

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**EL OPIO: SU APROVECHAMIENTO.
LA INDUSTRIA
DE ESTUPEFACIENTES EN ESPAÑA**

DISCURSO DEL
EXCMO. SR. DON JUAN ABELLÓ GALLO

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2002
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN
EXCMO. SR. D. MANUEL REOL TEJADA



MADRID 2002

I. RAZÓN DEL TEMA ESCOGIDO

Debemos suponer que tan pronto como el ser humano comenzó a dar sus primeros pasos sobre la tierra, sentirla la necesidad de curar sus heridas, aliviar sus enfermedades y mitigar sus dolores. De ahí el viejo aforismo latino «*salus publica suprema lex est*».

Y, por si solo, al principio, y más tarde organizado en incipientes sociedades, mediante la intervención de aquellos que como hechiceros, brujos, sacerdotes y chamanes, se ocupaban de estos menesteres, intentase complementar las invocaciones, ritos o sacrificios de casi siempre escaso resultado, con algo mas eficaz.

Debió entonces volver sus ojos a la naturaleza en que se desarrollaba su vida y encontró en sus cuatro reinos lo que estaba buscando.

Las sales, tierras y rocas sobre las que se asentaba; los hongos, plantas y árboles que formaban parte de su territorio y las vísceras, entrañas y astas de los animales que cazaba. iban a proporcionarle las sustancias necesarias para hacer frente a sus problemas de salud.

Los cocimientos, polvos, emplastes, bebedizos y remedios aportados por la naturaleza, pasaron pronto a constituir la ancestral farmacopea que el ser humano estaba necesitando.

Cabría hoy preguntarse sobre cuantas de aquellas arcaicas preparaciones, no siguen constituyendo el origen y la base de muchos de los actuales medicamentos, que forman parte del moderno arsenal terapéutico, y que aún hoy continuan desentrañando, con el esfuerzo de la ciencia, alguno de los misterios que ocultaban, proporcionando nuevas y espectaculares aplicaciones.

Pues bien, sobre una de aquellas sustancias que desde que se tienen noticias históricas, formaron parte del conjunto de los remedios médicos, se va a basar mi discurso de ingreso en esta Real Academia de Farmacia, discurso que corresponde pronunciar en este caso, no a un investigador o científico, sino a un industrial farmacéutico, de cuyas actividades profesionales siempre ha sido la farmacia su vocación principal.

Hablaré de un principio activo, el opio, del que se tienen conocimientos documentados desde hace al menos cinco milenios, y que como entonces presta aún hoy a la humanidad apreciables servicios en el tratamiento de la enfermedad y sobre todo en la lucha contra uno de sus síntomas más temidos: el dolor.

Este principio activo con el que conviví desde antes de empezar mis estudios universitarios, forma parte de la actividad farmacéutica de mi familia, desde el mismo momento de la fundación, por mi padre, el Académico de esta Real Academia, Juan Abelló, de la fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A.

Por tradición pues, pero también por el propio convencimiento de su importancia en el Vademécum farmacéutico de cualquier país, el opio y sus derivados, han constituido para mí el objetivo fundamental en el ejercicio de mi profesión. Permítanme, ahora, que este discurso de ingreso sea la expresión de mi reconocimiento a este poderoso fármaco o padre de fármacos

Permítanme también recordar que durante el primer año y medio del ejercicio de mi profesión farmacéutica, trabajé como Técnico-Ayudante, en el Departamento de Alcaloides de la Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A., en el tratamiento del opio y en la extracción de sus alcaloides.

II. ORÍGENES DEL OPIO: BREVE REFERENCIA HISTÓRICA

Procedente de una planta denominada *Papaver somniferum* L., su jugo, empleando la acepción galénica más clásica, o las propias cabezas de esta planta han sido utilizados como remedio contra las más diversas afecciones desde los mismos albores de la humanidad

Se discute aún, el origen de esta planta y su localización, y aunque la mayoría de los autores los sitúan en Grecia, Egipto, Asiría o Mesopotamia, existe constancia de la presencia de restos de semillas de adormidera, en emplazamientos neolíticos de diversas zonas europeas, especialmente en los Balcanes, Suiza y en el Sudeste de España, concretamente en las Cuevas de los Murciélagos de Albuñol (Granada) (Góngora. 1868).

Sin embargo, las referencias históricas más abundantes, constatan su utilización farmacéutica desde el V milenio antes de Cristo (A.C.) y la sitúan en Asia Menor, en donde se descubren tablillas de barro escritas en cuneiforme en las que se representa a la adormidera, a la que se denomina «Gil», sinónimo de felicidad, asociando su uso a ceremonias religiosas, ritos iniciáticos o prácticas curativas, que prueban su utilización por los sumerios y que demuestra la existencia de cultivos de adormidera en los valles de los ríos Éufrates y Tigris (Sonnedecker, 1968).

No obstante, la primera constancia escrita del valor médico de esta planta se encuentra en el papiro de Ebers, así llamado por la traducción que en el año 1873, realiza el egiptólogo alemán Georg Moritz Ebers. Este papiro, referencia obligada para los estudiosos de la historia del opio, está datado en el año 1550 A.C., coincidiendo con el reinado de Amenofis I de la XVIII dinastía egipcia y describe la inclusión del opio en la composición de 700 remedios utilizados en la época.

Como consecuencia del cultivo de la adormidera en aquellas remotas épocas, en la ciudad egipcia de Tebas, el opio procedente de Egipto fue conocido históricamente como opio tebaico.

En la Grecia clásica, las alusiones a la adormidera en la mitología son profusas. Su reproducción en esculturas de divinidades y elementos ornamentales arquitectónicos, son frecuentes. Sus efectos son descritos en algunas de las obras maestras de la literatura épica griega como por ejemplo en la Odisea y la Iliada de Homero. Y la medicina griega es contumaz en la utilización de este fármaco. Hipócrates (460-377 A.C.) fue uno de los primeros en destacar las propiedades médicas de la adormidera.

Los médicos de la escuela de Alejandría, Teofrasto, Herófilo y Cos (siglos IV y III A.C.), utilizaron el opio como remedio, pero es Heráclides de Tarento (340 A.C.) quien extiende su uso y hace del opio elemento indispensable en todas las preparaciones polifármicas que él desarrolló y que posteriormente Galeno perfecciona, amplía y selecciona: son los famosos electuarios, antidotos o hieras. para algunos autores base de las famosas tríacas, tan ligadas durante varios siglos a los misterios de la historia de la farmacia.

Esta utilización, cada vez más extendida, determina también el incremento de los campos de cultivo de adormidera, que se localizan por toda la geografía de la Grecia clásica.

Naturalmente, los romanos absorbieron, junto con la cultura griega, sus conocimientos médicos, entre ellos el opio, que clasifican en «opos o la-crime papaveris»-jugo de las cápsulas-. y «meconios»-extracto de toda la planta.

Sus escultores y arquitectos, continúan utilizando la planta de la adormidera en sus obras ornamentales, y al igual que sucedía en Grecia, sus escritores-Virgilio, Escibio, Celso y Plinio, entre otros, citan sus propiedades narcóticas y alucinógenas.

Fue, sin embargo, otro griego, Dioscórides, médico al servicio de Roma, quien realiza el primer estudio científico del opio, y en su obra «De Materia Médica», describe sus propiedades.

Roma, pues, a través de la influencia de Dioscórides y Galeno, se entrega también a los efectos beneficiosos del opio, y sus formulaciones y

aplicaciones, fundamentalmente analgésicas y antidiarreicas perduran en gran parte de los siglos siguientes.

Sin duda, otras culturas como las indias o árabes, utilizaron también la adormidera en sus aplicaciones, no sólo médicas sino también rituales, y las guerras, invasiones y comercio extienden su conocimiento y utilización durante un largo período de la historia.

La expansión árabe por el Mediterráneo devuelve el conocimiento de esta planta a los países de su ribera. y Avicenas (980-1037), el médico más representativo de la época, describe en su famoso «Canon de la Medicina», su utilización y propiedades en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales y como analgésico efectivo.

España, que ya había participado de sus beneficios durante la dominación Romana, se incorpora a través de los médicos del Califato de Córdoba a su utilización médica, y así Avenzoar, médico sevillano, que vivió entre 1073 y 1162, y su discípulo Averroes, nacido en Córdoba en 1126 y fallecido en 1198, son ejemplos importantes de este resurgir, que se complementa con la constancia histórica de la existencia de cultivos de adormidera en Al-Andalus, aunque casi siempre limitados a los herbolarios situados en los jardines de los palacios Califales, o propiedad de los médicos y alquimistas mas celebrados.

Maimónides, médico cordobés (1135-1204), en sus «Obras Médicas I», la cita como receta para remediar el dolor, basándose en la fórmula de Avicenas.

La Alta Edad Media, supone un período de oscurantismo en toda Europa, que se hace patente también en el retroceso de la ciencia médica. Sin embargo, a partir de la expansión Veneciana, por los países del área del Islam y el retorno de los cruzados de sus expediciones al Oriente próximo, el opio vuelve a adquirir una relevante posición en el tratamiento de las enfermedades, convirtiéndose Venecia en el mercado europeo monopolizador de este producto.

Su importancia en la galénica de la Baja Edad Media, y en los primeros años del Renacimiento y la Edad Moderna, determina, que los navegantes y descubridores que parten hacia las Indias, contemplan como uno de sus objetivos, no sólo la búsqueda y comercialización de las especies, sino también de opio, y en este sentido, son los navegantes portugueses quienes

impulsan en sus escalas en la India el incremento del cultivo de la adormidera, introducido en este país en el siglo VIII, a raíz de la invasión árabe, según todas las fuentes mas solventes.

Vasco de Gama y Magallanes, entre otros, incluirían en sus conocimientos de embarque, el opio con el mismo trato que las especies que portaban. Inmediatamente, holandeses, ingleses y franceses, tratan de compartir con Portugal este comercio y sus Establecimientos en aquellas costas, o la presencia creciente de sus buques en las rutas comerciales procedentes de las Indias se incrementa de forma considerable.

Este resurgir del empleo del opio como fármaco, a partir del siglo XVI, se debe al papel decisivo desempeñado por Paracelso, quien lo utiliza como ingrediente principal en sus fórmulas que sustituyen por su sencillez a las complicadas preparaciones medievales.

Paracelso extiende, considerablemente, el espectro de sus aplicaciones, aunque muchas de ellas sin ninguna consistencia terapéutica.

Este médico magnífico, que inicia la separación de la medicina y la farmacia, dotando de independencia a esta última actividad, influye fundamentalmente en la expansión de la utilización del opio y son sus discípulos quienes de manera decisiva contribuyen a este hecho; así se populariza la utilización del «láudano de Paracelso», preparado que contiene siempre opio en su formulación.

Con este nombre de láudano, Thomas Syderham, médico inglés, prepara una formulación que contiene opio y vino español, que con una u otra dosificación se utiliza y aplica por los médicos europeos, hasta bien entrando el siglo XIX.

Toma entonces el opio carta de naturaleza en la farmacopea europea y en diversas presentaciones: jarabes, píldoras, polvos, etc., constituye durante varios siglos, otra vez más, aunque ahora con una base científica y galénica adecuada, el medicamento de referencia en el tratamiento del dolor, de manera muy especial en las intervenciones quirúrgicas.

El aislamiento de los alcaloides del opio, a partir de la primera mitad del siglo XIX, con la aparición de la morfina y la codeína principalmente, va a suponer una nueva utilización de esta sustancia, que verá limitada su aplicación, como tal opio, en la actualidad, a tratamientos más concretos y casi testimoniales.

De los diferentes alcaloides del opio: de su química y aplicaciones, me ocuparé en otro capítulo de este discurso.

No sería lógico terminar esta referencia. esta síntesis histórica de la utilización del opio a través de los tiempos. sin hacer mención, con la brevedad requerida, al lado negativo de esta sustancia. es decir, a su empleo como alucinógeno o droga en el sentido menos farmacéutico de esta expresión.

Presente el opio desde su aparición en ritos iniciáticos y ceremonias religiosas, su empleo, en la búsqueda de la felicidad o en la manipulación de la voluntad humana, está profusamente descrito en multitud de tablillas, papiros o elementos ornamentales. muchas veces compartiendo esta utilización con la alabanza de su eficacia como remedio para las enfermedades.

Todas las civilizaciones que lo conocieron y usaron, no pudieron sustraerse también al influjo hipnótico que ocasionaba y pueblos enteros lo utilizaron con este propósito. Chinos, turcos y árabes fueron víctimas de los efectos narcóticos de este producto, que se empleó también como instrumento en la imposición de ideas o en la más prosaica tarea de dominación comercial.

La más alta expresión de esta utilización, como instrumento de dominio, se produce a mediados del siglo XIX con el conflicto armado, surgido entre China e Inglaterra (1839-1842) conocido como la primera Guerra del Opio, última consecuencia de las presiones efectuadas por los comerciantes europeos monopolizadores de las importaciones de opio, procedentes de la India Británica, ante las autoridades chinas, que pretendían regular las entradas de este producto a su país, en su afán de controlar el uso abusivo que de esta sustancia realizan sus ciudadanos. El tratado de Nankin de 1842, pone fin a esta guerra y supone para la Gran Bretaña la apertura de una serie de puertos chinos para su comercio así como la cesión de Hong-Kong.

Años más tarde, en 1856, se desencadena una nueva Guerra del Opio, entre los mismos contendientes mas alguna otra potencia europea, consecuencia de la interpretación abusiva de las cláusulas de limitación al comercio del opio. contenidas en el tratado de Nankin. Concluye este nuevo conflicto en 1858 con un nuevo tratado de Tien-Tsin que aumenta la libertad de comercio para los extranjeros, sin especificar, explícitamente restricciones al comercio del opio. A partir de este momento, la cantidad de opio

importada en China aumenta sin cesar. El mercado es inundado, su consumo se incrementa y con él el nivel de la toxicomanía (Hodgsod, 1999).

Desde mediados del siglo XIX y gran parte de los primeros años del siglo XX, el hábito de fumar opio, se extiende, de manera alarmante, no sólo en los países orientales, en donde constituía una costumbre arraigada, sino también en los países occidentales, con especial significación en aquellas potencias coloniales que dominaban territorios orientales o que habían recibido en sus países grandes masas de inmigrantes procedentes de aquellas zonas. Así, Gran Bretaña, Francia, Alemania o Estados Unidos, adoptan, fundamentalmente, entre sus clases intelectuales, este hábito, que más tarde se extiende a la población marginal y que se complementa con la utilización de la morfina y de la heroína, dando lugar a la aparición, cada vez en mayor número de morfinómanos y heroínómanos.

El incremento del consumo de estas sustancias en Europa y EE.UU., obliga finalmente a las autoridades de los países afectados, a tomar una serie de medidas que se plasman en disposiciones legales que regulan el comercio y la utilización de este producto: disposiciones, a través de las cuales, cada país establece su propia ordenación y que son fruto, la mayoría de las veces, del resultado de Conferencias Internacionales, la primera de las cuales se celebra en Shanghai en 1909.

Comienza de este modo, una prolija regulación del comercio, la fabricación y la utilización del opio y sus derivados, que continúa desarrollándose en los momentos actuales y que será objeto de tratamiento en otro capítulo de este discurso.

III. LA INDUSTRIA ESPAÑOLA DE ESTUPEFACIENTES

III.1. ORÍGENES Y DESARROLLO

Hasta el año 1934, la Industria Farmacéutica española no producía ninguno de los alcaloides derivados del opio: Morfina. Codeína. Noscapina. Tebaína, etc., que formaban parte ya de la composición de especialidades farmacéuticas que se utilizaban en nuestro país.

Fue un laboratorio español, Laboratorios Abelló, «fábrica de productos químicos y farmacéuticos» quien puso en funcionamiento, en aquellos años, una fábrica capaz de tratar opio y producir así aquellos alcaloides que demandaba la Sanidad Nacional.

El 30 de diciembre de 1933, Juan Abelló Pascual en nombre de esta empresa, solicita formalmente de las autoridades españolas, Jefe de la Restricción de Estupefacientes, Ministerio de Trabajo, Previsión y Sanidad, una autorización cuyo contenido expresaba, entre otras las siguientes consideraciones:

«Que no existiendo en España Industria Farmacéutica que se dedique a la fabricación de Alcaloides del opio (morfina, sus sales, alcaloides secundarios) y deseando la que suscribe iniciar en este país esta fabricación, a V.E., acude con el mayor respeto para que se digne autorizarla si lo cree pertinente, ya que ha de reportar positivos beneficios a la Industria Química Nacional, consiguiendo un producto a más bajo precio: facilitando, al mismo tiempo, el desarrollo de la Industria Nacional que tan necesitada de ello está y evitando también que para productos tan necesarios en terapéutica como éstos, pues entran en el círculo de los indispensables,

sigamos siendo contribuyentes del extranjero; supeditación ésta, que, en algunos casos pudieran crear a la Nación una situación difícil, que no ha de escapar a la clarividencia de V.E. Si las consideraciones expuestas merecen su aquiescencia, el que suscribe ruega respetuosamente a V.E., se sirva dar las órdenes oportunas a la Sección de Tóxicos de la Dirección General de Sanidad, para que gestione de la Sociedad de Naciones (según Ley publicada en la Gaceta de Madrid de 1º de abril del corriente año, artículo 20 página 9), para que solicite de Ginebra, la autorización oportuna para importar en el próximo año 1934. 400 kg de opio en bruto, entendiéndose que la fabricación dará comienzo a la recepción de los primeros 100 kg» (Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A., 1933).

Con fecha de 8 de febrero de 1934, las autoridades competentes constatan esta instancia con el siguiente OFICIO:

«Vista su instancia del 30 de diciembre último, por la que solicita autorización para la importación de 400 kg de opio en bruto, con destino a la implantación de una industria de fabricación de alcaloides y derivados de aquel producto.

Teniendo en cuenta que cuanto respecta a tales fabricaciones se encuentra sometido al control internacional en el que, y por hallarse limitada la fabricación mundial, sería necesario evaluar, de modo absoluto, cuanto con la industria proyectada se requiere.

Teniendo igualmente en cuenta que la introducción en el territorio nacional por fabricación directa de una mayor cantidad de dichos alcaloides y derivados sobre la cantidad evaluada para España en el presente año, habría de llevar consigo una subsiguiente reducción en dichas evaluaciones acordadas para la importación y por último, considerando que a tenor de lo antes consignado, son necesarios los conocimientos de datos absolutamente exactos y concretos con respecto a la materia de que se trata: Esta Dirección General, de acuerdo con lo informado al respecto, ha resuelto manifestar a Vd., que como requisito previo a ulteriores resoluciones sobre el caso, debe justificar en forma, tanto los medios con los que cuenta para establecer la fabricación de alcaloides que se propone, como una relación exacta y completa del número y clase de dichos alcaloides, sus sales y derivados de toda especie que piensa fabricar, así como su cantidad exactamente evaluada» (Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A., 1934).

Me ha parecido oportuno transcribir estos documentos por las siguientes razones:

PRIMERA: Porque constituyen, por así decirlo, el «acta fundacional» de la industria española de estupefacientes.

SEGUNDA: Porque en su redacción se contienen todos los elementos y características que conforman la especial naturaleza de esta industria:

- A) Su carácter de Industria Estratégica.
- B) Su dependencia de instituciones y normas supranacionales; Sociedad de Naciones y Tratados Internacionales.
- C) La naturaleza cuasi-concesional de las autorizaciones administrativas.
- D) El intervencionismo del Estado en todo su ejercicio.
- E) La obligación de comunicación de los Estados concesionarios, a los Organismos Internacionales de su autorización, previsiones anuales de fabricación y consumo.

Todas estas características han acompañado a esta industria desde su nacimiento y continúan, en la actualidad, con la misma fuerza y grado de exigencia que en sus orígenes.

Para ser más exactos, solamente ha cambiado la denominación y composición de los Organismos Nacionales e Internacionales de tutela, y se han adecuado las normas y disposiciones legislativas y administrativas a la realidad socio-política de nuestro tiempo.

Finalmente, y volviendo a los orígenes de la industria española de estupefacientes, con fecha 22 de marzo de 1934 se consiguen las autorizaciones necesarias, tanto nacionales como internacionales, para producir en España los alcaloides del opio, y consecuentemente para importar esta materia prima.

Ahora bien, un documento posterior fechado en enero de 1935, advierte ya de las dificultades de abastecimiento que van a ser una constante negativa en el desarrollo de esta Industria. El documento dice así:

«Con fecha 30 de diciembre del año 1933 solicita Abelló, Fabrica de Productos Químicos y Farmacéuticos, de la Dirección General de Sanidad, Restricción de Tóxicos, el opio necesario para emprender la fabricación de los alcaloides de éste y la fabricación del «Tebaicín», especialidad farmacéutica que contiene la totalidad de los alcaloides del opio con un 50% de Morfina en competencia con otros preparados análogos extranjeros de todos conocidos.

Desde el 30 de diciembre del año 1933, por dificultades de trámite no consigo reunir hasta el 17 de septiembre del año 1934, los 75 kg que como máximo la Restricción de tóxicos me concedía para comenzar la fabricación de alcaloides y de «Tebaicín» y que en la actualidad se halla, absolutamente, transformado y los 4 kg de Morfina que he obtenido no me atrevo a vender por serme necesaria, puesto que yo soy consumidor de él para la fabricación del «Tebaicín», que también tengo obtenido y dispuesto para atender las necesidades del mercado.

Tengo la fábrica montada para cubrir, absolutamente, las necesidades del mercado español de todos los alcaloides del opio y cocaína, pero la cantidad que se me ofrece, para este año, es de 100 kg para este semestre y quien sabe si para el próximo se me podrá dar algo más.

España consume y tiene evaluada en la actualidad:

Morfina 187 kg

Codeína 350 kg (Morfina necesaria para obtener 96% de rendimiento) 64 kg

Total en Morfina que se consume en España como mínimo 551 kg

Con un opio rico en un 10% de morfina para obtener 551 kg son necesarios 5.510 kg de opio.

