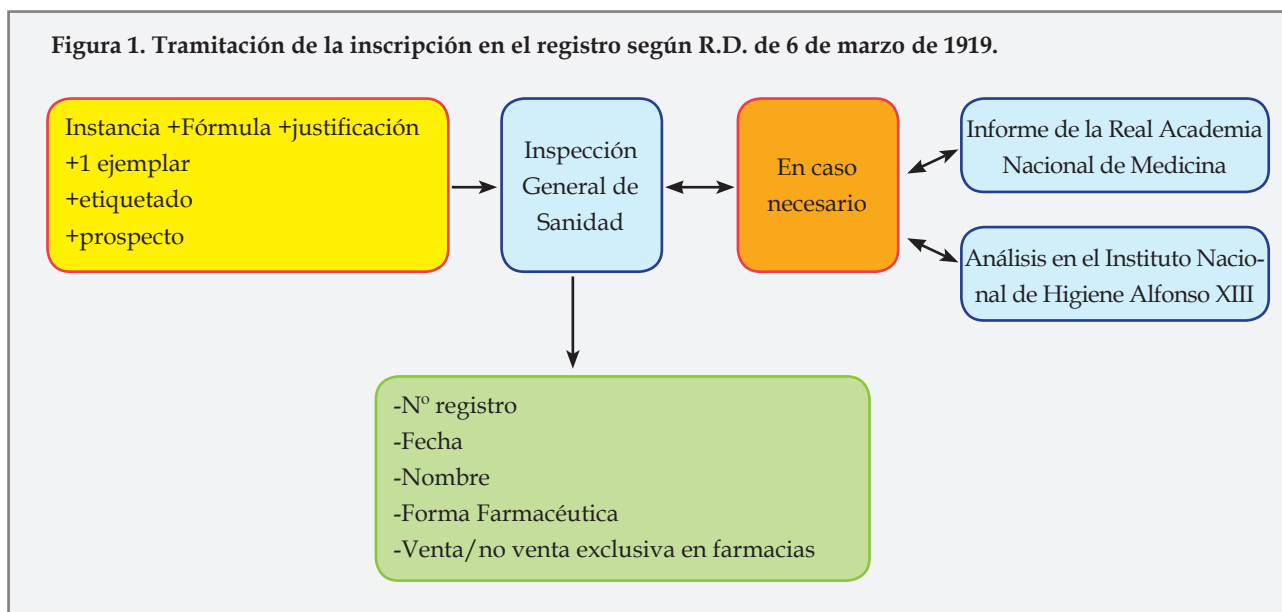
En el aspecto administrativo, puso orden en el Registro Farmacéutico, asignando un número de registro y disponiendo la entrega de un justificante de la inscripción. Inició un sistema de catalogación de las especialidades farmacéuticas unificado a nivel estatal que con algunas adaptaciones se ha mantenido hasta la actualidad. Según fuentes consultadas¹¹ el Registro se abrió el 11 de Junio de 1919 para las especialidades españolas y el 17 de septiembre de 1919 para las extranjeras.

Se establecían los requisitos para el registro y entre ellos los de calidad.

Por primera vez aparece un criterio para definir las sustancias como muy activas considerando como tales las que su dosis inicial no supera los 5 cg y las de acción drástica, antitérmica, emética o emenagoga.

En la figura 1 se presenta el proceso de inscripción según

Figura 1. Tramitación de la inscripción en el registro según R.D. de 6 de marzo de 1919.



El organismo competente era la Inspección General de Sanidad, adscrita al Ministerio de la Gobernación quien, en caso de duda podía solicitar informe de la Real Academia Nacional de Medicina, o el análisis en el Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII.

A la instancia de solicitud de registro, se debía adjuntar: *Fórmula cualitativa completa y la cuantitativa de los elementos a los que deba su acción terapéutica el preparado, con algunas consideraciones fundamentando las razones técnicas tenidas en cuenta para disponerle en forma especializada y un ejemplar del mismo y separadamente modelos o pruebas de envolturas, etiquetas y prospectos que se hayan de utilizar.* La frase "*consideraciones fundamentando las razones técnicas tenidas en cuenta para disponerle en forma especializada*" puede interpretarse como el precursor del desarrollo galénico y la justificación de la forma farmacéutica.