Se me ofrece para este año, de aquellos 5.510 kg de opio, que significa el consumo español, 100 kg. No es necesario conocer técnicamente el problema para darse cuenta, inmediatamente, de que no es posible, económicamente, poner en marcha una fábrica para transformar 100 kg de opio, puesto que es preferible tener la fabrica cerrada y los técnicos parados.

La Restricción de tóxicos alega como motivo, de no concedernos más opio, el haber evaluado Ginebra 400 kg de opio para el consumo anual.

El artículo 3º del «Convenio de Ginebra», Gaceta del 1º de abril de 1933, deja bien claro que se pueden pedir evaluaciones suplementarias, siempre que se expongan razones que lo justifiquen.

La Sociedad de las Naciones, no sólo no se opone a que cada país pueda tener su fabricación de alcaloides, sino que sostiene que debe tenerla siempre que las evaluaciones de fabricación se hagan depender del consumo del país. A nuestro delegado en Ginebra, no le ha de ser difícil averiguar que en Bélgica, la casa Couttelier Frères, acaba de poner en marcha en aquel país, la fabricación de alcaloides del opio y cocaína, sin dificultades por parte de la Sociedad de las Naciones, pero lo que más sorprende es que el opio empleado para transformar en alcaloides, alcanza la cifra de 6.000 kg y esta nación no tiene mas de 8 millones de habitantes.

En Alemania no se ha prohibido tampoco, recientemente, la apertura de una fabrica de alcaloides cuyo nombre no conozco y que se mantiene un poco en secreto por la industria de aquel país, a pesar de las cuatro que ya existen.

En el año 1933, cuando a mí se me negaba opio para fabricar alcaloides, Hoffmann Laroche en Polonia, abría una fabrica de alcaloides del opio, con una evaluación que es fácil conocer porque la estadística obrará en poder del representante de la Sociedad de Naciones.

Después de todas estas consideraciones, no hay razón ninguna para alegar que la Sociedad de las Naciones, niegue el opio necesario para implantar la fabricación en España y si bien es verdad que la evaluación de 400 kg que Ginebra tiene fijado a España, no permite implantar una fabricación, es porque esta evaluación no es para la fabricación a la que no se puede negar Ginebra, sino para preparaciones galénicas, como son, opio en polvo, extractos secos, blandos, fluidos, láudano, etc.etc. y para estos fines, naturalmente, es más que suficiente la evaluación de 400 kg.

Pido respetuosamente, que de los 5.510 kg que significan el opio necesario para atender el consumo de alcaloides en España, se me conceda la mitad de aquella cantidad en un semestre, a condición de que elaborados éstos, pueda pedir el resto para el semestre siguiente, al objeto de que nuestro consumo de alcaloides sea de fabricación puramente nacional, como lo es en el resto de las naciones del mundo; y también autorización

para importar 200 kg de coca en bruto en un año, para obtener la cocaína que representa el consumo que en España se hace de esta droga.

Nuestra aparición en el mercado con el «Tebaicín», nos consta que constituye la preocupación de casas extranjeras, que hace muchos años vienen llevándose de España el dinero con una preparación semejante y en una cantidad no calculada.

Estas casas y las que venden sus alcaloides en España, ha de ser el mayor obstáculo para que se nos conceda nuestra emancipación. No porque España haya firmado el Convenio de Ginebra, Gaceta 1/4/933, quiera decir que renunciaba en virtud de este convenio a la fabricación de alcaloides, porque ni aquél convenio lo prohíbe, ni es posible que ninguna nación se resigne, no ya como defensa nacional, como en este caso, sino por espíritu de independencia a ser contribuyente de otras naciones para algo tan necesario como son los alcaloides y que en el propio convenio se citan, continuamente, párrafos en los que se alude a las necesidades del Estado.

Todas estas consideraciones y los ejemplos de Bélgica, Polonia y Alemania, deben ser suficientes a nuestro delegado en Ginebra para defender nuestra independencia en la industria de alcaloides.

Hace muchos meses tenemos fabricados 4,269 kg de cloruro mórfico, mas el resto que queda en aguas madres, que por la pequeña cantidad que contiene, significa una pérdida grande el trabajar con ellas, ya que no puede escaparse, a ningún técnico, que éstas deben reunirse para ser tratadas como restos de varias operaciones para obtener un producto con un grado de pureza irreprochable.

No puede extrañar a nadie, que no nos hayamos atrevido, a poner en el comercio nuestro cloruro mórfico por las dificultades que significa no poseer cantidad de primera materia suficiente para poder asegurar el abastecimiento de las demandas. En el primer concurso del Laboratorio y Parque Central de Farmacia Militar, acudimos a él con una parte de nuestro stock, porque el resto lo necesitamos para preparaciones nuestras, que nos obligan a ser consumidores de nosotros mismos y no es lógico que nos obliguen a venderlo a un precio bajo, para luego pagarlo mas caro. Nuestro cloruro mórfico ha sido enviado al Instituto de Farmacobiología, para sus análisis y comprobación de pureza.

En la actualidad, mi fábrica se halla, absolutamente parada por falta de primera materia; trabajar con partidas menores de 300 kg de opio es muy poco económico.

Someto a la consideración de V.E., que desde el año 1933 tengo esta fabricación, absolutamente paralizada y al mas optimista le hace ver que las soluciones para reducir el paro obrero se limitan a unas letras de molde y no a realidades.

A título de información, para este Ministerio de Trabajo, y con objeto de que tenga una idea de la importancia de nuestra industria, aparte de la comprobación que pueda hacer de la capacidad de nuestra instalación, queremos manifestar que los elementos técnicos con que contamos, se componen de tres Doctores en Ciencias Químicas, dos Doctores en Farmacia y Ciencias Químicas, un Doctor en Farmacia y Ciencias Naturales, un Farmacéutico, un Perito químico, un Farmacólogo médico, un Bacteriólogo médico; y el personal alcanza un total de noventa empleados que se aumentaría si se pudiera poner en marcha nuestra fábrica de alcaloides.

Deseo poner en conocimiento, que nuestros técnicos llevan muy avanzada la investigación para obtener la quinina de las cortezas pobres en la esperanza, de que en breve, el cultivo del quino en España sea una realidad y dejemos de ser contribuyentes del extranjero para la quinina que tanto se emplea en nuestro país. Igual esperanza nos alcanza respecto al opio, una vez consigamos dar fin a nuestro estudio sobre el cultivo de la adormidera.» (Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A., 1935).

El cuadro que figura a continuación, recoge la evolución, durante los primeros años de actividad de esta industria, de las importaciones españolas de opio.

IMPORTACIONES ESPAÑOLAS DE OPIO EN EL PERÍODO 1934-1938			
AÑO	PAÍS DE ORIGEN	OPIO (Kg)	MORFINA
			EQUIVALENTE (Kg)
1934	Turquía	50	5,0
1935	Yugoslavia	600	72,0
	Turquía	178	17,8
1936	Turquía	693	69,3
1938	U.R.S.S.	5.154	514,4

(Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló S.A. Estadísticas Anuales de la Sociedad de Naciones)

De la lectura de este cuadro pueden deducirse las siguientes conclusiones:

- A) Los aprovisionamientos españoles proceden sólo de tres de los países productores de opio. No aparecen otros grandes proveedores tales como la India e Irán.
- B) Los consumos, excepción hecha del año 1934, en el que sirvieron para realizar pruebas de puesta en marcha de la nueva instalación, se sitúan por encima de los 400 kg anuales previstos en la instancia de solicitud de diciembre de 1933.
- C) El gran aumento del año 1938, así como su procedencia, se debe, sin duda a las circunstancias excepcionales de la época: El conflicto armado que se estaba desarrollando en España y que exigía aprovisionamientos de morfina extraordinarios en los hospitales de campaña.

Es precisamente esta situación de guerra, la que determina, en los primeros meses del año 1939, la aparición en España de una segunda industria dedicada a la fabricación de alcaloides de opio. Esta nueva empresa, radicada en Barcelona, pertenece a la Sociedad Unión Químico Farmacéutica, que hasta el cierre de su actividad en el año 1984, va a compartir con la Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A., situada en Madrid, el suministro de productos estupefacientes a la Sanidad Nacional.

Pues bien, casi inmediatamente después de su fundación, la industria española de estupefacientes comienza a fabricar los principales alcaloides del opio: Morfina y sus sales; Codeína y sus sales; Eucodal, Tebaína, Narceína, Folcodina, etc.

Pronto se incorporan a especialidades farmacéuticas, que aún hoy siguen encontrándose en el Vademécum y que por su claridad son ya referencia obligada en el arsenal terapéutico español, todavía con plena vigencia.

Marcas y presentaciones que forman parte de la historia reciente de la farmacia española y que han convivido con varias generaciones de usuarios, lo que no hace más que demostrar la eficacia de aquellos preparados.

Sin embargo, los esfuerzos de la industria española de estupefacientes por cumplir sus compromisos de servir a la Sanidad Nacional, estos principios activos que son cada vez más solicitados, se ve dificultada por los problemas de abastecimiento del opio que necesita.

La II Guerra Mundial añade nuevos problemas a las posibilidades de adquisición de opio. Todos los países productores, excepto Turquía, se encuentran dentro de la zona de conflicto.

Turquía es un país no beligerante, pero sometido, por su posición estratégica, a las presiones de todas las partes en litigio. Este hecho unido al de haber quedado como único suministrador libre, supone una seria traba a la hora de lograr contratos suficientes.

Los fabricantes españoles se ven obligados a trasladarse personalmente a este país, con el evidente riesgo que supone atravesar una Europa en guerra, para negociar adquisiciones que deben además, pagarse en libras esterlinas, divisa ésta de la que no esta precisamente sobrada la España de la post-guerra.

El final de la II Guerra Mundial, no representa, precisamente un alivio a esta situación, al quedar España sometida al bloqueo decretado por la Organización de Naciones.

Los industriales españoles deciden entonces iniciar, dentro de nuestro territorio, experiencias de cultivo de adormidera y Abelló en las tierras de Castilla y León, y Uquifa en Cataluña, realizan un programa, cuyos resultados no son lo halagüeños que se esperaban a pesar de los esfuerzos realizados por expertos agrónomos, que dirigieron los programas de investigación.

Conviene resaltar en este momento, que los cultivos que se proponen realizar en España, responden a un hecho acontecido a principios de los años 30. Efectivamente en el año 1933, el químico húngaro Janos Kabay, había patentado un procedimiento para extraer directamente de las cápsulas y tallos de las plantas de adormidera, los alcaloides que contienen, sin necesidad de proceder a una incisión previa, como venía haciéndose para producir el opio (Kabay, 1932).

Este procedimiento es posteriormente desarrollado y rentabilizado por varias sociedades, fundamentalmente centroeuropeas (húngaras, polacas y alemanas), abriéndose así una nueva fuente de abastecimiento de materia prima alternativa del opio: «La paja de adormidera».

Por ello, países que tradicionalmente venían cultivando adormidera para el aprovechamiento de su semilla en la fabricación de aceites o en la alimentación, por su alto contenido en materias grasas, van a reconsiderar su utilización para la fabricación de esta nueva materia prima, que va a

denominarse Concentrado de Paja de Adormidera (CPA) y que es una sustancia seca, que se presenta en polvo y que contiene entre el 40% y el 70% de morfina y otros alcaloides.

Se va a producir una drástica reducción del número de países autorizados, en cumplimiento de las resoluciones de Naciones Unidas, para cultivar opio, y después de 1970, sólo queda la India como fuente de abastecimiento legal.

Esta circunstancia impulsa, definitivamente, la utilización de Concentrado de Paja de Adormidera como materia prima para la fabricación de estupefacientes.

Desde aquellos años hasta nuestros días, el desarrollo de esta nueva materia, ha sido fundamental en la evolución de la industria de estupefacientes, hasta el punto que en la fecha de hoy ha desplazado al opio como primera fuente de abastecimiento.

Así, mientras en el año 1970, para un consumo mundial equivalente a 183 t de derivados opiáceos, 140 t provenían del opio y sólo 43 t de la paja de adormidera, es decir el 76,55% frente al 23,45%, en el año 2000, para un consumo mundial de alcaloides opiáceos cifrado en 315 t, 70 t provienen del opio y 245 t de la paja de adormidera, es decir el 22% frente al 78%.

La industria española de estupefacientes, había comenzado a desarrollar en los años 60, estudios de procedimientos para la obtención de Concentrado de Paja de Adormidera a partir de cápsulas de adormidera de diverso origen, entre ellas alguna procedentes de los ensayos de cultivos realizados en los años 40 y que presentaban una riqueza de morfina en cápsula del 2,4‰.

Una ficha de ensayo de fabricación realizado en los laboratorios de la Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló. S.A., fechada el 29 de agosto de 1963, establece lo siguiente:

*«Cantidad de planta tratada: 17,5 kg
Riqueza planta en Morfina: 2,4‰
Alcalinizante: 9 litros solución CO_3Na_2 al 15%
Tiempo mezcla PLANTA/ALCALINIZANTE: 1 hora
Solvente empleado: BUBE 4060
Tiempo maceración: 18 horas
Caudal de la bomba: 75 l/hora*

Rendimiento de los 150 l primeros*Cantidad de SO₄H₂ al 5%: 1,5 l**Agua 3 lavados: 4,9 l**Aguas ácidas recogidas: 4,8 l**NaOH al 50% para neutralizar solución ácida a pH6: 27cc**Solución ácida concentrada: 3,5 l aproximadamente**CO₃Na₂ para precipitar alcaloides a 70 °C: 160 g**Cantidad extracto crudo de adormidera: 88.1 g**Porcentaje de Morfina del extracto: 47,5%**Cantidad en Morfina en dicho extracto: 41,8 g**Rendimiento de la extracción, según análisis planta: 99,6%»*

España, cuyas necesidades de materia prima se habían visto incrementadas por el aumento del consumo de especialidades farmacéuticas con principios activos estupefacientes, se incorpora a los países consumidores de Concentrado de Paja de Adormidera a partir del año 1968, como alternativa y complemento a la utilización del opio como materia prima principal.

Como se observa en este cuadro, la tendencia de los consumos españoles de materias primas estupefacientes se incrementan gradualmente.

**IMPORTACIONES ESPAÑOLAS DE OPIO Y CPA*
EN EL PERÍODO 1965-1975**

AÑO	OPIO (t)	ORIGEN	CPA* (Kg)	ORIGEN
1965	12	Turquía		
1966	20	Turquía		
1967	20	Turquía		
	12	India		
1968	16	India	500	Países Bajos
1969	18	Turquía	500	Polonia
1970	18	India		
	2	Turquía		
1971	12	India		
1972	18	India	1.500	Polonia
1973	22	India	2.000	Polonia
1974	15	India		
1975	13	India	1.760	Polonia
1975			175	Francia

* Concentrado de paja de adormidera.

Fábrica de Productos Químicos-Farmacéuticos Abelló, S.A.

Esta evolución obedece, fundamentalmente, a un hecho, sobre el que conviene reflexionar, aunque posteriormente desarrollaré más extensamente este capítulo.

La aplicación terapéutica de los alcaloides opiáceos hasta los finales de los años 60, está dirigida al tratamiento de tres tipos de sintomatologías concretas:

A) La morfina y sus diferentes sales está restringida, en cuanto a su administración más frecuente se refiere, al tratamiento del dolor en fase terminal y por tanto, mayoritariamente aplicada en régimen hospitalario.

También se utiliza durante gran parte de los años 40 a 70 en el tratamiento de aquellos pacientes que necesitan seguir administrándose esta sustancia, como consecuencia de la adicción contraída en los tratamientos de choque a los que fueron sometidos en los hospitales de campaña, durante los conflictos armados de la Guerra Civil y/o de la II Guerra Mundial.

Esta dispensación se realiza siempre bajo el riguroso control de las llamadas recetas de tóxicos.

B) La codeína y sus derivados son utilizados, casi exclusivamente, como tratamientos antitusivos, hasta el punto de que es considerada el antitusígeno de referencia.

C) El opio en extracto o en polvo sigue presentándose, fundamentalmente, en sellos o comprimidos, e incluso en fórmulas magistrales para tratar problemas gastrointestinales que cursan con diarrea.

Sin embargo, durante los últimos años de la década de los 60 y los primeros de la siguiente, los científicos norteamericanos principalmente, impulsan la aplicación de la codeína en los tratamientos contra el dolor, reduciendo al mismo tiempo los efectos de adicción que causa la morfina.

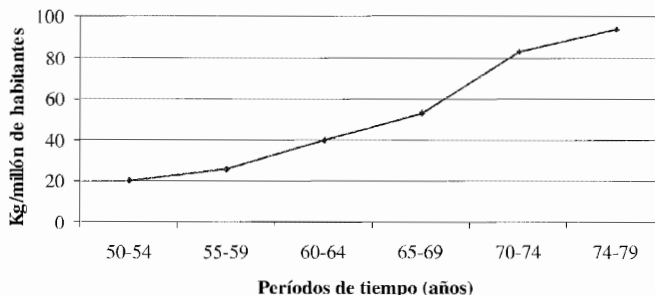
Para ello la combinan a diferentes dosificaciones con analgésicos de síntesis, en especial el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

Se publican varios estudios, que demuestran el escaso poder adictivo de la codeína, aún aplicada a altas dosis y su elevado efecto analgésico sobre dolores moderados, incluso post-quirúrgicos, que no necesitan así ser tratados agresivamente con morfina.

Al mismo tiempo comienzan a aparecer en los centros hospitalarios las llamadas clínicas del dolor, que cuentan entre sus herramientas terapéuticas con un principio activo más, la codeína, que como ya he señalado, había sido utilizada hasta entonces casi exclusivamente como antitusivo.

España no podía ser ajena a estas circunstancias y experimenta también un importante incremento en el consumo de codeína.

CONSUMO DE CODEÍNA EN ESPAÑA POR MILLÓN DE HABITANTES DURANTE EL PERÍODO 1950-1979



Estadísticas de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, ONU 1980

Además de estas nuevas aplicaciones terapéuticas, en la década de los 70, España tiene abierto un contencioso sobre el Sahara Occidental, que supone la posibilidad de un conflicto armado, que exige una garantía en el suministro de materias primas estupefacientes y de sus principales alcaloides.

Por ello, el Gobierno español decide establecer un «Stock de Estado» de estas sustancias, equivalente al consumo anual medio interior.

Todas estas circunstancias ocasionan una mayor demanda de estos derivados opiáceos y obliga a las industrias farmacéuticas productoras de estupefacientes, a aumentar sus adquisiciones de materias primas: opio y concentrado de paja de adormidera.

Sin embargo, a principios de la década de los 70, la situación de la Industria española de estupefacientes, que contaba solamente con cuarenta

años de existencia, se había acercado, peligrosamente, a su nivel de ineficacia.

Es decir, no podía cumplir satisfactoriamente ninguno de los objetivos que habían sido invocados en la «Instancia fundacional de 30 de diciembre de 1933»:

- No podía garantizar el mantenimiento de su carácter de Industria Estratégica.
- No podía cubrir las necesidades de suministro de productos estupefacientes que exigía la Industria Farmacéutica establecida en España.
- No podía garantizar el mantenimiento de precios competitivos, porque cada nuevo suministro de materia prima exterior suponía un alza considerable sobre el contrato anterior.

Esta situación venía forzada por una circunstancia que ya se había convertido en endémica: **La dificultad de encontrar suministros de materias primas suficientes.**

Ante esta realidad, los industriales españoles deciden relanzar el viejo proyecto de producir estas sustancias en nuestro territorio, que habían iniciado a mediados de los años 40.

Se trata entonces de constituir una Sociedad que garantice el abastecimiento de materias primas estupefacientes, mediante el cultivo en nuestro territorio de la adormidera (*Papaver somniferum* var. *nigrum*) y su posterior transformación en Concentrado de Paja de Adormidera, así como la extracción de sus alcaloides.

Nace así, ALCALIBER, Sociedad con la que se inicia la segunda época o período actual de la industria española de estupefacientes.

III.2. ÉPOCA ACTUAL

En noviembre de 1973, se constituye ALCALIBER, con el carácter de industria integral y con la vocación de terminar con los problemas de abastecimiento que la industria española de estupefacientes había sufrido desde sus comienzos.

Esto supone la incorporación española al grupo de Naciones que en aquellos primeros años de los 70 desarrollan esta actividad integrada y que eran: Turquía, Australia, Francia, Hungría, Polonia y Yugoslavia.

Con fecha de 8 de noviembre de 1974, la Dirección General de Sanidad del Ministerio de la Gobernación, expide autorización a favor de ALCALIBER, S.A., en la que entre otras cosas se dice:

«La normal utilización de las materias primas brutas de los productos estupefacientes ofrece una gran importancia sanitaria. Dicha utilización normal en el momento presente no se encuentra suficientemente asegurada, a consecuencia de la situación que presenta el mercado internacional de las citadas materias primas. Es comprobado que en él se originan ciertas incertidumbres, tanto respecto al volumen y al tiempo de adquisición de las mismas, como en cuanto a la estabilidad de su precio.

Se destaca pues de interés el poder contar con productos en el país de las repetidas materias, que eviten en lo posible las dificultades señaladas sobre su adquisición y precio.

En razón de lo que queda expresado, esta Dirección General ha resuelto:

De acuerdo con lo ordenado en la Ley de Estupefacientes 17/1967, de 8 de abril, y con los efectos prevenidos en la misma, se otorga a ALCALIBER, S.A., la consideración de empresa autorizada para realizar las actividades oportunas en orden al cultivo, recolección, almacenamiento y preparación de extractos de la adormidera, así como a la exportación de los excedentes producidos. Dicha empresa queda sometida a todas las previsiones de supervisión y control establecidas en aquella Ley y en las demás disposiciones legales que la complementan.

Para verificar las mentadas actividades ALCALIBER, S.A., deberá, previamente, obtener la correspondiente Autorización concretada para cada caso y circunstancia, con arreglo a lo determinado en la Orden de 7 de mayo de 1963 y en el Convenio Único sobre Estupefacientes de 1961, ratificado por España en 3-2-1966 (artículo 31)».

Una vez obtenida esta Autorización, había que poner en marcha una Sociedad con dos actividades totalmente diferentes pero absolutamente complementarias: **Agrícola e Industrial.**

Del desarrollo de estas dos facetas de la nueva Industria española de estupefacientes, me ocuparé a lo largo de los próximos capítulos de este discurso.

«...como lo practiqué en el Real Jardín Botánico en el año 1762 y logré una onza de purísimo y perfectísimo opio de cuya excelencia no me queda la menor duda»... «Yo tengo opio exquisito adquirido por el mismo medio en los campos de Andalucía y de cuyas propiedades he leído en la Real Academia Médica una memoria con el título de opio español. En aquellas felices provincias deberían sembrarse las semillas de adormidera orientales e intentarse la cosecha del opio para el consumo de España y aún de otras naciones» (Quer, 1784).

IV. ACTIVIDAD AGRÍCOLA: EL CULTIVO DE LA ADORMIDERA: ASPECTOS TÉCNICOS Y CIENTÍFICOS.

IV.1. BOTÁNICA

La adormidera, (*Papaver somniferum* L.) es una planta herbácea, anual, caracterizada por grandes y numerosas hojas pinnadas que se distribuyen en forma de roseta y una etapa reproductiva durante la que florecen los brotes de los tallos.

La raíz es pivotante y profunda, y el tallo erguido, robusto, poco ramificado y de hasta 1,60 m de altura. Las hojas abrazan el tallo por su base y son alternas, sentadas, grandes, lobuladas, lampiñas, de color verde claro y con nervaduras prominentes en el envés.

Las flores son terminales y solitarias, compuestas de un cáliz de dos sépalos lampiños que se desprenden al abrirse la flor, y por una corola de

cuatro pétalos en forma de cruz con numerosos estambres y con un pistilo de forma redondeada u ovoidea con varios estigmas.

Los pétalos son generalmente blancos, aunque suelen tener tonalidades rosas o violáceas, pero siempre con una mancha oscura en la base. Sus frutos son cápsulas globosas y deprimidas, rematadas por una corona estigmática lobulada.

La pared de la cápsula presenta de ocho a diez láminas placentarias que dividen la cápsula internamente en celdillas incompletas que contienen las semillas. Éstas son muy numerosas y muy pequeñas, de aproximadamente 1 mm de longitud y 0,7 mm de anchura, reniformes y de superficie reticulada, y color blanco a pardo oscuro (Sing 1982; Heeger y Poethke 1947). La maduración de las cápsulas coincide con una elevada concentración de alcaloides.

En 1961, el farmacéutico español Font Quer, describió las características botánicas de la familia de la adormidera en su obra *Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado*:

«La familia de las papaveráceas, tal como aquí la consideramos, se compone de plantas herbáceas, con las hojas esparcidas y de bordes más o menos divididos. Las flores están formadas por un cáliz de 2 sépalos, los cuales se desprenden al abrirse la flor; por una corola de 4 pétalos cruzados muy delgados y arrugaditos en el capullo; por numerosos estambres; y por un pistilo con 2 o más estigmas. Tienen el fruto seco, a modo de urna o de vainilla, con numerosas semillas.»

Todas las papaveráceas sueltan un jugo, el llamado látex, cuando se cortan o se lastiman, ora de color blanco, ora amarillo o incoloro.

Estas plantas elaboran gran diversidad de alcaloides, que no suelen faltar en ninguna de ellas; algunos de los cuales son muy activos o tóxicos. Las semillas contienen gran proporción de aceite, como el llamado aceite de adormideras.

El nombre de la familia deriva de papáver, la adormidera, y éste de la raíz pap, hinchado, por la forma globosa del fruto de esta planta.»

En nuestra opinión el Dr. Font Quer se debe estar refiriendo en su descripción a la adormidera rústica, es decir aquella que florece espontáneamente en diversas zonas de nuestra geografía. Esto es así porque en su

extensa descripción resalta el carácter dehiscente de la misma que es la circunstancia que provoca la pérdida de semilla y la invalida para considerarse apta para el cultivo industrial.

Las variedades de adormidera que se cultivan en diversas partes del mundo han sido seleccionadas con objeto de disminuir o eliminar estas características agrónomicamente desfavorables.

La historia divergente y larga de la domesticación y cultivo de *P. somniferum* ha resultado en el desarrollo de varias razas diferentes, variedades quimiotipo y cultivares adaptados a diversos usos y condiciones climáticas. La adormidera, por lo tanto cubre un área geográfica amplia desde Bombay a Moscú en el hemisferio Norte y Tasmania en el hemisferio Sur (Krikorian y Ledbetter, 1975).

La existencia de cultivos de adormidera en diversas zonas de Europa de condiciones ambientales tan diferentes como Polonia, Turquía, Francia o Yugoslavia, así como la constancia de las experiencias realizadas en España a partir del siglo XVIII por Ruodo y Quer, por Izquierdo y Benonges en el siglo XIX, y en el siglo XX por Gamir, Madrueno y Serranillos y por los industriales de estupefacientes Abelló y Uquifa, contribuyen a la decisión de desarrollar industrialmente el cultivo de la adormidera en España.

Había que analizar una serie de factores fundamentales para garantizar el éxito de esta actividad:

- Elección de zonas de cultivo.
- Aplicación de técnicas agronómicas adecuadas.
- Desarrollo de cultivares.

IV.2. REQUERIMIENTOS CLIMÁTICOS Y EDÁFICOS

A partir del año 1973 se desarrolla un programa de experiencias de cultivo en distintas provincias españolas: Ciudad Real, Lérica, Murcia, Sevilla y Toledo. Los resultados obtenidos en estas experiencias determinaron que la implantación definitiva se estableciera en Andalucía Occidental, Extremadura y Lérica.

Pocos años después su explotación se circunscribe exclusivamente a Andalucía Occidental.

Esta elección viene determinada por las condiciones climatológicas, edáficas y de infraestructura agrícola.

Un estudio realizado conjuntamente dentro del marco de cooperación Universidad-Empresa elaborado por el Departamento de Química Agrícola de la Universidad de Sevilla sobre las características agrobiológicas del cultivo de la adormidera en Andalucía Occidental durante los años 1985-1991, permitió establecer una serie de conclusiones sobre los factores climáticos y edáficos que contribuían a su mejor desarrollo.

Por tanto, la localización del cultivo en nuestro país, permite generalizar la distribución del mismo, fundamentalmente en tres zonas distintas del occidente andaluz, a su vez con un denominador común ya que pueden incluirse en una unidad geomorfológica regional: La Depresión Bética y una zona al Oeste de los llanos de Antequera.

1) **La Campiña de Sevilla**, en plena llanura del neógeno bético, constituida por las terrazas del valle del Guadalquivir-Genil, de sedimentos marinos finos recubiertos por aluviones fluviales.

2) **La Campiña de Córdoba**, zona de prolongación de la anterior, dominada por amplias formaciones aterrazadas del Cuaternario antiguo.

3) **La Campiña de Jerez**, comarca geomorfológica diversa caracterizada por ser el extremo occidental de las Cordilleras Béticas y por su proximidad al litoral atlántico en torno al estuario del Guadalquivir.

4) **La Campiña de Campillos-Teba**, en la cabecera del Guadalhorce, sobre el manto aluvial del Cuaternario reciente, arcillas abigarradas, areniscas y margas del Triás, en la que alternan llanos y colinas, con una altitud que le confiere un bioclima particular.

La elección de los campos de cultivo en estas zonas se realiza en base a los criterios de clima local, fisiografía, geomorfología, textura, estructura, profundidad útil del suelo y nutrientes disponibles.

No obstante, la irregular pluviometría que se repite cíclicamente en Andalucía, nos ha obligado a extender el cultivo a zonas de Castilla-La

Mancha, Castilla y León y Extremadura, dotadas de sistemas de riego que garantizan el desarrollo del cultivo.

IV.3. TÉCNICAS CULTURALES

IV.3.1. Rotación de cultivos

La adormidera en España es cultivada en explotaciones agrícolas que realizan además otra serie de cultivos que pueden incluir una amplia gama de vegetales, alfalfa, algodón, cereal, girasol, maíz, remolacha, etc.

Existen recomendaciones por parte de Alcaliber, para establecer de tres a cuatro rotaciones anuales entre dos cultivos de adormidera, con objeto de evitar la aparición de enfermedades que podrían provocarse con rotaciones más cortas. Sin embargo, no hay acuerdo general sobre cuales son los cultivos específicos que deben de preceder al de la adormidera.

Los rendimientos óptimos de adormidera se han registrado con una gama amplia de cultivos precedentes como cereal y remolacha. Además, las recomendaciones previenen de los suelos con residuos de pesticidas procedentes de siembras anteriores, con objeto de evitar los posibles perjuicios para la adormidera.

IV.3.2. Ciclos de cultivo

El ciclo de la adormidera en Andalucía, comprende el período noviembre-junio, la floración se produce sobre el mes de abril y se cosecha una vez seca (8% humedad en cápsulas) durante junio-julio.

En los nuevos emplazamientos de ambas Castillas el ciclo de cultivo se extiende entre los meses de febrero y agosto. La floración se inicia en mayo y se cosecha una vez seca durante la segunda mitad de julio y agosto.

Este retraso en las siembras efectuadas en estas nuevas zonas, tiene por objeto disminuir el riesgo de las heladas de invierno que afectarían negativamente a la nascencia, aunque como es conocido, en estas dos regiones, son frecuentes las heladas en los meses de abril e incluso en los primeros días del mes de mayo.

Los ensayos han demostrado que las siembras posteriores al mes de diciembre en los cultivos de invierno, y posteriores al mes de marzo en los de primavera, resultan en un menor rendimiento de materia seca de cápsula, además de una menor concentración de alcaloides.

IV.3.3. Siembra

Debido al pequeño tamaño de las semillas de adormidera, se requiere una cuidadosa preparación del lecho de siembra. Aunque las recientes técnicas de siembra directa, respetuosas con la estructura y la fertilidad de los suelos, van imponiéndose poco a poco.

La semilla de siembra de adormidera está producida por Alcaliber y se incorpora al suelo mediante la utilización de máquinas sembradoras específicamente diseñadas para este menester, o bien con máquinas sembradoras de cereal. Se recomienda la aplicación conjunta de insecticidas microgranulados, que prevengan la eventualidad de un ataque de insectos de suelo. La dosis de siembra más adecuada es de 1.5 kg de semilla/ha.

La cantidad de plantas, establecida en función de la densidad y la rectangularidad (relación de distancias entre plantas y entre filas), tiene una influencia importante sobre el rendimiento comercial de cápsulas de adormidera cosechadas.

En España, los espaciamientos entre filas de 30-50 cm, han sido usados tradicionalmente por necesidades de control de hierba entre calles. Estas distancias venían determinadas por la necesidad de proceder mecánicamente a la eliminación de las malas hierbas.

Más adelante, una vez definidos los herbicidas apropiados, el marco de siembra ha llegado a establecerse con carácter general en 15 cm entre filas, obteniéndose con ello densidades de hasta 800.000 plantas por hectárea.

Estudios sobre los efectos de la cantidad de planta (densidad y rectangularidad) en los rendimientos de adormidera, recomiendan densidades de planta similares a las que se obtienen en nuestros cultivos (Frappell 1979 y Chung 1990).

IV.3.4. Fertilización

Una amplia gama de fertilizantes N, P, K (nitrógeno, fósforo, potasio) y a veces de microelementos, se aplican a los cultivos de adormidera con objeto de corregir las deficiencias edáficas, así como de restituir los elementos extraídos del suelo.

IV.3.4.1. Métodos y dosis de aplicación de fertilizantes

Potasio (K), fósforo (P) y nitrógeno (N) son los elementos fertilizantes utilizados habitualmente en aplicaciones de fondo, es decir, antes de la siembra. Las dosis aplicadas se suelen recomendar para cada tipo de suelo, dependiendo de su análisis y de las prácticas agrícolas realizadas.

Aunque generalmente se utiliza la aplicación extensiva del abonado mediante distribución en sólido, a veces, se emplea la pulverización e incluso la aplicación mediante riego.

Recientemente, se practica la aplicación localizada de fertilizante, que se deposita cerca de la semilla para aumentar su disponibilidad hacia la planta y evitar que el exceso resulte en percolaciones que afecten a las capas freáticas (Laughlin, 1978).

IV.3.4.2. Nitrógeno

A diferencia del fósforo y del potasio, el nitrógeno es muy susceptible de ser lavado por el exceso de agua de lluvia y/o de riego, y así ser desplazado a través del perfil del suelo hasta quedar fuera del alcance de la raíz de la adormidera. Por ello, la adormidera frecuentemente responde a la aplicación suplementaria de nitrógeno. El nitrógeno adicional se aplica más tarde, a lo largo del ciclo y ya en postemergencia, dependiendo de la precipitación, la posibilidad de riego y cualquier indicación visual o analítica de deficiencia de nitrógeno en las hojas.

En ensayos recientes se ha establecido una correlación entre el contenido de nitrógeno de la hoja y la concentración de alcaloides (Laughlin, 1983)

Se han estudiado los efectos de diferentes formulaciones de nitrógeno, en forma de sulfato de amonio, nitrato amónico, nitrato de potasio, urea y

nitrate cálcico, todas estas formas de nitrógeno produjeron un efecto de incremento en los rendimientos finales de alcaloides (Laughlin, 1983).

IV.3.5. Control de hierbas

La adormidera forma parte de las rotaciones habituales en muchas zonas y esto determina la existencia de una gama amplia de malas hierbas, que pueden ser un problema potencial para el cultivo y deben ser controladas con herbicidas comerciales.

Estos herbicidas se aplican, generalmente, en la etapa de 4-6 hojas, cuando la planta está en crecimiento activo, debiendo realizar la operación antes de que alcance el estado de ocho hojas.

A fin de minimizar el daño a las plantas, éstas no deben sufrir ningún estrés hídrico, por lo que los tratamientos herbicidas, han de efectuarse inmediatamente después de riego o lluvia y preferentemente con temperaturas adecuadas para evitar posibles daños en las hojas.

La presencia de amapolas indeseables, *Papaver dubium*, *P. hybridum* y *P. rhoeas* en los cultivos de adormidera impiden, a causa de su relación cercana con *P. somniferum*, los tratamientos herbicidas convencionales. El control más eficaz de estas hierbas se realiza una vez que se encuentran emergidas y antes de sembrar la adormidera.

IV.3.6. Riego

La adormidera se cultiva en España en zonas de secano y de regadío. Las exigencias pluviométricas de la adormidera se concretan, fundamentalmente, en períodos comprendidos entre la siembra y la floración.

En las zonas andaluzas de secano a las que nos hemos referido anteriormente, la pluviometría media necesaria para el desarrollo de este cultivo es de unos 500 mm, repartidos a lo largo del ciclo, con especial influencia en la época de nacimiento y de entallado (finales del mes de febrero-principios de marzo). Las lluvias de primavera, cuando se producen, consiguen notables incrementos en las producciones.

Estas condiciones son reproducibles en las zonas de riego, de ahí que en principio en estas últimas, sea más fácil asegurar un buen desarrollo del cultivo.

El número de patógenos con posibilidad de establecer infecciones que interfieran en el correcto desarrollo del cultivo es muy reducido. Entre estas enfermedades se pueden citar la Necrosis de la adormidera (*Pleospora papaveracea*), el Mildiu (*Peronospora arborescens*), la Podredumbre de tallos (*Sclerotinia sclerotiorum*) y el Carbón foliar (*Entyloma fuscum*).

IV.3.8. Plagas

Los daños producidos por insectos en el cultivo de la adormidera nunca han representado un problema importante. Se han detectado esporádicas infestaciones de «pulguilla» (*Collembola* sp.) que pueden afectar los limbos de plantas jóvenes.

El gusano de la cápsula (*Heliothis* sp.) es también una plaga ocasional de adormidera y provoca daño, generalmente desde la etapa de cápsula verde hasta recolección.

El curculiónido *Ceuthorrhynchus macula-alba* es un fitófago muy frecuente en los cultivos de adormidera (Nolte, 1952; Quesada-Moraga et al., 1998). Causa lesiones en las cápsulas al efectuar la deposición de los huevos y sus larvas practican orificios en el tejido vegetal.

También se han descrito ataques producidos por el himenóptero *Timaspis papaveris*, sus larvas invaden el interior del tallo interrumpiendo la circulación de nutrientes y destruyendo tejidos de soporte (Goerlich, 1997).

El resultado de estos ataques se traduce en pequeñas pérdidas de rendimiento y estas plagas pueden ser eficientemente controladas mediante la aplicación de insecticidas comerciales, aunque esta práctica rara vez se hace necesaria.

IV.4. RECOLECCIÓN Y PROCESADO

La adormidera se cosecha cuando el cultivo está seco (8% contenido de humedad). Los alcaloides se encuentran situados en mayor concentración en la cápsula y en los primeros centímetros del tallo.

La recolección se efectúa con cabezales de corte especializados diseñados por Alcaliber y adaptados sobre cosechadoras convencionales de ce-

real, que deben segar las cápsulas y la parte del tallo más próxima a ellas. Debido a su eficacia, estos cabezales de corte están siendo actualmente reproducidos en otros países cultivadores de adormidera.

Una vez así cosechada, se transporta hasta los centros de recepción en los que se realiza la operación de separación del grano y la paja de adormidera. Esta última, por razones de transporte y almacenamiento, se somete a un proceso industrial de granulación, previo a su envío a las instalaciones de extracción.

Todos los aspectos agronómicos descritos, debieron ser puestos a punto por Alcaliber a lo largo de los años en los que ha venido desarrollando su actividad. Para ello, se ha dotado a esta Sociedad de los elementos de investigación y desarrollo necesarios. Además, se concertaron con organismos públicos de investigación agraria y universidades, proyectos de investigación que han contribuido a la consecución de estos objetivos.

IV.5. SELECCIÓN Y MEJORA

Uno de los objetivos permanentes perseguidos por Alcaliber, en el desarrollo de la adormidera, ha sido y es la búsqueda e implantación de nuevas variedades que hagan compatible el mayor contenido en materia activa y su viabilidad agronómica.

Es necesario tener en cuenta una serie de factores técnicos, en los que se han basado todas las actuaciones de mejora del cultivo de la adormidera.

IV.5.1. Citogenética y sistema reproductivo

Papaver somniferum ($2n = 22$) es un miembro del género *Papaver*, que incluye unas cien especies y pertenece a la sección Mecones que comprende cinco especies, entre otras *Papaver setigerum* ($2n = 44$) considerada un pariente cercano y probablemente el ascendiente de la adormidera (Yasui, 1937).

El cariotipo de *Papaver somniferum* descrito por Kaul et al. (1978) consiste fundamentalmente en cromosomas subterminales: dos pares de cromosomas muy largos (8,65-9,37 μm); cuatro de medio tamaño (7,50-7,87 μm); y tres pares de cromosomas cortos (6,37-6,75 μm) (Patra y Chauhan 1988).

Basándose en estudios citológicos del híbrido interespecífico entre *P. somniferum* y *P. setigerum*, Hrisi (1960) llegó a la conclusión de que *P. setigerum* presenta tres genomas diferentes, los denominó A, B y C, con 11, 3 y 8 cromosomas respectivamente. Los cromosomas del genoma A emparejaron durante la meiosis con los cromosomas de *P. somniferum*, mientras los del genoma C permanecieron sin emparejar indicando la naturaleza alopoloide de *P. setigerum*.

Estudios citológicos de los híbridos entre *P. somniferum* y *P. bracteatum* ($2n = 14$) y *P. orientale* ($2n = 28$) correspondientes a la sección Oxytona, condujeron a la conclusión de que *P. somniferum* no tiene cromosomas homólogos con las especies de dicha sección (Yasui, 1937).

La formación de bivalentes, fue observada por Ojala y Rousi (1987) en híbridos de *P. somniferum* y las especies poliploides de la sección Oxytona, concretamente con *P. orientale* y *P. pseudoorientale*.

IV.5.1.1. Sistema de mejora

La adormidera se considera una especie predominantemente autógama, con cierto nivel de fecundación cruzada dependiendo de la variedad y de los factores ambientales: sus flores grandes y coloreadas con numerosos estambres y elevadas cantidades de polen, atraen a los insectos, especialmente las abejas; la polinización cruzada entre flores puede ser también realizado por el viento (Patra et al., 1992).

La tasa de autocruzamiento es mayor en algunas variedades, dependiendo de sus características anatómicas y/o aspectos fisiológicos, tal como la presencia de una capa cerosa sobre el estigma que tiene que ser taladrada (por un insecto por ejemplo), a fin de permitir que la fertilización tenga lugar (Bhandari, 1990) o cuando la pérdida de viabilidad del polen ocurre antes de que el estigma sea receptivo.

Nyman y Hall (1976) apuntaron la existencia de un 9% de polinización cruzada entre plantas de adormidera con bajos y normales contenidos de alcaloides.

En variedades europeas, la tasa de alogamia, varía desde el 15 al 40%, dependiendo de la frecuencia de polinizadores (Morice y Louarn, 1971). Una gama amplia (0- 70%) de alogamia fue descrita en variedades indias.

Existen correlaciones con el color de la flor (las abejas prefieren flores de blancas a moradas) y con el tamaño de la población de los polinizadores (Khanna y Shulda, 1983).

IV.5.1.2. *Androesterilidad*

La androesterilidad, genética o genocitoplásmica, es ampliamente utilizada en algunos cultivos para la producción comercial de semillas híbridas. No ha sido descrita la androesterilidad natural en *P. somniferum*.