No se exigía declarar cuantitativamente los excipientes, probablemente con los medios disponibles no se hubiera podido detectar ninguna interferencia del principio activo y los excipientes.

Se establecía la regulación del etiquetado y prospectos, especialmente respecto a la información (fórmula, preparador, etc.).

Las especialidades farmacéuticas extranjeras debían someterse a las mismas disposiciones excepto el idioma en envolturas, etiquetas y prospectos que podían conservar el original.

Este Real Decreto representó un gran cambio en muchos aspectos y especialmente en que todas las especialidades debían adaptarse al mismo, presentando durante 2 años las adecuaciones de forma escalonada.

Cinco años después, el Real Decreto, el de 9 de febrero de 1924¹², recogía y ampliaba el Real Decreto de 1919. Modificaba ligeramente la definición de especialidad añadiendo que "*en las etiquetas, envoltorios o impresos se trate de sus virtudes curativas*", aparece pues lo que podríamos llamar indicación.

Asimismo delimitaba lo que era una especialidad farmacéutica, diferenciando con claridad, aparte de los remedios secretos, los productos usados en terapéutica de los que realmente poseen una acción terapéutica. Diferenciación muy avanzada para la época y que permaneció con pocos cambios durante mucho tiempo.

En otro aspecto se reconocía por primera vez que el medicamento tiene una conservación limitada y puede sufrir alteraciones. Inicialmente se exigía indicar la fecha de preparación y el tiempo de duración en los productos de administración por vía hipodérmica.

La posibilidad de devolución de las unidades alteradas del cliente al farmacéutico y de éste al almacén o laboratorio fue interpretada por los farmacéuticos de la época como una fuente de graves conflictos, según muestra un escrito firmado por la Junta Directiva de UFN (Unión Farmacéutica Nacional) de 20 de Febrero de 1924¹³.

Aunque el Real Decreto de 1919 recoge y actualiza la legislación para las especialidades farmacéuticas y el de 1924 es una ampliación y revisión de algunos puntos siendo el resto una transcripción del R.D. anterior, el hecho de ser este último un reglamento consolidado hace que se encuentren más referencias bibliográficas al de 1924 que al de 1919, incluso alguno de los recopilatorios consultados no lo cita¹⁴.

Desde 1924 hasta 1950 hubo muy pocas regulaciones respecto a la calidad del medicamento, a excepción de algunos decretos relacionados con el análisis oficial. A través de ellos, se introdujo algún cambio en la regulación de los medicamentos, así la Real Orden de 9 de Julio de 1927¹⁵, citaba entre las misiones del Instituto de Comprobación la verificación de la fórmula declarada, aunque reconocía la imposibilidad de aplicarla a todas las especialidades en el mercado. Para los productos nuevos, supeditaba la autorización al análisis. Dado que únicamente era obligatorio declarar los principios activos el análisis debía consistir en la comprobación de los mismos.

El Real Decreto de 20 de Enero de 1931¹⁶ establecía por primera vez tomar en consideración las sugerencias del Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones para unificar la producción nacional a los acuerdos internacionales.

El Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de Junio de 1931¹⁷ establecía que cada sección proporcionaría la lista de productos que deberían someterse a control oficial, siendo un factor decisivo para la inclusión es esta lista la existencia de un método adecuado de análisis es decir si no se disponía de método no se analizaba. En resumen se avanzaba en la normativa sobre los controles pero el estado de la ciencia no acompañaba.

A partir de esta fecha se abrió un paréntesis correspondiente al período de la guerra civil y la posguerra. La Orden del Gobierno General de 9 de Julio de 1937¹⁸ obligaba a revalidar las especialidades farmacéuticas dentro de la “zona liberada” pero sin ninguna exigencia de calidad. Esta orden especificaba que seguía vigente el Decreto de 9 de febrero de 1924.

El Decreto de 5 de Junio de 1940¹⁹, no dictaba ninguna norma referente al Registro Farmacéutico. Prohibía la importación e inscripción en el Registro de especialidades farmacéuticas extranjeras salvo casos de gran importancia terapéutica con imposibilidad de fabricarlas en España. Se pretendía una protección a la industria nacional a la vez que evitar el desabastecimiento. La realidad fue que se inició en España la fabricación de materias primas sin tener la debida experiencia y condiciones, con el resultado de un descenso en la calidad.