Sin embargo, se han obtenido plantas de adormidera androestériles mediante irradiación de semillas mutagenizadas con técnicas de rayos gamma (Singh y Khanna, 1970). La androesterilidad fue observada también, en cruzamientos entre *P. somniferum* y *P. setigerum* (Hrishi y Hrishi, 1960).

IV.6. HERENCIA DE CARACTÉRES AGROMORFOLÓGICOS

Han sido estudiadas variaciones genéticas de diferentes caracteres agromorfológicos de importancia económica, entre otros, altura de planta, período de floración, número y peso de las cápsulas, fecha de siembra y contenido en alcaloides.

La heterogeneidad del material vegetal utilizado en estos estudios, limita la comparación de los resultados y generalización de las conclusiones (Saini y Kaicker, 1987). En cruzamientos dialélicos entre variedades de adormidera, Khanna y Shukla (1989) encontraron efectos aditivos importantes en el control genético de caracteres agromorfológicos.

IV.6.1. Herencia de resistencia a enfermedades

Diferentes enfermedades como el Mildiu, la podredumbre de tallos y la necrosis pueden afectar a los cultivos de adormidera. Actualmente, no existen apenas datos sobre resistencia a estas enfermedades.

Algunas variedades se conocen por ser más susceptibles que otras a la Necrosis de la adormidera (*Pleospora papaveracea*).

Bajo determinadas condiciones climatológicas, la adormidera puede padecer importantes daños ocasionados por el Mildiu (*Peronospora arbo-*

rescens). Se han observado plantas con diferentes grados de afectación, expresando algún nivel de tolerancia al mildiu, sin embargo, ninguna de las diferentes variedades estudiadas ha sido completamente resistente (ICAR, 1989; Pandey y Nigam, 1988; Sharma et al., 1991).

IV.6.2. Herencia del color de la flor

La adormidera se distingue por sus hermosas flores de diversos colores, desde el blanco puro a rojo, pasando por rosado y violeta. Una mutación recesiva, que es muy común en variedades ornamentales, se conoce como «doble pétalo» en la que la mayoría de las anteras se transforman en pétalos.

Todas las adormideras cultivadas (*P. somniferum*) se caracterizan por sus grandes flores, comparadas con las especies tetraploides (*P. setigerum*). Una tendencia similar se encuentra en la sección *Oxytona*, donde las especies tetraploides como *P. orientale* presentan flores mucho más pequeñas que las de las especies diploides como *P. bracteatum* (Goldblatt, 1974).

El color del pétalo es genéticamente estable y se ve afectado por cambios ambientales. Los diferentes estudios sobre el control genético del color de la flor, efectuados en la mitad primera del siglo, fueron resumidos por Veselovskaya (1976).

De dos a cuatro genes y una serie de alelos múltiples (Bhandari, 1989), son los responsables del control del color de la flor. En general, este carácter es monogénico; los colores más oscuros son dominantes sobre el blanco, con algunas interacciones epistáticas entre los genes que controlan el color del pétalo.

IV.7. HERENCIA DE CARACTERES QUÍMICOS

Se han descrito variaciones genéticas cualitativas y cuantitativas que influyen en el contenido de los diferentes alcaloides en *P. somniferum* y *P. setigerum* (Kalman-Pal et al., 1987; Garnock-Jones y Scholes, 1990).

Nyman y Hall (1976) detectaron una disminución espontánea de alcaloides en un mutante. Su contenido de morfina y del resto de alcaloides fueron diez veces menor que en la variedad original.

Asimismo se ha descrito otro mutante quimiotipo rico en tebaína y muy pobre en morfina. Estas mutaciones son controladas por simples genes recesivos, y probablemente resultado de la alteración de las rutas biosintéticas, antes y después de la síntesis de la tebaína. Este hecho, adquiere una mayor relevancia debido al interés farmacológico que los derivados de la tebaína presentan en estos momentos.

La producción de alcaloides está controlada por el genotipo de la planta y por factores ambientales. Varios autores han demostrado la influencia que los factores climáticos tienen en la formación de sus diferentes alcaloides y de sus contenidos durante el desarrollo de la planta (Bernáth et al., 1988; Ghiorghita et al., 1990).

En lo que concierne a las características agronómicas, la heredabilidad de los contenidos de morfina es variable, dependiendo de la población a la que se refiera el estudio. Se estimó un grado medio de heredabilidad para el contenido de morfina en variedades de la India (Khanna y Shukla, 1986) y Europa (Morice y Louarn, 1971; Dubedout, 1993).

La variación genética de contenido de alcaloides es un efecto parcialmente aditivo y parcialmente dominante (Lal y Sharma, 1991); similares observaciones fueron realizadas por Srivastava y Sharma (1987a).

La heterosis ha sido muy utilizada en *P. somniferum* no sólo para mejorar las características agronómicas y químicas. Los híbridos presentan con frecuencia rendimientos de cápsula y alcaloides significativamente superiores a los de los parentales (Mirczulska, 1967; Hlavackova, 1978; Sip et al., 1977; Dubedout, 1993).

Generalmente, el contenido final de morfina de las cápsulas en los híbridos, presenta valores intermedios entre los de los parentales (Dubedout, 1993; Sharma y Singh, 1983; Morice y Louarn, 1971), aunque se han detectado combinaciones compatibles con altos contenidos de alcaloides (Khanna y Gupta, 1981; Singh y Khanna, 1991a).

IV.7.1. Asociación entre caracteres

Las relaciones dentro de y entre caracteres agromorfológicos y químicos han sido estudiadas por algunos autores, sobre diverso material genético. El número de cápsulas, número de rayos estigmáticos y el peso seco

de planta se correlacionaron positivamente con los rendimientos de alcaloides y semilla (Khanna y Singh, 1975).

IV.8. MEJORA

La existencia en la naturaleza de diferencias considerables en la expresión genética de una misma especie es deseable para el éxito de cualquier programa de mejora.

Algunos estudios sobre la evaluación de la variación genética del germoplasma de la adormidera cultivada, han permitido catalogar, basándose en características agronómicas y químicas, todo el material genético en colecciones (Singh y Khanna, 1991b; Sharma et al., 1992; Dubedout, 1993).

Los criterios de mejora genética de la adormidera han sido diferentes en función de la zona donde se han realizado. Mientras que en Europa, los rendimientos de paja, alcaloides, semilla y grasa en semilla son los objetivos predominantes, en la India lo son el contenido y rendimiento de morfina en el látex.

La selección varietal de líneas puras y selección masal ha sido aplicada, por algunos productores de adormidera, para el desarrollo de cultivares mejorados (Singh et al., 1995; Sharma y Singh, 1983). Sin embargo, el método más ampliamente utilizado y que ha producido varios cultivares comerciales, ha sido la selección mediante hibridación entre parentales con características deseables.

La selección genealógica ha sido el procedimiento más frecuentemente empleado para aumentar el rendimiento de cápsula (Taranich, 1974), alcaloides y semilla (Khanna y Shulda, 1989), e incrementar de resistencia y tolerancia a enfermedades (Lőrincz, 1978).

IV.8.1. Explotación de Heterosis o Vigor Híbrido

Se observó con la heterosis un incremento considerable de los rendimientos de alcaloides y de semilla, así como también de la mayoría de sus características deseables. La implementación de estas técnicas en la producción comercial, para obtener un cultivar de adormidera híbrida está, sin embargo, impedida por la carencia de un sistema genético que promocióne

la fecundación cruzada. La androesterilidad citoplásmica sería el sistema más apropiado, y que ya es el más utilizado en otros cultivos, para la producción de cultivares híbridos.

Las plantas mutantes androestériles inducidas que se han obtenido de poblaciones de adormidera, mediante mutagénesis física (Singh y Khanna, 1970), o mediante hibridaciones interespecíficas (Hrishi, 1960), no han llegado a ser estables.

Ante estos hechos, los estudios se dirigieron hacia la detección de interacciones entre genomas nucleares y citoplásmicos, con el fin de determinar los genes que regulan la androesterilidad, así como los genes restauradores de fertilidad (Kaul et al., 1978).

En ausencia de androesterilidad, la autoincompatibilidad puede usarse para la producción de semillas híbridas. El alto número de semillas obtenido por cápsula (5.000-20.000) haría de la adormidera una planta muy apropiada para la producción híbrida de semilla. El uso de cultivares híbridos procedentes de parentales diferentes, es la estrategia de mejora más potente y rápida para la combinación de varias características deseables, y para aumentar, de forma considerable, los rendimientos de alcaloides y de semilla.

IV.8.2. Mutación y Cultivo Poliploide

Se han descrito mutaciones espontáneas y mutagénesis inducidas en *Papaver somniferum*. Tales mutantes pueden usarse directamente como nuevos cultivares o bien como parentales en programas de mejora (Chauhan et al., 1987). Mutantes espontáneos, con un contenido bajo de morfina o con alto contenido de tebaína fueron aislados por Nyman y Hall en 1976. Estos mutantes son recesivos y de herencia monogénica.

Los rayos gamma han sido utilizados sobre semilla de adormidera (Khanna y Singh, 1975) con objeto de inducir mutagénesis. Mediante esta técnica se obtuvo androesterilidad, menor cantidad de opio, mayor rendimiento de morfina, y alto número de cápsulas por planta. Además, se ha obtenido enanismo inducido y mutantes de floración temprana (Nigam et al., 1990).

Los tratamientos con agentes químicos mutagénicos han sido ensayados también y produjeron mutantes con mayores contenidos de morfina (Patra y Chauhan, 1990; Chauhan y Patra, 1993).

La obtención de mutantes bioquímicos que siguen a los tratamientos mutagénicos indica la buena potencialidad de esta estrategia para alterar el contenido de alcaloides de las plantas.

Una codeína quimiotipo, en la que la desmetilación a morfina se encuentre bloqueada, puede ser muy valiosa para la industria farmacéutica y para la prevención del uso ilegal de morfina. Actualmente, no se ha descrito ninguna codeína monoalcaloide en *P. somniferum*. Sin embargo, en plantas medicinales y aromáticas, se han inducido rutas metabólicas biosintéticas específicas (Levy, 1982). El mutante alta tebaína descrito por Nyman y Hall (1976) fortalece esta posibilidad en *P. somniferum*.

La mutagénesis experimental puede mejorar las características agronómicas de las plantas; ésto ya se ha logrado en algunos cultivos. En diversas especies, el contenido y/o el rendimiento de metabolitos secundarios ha sido aumentado con el uso de la poliploidía (Mears, 1980).

En *P. somniferum* se obtuvieron plantas tetraploides y triploides para tener un contenido más alto de morfina y para poseer un número mayor de cápsulas por planta que las diploides (Andreev, 1963). Las plantas poliploides fueron de floración tardía y su contenido de semilla muy escaso, especialmente en las triploides. Por lo tanto, la poliploidía parece de poca utilidad para aumentar el rendimiento de semilla, pero podría considerarse como una vía para incrementar los contenidos de alcaloides en adormidera.

IV.8.3. Criterios de Selección

El proceso de selección es la base de todas las estrategias de mejora y por lo tanto es crucial una buena elección de los criterios de selección más favorables, para lograr una mayor eficiencia.

Las características más importantes que debe poseer una planta ideotipo de adormidera son su rendimiento de paja y de alcaloides (Khanna y Gupta, 1981; Singh et al., 1995).

Basándose en un estudio de una amplia colección de variedades de distintas regiones geográficas de la India, Sharma et al. (1981) propusieron un tipo deseable de planta que se caracteriza por su enanismo (para albergar resistencia al encamado), floración temprana y alto número de cápsulas.

IV.9. VARIEDADES CULTIVADAS EN ESPAÑA

Existen numerosas variedades de *Papaver somniferum*, pero en España, como en el resto de los países autorizados al cultivo de la adormidera para el aprovechamiento de su paja, sólo se puede cultivar la variedad botánica *P. somniferum* var. *nigrum*, en oposición a la variedad *P. somniferum* var. *album*, empleada exclusivamente para la producción de opio.

Alcaliber, comenzó el cultivo de la adormidera en España en 1973, con la incorporación de variedades utilizadas en aquellas fechas, de forma comercial, en Francia y que presentaban el inconveniente de tener bajos contenidos en alcaloides. Estas variedades supusieron la base de los programas de mejora desarrollados por esta Sociedad.

Azul fue la primera variedad implantada de forma consistente en nuestro país, se cultivó con carácter extensivo durante los años 1980-1986. Esta variedad proviene de programas de mejora desarrollados conjuntamente por Francopia y Alcaliber.

Los primeros resultados positivos de los programas de mejora realizados en España aparecieron durante los años 1983-1984 en los que ya se dispone de variedades como Alcadór, Alcalín, Santa Flora y Super Azul (escindida de la variedad Azul) que presentaban niveles de alcaloides muy superiores a las variedades iniciales.

En 1984 y procedente de la manipulación de Super Azul, se obtiene la variedad Coral, que ofrece buenos resultados agronómicos y de contenidos en alcaloides (sobre el 8 ‰).

En este mismo año se obtienen las variedades Alcaliana y Luisiana. Rápidamente y tras observar durante 1985 las buenas cualidades de la variedad Luisiana, se procede a su multiplicación. En 1987 la variedad Luisiana se encuentra implantada industrialmente en nuestro país ocupando todo el área de cultivo, independientemente de los distintos ciclos del mismo. La impresionante bondad y capacidad de adaptación han hecho que esta variedad sea, hasta nuestros días, la única variedad cultivada extensivamente en España con rendimientos en alcaloides totales del orden del 18 ‰.

Durante todos estos años y dentro del marco de colaboración con Francopia, se obtuvieron variedades tales como Saint Clair y Rustclair (Rústica española x Saint Clair) y en el año 1990 se obtuvieron otras entre las

que destacan V40 (Luisiana ♂ x Saint Clair ♀), V11 (Luisiana ♂ x Saint Clair ♀), 8E (Luisiana ♂ x Rusticclair ♀) y 11E (Luisiana ♂ x Rusticclair ♀).

En 1990 se inició un programa de SSD (Single Seed Descendant) realizado en los invernaderos de Alcaliber de Toledo y Carmona (Sevilla), así como en las diferentes parcelas de experimentación repartidas por la geografía andaluza. Este programa se desarrolla a partir de la variedad Luisiana y de sus cruzamientos más favorables, tales como Coral x Luisiana y Luisiana x Rústica española. Al mismo tiempo, se emprende un proyecto de selección de dobles haploides HD.

El fruto más importante de estos programas de mejora ha sido la obtención de la variedad de ciclo corto denominada Alejandrina, que supera el contenido de alcaloides de la variedad actualmente utilizada (Luisiana) y que posee características agronómicas muy adecuadas a las condiciones de las zonas de cultivo de siembra tardía.

En los años 2000 y 2001 se inicia un nuevo programa de cruzamientos que dará lugar a un segundo SSD durante los próximos años. Además, se han introducido técnicas de mutagénesis para inducir la variabilidad de la adormidera.

IV.10. INVESTIGACIÓN Y EXPERIMENTACIÓN

IV.10.1. Mejora de Variedades

Como se ha dicho, la mejora y selección de variedades se realiza en los invernaderos de Alcaliber en Toledo y en Carmona (Sevilla), así como en parcelas seleccionadas a tal efecto en las diferentes zonas de cultivo. Los objetivos de la mejora están dirigidos hacia la obtención de variedades agronómicamente favorables, resistentes a plagas y enfermedades, de gran productividad y de alto rendimiento en alcaloides. La búsqueda de variedades monoalcaloides o con mayores proporciones de un alcaloide específico, son un reciente objetivo para la mejora de la adormidera.

IV.10.1.1. Líneas de mejora, variedades y cruzamientos

Desde el comienzo de sus actividades, Alcaliber desarrolló programas de mejora, estudiando más de 1.000 líneas diferentes, algunas de las cuales

fueron la base de las variedades a las que nos hemos referido en otro apartado de este discurso.

Sucesivas eliminaciones de aquellas líneas que no ofrecieron resultados aceptables han reducido, en la actualidad, los ensayos a unas 100 líneas.

Se llevan a cabo evaluaciones de un conjunto de líneas procedentes de las selecciones masales, SSD y HD, que determinarán cuales son las variedades agronómicamente más favorables para ser cultivadas en las distintas zonas geográficas. Para ello, se realizan cruzamientos intraespecíficos entre variedades, se estudia la bondad de las segregaciones de estos cruzamientos y se seleccionan cultivares potenciales que se proceden a fijar mediante autofecundaciones.

Las variedades que superan los criterios de selección pasan al proceso de multiplicación, para poder ser llevadas a ensayos extensivos, donde seguirán siendo evaluadas a mayor escala. Esto se realiza en parcelas de multiplicación donde son depuradas.

Las figuras que a continuación se recogen representan los distintos sistemas de selección utilizados para la mejora de nuestras variedades (Cubero, 1999).

SELECCIÓN DE SEMILLA ÚNICA S.S.D. (Single Seed Descendant)

INVERNADERO

$P_1 \times P_2$

F_1

F_2

F_3

F_{8-10}

Una semilla por planta

Una semilla por planta

Planta a línea

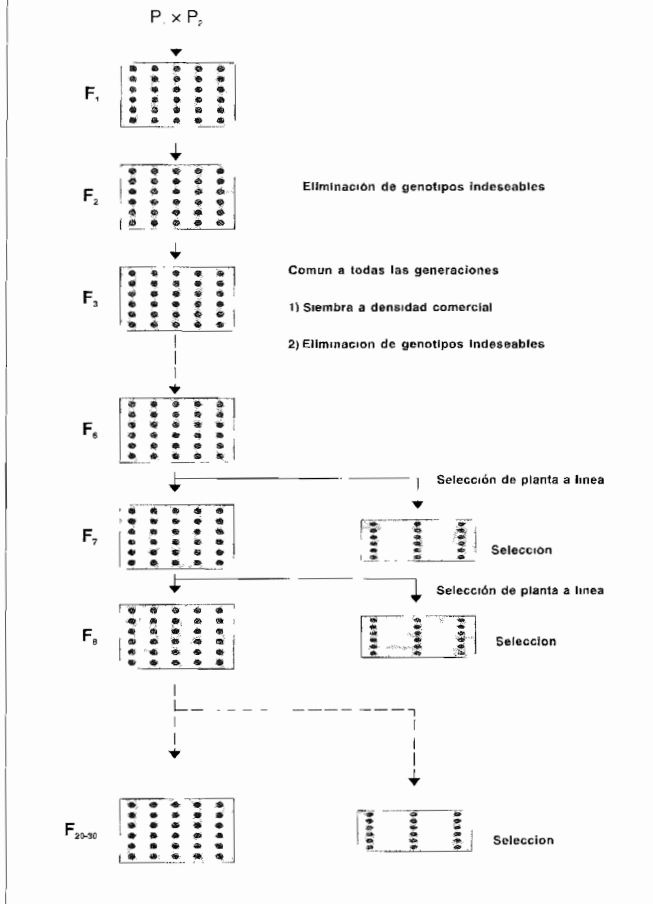
CAMPO

Evaluación y selección

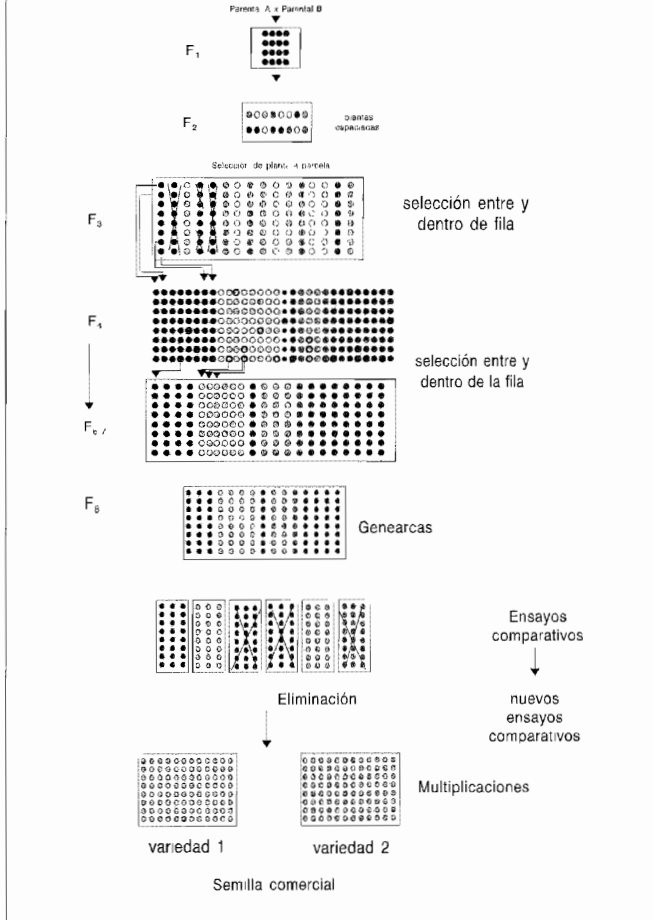
Evaluación y selección

Líneas puras seleccionadas

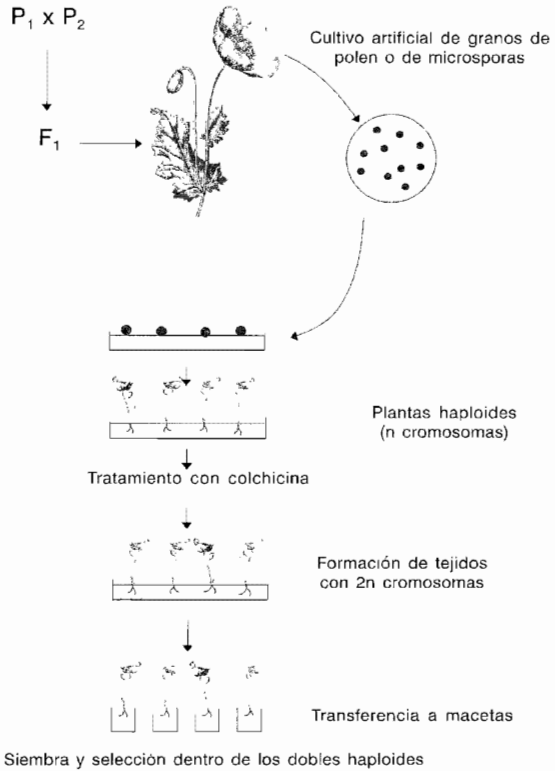
SELECCIÓN MASAL CON CRUZAMIENTO



MÉTODO DE SELECCIÓN GENEALÓGICO



SELECCIÓN DE DOBLES HAPLOIDES



IV.10.1.2. *Programa de mejora. Mutagénesis*

Se han puesto a punto las técnicas de mutagénesis artificial para la obtención de nuevos genes, mediante tratamientos con agentes químicos mutagénicos. Así, se realizan tratamientos químicos sobre semilla que producen alteraciones en el sistema genético y que una vez sembradas, nos permitirán determinar si existen plantas mutantes de características morfológicas, químicas y agronómicas deseables.