La creación del Centro Técnico de Farmacobiología en Junio de 1942²⁰ y el Reglamento del mismo en Abril de 1943²¹ pretendían asegurar que las especialidades fabricadas en España pudieran competir en calidad con las extranjeras. Por primera vez después de la guerra civil aparecían medidas de carácter técnico-científico sobre la calidad del medicamento. Los resultados no fueron tan evidentes e

inmediatos.

El sector farmacéutico manifestó su preocupación sobre la calidad de las especialidades farmacéuticas nacionales así, en la revista Farmacia Nueva²² se exigía a la Autoridad Nacional una extrema rigidez en las comprobaciones de las especialidades nuevas y de las que ya estaban en el mercado. En esta misma revista Ramón Labiaga²³ evidenciaba la pugna entre las especialidades farmacéuticas nacionales y extranjeras, abogando por la protección del Estado sobre la producción nacional, pero insistiendo en la calidad “... la medicación nacional que sustituya a una extranjera, ha de ser, pues, perfecta”.

En 1945 algunos medios de comunicación denunciaban que el precio excesivo “precio de guerra” de fabricaciones españolas de sustancias medicamentosas, dificultaba la competencia con las importaciones. Debía mantenerse cerrada la importación para favorecer la producción nacional pero no era justo pagar un precio mucho más elevado²⁴.

En 1944 se aplicó por primera vez en España la penicilina. Su producción y la de los antibióticos en general contribuyeron, al desarrollo de la industria farmacéutica pero en el momento de su introducción se debatió si un producto obtenido de cultivos de penicillum podía considerarse especialidad farmacéutica²⁵. Las referencias a la calidad de la penicilina aparecen en el Decreto de 1 de Septiembre de 1948²⁶ que declaraba de “interés nacional” la fabricación de penicilina, citando textualmente “...la necesidad de garantizar que los productos obtenidos respondan por su calidad y pureza a las normas más exigentes...”,

Al final del período estudiado se publicó la Ley de Bases de la Sanidad²⁷. En la base XIV “servicios farmacéuticos” se encuentran unos puntos y definiciones que introducían la idea de que los medicamentos y su normativa de registro necesitaban de un control que garantizara su calidad. No obstante pasaron bastantes años, hasta una regulación completa del registro farmacéutico.

DISCUSIÓN

El análisis de este período debe realizarse tomando en consideración el punto de partida. Hasta el año 1855 sólo se podía hablar de remedios secretos sin ningún tipo de control administrativo.

El primer avance se produjo con la Ley de 28 de Noviembre de 1855 al establecer que los remedios se debían declarar a la Autoridad Sanitaria. A partir de este punto se avanzó paulatinamente hasta el establecimiento y regulación en 1919 del Registro Farmacéutico y la asignación de un nº de

registro para cada especialidad.

De hecho, el Real Decreto de 1919 fue la única regulación total e importante del registro farmacéutico durante el largo período analizado. El Real Decreto de 1924 lo actualizaba y completaba pero no representaba un cambio trascendental en la calidad.

A partir de este punto, aunque en el último tercio del período analizado a nivel mundial se produjeron grandes descubrimientos y avances, en España la situación fue de estancamiento por coincidir con una situación política compleja que abarcó los años anteriores a la guerra civil, la propia guerra y el bloqueo internacional posterior. Este contexto impidió en gran manera un avance en la normativa de registro y en consecuencia en los medicamentos que se fabricaban en España y en su calidad.

A pesar de las buenas intenciones que representó la publicación en 1944 de la Ley de Bases de la Sanidad fue necesario esperar bastantes años para encontrar una nueva regulación completa del registro farmacéutico.

CONCLUSIONES

En resumen período largo y variable durante el cual se produjeron cambios importantes en la organización del registro farmacéutico a la vez que comenzaron a desarrollarse los requerimientos de calidad necesarios para registrar un medicamento.

Tal como se planteaba como objetivo principal, se ha puesto en evidencia que durante este periodo se empezaron a sentar las bases para las exigencias de calidad en el Registro farmacéutico y a medida que estas exigencias se iban incrementando se reflejaba en la calidad del medicamento.