IV.10.1.3. *Semilla base*

Es una necesidad de Alcaliber la producción, conservación y multiplicación de la semilla de sus variedades cultivadas. A tal efecto se disponen de campos aislados donde la probabilidad de fecundaciones no deseadas sea muy bajo, retirando aquellas plantas fuera de tipo y preservando la pureza varietal.

Actualmente, existen campos de semilla base para las variedades Luisiana, Alejandrina y Santa Flora.

IV.11. FITOSANITARIOS

Las recomendaciones en el empleo de fitosanitarios en el cultivo de la adormidera, han de realizarse atendiendo a un conocimiento y experiencia obtenidos en nuestros ensayos.

IV.11.1. Herbicidas

El empleo, cada vez más frecuente, de los herbicidas en el cultivo de la adormidera ha sido el resultado del importante esfuerzo que Alcaliber, S.A. ha realizado en este ámbito. Se han puesto a punto, de forma eficiente, tratamientos herbicidas de preemergencia. Estos ensayos se realizan en microparcelas ubicadas en las distintas zonas de producción.

Actualmente, se recomiendan tratamientos en postemergencia cuando el cultivo se encuentra en el estado fenológico de entre 2 hojas y roseta, que controlan eficazmente un amplio rango de malas hierbas.

IV.11.2. Fungicidas

El control de las enfermedades mediante la aplicación de productos fungitóxicos, bien de aplicación a semilla o mediante pulverización foliar, es también objeto de estudio por parte de Alcaliber, para de este modo facilitar a sus agricultores una semilla libre de inóculo, además de poder prevenir cualquier enfermedad.

IV.11.3. Reguladores de crecimiento

La utilización de estos productos químicos permite interferir en la fisiología del cultivo en beneficio de la producción. Esto puede posibilitar el incremento del cuajado de frutos, alterar rutas metabólicas de formación de alcaloides, sincronizar floraciones, inducir enanismo, etc. En este sentido, disponemos de líneas de investigación basadas en estos productos ampliamente utilizados en otros cultivos.

IV.11.4. Insecticidas

Se realizan ensayos con productos insecticidas que permitan la correcta protección de la planta, siendo el control de plagas una prioridad para poder disponer de cultivos sanitariamente adecuados.

IV.11.5. Fertilizantes

Se estudian las respuestas de las plantas de adormidera a los abonados, con diferentes nutrientes en diversos estados fenológicos, con objeto de recomendar abonados que optimicen la producción y la calidad del producto.

IV.12. FISIOLOGÍA

Se realizan investigaciones que permiten establecer de forma muy precisa, en función de la evapotranspiración y del estado fenológico del cultivo, los requerimientos hídricos exactos, que permiten al agricultor poner a disposición de la planta sólo el agua que necesita, para obtener la máxima producción sin desperdiciar recursos. El objetivo principal de dichos ensa-

yos, es la evaluación de la respuesta agronómica al aporte de diversos tratamientos hídricos en el cultivo de adormidera, mediante programaciones de riego deficitario de alta frecuencia y controlado.

IV.13. ENSAYOS DE LABORATORIO

IV.13.1. Análisis de germinación y microorganismos de la semilla de siembra

Es necesario un estricto control de la semilla de siembra en cuanto a la tasa de germinación y al estudio de su microflora. Esto supone analizar exhaustivamente todo el proceso de limpieza y tratamiento, con objeto de que el producto final sea una semilla de muy alta calidad y libre de microorganismos patógenos. Estos análisis se efectúan en el Instituto de Agricultura Sostenible (IAS) de Córdoba y en el laboratorio de Alcaliber en Carmona (Sevilla).

IV.13.2. Desinfectantes, estimulantes y vigorizantes

Debido al pequeño tamaño de la semilla de siembra, la plántula procedente de ésta es de poco vigor y a veces carece de fuerza suficiente para romper una capa superficial de tierra endurecida. En otras ocasiones las siembras muy superficiales permiten la rápida desecación de la semilla, que ve impedida su correcta germinación, provocando nascencias irregulares.

En nuestro laboratorio se estudian productos químicos que aplicados a semilla logren aumentar la velocidad de germinación, la tasa de germinación y el vigor, de forma que las nascencias cada vez sean más efectivas y menor la superficie perdida por accidentes de nascencia.

IV.13.3. Análisis multiresiduos

El fin último del cultivo de la adormidera, es la fabricación de productos que van a formar parte de especialidades farmacéuticas de uso médico.

Es por ello, por lo que Alcaliber controla estrictamente durante todo el proceso de cultivo y de extracción, la calidad de los mismos. Estos análisis

realizados por la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba utilizando técnicas cromatográficas HPLC y CG específicas para una gama de más de 90 productos (entre los que se incluyen todos los fitosanitarios utilizados en el cultivo de la adormidera), certifican que nuestros productos, granulado de paja de adormidera, grano y alcaloides extraídos, se encuentran libres de estos residuos y responden a las exigencias de calidad requeridas por la Normativa más estricta de las vigentes en cualquier país.

Todos estos trabajos, que forman parte habitual de la actividad de los Departamentos de Investigación, Experimentación y Desarrollo de Alcaliber, y son revisados cada año por los equipos científico y técnico de nuestra Sociedad, se realizan tanto en nuestros laboratorios como en colaboración con los expertos exteriores más adecuados. Así, en estos momentos, mantenemos los siguientes programas de investigación:

— **Etiología y Control de la Muerte de Plántulas de Adormidera (*Papaver somniferum* L.). Departamento de Agronomía (Patología Vegetal). Universidad de Córdoba.**

— **Determinación y certificación de multirresiduos en tierra, material vegetal y productos finales del cultivo de adormidera. S.C.A.I. Unidad de Espectrometría Masas. Universidad de Córdoba.**

— **Aplicación de la tecnología NIRS al análisis de productos de cosecha de adormideras. Estudio de viabilidad. Unidad NIR/MIR. Servicio Central de Apoyo a la Investigación. Universidad de Córdoba.**

— **Programa de mutagénesis de semillas de adormidera (*Papaver somniferum*). Laboratorio del Departamento de Biotecnología de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos. Universidad Politécnica de Madrid.**

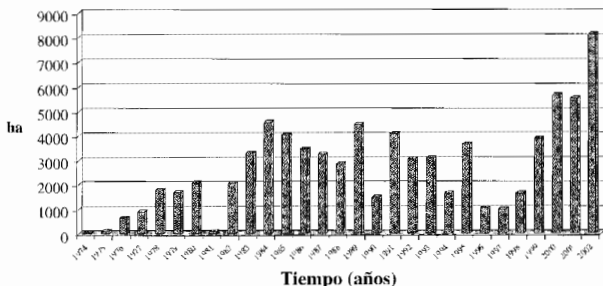
— **Estudio de las necesidades hídricas y respuesta a la fertilización del cultivo de la adormidera. Instituto Técnico Agronómico Provincial (ITAP). Diputación de Albacete.**

— **Estudio de las necesidades hídricas del cultivo de la adormidera. Instituto de Agricultura Sostenible (IAS). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Córdoba.**

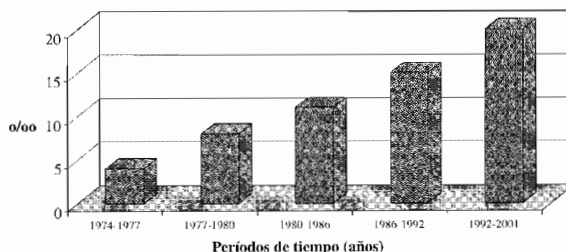
IV.14. EVOLUCIÓN EN LAS SUPERFICIES DE ADORMIDERA RECOLECTADA Y DE SU CONTENIDO EN ALCALOIDES TOTALES

Desde las primeras siembras realizadas con carácter puramente experimental en el año 1973, hasta el final de la cosecha de la actual campaña 2002, la evolución de las superficies de adormidera recolectadas en España, y el contenido en alcaloides totales en las mismas, ha sido la que se recoge en los dos siguientes cuadros:

EVOLUCIÓN DE LA SUPERFICIE DE ADORMIDERA RECOLECTADA EN ESPAÑA



EVOLUCIÓN DE LOS CONTENIDOS DE ALCALOIDES TOTALES EN LA ADORMIDERA ESPAÑOLA



Los bajos valores que se presentan en la superficie de adormidera recolectada en determinados años agrícolas, obedecen a la influencia de factores climáticos desfavorables, en especial períodos de sequía.

«Los químicos y los médicos encontraron que mis observaciones han explicado los caracteres del opio, y que yo he enriquecido la Química con un nuevo ácido (Mecónico) y con una nueva base alcalina (la Morfina), una remarcable sustancia que muestra mucha analogía con el amoniaco» (Seturnen, 1816).

V. ACTIVIDAD INDUSTRIAL

V.1. INTRODUCCIÓN

En el año 1978 se pone en marcha la instalación industrial en la que ALCALIBER va a procesar la paja de adormidera cultivada en España, para producir una materia prima, el Concentrado de Paja de Adormidera (C.P.A.), que comenzaba a desplazar al opio como fuente de obtención de los alcaloides que necesitaba la Industria Farmacéutica.

En una primera fase de su existencia, hasta el año 1986, esta instalación se dedica, exclusivamente, a la producción de C.P.A.

A partir de este año, amplía su actividad a la producción de alcaloides opiáceos, absorbiendo las funciones que, hasta entonces, realizaban tanto la Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A. desde 1934 como Unión Químico Farmacéutica desde 1940.

Se cierra así, en la Industria Farmacéutica Española de Base, un ciclo y se abre otro nuevo, en el que se logra integrar en una sola empresa, toda la actividad productora de los alcaloides derivados de la adormidera.

Cuando me refería, en otra parte de esta intervención, al descubrimiento en el siglo XIX, de los llamados alcaloides del opio, manifesté mi intención de tratar este tema más adelante.

V.2. LOS ALCALOIDES DEL OPIO

El término alcaloide, derivado de la palabra árabe Al-Qali, con el que se conoce a la planta de la que se aisló originalmente la sosa, fue aplicado por primera vez por el farmacéutico alemán Carl Meissner, en el año 1819.

El nombre genérico alcaloides, con el que se conoce a un gran grupo de sustancias, se debe al comportamiento «similar a los álcalis» de muchos de sus componentes. No obstante, el término es impreciso y en muchos casos se aplica a moléculas dispares.

Bajo esta denominación se incluye un grupo amplio de productos naturales. Se trata de bases nitrogenadas: primarias, secundarias o terciarias en las que el nitrógeno puede encontrarse dentro de un sistema Alifático o Aromático; este último se subdivide en Heterocíclico y no Heterocíclico, siendo mayoritarios aquellos que se encuentran dentro del sistema Heterocíclico.

Los alcaloides, constituyen el grupo más numeroso de los compuestos secundarios de los vegetales y también uno de los más interesantes y activos para las propias plantas, bien como reguladores del crecimiento, bien como expresión de sus relaciones con los animales: sistemas de defensa, mecanismos de atracción, etc.

Aunque han sido aislados en otras clases de organismos tales como: ranas, hormigas, mariposas, bacterias, esponjas, hongos, arañas, escarabajos y mamíferos (generalmente dichos organismos toman precursores alcaloides de las plantas y los transforman con fines propios), los alcaloides son esencialmente de origen vegetal.

La distribución sistemática de los alcaloides es muy amplia. Se han identificado alcaloides en 7.500 especies pertenecientes a 300 familias.

Faltan generalmente en las talofitas y en los musgos y están pobremente representados en los helechos (*Lycopodium*). Además, son raros en las gimnospermas y muy frecuentes en las angiospermas.

En la mayoría de las familias de las angiospermas la diversidad de los alcaloides contenidos es amplia. Son particularmente abundantes en unas cuantas familias que incluyen Asteráceas, Fabáceas, Rubiáceas, Liliáceas, Apocináceas, Amarilidáceas, etc. que presentan más de cincuenta alcaloides cada una.

Son muy raros, o faltan por completo, en las fanerógamas acuáticas, lo que se ha interpretado como una evidencia de su papel defensivo frente a los herbívoros.

Dentro de su amplia distribución tienden a ser más abundantes en las plantas tropicales que en las de zonas templadas. Además, el contenido de los alcaloides de las plantas tropicales es mayor, presentando éstos el mismo grado de toxicidad en ambas ubicaciones.

El contenido de alcaloides en la planta es un carácter propio de cada variedad, pudiendo incluso haber diferencias entre variedades de una misma especie, hecho éste, que es tenido en cuenta en la mejora de dichas plantas.

El contenido puede fluctuar en base a las condiciones de crecimiento, al carácter diferencial de plantas silvestres respecto de las cultivadas, al estado fenológico en el que se encuentran y a las diferentes épocas del año.

A veces, es la planta entera la que los contiene, pero en general, son los órganos en formación o crecimiento los que presentan mayores contenidos: hojas, flores, frutos, semillas, cortezas y con menos frecuencia órganos subterráneos.

Dentro del tejido vegetal, sus mayores proporciones se detectan en las vacuolas, disueltos en el líquido vacuolar. Muchas veces, están combinados con diversos ácidos vegetales formando sales tales como: tartratos, malatos, citratos, oxalatos, succinatos, tanatos, y más raramente: acetatos, propionatos, acocinatos, lactatos, sulfocianatos, fosfatos, sulfatos, etc. Existen además, ciertos casos en los que el alcaloide se presenta anexo a ácidos característicos de la planta, tal como es el caso del ácido meánico.

Se pueden establecer dos clasificaciones básicas:

A) EN FUNCIÓN DEL ESQUELETO HETEROCÍCLICO QUE CONTIENEN:

Tetrahidropirrol

Piridina

Piperidina

B) EN RAZÓN A LA FAMILIA VEGETAL A LA QUE PERTENECEN

Agruparía treinta y una familias diferentes:

Sin embargo, a los efectos de este estudio, centraremos nuestra atención en los denominados **ALCALOIDES OPIÁCEOS NATURALES**.

Este grupo procede de la familia de las papaveráceas, concretamente, de *Papaver somniferum* y comprende unos veinticinco alcaloides.

Atendiendo a su estructura química, los alcaloides opiáceos, se dividen en los siguientes grupos:

Derivados isoquinólicos

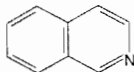
Derivados fenantrénicos

Derivados tetrahidroisoquinólicos

DERIVADOS ISOQUINÓLICOS

Estructura básica:

Isoquinolina: Su estructura molecular está compuesta por dos anillos de benceno y piridina condensados.



Según su constitución química, se divide esta gran clase de sustancias en distintos grupos.

Grupo de la papaverina:

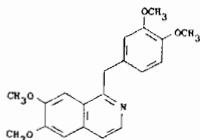
El compuesto principal de estas bases vegetales es la 1-bencilisoquinolina.

a) *Papaverina*

1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-6,7-dimetoxiisoquinolina

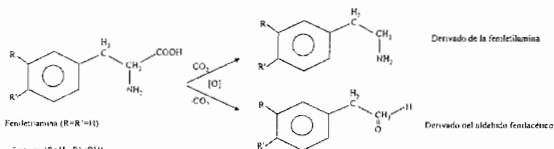
Fórmula molecular: $C_{20}H_{21}NO_2$

Fórmula desarrollada:

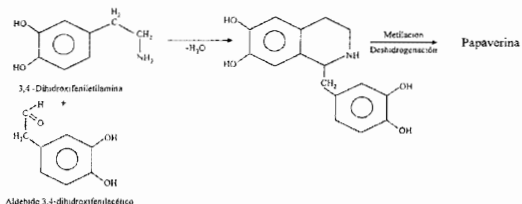


Su constitución se puede deducir de los productos de su ruptura por fusión alcalina, dando lugar a la 6,7-dimetoxiisoquinolina y el homoveratrol.

La biosíntesis de la isoquinolina comienza por los aminoácidos fenilalanina o tirosina, que en primer lugar se hidrolizan enzimáticamente a derivados o-dihidroxifenilicos, cuya descarboxilación subsiguiente conduce a la formación de feniletilaminas. Junto a ellas, puede producirse una desaminación oxidante con formación de aldehído.



Por condensación del aldehído con la feniletilamina, en el sentido de una reacción de Mannich intramolecular, se produce la correspondiente 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituida.



Por tetrametilación enzimática de este derivado de la isoquinolina, resulta la 1,2,3,4,-tetrahidropapaverina que por deshidrogenación se transforma en papaverina.

Propiedades químicas:

- La papaverina es una base ópticamente inactiva.
- Punto de fusión 147 °C
- Solubilidad: Fácilmente soluble en cloroformo.
- Peso molecular: 339,38 UMA (Unidad de Masa Atómica).

Uso:

Actúa como espasmolítico.

— La papaverina fue descubierta en las aguas de extracción de la morfina por G. Merck en 1848. Analizó la base y le asignó la fórmula molecular que hoy conocemos. Los análisis fueron corroborados por Goldschmidt.

— Se encuentra en toda la planta de adormidera a excepción de las raíces.

— Es uno de los últimos alcaloides que aparecen en la planta (se detecta a partir de los 36 días de su germinación)

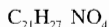
— La primera síntesis de la papaverina fue llevada a cabo por Pictet (1909).

b) La (+)laudanosina:

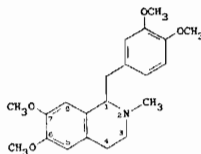
Es el N-metil-1,2,3,4,-tetrahidroderivado de la papaverina.

1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolina

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

— Punto de fusión 89 °C. Su molécula presenta un carbono asimétrico con configuración (S).

Uso:

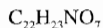
Como relajante muscular.

Fue descubierta por Hesse 1871 en el opio, aunque sólo en pequeñas proporciones y como alcaloide secundario.

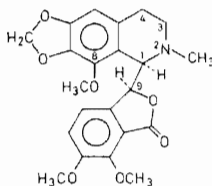
c) (-) Narcotina, Noscapina:

[S-(R⁺,S⁺)]-6,7-dimetoxi-3-(5,6,7,8tetrahidro-4-metoxi-6-metil-1,3dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-il)-1(3H)-isobenzofuranona

Fórmula molecular:

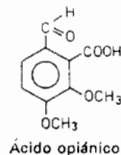
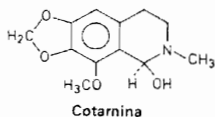


Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Forma prismas incoloros de punto de fusión 176 °C
- Peso molecular: 413,43 UMA
- Densidad: 1.395 g/ml
- Pertenece a los alcaloides principales del opio
- Fue descubierta por Louis-Charles Derosne en 1803 y aislada por primera vez por Robiquet (1817).
- Es el primer alcaloide que aparece en la planta de la adormidera, puede ser detectado tres días después de la germinación de las semillas.
- Los productos más importantes de la degradación oxidante de la narcotina son la cotarnina y el ácido opiánico.



— *Derivados de la narcotina (no opiáceos):*

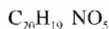
1. La (-) hidrastina C₂₁H₂₁NO₆ que se diferencia de la narcotina por el grupo metoxi en posición 8 del anillo de isoquinolina. Se encuentra en la raíz de *Hidrastris canadensis*, pero no en el opio.

2. Grupo de la berberina:

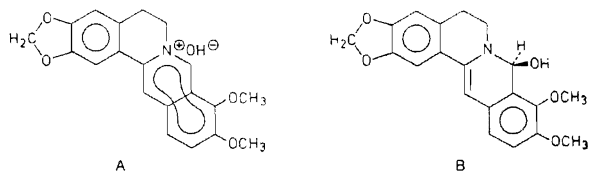
Las bases vegetales de este grupo poseen una estructura que se asemeja a las de la narcotina y de la hidrastina.

La berberina

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



En disolventes polares aparece como base de amonio cuaternario (A) y en forma cristalina, en disolventes no polares, como pseudobase (B).

Propiedades químicas:

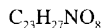
— Base débil, ópticamente inactiva, de punto de fusión 145 °C; sus sales son de color amarillo.

Se encuentra en la raíz del agracejo (*Berberis vulgaris*)

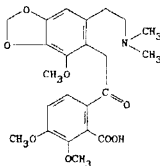
d) Narceína:

ácido-6-[[6-[2-(dimetilamino)etil]-4-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il]acetil]-2,3-dimetoxi benzoico

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

— Peso molecular: 445,45 UMA

- Las características del producto anhidro son:
- Muy higroscópico.
- Punto de fusión: 138 °C
- Máximo de absorción en UV (Ultra Violeta) (en etanol): 270 nm
- Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Agua: 770, agua hirviendo: 220, moderadamente soluble en alcohol caliente, prácticamente insoluble en benceno, cloroformo y éter.

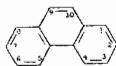
Uso:

- Como analgésico y antitusivo, en forma de cloruro de etil narceína.
- Descubierta por Pelletier en 1832.
- En un primer momento se pensó que, dado que se puede preparar a partir de la narcotina, fuese un derivado de ésta, obtenido en la extracción de la planta en determinadas condiciones. Más adelante, se pudo afirmar que se trata de un componente natural de la planta localizado sólo en las cápsulas (Winkler).

DERIVADOS FENANTRÉNICOS

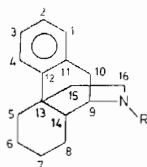
Estructura básica:

Fenantreno: Su estructura molecular está compuesta por tres anillos bencénicos condensados.



Grupo de la morfina:

A este grupo pertenecen los alcaloides del opio, morfina, codeína, tebaína, que se diferencian de los alcaloides antes descritos por su compleja constitución molecular. El sistema cíclico fundamental de la morfina es el **morfínano**, sintetizado por Grewe en 1946, en el que se puede distinguir una isoquinolina parcialmente hidrogenada y el esqueleto del fenantreno.

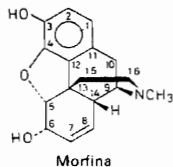


a) (-) *Morfina*:

— (5 α .6 α)-7,8-didihidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol

— *Fórmula molecular*: C₁₇H₁₉N₃O₅

— *Fórmula desarrollada*:



Propiedades químicas:

— Peso molecular: 285,3 UMA

— Punto de fusión: 254 °C

— Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Agua: 5000, agua hirviendo: 400, etanol: 250, cloroformo: 1500.

— Sublima: 190-200 °C (0.2 mm de presión a 2 mm de distancia).

— Presenta máximo en UV: (en medio ácido: 285 nm, medio básico a 298 nm).

— Posee sabor amargo.

Uso:

Potente narcótico analgésico.

— Es cronológicamente el primer alcaloide del reino vegetal aislado en forma cristalina (Sertürner, 1806), sin embargo, su fórmula empírica correcta se determinó en el año 1848 por Laurent. Hasta el esclarecimiento de su constitución transcurrieron 77 años más.

En el año 1952, Gates y Tschuldi llevaron a cabo la síntesis total de la morfina. Con lo que la química de esta molécula se completó 150 años después de su aislamiento. Entre tanto el espectro de ^{13}C -RMN de la morfina se analizó completamente.

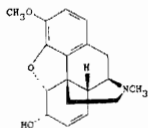
b) Codeína:

(5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 299,36 UMA
- Punto de fusión: 154-158° C
- Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Agua: 120, agua hirviendo: 20, alcohol: 2, éter dietílico: 50, cloroformo: 2.

Uso:

Posee débiles propiedades narcóticas y se utiliza en medicina como anagésico y antitusivo.

- Fue aislada por primera vez por Pierre Jean Robiquet, 1832.

— En el mismo año Gerhardt y Anderson confirmaron la fórmula molecular $C_{18}H_{31}NO_3$.

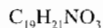
— Se obtiene por metilación de la morfina.

— Su toxicidad es inferior a la de la morfina.

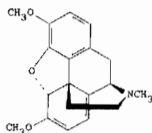
c) Tebaína:

6,7,8,14-tetradehidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinano

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

— Peso molecular: 311.37 UMA

— Punto de fusión: 193 °C

— Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Agua: 1460, alcohol caliente: 15, cloroformo: 13, éter: 200, piridina: 12, benceno: 25 y no muy soluble en éter de petróleo.

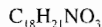
— Descubierta por Pelletier en 1835, inicialmente pensó que era un isómero de la morfina y se le asignó el nombre de paramorfina. Courbe la denominó tebaína. La fórmula molecular, fue determinada por Anderson y los análisis confirmados por Beckett y Wright.

— Se utiliza como materia prima para la fabricación de diversos derivados sintéticos con aplicaciones analgésicas y antagonistas de la morfina. A partir de ella, se puede obtener codeína.

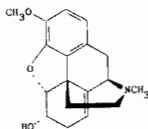
d) Neopina:

8,14-Dihidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



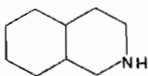
Propiedades químicas:

- Peso molecular: 299,36 UMA
- Cristaliza en medio éter en forma de agujas.
- Punto de fusión de 127.5 °C.
- Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Agua: 120, agua hirviendo: 20, alcohol: 2, éter dietílico: 50, cloroformo: 2.
- Fue aislada en la fábrica de T&H Smith & Co (Edimburgo), de las últimas aguas madres obtenidas en el proceso de separación de los alcaloides del opio.
- En el año 1911, Dobbie y Lander la denominan hidroxicodeína, aunque su nombre actual sigue siendo neopina.
- Es un isómero de posición de la codeína.

DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINÓLICOS

Estructura básica

Tetrahidroisoquinolina: Su estructura molecular está compuesta por un anillo bencénico condensado a un anillo de piridina tetrahidrogenada.

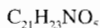


a) Criptonina:

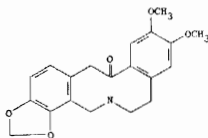
4,6,7,13-tetrahidro-9,10-dimetoxi-5metilbenzo-[e]-1,3dioxolo[4,5-1]

[2]benzazecin-12(5H)-ona

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

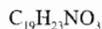
- Peso molecular: 369,40 UMA
- Cristaliza en forma de prismas hexagonales o en láminas si es con benceno
- Punto de fusión: 220-221 °C
- Densidad: 1,35 g/ml
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua y éter. soluble en cloroformo y ácido acético.
- Fue aislada por primera vez en la fábrica T&H Smith en 1867 (Edimburgo), por Smiles.
- El nombre deriva de la raíz griega *kryptos*, debido a que se encontró cristalizada en unas aguas madres, almacenadas en un subterráneo.

DERIVADOS SINTÉTICOS:

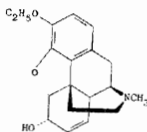
Etilmorfina:

7,8-Didehidro-4.5-epoxi-3-etoxi-17-metilmorfinan-6-ol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 313.38 UMA
- Cristaliza en etanol
- Punto de fusión: 199-201 °C.
- El clorhidrato dihidratado $C_{19}H_{24}ClNO_3 \cdot 2 H_2O$. es un polvo cristalino de tono amarillo pálido con un punto de fusión de 123 °C. y su forma anhidra presenta punto de fusión de 170 °C.
- Solubilidad del clorhidrato dihidratado: (ml solvente/g soluto). Agua: 10, alcohol: 25, poco soluble en cloroformo y éter.

Uso:

Como analgésico y antitusivo.

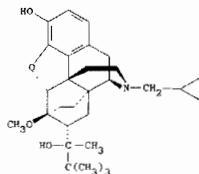
Buprenorfina:

[5 α ,7 α (S)]-17-(Ciclopropilmetil)- α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3 hidroxí-6-metoxi- α -metil-6,14-etenomorfinan-7metanol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

— Peso molecular: 467.66 UMA

— Punto de fusión: 209 °C

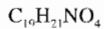
Uso:

Se utiliza como analgésico.

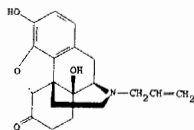
Naloxona:

4,5-epoxi-3,14dihidroxi-17-(2-propenil)morfinan-6-ona

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas

- Peso molecular: 327,37 UMA
- Cristaliza en acetato de etilo.
- Punto de fusión: 184 °C, 177-178 °C
- Solubilidad: Soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter de petróleo.

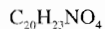
Uso

Antagonista narcótico.

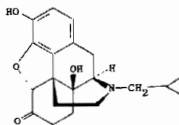
Naltrexona:

17-(Ciclopropilmetil)-4,5.epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6-ona

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 341,41 UMA
- Cristaliza en acetona.
- Punto de fusión: 168-170 °C

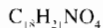
Uso:

Antagonista narcótico.

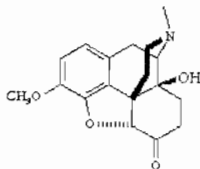
Oxicodona:

4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 315,36 UMA
- Punto de fusión: 218-220 °C.
- Solubilidad: Soluble en alcohol y cloroformo. prácticamente insoluble en éter, agua, potasa. sosa y amoniac.

Uso:

Analgésico.

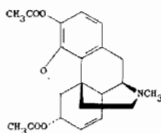
Diacetilmorfina (Heroína):

(5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4.5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-dioldiacetato

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



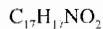
Propiedades químicas:

- Peso molecular: 369,40 UMA
- Forma láminas ortorrómbicas en acetato de etilo.
- Punto de fusión: 173 °C.
- Solubilidad: (ml solvente/g soluto). Cloroformo: 1,5, alcohol: 31, éter: 100, agua: 1700, poco soluble en amoníaco y en solución de carbonato sódico.
- Se descompone en agua hirviendo.
- En exposición prolongada al aire torna a color rosa y emite olor a acético.
- Uso narcótico-analgésico.

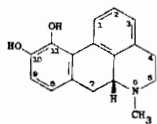
Apomorfina:

5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de.g]quinolina-10,11-diol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 267,31 UMA
- Forma láminas hexagonales en cloroformo.
- Descompone a 195 °C.

- Sublima en alto vacío.
- Oxida rápidamente en presencia de aire, adquiriendo tonalidad verdosa.
- Solubilidad: Soluble en alcohol, acetona y cloroformo, poco soluble en benceno, agua, éter de petróleo y éter.

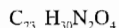
Uso:

Emético, antiparkinsoniano y vasodilatador.

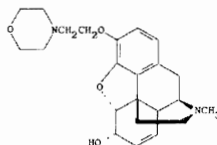
Folcodina:

7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]morfinan-6-ol

Fórmula molecular:



Fórmula desarrollada:



Propiedades químicas:

- Peso molecular: 398.49 UMA
- Forma cristales monohidratados.
- Punto de fusión: 91 °C.
- Sabor amargo.
- Solubilidad: Poco soluble en agua, soluble en éter, cloroformo y benceno.

Usos:

Antitusivo.

A su vez, los alcaloides opiáceos se clasifican en:

a) ALCALOIDES OPIÁCEOS MAYORITARIOS:

Morfina, Codeína, Tebaína, Noscapina y Papaverina.

b) ALCALOIDES OPIÁCEOS MINORITARIOS:

Narceína, Criptonina, Laudanosina y Neopina.

El mayor interés farmacológico y terapéutico se encuentra en los alcaloides del grupo a) y fundamentalmente en tres de ellos: Morfina, Codeína y Tebaína.

Actualmente la Industria Española de Estupefacientes puede producir todos estos alcaloides, sus derivados sintéticos y obviamente la materia prima en la que se encuentran, es decir el Concentrado de Paja de Adormidera (CPA).

V.3. PROCEDIMIENTO UTILIZADO PARA LA OBTENCIÓN DE CPA

Una vez recogida la cosecha de adormidera, se procede a la separación del grano y de la paja. La paja se somete a un proceso industrial de granulación que se realiza en los Centros de Recepción de la cosecha. Posteriormente, este granulado se traslada a la fábrica de producción y purificación de CPA, en la que es sometido a una extracción en contra-corriente utilizando disolventes específicos y centrifugación en continuo.

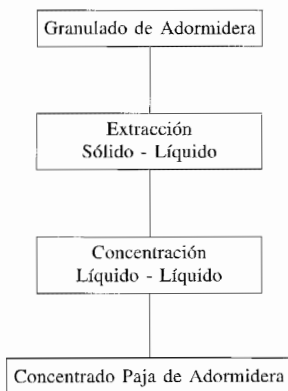
El disolvente recoge los principios activos extraídos del granulado de paja de adormidera y a su vez es tratado para eliminar todas las partículas sólidas, sometiéndolo a continuación a un proceso de concentración líquido-líquido (disolvente-ácido), en ocho etapas y en contra-corriente. El disolvente agotado por el ácido, se incorpora de nuevo al proceso general de extracción del granulado.

La fase ácida que contiene los alcaloides, se precipita y se centrifuga, obteniendo así el denominado Concentrado de Paja de Adormidera. y que, una vez seco. puede alcanzar un contenido de hasta el 60% en morfina y hasta un 25% de otros alcaloides, fundamentalmente codeína y tebaína.

Al mismo tiempo que el Concentrado, se obtienen unas «aguas madres», en las que existen restos de alcaloides que deben ser reprocesadas, mediante su tratamiento en extractores específicos (agua-disolvente-ácido) para su recuperación.

Se llega así, a la obtención de una materia prima, sustitutiva del opio y que en la actualidad sólo pueden producir, en todo el mundo, siete empresas.

En un esquema adjunto, se sintetiza el procedimiento descrito:



V.4. PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA LA SEPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES

Para poder extraer los alcaloides presentes en el C.P.A. anteriormente obtenido, se le somete a una primera purificación, con objeto de eliminar las impurezas y separar los alcaloides.

Esta separación se consigue mediante extracciones selectivas utilizando diferentes solventes y teniendo en cuenta las diferentes solubilidades en función del pH para cada principio activo.

De esta forma, se logran separar los tres alcaloides mayoritarios: morfina, codeína y tebaína, que posteriormente son purificados aprovechando sus características en forma básica y sus diferentes sales.

Dado que el alcaloide más utilizado por la industria farmacéutica es la codeína, que se diferencia de la morfina en un grupo metilo, la mayor parte de esta última se procesa mediante una reacción de metilación, para obtener codeína.

La codeína puede someterse a un tratamiento de hidrogenización para fabricar la dihidrocodeína.

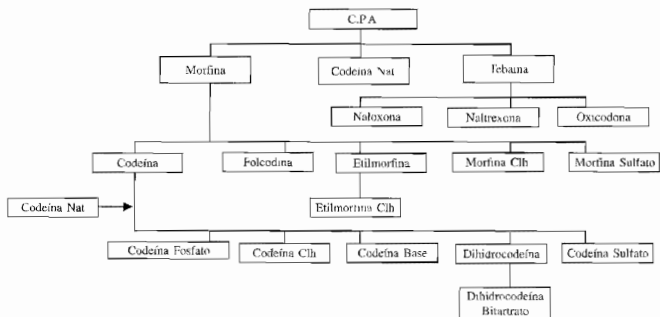
A partir de morfina se pueden obtener mediante síntesis, folcodina y etilmorfina.

Finalmente, se fabrican las diferentes sales y bases de morfina, codeína, dihidrocodeína, folcodina y etilmorfina, que se utilizan en diversas especialidades farmacéuticas.

La tebaína obtenida, que hasta hace unos años no se utilizaba como tal alcaloide en cantidades apreciables y que incluso se transformaba en codeína, ha experimentado recientemente un espectacular incremento en su uso, debido a su empleo como materia prima para fabricar antagonistas de la morfina, naloxona y/o naltrexona, sustancias dirigidas principalmente al tratamiento de la drogadicción, aunque también en asistencia hospitalaria, combinadas con la morfina, para reducir los efectos adictivos de ésta.

Asimismo, se parte de la tebaína para la obtención de oxycodona, antiguo producto, el eucodal, que ha sido recuperado, en especial, en los Estados Unidos, para ser empleado como analgésico intermedio entre la codeína y la morfina.

El esquema que aparece a continuación desarrolla los procedimientos descritos.



V.5. MÉTODOS ANALÍTICOS

Una de las características fundamentales de la industria extractiva de alcaloides es la falta de homogeneidad y estabilidad de los productos vegetales utilizados.

Cada cosecha es, o puede ser, diferente a la anterior, en función de las condiciones climáticas a la que ha estado expuesta la planta durante su ciclo vegetativo o a las características edafológicas de las diferentes parcelas.

Dentro de una misma cosecha, cada zona en donde se ha efectuado, presenta a menudo características diferentes.

El contenido de alcaloides puede variar de un año a otro, de una localidad a otra, como consecuencia de factores agro-ambientales difíciles de estandarizar.

Estos hechos obligan, necesariamente, a las industrias dedicadas a la extracción de los alcaloides vegetales, a una constante utilización de controles analíticos que se extienden desde antes de la recolección, para tratar de determinar el contenido de la planta y su situación en la misma, hasta la purificación final.

Por todo ello, es absolutamente imprescindible para estas industrias, desarrollar y mantener las técnicas analíticas que permitan controlar estas

circunstancias a todo lo largo del proceso, con el fin de conseguir el más alto grado de rendimiento posible en las operaciones de extracción, así como obtener una mayor precisión en la determinación final de los contenidos en alcaloides de los productos fabricados.

Desde finales de los años 70 hasta la actualidad se ha observado una gran evolución en las técnicas analíticas empleadas.

En el año 1977 el método vigente para el análisis de muestras poco concentradas en alcaloides (granulado, marcos y baterías) era el método denominado de la cal, cuyo principio analítico es la cromatografía.

La técnica cromatográfica descendente en papel, cuantifica el contenido en morfina tras la extracción de la misma con disolvente orgánico, comparando las manchas correspondientes a las muestras analizadas con las de los patrones establecidos para los alcaloides de referencia.

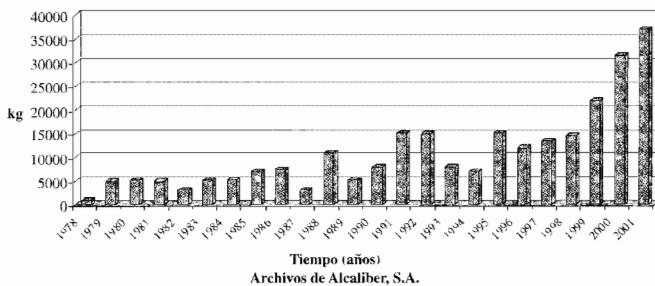
Entre los años 1977 y 1982 la técnica empleada en la valoración de la morfina y otros alcaloide contenidos en el CPA, era el método de Fisher Folbert, en el que el peso final de la 2,4-dinitro-fenil-eter-morfina, obtenido a partir de la fracción cromatográfica (cromatografía en columna), determinaba, mediante una transformación matemática, el contenido en morfina de la muestra.

A partir del año 1982, se comienza aplicar la técnica HPLC que valora de forma independiente, los distintos alcaloides presentes en las muestras analizadas y que ha ido evolucionando hasta la actualidad, consiguiendo una mayor precisión y certeza.

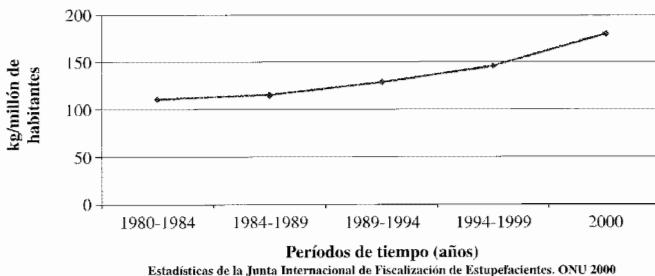
Con el fin de conseguir la máxima eficacia, ALCALIBER, ha suscrito una serie de convenios de colaboración, para el estudio de estos procesos, con centros de investigación y enseñanza, entre los que se incluyen la Cátedra de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense.

Los cuadros que aparecen a continuación, recogen la evolución de la fabricación de alcaloides en España, y de su consumo, desde la puesta en marcha de las instalaciones industriales de Alcaliber en 1978.

**PRODUCCIÓN DE ALCALOIDES OPIÁCEOS EN ESPAÑA DURANTE
EL PERÍODO
1978-2001**



**CONSUMO MEDIO DE ESTUPEFACIENTES EN ESPAÑA POR
MILLÓN DE HABITANTES DURANTE EL PERÍODO 1979-2000**



VI. FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES

Me voy a referir, fundamentalmente, a aquellos dos alcaloides mayoritarios del opio que tienen una utilización terapéutica más extendida: morfina y codeína.

Todos los derivados opioides relacionados con la morfina, desarrollan su acción principal a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y en el intestino, gracias a su interacción con los receptores μ .

En el año 1973, Pert y Snyder, han recordado que las ideas contemporáneas relativas al efecto y la especificidad de los medicamentos, se basaban sobre el hecho de que el proceso inicial consistía en la formación de un complejo reversible entre el principio activo y un componente celular, generalmente conocido bajo el nombre de receptor. Únicamente las sustancias que presentan un alto grado de complementariedad molecular, con el lugar donde actúan, pueden considerarse como capaces de formar tal complejo receptor-principio activo.

Estos autores han demostrado que un componente del tejido nervioso puede formar, selectivamente, complejos con los opiáceos en concentraciones muy bajas. Como este enlace es marcadamente estéreo-específico y corresponde a los grados de actividad farmacológica descritos anteriormente para los opiáceos, llegaron a la conclusión que sus resultados representaban una demostración directa del enlace de los receptores con aquellos. La identificación de este receptor de opiáceos ha permitido una nueva aproximación al mecanismo de su acción.

Según Beers y Bassett (1979), las sensaciones dolorosas emitidas desde la periferia, suben hacia los centros nerviosos por diversos haces, conocidos desde hace mucho tiempo, algunos de fibras gruesas y conducción

rápida. Después de relés sinápticos en la médula, el bulbo y el tálamo, se proyectan hacia la corteza. Provocan una sensación dolorosa bien definida en el plano espacio-temporal y pueden permitir unas reacciones coordinadas de huida o defensa.

La acción de los opioides se realiza a través de tres clases de receptores en el SNC denominados μ , κ y δ , siendo la morfina relativamente selectiva por los receptores μ , aunque está demostrado que a altas dosis puede interactuar con los otros receptores.

Los efectos que produce dicha interacción de la morfina con los receptores son muy diversos y dependen del receptor con el que interactúen y la dosis. Entre ellos, se encuentran: analgesia, somnolencia, depresión respiratoria, náuseas, disminución de la motilidad gastrointestinal, etc.

De todos los efectos descritos el más importante es su carácter analgésico.

Normalmente el alivio del dolor de los opioides es bastante selectivo, no afectando a otras sensibilidades. A dosis terapéuticas normales, el dolor es menos intenso, pero siempre persiste algún resto que puede desaparecer incrementando la dosis, aunque con riesgo de aparición de efectos no deseados como vómitos, a veces euforia e incluso depresión respiratoria.