Los expedientes de registro son un elemento de referencia fundamental para conocer la calidad de un medicamento en un momento determinado.

Se ha podido constatar que en algunas ocasiones el incremento de la calidad se consiguió, de forma indirecta, a través de regulaciones que pretendían organizar otros aspectos a veces poco relacionados con la calidad.

Por otro lado se ha puesto de manifiesto que en varias ocasiones la situación del país impidió un desarrollo normal de las exigencias del registro, en los primeros años debido a los graves problemas de salubridad y epidemias que requerían atención preferente de la Sanidad y en los últimos años debido a la situación política y económica creada por la guerra y el bloqueo internacional que impidió el contacto necesario con los nuevos avances que se estaban produciendo a nivel mundial dejando el país en una situación de estancamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Cédula de 20 de mayo 1788. Oficina Española de Patentes y Marcas. Disponible en: <http://historico.oepm.es/archivohistoricow3c/index.asp>
2. Ley de 28 de noviembre de 1855 del Servicio General de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 7-Diciembre-1855).
3. El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (2): 5.
4. El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (27): 105.
5. El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (29): 113.
6. Real Decreto de 18 de Abril de 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 24-Abril-1860).
7. Real Decreto de 28 de Junio de 1894 por el que se autoriza al Gobierno para formar una ley de Sanidad. Ministerio de la Gobernación.(Gaceta de Madrid, 29-Junio-1894).
8. Real Decreto de 27 de Octubre de 1899 por el que se crea el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 28-October-1899).
9. Real Decreto de 12 de Enero de 1904 por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad Pública. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 22 y 23-Enero-1904).
10. Real Decreto de 6 de Marzo de 1919 por el que se aprueba el Reglamento para elaboración y venta de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-Marzo-1919).
11. Francés MC. Estudio histórico de la Especialidad Farmacéutica en España. (Tesis Doctoral). Madrid 1975.
12. Real Decreto de 9 de Febrero de 1924 por el que se aprueba el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas. Presidencia del Directorio Militar (Gaceta de Madrid, 13-Febrero-1924).
13. El Restaurador Farmacéutico. 1924; LXXIX (5): 13-107.
14. Galdón C, Calduch M, Suma legislativa farmacéutica. Madrid. ANEFP (Asociación nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias). 1991.
15. Real Orden de 9 de Julio de 1927 por la que se aprueban las bases sobre el funcionamiento y servicios encomendados al Instituto Técnico de Comprobación. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-Julio-de 1927).
16. Real Decreto nº 450 de 20 de Enero de 1931 por el que se constituye el Instituto Técnico de Farmacobiología bajo la dependencia de la Dirección general de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 21-Enero-1931).
- 17-Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de Junio de 1931. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid,-10-Junio-1931).

18. Orden del Gobierno General de 9 de Julio de 1937. (B.O.E, 12-Julio-1937).
19. Decreto de 5 de Junio de 1940 sobre elaboración e importación de especialidades farmacéuticas. Presidencia del Gobierno. (B.O.E. 26-Junio-1940).
20. Decreto de 15 de Junio de 1942 por el que se crea el Centro Técnico de Farmacobiología. Presidencia del Gobierno. (B.O.E. 3-Julio-1942).
21. Orden de 21 de Abril de 1943 por la que se aprueba el Reglamento del Centro Técnico de Farmacobiología- Ministerio de la Gobernación. . (B.O.E.,26-Abril-1943).
22. Producción nacional de especialidades farmacéuticas (Editorial). Farmacia Nueva. 1943; (8): 91-92.
23. Labiaga R. Una fecha importante. Farmacia Nueva. 1943; (8): 347-349.
24. El monitor de la farmacia y de la terapéutica. 1945; LI (1364):119-120.
25. El farmacéutico y la penicilina (Editorial). Farmacia Nueva. 1944; (9) : 4-5.
26. Decreto de 1 de Septiembre de 1948 por el que se declara de "interés nacional" la fabricación de penicilina y se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas. Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E., 6-October-1948)
27. Ley de 25 de Noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad. (B.O.E.,-25-Notiembre-1944).