El mecanismo de la analgesia de la morfina y otros agonistas de los receptores μ , se produce a nivel del SNC tanto en zonas raquídeas como suprarraquídeas múltiples, inhibiendo de manera selectiva, diversos reflejos nociceptivos. Su efecto analgésico se potencia al administrarse vía intrarraquídea.

Parece ser, que existen al menos tres mecanismos que intervienen en la analgesia provocada por los opioides:

- En las terminaciones nerviosas aferentes primarias, inhibiendo la descarga de neurotransmisores.
- Inhibición postsináptica sobre las interneuronas y sobre las neuronas del haz espinotalámico, impidiendo la transmisión de información nociceptiva hacia el cerebro.
- En el caso de agonistas κ y δ , suprimen además los estímulos térmicos nocivos aunque de una forma más leve.

La acción de los opioides a nivel del SNC, se manifiesta, fundamentalmente, en los siguientes órganos del ser humano:

1. Asta dorsal de la médula espinal
2. Tercer ventrículo
3. Sustancia gris periacueductal
4. Núcleo del rafe magno
5. Locus ceruleus

Aunque los circuitos de transmisión de la estimulación eléctrica o química en estos sitios para provocar analgesia no se han definido con claridad, sí se ha observado un aumento de la actividad en vías bulboespinales aminérgicas descendentes, que provocan una inhibición de la información nociceptiva en la médula espinal.

La administración simultánea en zonas raquídeas y suprarraquídeas, provoca un sinergismo de la analgesia, pudiéndose reducir la dosis de morfina hasta 10 veces. Este sinergismo se manifiesta también en el tallo del encéfalo, la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe magno y el locus ceruleus.

VII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El simple examen de los aspectos farmacológicos de los derivados opioides, pone de manifiesto, cuales son las aplicaciones terapéuticas más representativas de los mismos.

Una de ellas, tal vez la más importante, es su utilización como analgésico.

Quizás, el síndrome más temido y psicológicamente más desesperante, de una enfermedad, es el dolor.

Durante mucho tiempo, esta circunstancia mereció una atención menor en la lucha contra las enfermedades.

El convencimiento de que el ser humano podría soportar el dolor, incluso como un elemento purificador de sus conductas, fue común en muchas culturas y religiones; lo ha sido y lo sigue siendo.

Por otro lado, la opinión sostenida por muchas escuelas médicas, de que la administración de analgésicos opiáceos, como la morfina y sus derivados, podría suponer, irremisiblemente, la adicción irrevocable de los pacientes tratados con estas sustancias, restringió su utilización. Solamente en situaciones muy excepcionales, como grandes catástrofes o tratamiento de heridos de guerra se aconsejaba su uso.

Sin embargo, el desarrollo de la farmacología y el convencimiento de la ciencia médica de la necesidad de combatir el dolor eficazmente, ha supuesto la rehabilitación de los opiáceos en el tratamiento de este síndrome.

De manera evolutiva, se fueron desarrollando dos alternativas básicas, las aplicaciones de morfina y de codeína.

Se potencia el empleo de la morfina y sus sales como analgésico de última opción, para el tratamiento de enfermos terminales o de dolores de alto grado, bien en régimen hospitalario o en asistencia domiciliaria.

Aparecen así, formulaciones «retard» o incluso bombas de demanda individualizadas, que permiten a los propios enfermos, utilizar este instrumento, sin necesidad de permanecer ingresados.

Asimismo, se desarrollan, fundamentalmente, en régimen hospitalario, formulaciones de morfina mezclada con alguno de sus antagonistas, para, sin disminuir su capacidad analgésica, minimizar los efectos de la adicción.

Incluso se han desarrollado aplicaciones de este alcaloide en tratamientos cardiovasculares, como forma de compensar las arritmias ventriculares que pueden producirse en el tratamiento del shock cardiogénico por contrulsaciones. (Goiti et al., 1975).

En resumen, la morfina sigue siendo el fármaco principal en el tratamiento del dolor agudo (Foley, 1993), bien por vía subcutánea o intramuscular, en dosis de 1/7 mg/kg de peso corporal, siendo efectiva en el 70% de los pacientes. La dosis se debe ajustar atendiendo a factores de sensibilidad, psicológicos, intensidad del dolor e impacto social de la enfermedad.

Vía intravenosa, se utiliza la morfina para dolores muy intensos. En los sistemas de analgesia controlada por los pacientes, a los cuales me he referido anteriormente, éste es el que tiene el control de la dosis y el intervalo posológico, aunque de forma limitada para evitar sobredosificaciones. Sin embargo, contrariamente a lo que inicialmente se pensaba, el enfermo acaba dosificándose en menor medida de lo esperado.

Este método se utiliza también en el tratamiento del dolor postoperatorio, pues de este modo, es más fácil incrementar la capacidad del paciente para colaborar en su recuperación

Hasta finales de los años sesenta, la aplicación fundamental de la codeína era la de antitusivo.

A partir de esta fecha, y como consecuencia de la necesidad de encontrar paliativos del dolor, menos agresivos que la morfina, se comienzan a realizar una serie de ensayos clínicos con este alcaloide.

Se trataba de demostrar los efectos analgésicos de la codeína y además, potenciar sus efectos combinándola con otros medicamentos antiálgicos, que venían utilizándose comúnmente en el tratamiento de dolores suaves o moderados.

La codeína, a diferencia de la morfina y al igual que la oxycodona y metadona, es más eficaz vía oral que parenteral, debido a la menor metabolización en un primer paso por el hígado.

La codeína tiene una muy baja afinidad por los receptores de los opioides, y su efecto analgésico se debe a su conversión en morfina en el organismo, mediante su desmetilación.

En realidad, al ser la codeína el éter metílico de la morfina, se puede producir su desmetilación por influencia de los enzimas de los microsomas del hígado. La codeína no podría realizar su efecto analgésico sino después de su transformación en morfina dentro del organismo (Pert y Snyder, 1973).

El convencimiento de la menor afinidad de la codeína para los receptores de encefalinas de la morfina, determinó la necesidad de realizar ensayos sobre dosificación y asociación con otros analgésicos.

Estas investigaciones comenzaron algunos años antes. Así, Pisen y Molland en 1950, Dewi y Davis en 1954 y Grotto, Dikstein y Sulman en 1965, estudiaron diversos tipos de asociaciones y formulaciones, con buenos resultados, que sin embargo, no se reflejaron en una mayor utilización de la codeína como analgésico.

Son, en mi opinión, los trabajos realizados en los años setenta, los que aportan los resultados mas definitivos sobre la utilidad analgésica de la codeína, en altas dosis, y asociándola a otros antiálgicos, demostrando, al mismo tiempo, el escaso efecto de dependencia que produce aún en los casos de tratamientos prolongados.

Estos trabajos de investigación se realizan sobre las siguientes asociaciones:

Codeína más inhibidores de prostaglandinas:

Comprende las asociaciones de codeína con los analgésicos antipiréticos y anti-inflamatorios no esteroideos: Beers y Bassett (1979), han demostrado que estas dos clases de productos actúan de forma similar.

La intervención de los alcaloides del opio y de los anti-inflamatorios no esteroideos, del tipo ácido acetilsalicílico y paracetamol, sobre dos mecanismos muy diferentes de la transmisión de la sensación dolorosa, explica muy bien la adición de efectos e incluso, en algunos casos, el sinergismo que ha podido comprobarse entre estos dos tipos de medicamentos, tanto en el plano experimental como en el químico.

En este sentido son muy importantes, además de los ensayos realizados en los años cincuenta y sesenta, ya citados, los publicados por:

Moertel et al. en 1974, sobre la asociación de la codeína con el ácido acetilsalicílico.

Wallenstein en 1975, con ácido acetilsalicílico y codeína.

Cooper y Beaver en 1976, con ácido acetilsalicílico y paracetamol más codeína.

Andrews en 1976, con paracetamol mas dihidrocodeína.

Farb, Brown y Ort en 1977, con paracetamol y codeína.

Schirmer en 1978, con paracetamol, salicidamida y fosfato de codeína.

Codeína más barbitúricos:

Gilbertini en 1970, utiliza una asociación de piramidón, alobarbital, transientina y fosfato de codeína, para tratar las dismenorreas. Demuestra la eficacia de esta fórmula antiálgica, debido a la asociación de un efecto central y de una acción periférica.

En esta misma línea de combinar barbitúricos con codeína, han publicado sus ensayos Fotiades y Bach en 1975; Borlich en 1977 y otros.

Codeína más antihistamínicos:

Estas asociaciones se han empleado, ora para reforzar el efecto analgésico de la codeína, ora como tranquilizante y sedante de las fenotiacinas antihistamínicas, porque tal como subraya Adler en 1975, la eficacia de los analgésicos moderados puede verse aumentada por los efectos de los tranquilizantes.

Según publicaron Kagan y Masheter en 1978, el interés de estos preparados reside en asociar la acción periférica del paracetamol, por una parte, a la acción central de la codeína y además a la acción antihistamínica, antináusea y miorelajante de la doxilamina.

Todas estas experiencias abrieron un amplio campo de aplicación a la codeína como analgésico, que se tradujo en la aparición de numerosas especialidades farmacéuticas, que contenían los principios activos y las formulaciones que se utilizaron en los diferentes ensayos clínicos.

Consecuentemente, la codeína amplió sus ya demostrados efectos anti-tusivos, con sus aplicaciones analgésicas en el tratamiento de dolores moderados, contribuyendo de este modo a combatir, eficazmente, este síntoma de la enfermedad, lo que se tradujo en un notable incremento del consumo de este alcaloide.

VIII. MARCO LEGAL DE LOS PRODUCTOS ESTUPEFACIENTES

Como ya he señalado en otra parte de este discurso, la especial naturaleza de estos productos exige una amplia intervención de los poderes públicos, que se manifiesta en la existencia de una detallada ordenación jurídica y administrativa de las distintas fases de su producción y comercio.

Esta ordenación la podemos dividir en dos partes:

- a) **El Régimen Jurídico Internacional**
- b) **El Ordenamiento Positivo Español**

A) EL RÉGIMEN JURÍDICO INTERNACIONAL

Si bien, la primera muestra de la preocupación internacional por la regulación de esta actividad arranca del **Acta de Shanghai** de 1 de febrero de 1909, es en la **Convención de La Haya** de 23 de enero de 1912, donde comienza a ordenarse el ejercicio de la actividad de producción y comercialización de las sustancias estupefacientes.

Esta Convención pretendía someter a cauces estrechamente vigilados la obtención y circulación mundial del opio, morfina, heroína y cocaína, utilizando a este fin la presión que las potencias arrendatarias de porciones de territorio chino ejercían sobre este país, en aquella época primer consumidor mundial de opio.

Pero, también se ocupaba la Convención de la fabricación en cada país de los productos derivados del opio, a los que sometía a un estrecho control.

Así sus artículos 10, 11 y 12 señalaban:

«Art. 10.—Las Potencias contratantes procurarán vigilar o hacer que se vigile a todos los que fabriquen, importen, vendan, distribuyan y exporten morfina, cocaína y sus sales respectivas, así como los edificios en que dichas personas ejerzan esta industria o este comercio.

A este efecto, las Potencias contratantes procurarán adoptar o hacer que se adopten las medidas siguientes, a no ser que la materia esté ya regulada por medidas en vigor:

a) Limitar sólo a los establecimientos y locales que hubiesen sido autorizados para ese efecto, la fabricación de morfina, cocaína y de sus sales respectivas, o informase de los establecimientos y locales en donde se fabriquen estas drogas, y llevar registro de ellos.

b) Exigir que todos los que fabriquen, importen, vendan, distribuyan y exporten morfina, cocaína y sus sales respectivas, se provean de una autorización o de un permiso para dedicarse a estas operaciones, o que hagan una declaración oficial a las Autoridades competentes.

c) Exigir de estas personas que consignen en sus libros las cantidades fabricadas, las importaciones, las ventas, cualquiera otra cesión y las exportaciones de morfina, cocaína y de sus sales respectivas. Esta regla no se aplicará forzosamente a las prescripciones médicas y a las ventas hechas por farmacéuticos debidamente autorizados.

Art. 11.—Las Potencias contratantes tomarán medidas para prohibir en su comercio interior la cesión de morfina, cocaína y de sus sales respectivas a personas no autorizadas, a no ser que la materia está ya regulada por medidas en vigor.

Art. 12.—Las Potencias contratantes, teniendo en cuenta las diferencias de sus condiciones, procurarán limitar a las personas autorizadas la importación de la morfina, de la cocaína y de sus sales respectivas».

España suscribió esta Convención el 23 de octubre de 1912, pero no la ratificó hasta el 25 de enero de 1919.

La línea sentada por la Convención de La Haya, en materia de intervención de la fabricación de sustancias estupefacientes, no sufriría apenas modificación en las sucesivas disposiciones que se adoptan.

Así, el **Convenio de Ginebra de 19 de febrero de 1925** recogió casi literalmente, en sus artículos 6º y 7º, las normas contenidas en la Convención de La Haya.

«Art. 6º.—Las Partes contratantes inspeccionarán a todos aquellos que fabriquen, importen, vendan, distribuyan o exporten las sustancias a las cuales se refiere el presente Capítulo, así como los edificios donde dichas personas ejerzan dicha industria o dicho comercio.

A este efecto, las partes contratantes deberán:

a) Limitar únicamente a los establecimientos y locales para los cuales exista una autorización al efecto, la fabricación de las sustancias previstas por el artículo 4º, b), c) y g).

b) Exigir que todos aquellos que fabriquen, importen, vendan, distribuyan o exporten dichas sustancias, estén provistos de una autorización o de un permiso para dedicarse a dichas operaciones

c) Exigir de dichas personas la consignación en sus libros de las cantidades fabricadas, de las importaciones, exportaciones, ventas y cualesquiera otros modos de cesión de dichas sustancias; esa regla no se aplicará necesariamente a las cantidades recetadas por los Médicos, así como tampoco a las ventas hechas previa receta médica por los Farmacéuticos debidamente autorizados, si las recetas son, en cada caso, debidamente conservadas por el Médico o el Farmacéutico.

Art. 7º.—Las Partes contratantes tomarán medidas para prohibir su comercio interior, toda cesión a personas no autorizadas o toda detentación por dichas personas de las sustancias a las cuales se refiere el presente Capítulo.»

España fue signataria de este nuevo Convenio, que ratificó el 29 de mayo de 1928.

El **Convenio de Ginebra de 13 de julio de 1931** «Para limitar la fabricación y reglamentar la distribución de estupefacientes», firmado por España y ratificado el 7 de abril de 1933, mantiene, en lo esencial, el contenido de los anteriores.

Sin embargo, su propósito fundamental es el de controlar el uso lícito de los estupefacientes y limitar su fabricación a las necesidades reales, incluyendo los denominados stocks especiales y stock de Estado.

Es un Convenio que explícitamente completa los celebrados en 1912 y 1925, e introduce una serie de obligaciones para los Estados signatarios que pretenden como objetivo básico, el impedir que una producción de materias estupefacientes, aun debidamente autorizada, por encima de las necesidades médicas mundiales, pudiera ser objeto de desviación al tráfico ilícito.

Este Convenio mantuvo su vigencia durante treinta años, hasta la promulgación del **Convenio Único de Nueva York de 30 de marzo de 1961** ratificado por España, mediante Instrumento de 3 de febrero de 1966, y que fue parcialmente modificado por el «Protocolo de Modificación de la Convención Única de Estupefacientes de 1961» hecho en Ginebra el 25 de marzo de 1972.

Este Convenio constituye, hoy todavía, el instrumento básico regulador de las actividades relacionadas con la producción, comercio y utilización lícita de los productos estupefacientes.

El Organismo encargado del ejercicio de estas funciones es el Consejo Económico y Social de Naciones Unidas quien lo ejerce a través de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), con una Secretaría distinta a la de la División de Estupefacientes.

La sede actual de este Organismo Internacional se encuentra en Viena (Austria).

Este Convenio Único aboga y sustituye entre las partes firmantes todos los Instrumentos anteriores, desde la Convención Internacional del Opio de la Haya de 23 de enero de 1912 hasta la Convenio de Ginebra de 13 de

julio de 1931, así como todos los Protocolos modificativos o complementarios a los que dieron origen las Convenciones y Convenios anteriormente suscritos.

Constituye este Convenio Único de Nueva York de 1961 la guía y referencia obligada para el desarrollo de las actividades relacionadas con el uso lícito de estupefacientes y ha servido de base para la legislación nacional sobre la materia, promulgada por los países signatarios.

La fabricación, cultivo, comercio, distribución y existencias de estas sustancias estará sometida al control y fiscalización de la JIFE y de los Organismos Nacionales creados al efecto:

Fiscalización de la paja de adormidera

1. Las Partes que permitan el cultivo de la adormidera con fines que no sean la producción de opio adoptarán todas las medidas necesarias para que:

- a) no produzcan opio de esa adormidera; y
- b) Se fiscalice de modo adecuado la fabricación de estupefacientes a base de la paja de adormidera.

2. Las Partes aplicarán a la paja de adormidera el régimen de licencias de importación y de exportación que se prevé en los incisos 4 a 15 del artículo 31.

3. Las Partes facilitarán acerca de la importación y exportación de paja de adormidera los mismos datos estadísticos que se exigen para los estupefacientes en el apartado *d)* del inciso 1 y en el apartado *b)* del inciso 2 del artículo 20.

Fabricación

1. Las Partes exigirán que la fabricación de estupefacientes se realice bajo el régimen de licencias, con excepción del caso en que éstos sean fabricados por empresas estatales.

2. Las Partes:

a) Ejercerán una fiscalización sobre todas las personas y empresas que se dediquen a la fabricación de estupefacientes o participen en ella;

b) Someterán a un régimen de licencias a los establecimientos y locales en que dicha fabricación pueda realizarse; y

c) Exigirán que los fabricantes de estupefaciente a quienes se haya otorgado la licencia obtengan permisos periódicos en los que se especifique la clase y cantidad de estupefacientes que estén autorizados a fabricar. Sin embargo, no será necesario exigir este requisito para fabricar preparados.

3) Las Partes impedirán que se acumulen, en poder de los fabricantes de estupefacientes, cantidades de estupefacientes o de paja de adormidera superiores a las necesarias para el funcionamiento normal de la empresa, teniendo en cuenta las condiciones que prevalezcan en el mercado.

Comercio y Distribución

1) Las Partes exigirán que el comercio y la distribución de estupefacientes estén sometidos a licencia, excepto cuando dicho comercio o distribución lo realice una empresa o empresas del Estado.

2) Las Partes:

a) Fiscalizarán a todas las personas y empresas que realicen o se dediquen al comercio o la distribución de estupefacientes; y

b) Someterán a un régimen de licencias a los establecimientos y locales en que pueda realizarse dicho comercio o distribución. No será necesario exigir el requisito de licencia respecto de los preparados.

B) EL ORDENAMIENTO POSITIVO ESPAÑOL

Paralelamente a la aparición del Ordenamiento Internacional, los legisladores españoles van a desarrollar una serie de disposiciones jurídicas, de diversa naturaleza, con el propósito común de reglamentar la actividad, dentro de nuestro territorio, de las personas físicas y/o jurídicas que se dediquen a la producción y comercio de las sustancias estupefacientes.

La primera disposición con rango de **Real-Decreto Ley** se promulga el **31 de julio de 1918**, es decir, seis meses después de la ratificación de la Convención de La Haya de 23 de octubre de 1912.

Este Real-Decreto venía a sustituir a las ya anticuadas prescripciones de las **Reales Ordenanzas de Farmacia de 1860** sobre venta y despacho de sustancias tóxicas en las oficinas de farmacia.

Reglamentaba estrechamente «el comercio y dispensación de las sustancias tóxicas y, en especial, de las que ejercen acción narcótica, antitérmica o anestésica.» Se refería, de manera marginal, a los laboratorios fabricantes de productos derivados del opio, sin hacer alusión alguna al régimen jurídico de su intervención.

El 30 de abril de 1928, un mes antes de la ratificación del Convenio de Ginebra de 1925, se promulga otro **Real-Decreto Ley** que aprobó las «Bases para la Restricción del Estado en la distribución y venta de estupefacientes».

Esta Restricción se califica como «servicio público» en la Base 2ª, asumiendo el Estado «el exclusivo derecho de importación y reparto de las sustancias y preparados» que se mencionaban en la norma (Base 3ª).

El Real-Decreto Ley no se ocupaba, apenas, de la fabricación interna de productos estupefacientes (lógicamente si se tiene en cuenta que en aquellos años ninguna industria elaboraba en España estas sustancias), limitándose a referencias accidentales en las Bases 29 y 30 a los «Laboratorios inscritos oficialmente en el Instituto Técnico de Comprobación y Restricción de Tóxicos» y a las «farmacias y laboratorios autorizados para elaborar, vender o utilizar estupefacientes restringidos».

Los Decretos de 3 de agosto de 1932, 25 de agosto de 1935 y la Orden de 31 de agosto de 1935, no añaden nada nuevo a las comentadas con anterioridad y se limitan a recoger las normas contenidas en el Convenio de Ginebra de 13 de julio de 1931, adaptándolas a las circunstancias españolas de aquel momento.

La **Ley de Bases de la Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944**, representa el inicio de una nueva ordenación de la industria española de estupefacientes, que había comenzado sus actividades diez años antes.

En su base decimotercera se refiere al Servicio de Restricción de Estupefacientes al que confiere competencias más amplias que las que ostentaba desde su constitución por el Real-Decreto ley de 1928:

«El Servicio de Restricción de Estupefacientes gozará del exclusivo derecho de importación, exportación, intervención de las sustancias y preparados nacionales y extranjeros que tengan tal carácter y que se relacionarán en el correspondiente Reglamento.»

Frente a los términos del Real-Decreto Ley de 1928, la Ley de Bases de 1944 confería al Servicio, un ámbito de competencia más extenso, no limitándolo a la gestión del comercio internacional de estupefacientes, sino ampliándolo al derecho exclusivo de «la intervención en la fabricación y distribución de estos productos».

Asimismo, confería a este Servicio la misión de «intervenir el cultivo y recolección de plantas medicinales dedicadas a la producción de drogas y estupefacientes».

Esta Norma ha permanecido en vigor hasta la promulgación del instrumento legislativo que sigue rigiendo la actividad de la industria española de estupefacientes. Nos estamos refiriendo a la vigente

Ley de Estupefacientes de 8 de Abril de 1967, Ley 17/1967

Previamente a esta Ley, que ahora analizaré, y por respetar el orden cronológico utilizado, se había promulgado una **Orden Ministerial de 7 de mayo de 1963**, aún en vigor, y que va a adquirir significativa relevancia, a partir del momento de la implantación en España del cultivo de adormidera.

Dicha Orden dice textualmente en su exposición de motivos:

«La base 16 de la Ley de Sanidad confiere a la Restricción de Estupefacientes, la misión de intervenir el cultivo y recolección de plantas medicinales dedicadas a la producción de drogas y estupefacientes, o bien, que por poseer aquéllas esas propiedades, deban ser sometidas a la vigilancia tanto en el comercio interior como si son destinadas a la exportación.

No obstante, no ha sido necesario complementar aquella legislación, por haberse venido cubriendo las necesidades de nuestro

país con productos de importación. Sin embargo, el indudable progreso y desarrollo de la agricultura podría dar lugar, dados los ensayos positivos que se han venido realizando, a que ciertas elaboraciones de drogas estupefacientes pudieran ser implantadas a base del cultivo de algunas especies.

Esto aconseja a los Servicios Sanitarios a tomar algunas precauciones para ejercer el debido control y vigilancia de lo que a este respecto pueda realizarse en lo sucesivo, y para ello se ha creído conveniente establecer unas normas que regulen el cultivo de plantas medicinales que tengan las propiedades anteriormente mencionadas.

En su virtud este Ministerio ha tenido a bien disponer:

1º e acuerdo con lo dispuesto en la base 16 de la vigente Ley de Sanidad, la Restricción de Estupefacientes intervendrá el cultivo y la recolección de plantas dedicadas a la producción de sustancias estupefacientes o que se empleen como tales.

2º Se prohíbe el cultivo de plantas medicinales con aquellas finalidades dentro del territorio nacional, a toda persona que no posea la correspondiente autorización de la Dirección General de Sanidad.

3º Para poder cultivar plantas destinadas a la producción de estupefacientes o que contengan estas sustancias, los interesados dirigirán una instancia a la Dirección General de Sanidad y acompañarán los siguientes documentos:

A. Una Memoria en la que se justifiquen las necesidades del cultivo y el fin a que se destina, consignando las especies vegetales que van a ser cultivadas y la extensión superficial, provincias, partidos judiciales, municipios y sitios de cultivo.»

Por lo que se refiere a la Ley 17/67, de 8 de abril, señalaré que la misma aún las directrices interventoras ya contenidas en la Ley de Bases de la Sanidad Nacional de 1944, con las normas de fiscalización de los procesos industriales, tomadas del Ordenamiento Internacional, especialmente del derivado del Convenio Único de Nueva York de 1961, que España había ratificado por Instrumento de 3 de febrero de 1966.

Así, su artículo 1º sienta el principio genérico de la competencia administrativa al afirmar que:

«Corresponde al Estado español el derecho a intervenir, dentro de su territorio, el cultivo y producción, la fabricación y extracción, el almacenamiento, transporte y distribución, la importación, la exportación y el tránsito de primeras materias y de productos estupefacientes, así como su prescripción, posesión, uso y consumo. Asimismo, corresponde al Estado español el derecho a prevenir, de perseguir y de sancionar los hechos que constituyen infracción o delito, previstos en el presente régimen legal».

Más específicamente, el artículo 5º de la Ley otorga en concreto estas competencias, enumeradas en el artículo 1º, al Servicio de Control de Estupefacientes:

«Artículo 5º.—Serán cometidos del Servicio de Control de Estupefacientes:

- a) La autorización, intervención, vigilancia y control del cultivo, cosechas, almacenamiento, depósito, producción y fabricación de productos o sustancias estupefacientes y sus primeras materias.
- b) La ordenación, la intervención y el control de la importación, exportación y el tránsito de sustancias estupefacientes, y el otorgamiento de los permisos sanitarios cuando sean precisos para la realización de las expresadas operaciones.
- c) La comercialización con el almacenamiento o depósito y la distribución de los productos estupefacientes.
- d) La intervención y vigilancia de la prescripción, posesión, uso y consumo de estupefacientes.
- e) El control de toxicómanos.
- f) La confección de las estadísticas e informes y la formulación de las previsiones necesarias para el abastecimiento nacional, todo ello en cumplimiento de las obligaciones y compromisos internacionales contraídos y especialmente de los derivados del Convenio Único de 1961.

g) La instrucción y propuesta de resolución de los expedientes sancionadores de las infracciones contrarias a las órdenes e instrucciones que dicte dentro de su competencia y, en general, de la normativa por la que se rige su ejercicio.

h) La promoción de estudios, investigaciones y colaboraciones tendentes a mejorar el cumplimiento de los fines de la presente Ley, y la asistencia a los Organismos internacionales cuando proceda».

Por último, los artículos 12 a 14 de la propia Ley sintetizan la intervención en el proceso de fabricación de estupefacientes y preparados:

«Artículo 12.—Dentro del territorio nacional solamente podrán llevar a cabo las fabricaciones definidas en el artículo anterior los fabricantes autorizados, según las prescripciones del Convenio Único de 1961. Corresponderá al Servicio fijar las cantidades y clases de productos a obtener dentro de cada uno de los períodos que, asimismo, se determinarán».

«Artículo 13.—El Servicio de Control de Estupefacientes tendrá a su cargo el estudio y aprobación de las propuestas de adquisición de materias primas brutas o elaboradas de los países productores y de fijación de los precios interiores de compra y venta de materia prima elaborada, y ejercerá, en cualesquiera de los casos, una minuciosa fiscalización de los locales y, asimismo, de todas y cada una de las fases de fabricación y de cuantas personas intervengan en la misma».

«Artículo 14.—Los fabricantes autorizados entregarán al Servicio de Control de Estupefacientes, dentro del período por éste determinado, las cantidades y clases de productos finales por el propio Servicio fijadas, a tenor del precedente artículo 12, con destino a la exclusiva comercialización por el mismo Servicio de Control de Estupefacientes. La entrega se efectuará por los fabricantes autorizados en las condiciones establecidas por el Convenio Único de 1961, acompañando los productos de las correspondientes facturas extendidas de acuerdo con las indicaciones del Servicio».

Por lo que respecta al cultivo, la Ley dedica el Capítulo III de su texto a su regulación. En este sentido los artículos 7º y 8º señalan:

«Artículo 7º.—El Servicio de Control de Estupefacientes podrá autorizar cultivos de plantas destinadas a la producción de sustancias estupefacientes o que se puedan emplear como tales. Pero si los cultivos no son llevados a la práctica por los fabricantes autorizados, los cultivadores vendrán obligados a entregar su cosecha al Servicio o a los fabricantes autorizados, quienes cuidarán del tratamiento para su fabricación».

«Artículo 8º.—Ninguna persona natural o jurídica podrá dedicarse al cultivo y producción indicados, ni aún como fines experimentales sin disponer de la pertinente autorización.

Las autorizaciones que conceda el Servicio de Control de Estupefacientes serán específicas para personas, terrenos, tiempos, plantas y productos concretos y no darán derecho a la disponibilidad de las plantas o productos. El Servicio vigilará el desarrollo de los ciclos de cultivo, incluida la recolección y su destino».

La Ley del Medicamento de 20 de diciembre de 1990, Ley 25/1990, ratifica en su Título II, Capítulo Cuarto, Sección Tercera, Artículo 41, la vigencia de esta normativa, señalando en su artículo 41 lo siguiente:

«Artículo 41.—Las sustancias medicinales estupefacientes incluidas en la Convención Única sobre Estupefacientes y los medicamentos que los contengan se registrarán por esta Ley y por su legislación especial».

La puesta en marcha en España de una sociedad como Alcaliber, cuya actividad se extendía desde el cultivo a la producción, supuso la necesidad de desarrollar toda esa legislación.

Había que organizar el sistema de autorizaciones para el cultivo, su vigilancia y control, el transporte, la recolección y el almacenamiento y hacer compatible esta regulación con las necesidades inherentes al desarrollo de un cultivo que debía realizarse en zonas y épocas diferentes.

Todo este conjunto de normas administrativas se ha desarrollado preservando los principios de la Ley y sobre la base de la experiencia adquirida durante varios años y, en la actualidad, constituye un sistema eficaz que ha merecido los elogios y reconocimiento de la JIFE.

En resumen, una primera interpretación de toda esta normativa nos lleva a una conclusión evidente, en mi opinión, que es el carácter coercitivo de los textos de los Convenios que, *ab initio*, fueron redactados para reprimir y controlar el uso abusivo de las sustancias estupefacientes y eliminar los problemas que la utilización ilícita del opio y sus derivados había causado en una parte importante de la sociedad de la primera mitad del siglo XX, y que continúan produciéndose en la actualidad a través de otras formas de uso.

Sólo parece, como si en un momento de su redacción, los representantes de los Estados signatarios de estos Instrumentos, se dieran cuenta del «lado bueno» de los estupefacientes y pensarán en la necesidad sanitaria de su correcta disponibilidad.

Aun así, se transmite una desconfianza sobre todos aquellos que puedan estar en contacto con estas sustancias y diseñan un complejo sistema de licencias, evaluaciones, restricciones, permisos e intervenciones que, a su vez, es controlado desde Organismos supranacionales constituidos *ad hoc*.

Estos impulsos intervencionistas son, naturalmente, trasladados a las legislaciones nacionales y muchas veces reforzados hasta hacer casi imposible su cumplimiento estricto sin menoscabo de la eficacia.

Sólo, cuando el legislador nacional trata de conciliar las recomendaciones de los Convenios con la realidad socio-sanitaria de su país, se produce una interpretación adecuada de estas recomendaciones.

Tanto la Orden Ministerial de 7 de mayo de 1966, como la Ley 17/67 de 8 de abril, pertenecen, a mi juicio, a este género de interpretaciones positivas y regulan, con previsiones de futuro, circunstancias y condiciones específicamente dirigidas al uso sanitario de los estupefacientes, con precisión jurídica y con economía de texto.

La prueba más evidente de esta interpretación positiva la ofrece, sin duda, la aplicabilidad de estas normas durante todo este tiempo, incluso después de la promulgación en el año 1990 de una nueva Ley del Medicamento, que respeta los textos a los que nos hemos referido más arriba, prorrogando su vigencia.

Esta adaptación positiva de las recomendaciones internacionales a la última legislación española, ha permitido que a partir de estas disposicio-

nes, haya podido desarrollarse una normativa puramente administrativa que completara las lagunas que la Ley 17/67 de 8 de abril debía, necesariamente, tener en la ordenación del desarrollo en España de una industria dedicada al cultivo de la adormidera y a su posterior transformación.

Se conservan, naturalmente, los sistemas de control e intervención de la Administración pública, pero se adaptan a las circunstancias específicas que el desarrollo de una actividad agro-industrial exigen.

No parece probable que ninguna otra materia prima farmacéutica haya dado lugar a una tan extensa y continuada legislación, ni que tampoco, haya concitado la atención de Organismos internacionales, específicamente creados al efecto, como es el caso de los estupefacientes.

El interés de los Poderes Públicos por intervenir en la ordenación de este Sector, deberíamos entenderlo como una muestra de la importancia que tiene la adecuada disponibilidad de los estupefacientes y la certeza de que su fabricación está confiada a Entidades que garanticen, en todo momento, su compromiso con la especial naturaleza de estas sustancias y sean debidamente salvaguardadas.

RELACIÓN CRONOLÓGICA DE LAS DISPOSICIONES CITADAS

- Reales Ordenanzas de Farmacia de 1860.
- Acta de Shanghai de 1 de febrero de 1909.
- Convención de La Haya de 23 de enero de 1912.
- Real-Decreto Ley de 31 de julio de 1918.
- Convenio de Ginebra de 19 de febrero de 1925.
- Real-Decreto Ley de 30 de abril de 1928.
- Convenio de Ginebra de 13 de julio de 1931.
- Decreto de 3 de agosto de 1932.

- Decreto de 25 de agosto 1935.
- Orden de 31 de agosto de 1935.
- Ley de Bases de Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944.
- Convenio Único de Nueva York de 30 de marzo de 1961.
- Orden de 7 de mayo de 1967.
- Ley de Estupefacientes de 8 de abril de 1967.
- Protocolo de Modificación del Convenio Único de Nueva York de 1961, de fecha 25 de marzo de 1972.
- Ley del Medicamento de 20 de diciembre de 1990.

IX. ASPECTOS SOCIOLÓGICOS

No podía terminar este discurso sin tratar de justificar la aseveración con que comenzaba, respecto a la vigencia y utilidad de un principio activo, de una sustancia, que cuenta con más de cinco mil años de utilización.

Para ello nada mejor, a mi juicio, que señalar que en el pasado año 2000 se alcanzó en el mundo el más alto nivel de consumo de alcaloides opiáceos jamás conocido.

En efecto, la cifra que el Informe anual de la JIFE establecía lo situaba en las 315 toneladas.

No obstante, el mismo Organismo, en un Informe correspondiente al año anterior, y publicado el 23 de febrero de 2000, se lamentaba de la aún escasa o nula utilización que de estos productos hacían, no sólo los países del llamado tercer mundo, sino, incluso, alguno de los de mayor renta *per capita*.

Ello a pesar de que, como se recoge en el mismo Informe, «la morfina y la codeína han figurado en la lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)», cuando se publicó por primera vez en 1971. Además, la morfina ha figurado entre las drogas indispensables propuestas por la OMS para el Nuevo Botiquín de Urgencia de 1998.

En el parágrafo 15 del Informe que comentamos se señala textualmente:

«Las investigaciones realizadas en varios países han demostrado que el tratamiento con opiáceos puede ser efectivo en un 75%

a 90% de los pacientes con dolor relacionado con el cáncer. Además, en los últimos años, se ha prestado más atención al uso de diversos opiáceos para aliviar el dolor agudo o crónico no relacionado con el cáncer. Actualmente se reconoce, en general, que los opiáceos administrados en forma oral. (morfina, hidromorfina, oxicodona y petidina), contribuyen a una gestión eficiente del dolor fuerte y su disponibilidad para el alivio del dolor relacionado con el cáncer se considera como un indicador de la calidad de esos programas».

Sin embargo, la JIFE considera que pese a los progresos alcanzados recientemente «el uso medicinal y la disponibilidad de analgésicos opiáceos sigue siendo moderado».

Las disponibilidades de estos productos es en gran número de países insignificante, hasta el punto de que sólo entre un 10% a un 30% de los pacientes afectados por dolores, pueden seguir un tratamiento analgésico adecuado.

Se constata una tendencia al crecimiento en la utilización médica de estos productos, pero, desafortunadamente, las diferencias en el consumo entre un grupo de países y otros siguen aumentando.

Así, resulta que el 80% del consumo mundial de opiáceos se reparte entre diez países, con una utilización media de 31 gramos por cada mil habitantes; otros diez países alcanzaban la cifra de 16 gramos por cada mil habitantes; sesenta países utilizaban sólo 2 gramos por cada mil habitantes. En el resto de los 120 países encuestados, el consumo era inferior, e incluso algunos países de África comunicaron un consumo de morfina nulo.

Estamos refiriéndonos a sustancias que tienen, hoy en día, una aplicación fundamental en el tratamiento del dolor, y a los que, sin embargo, la mayoría de los habitantes del planeta no tienen acceso aún.

Muchos de ellos, porque no han alcanzado todavía un nivel de desarrollo sanitario suficiente, aunque los opiáceos a los que nos estamos refiriendo estén incluidos por la OMS en la relación de medicinas necesarias y, es evidente, que en las formas de presentación más simples pueden ser considerados medicamentos de bajo precio.

La JIFE se pregunta, en su informe, por qué países como Italia, Kuwait, Arabia Saudita, los Emiratos Arabes Unidos, Corea o Singapur siguen

teniendo niveles de consumo bajos. O por qué países productores, como la India, Irán y Turquía utilizan tan poca cantidad en su sistema de salud.

No estamos, pues, realmente, sólo ante un problema socio-económico, sino, también, dice el Informe de la JIFE, ante una serie de circunstancias como son:

- a) Impedimentos provenientes del sistema de reglamentación y fiscalización de drogas.
- b) Impedimentos de carácter médico-terapéutico.
- c) Impedimentos económicos.
- d) Impedimentos sociales y culturales.

Si tenemos en cuenta la opinión manifestada por los expertos de la JIFE en este Informe, que responde a las conclusiones de una encuesta realizada entre todos los países signatarios del Convenio Único de Nueva York, deberíamos extraer nuestras propias conclusiones, que podrían ser:

- a) Vigencia plena de los opiáceos, fundamentalmente como referencia obligada a su concepto de analgésico.
- b) Insuficiente utilización de estos productos por razones legales, médicas, socio-culturales o económicas.
- c) Necesidad de fomentar la incorporación a su utilización de los países que constituyen el 80% de la población mundial.
- d) Consecuentemente, debe procurarse la disponibilidad de estos productos, dentro de los sistemas de control establecidos, para hacer frente a la demanda que debe producirse.

Sinceramente, creo que no son necesarios más argumentos, para mantener la afirmación inicial sobre la validez de los derivados del opio en el sistema sanitario del siglo XXI y su proyección futura.

Conviene señalar, que todas estas referencias del Informe de la JIFE se contienen en un documento, cuya finalidad es conciliar la fiscalización en el uso de estupefacientes con su utilización para aliviar el dolor y el sufrimiento.

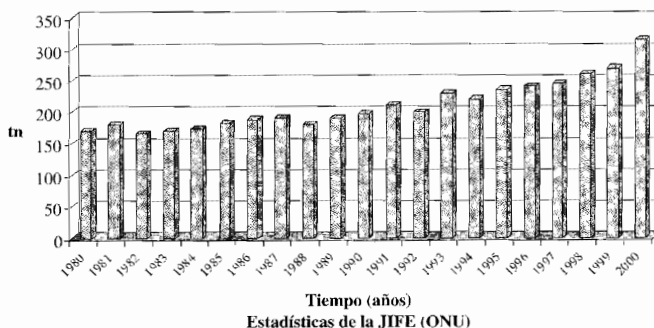
Un párrafo de este Informe que a continuación se reproduce es el reflejo de una realidad económico-social que debería, necesariamente modificarse y dice así:

«En las regiones en donde vive la mayor parte de la población del mundo, la disponibilidad efectiva de medicinas está determinada por factores económicos más que por necesidades médicas reales. La disponibilidad de estupefacientes y psicotrópicos no es una excepción a esta regla. Las disparidades entre su disponibilidad en países en desarrollo y en países desarrollados tienden a ser aún mayores, ya que en los países en desarrollo se da al alivio del dolor y el sufrimiento una prioridad mucho menor que a otros problemas sociales y de salud más urgentes (enfermedades infecciosas, infecciones gastrointestinales, desnutrición, etc.)».

¿Como puede entenderse que en los albores del siglo XXI, la mayor parte de la población mundial, no tenga hoy la posibilidad de mitigar lo dolores leves, moderados o agudos que acompañan a las enfermedades más frecuentes del hombre, cuando en este caso se trata de principios activos disponibles y de un bajo precio?

Si no es posible erradicar o controlar las epidemias o pandemias, que afectan a una gran parte de la población de los países del tercer mundo, proveámoslos al menos de los medios necesarios para reducir sus sufrimientos.

CONSUMO MUNDIAL DE ESTUPEFACIENTES DURANTE EL PERÍODO 1980-2000



EPÍLOGO

A lo largo de este discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia he pretendido, dentro de las limitaciones que espacio y tiempo exigen y, también, de aquellas otras que sólo pueden achacarse a mi déficit en mayores conocimientos, presentar una visión general de una parte de la industria farmacéutica española: La Industria de los Estupefacientes.

Y lo he hecho, como ya señalé, desde la óptica del industrial farmacéutico que ha convivido, desde siempre, con los problemas de este Sector.

Pero, también, como el profesional de la Farmacia que hoy se acerca a esta Real Academia, con la convicción de que a esta docta Institución debe interesarle conocer la existencia en España de una Industria Farmacéutica de Base que aporta a la farmacopea española una serie de sustancias tradicionales, pero todavía necesarias, con un indudable porvenir que no es fácil de calibrar y que puede dar enormes sorpresas positivas para el enriquecimiento del arsenal terapéutico de la humanidad.

Sustancias que constituyen principios activos indispensables para el tratamiento de los pacientes y que aún no han desentrañado, después de tantos siglos de existencia, todo el potencial que archivan en su estructura.

En mi opinión, esta Industria de Estupefacientes y su desarrollo actual ha supuesto para la Sanidad Nacional, el final de una larga historia de incertidumbres y escasez.

No sólo se ha garantizado el abastecimiento interior, sino, también, se ha conseguido que España, sea hoy un importante proveedor de estas sustancias a otros países, en cantidades que se acercan al 20% de las necesidades mundiales.

Termino, pues, aquí agradeciendo una vez más mi recepción como Académico, especialmente a aquellos que tuvieron la deferencia de proponerme, a mis maestros y una vez más a mi padre y a su amigo de siempre, el miembro de esta Real Academia de Farmacia doctor Víctor Villanueva Vadillo, quien desde la frecuentada relación con mi casa, despertó en mí el interés por la Academia.

No quiero concluir sin antes compartir con Vds. una reflexión personal. No considero la Academia como una meta o destino final sino, por el contrario, como el comienzo de una nueva actividad, en cuyo desarrollo no escatimaré ilusión, esfuerzo y dedicación.

Muchas gracias.