

# INTRODUCCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS EN MÉXICO: INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y PRODUCCIÓN INDUSTRIAL (1944-1955)

ROGELIO GODÍNEZ RESÉNDIZ

PATRICIA ACEVES PASTRANA

JUAN MANUEL CORONA ALCÁNTAR

NICOLÁS CÁRDENAS GARCÍA

Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana (Ciudad de México, México)

## ***Resumen***

Durante la Segunda Guerra Mundial, en México, comenzó la importación, comercialización y producción industrial de antibióticos. El objetivo de este artículo es analizar las características principales de la introducción de estos medicamentos en el territorio mexicano, poniendo énfasis en el estudio del desarrollo de la investigación científica, en este campo, realizada por el sector farmacéutico nacional; así como en la fabricación a gran escala llevada a cabo por empresas nacionales y extranjeras. Se busca mostrar que a pesar de los proyectos científicos sobre antibióticos efectuados por institutos y empresas mexicanas, la falta de una infraestructura científica en el país durante esta época provocó que las compañías estadounidenses monopolizaran el registro de patentes y la comercialización de materias primas relacionadas con estos fármacos.

## ***Abstract***

During Second World War, Mexico began the antibiotics importation, merchandising and manufacturing. This paper analyzes the main features of the arrival of antibiotics to this country, by reviewing the development of scientific research on this field conducted in domestic companies and institutes, as well as mass production carried out by Mexican pharmaceutical industry. It is evidenced that despite the existence of research on antibiotics by Mexican scientists, the lack of a national science and technology system during this period, caused the American companies' monopoly on patents and raw materials related to these drugs.

*Palabras clave:* Antibióticos; Patentes; Biología; Farmacia; Infraestructura científico-tecnológica; Industria farmacéutica; Ciencia, Tecnología y Sociedad; México; Latinoamérica; USA; Siglo XX.

*Keywords:* Antibiotics; Patents; Biology; Pharmacy; Science and Technology System, Pharmaceutical industry; Science, Technology & Society; Mexico, Latin America, USA, 20<sup>th</sup> Century.

*Recibido el 1 de febrero de 2016 – Aceptado el 25 de febrero de 2016*

## 1. INTRODUCCIÓN

En la historiografía podemos encontrar diversos estudios que analizan detalladamente los procesos científicos y tecnológicos, que dieron lugar al descubrimiento de los antibióticos en las décadas de los cuarenta y cincuenta del siglo XX. Estas publicaciones nos permiten comprender de mejor manera, la aparición de estas sustancias terapéuticas durante la Segunda Guerra Mundial, y su consecuente aplicación clínica en las poblaciones de diversos países en los años posteriores al conflicto bélico [ZAFFIRI, GARDNER y TOLEDO, 2012, pp. 67-77; GRADMANN, 2011, pp. 305-321]. De igual forma, las investigaciones que se han ocupado del surgimiento de los antibióticos en este periodo, revelan también, los diversos factores políticos, económicos e institucionales, que en un primer momento, incidieron de manera directa sobre la llegada de estos fármacos a distintas naciones y, posteriormente, sobre las estrategias efectuadas por los gobiernos y organismos locales, para iniciar su fabricación por medio de las industrias farmacéuticas domésticas.

La mayor parte de los trabajos existentes en este campo, se han enfocado en estudiar los casos ocurridos en Estados Unidos y en diversos países europeos. La historia del descubrimiento de la penicilina, en 1928, por Alexander Fleming, así como la purificación de esta sustancia lograda, doce años después, por Howard Florey, Ernst Chain, y un grupo de científicos de la Universidad de Oxford, Inglaterra, son los principales temas de análisis [HOBBY, 1985; LIEBENAU, 1987, pp. 69-86; BUD, 1998, pp. 305-333]. Asimismo, en la literatura existen diversos artículos sobre el apoyo ofrecido a estos investigadores británicos, por el gobierno de los Estados Unidos y algunas empresas privadas, para producir penicilina en grandes cantidades en territorio estadounidense y, durante la guerra, convertirla en un arma fundamental para combatir infecciones dentro de las filas del ejército norteamericano [ADAMS, 1991; RODRÍGUEZ, 2004, pp. 104,105; ESTEVA DE SAGRERA, 2005, pp. 316-320].

Por otra parte, Liebenau [1987, pp. 69-86] analiza el esfuerzo realizado en Inglaterra durante la guerra para producir penicilina a gran escala, mientras esta nación sostenía una competencia feroz con los Estados Unidos. Este investigador explica también, cómo el país americano logró un éxito mayor en la producción industrial del antibiótico, ya que satisfizo todas las necesidades de su ejército e incluso suministró cantidades controladas a los servicios médicos para su empleo terapéutico en la población. A finales de 1944, la empresa estadounidense *Chas Pfizer* elaboraba cerca de 100 mil millones de unidades de penicilina al mes, convirtiéndose en el fabricante más importante del mundo [SNEADER, 2005, p. 294]. Sin embargo, Liebenau

[1987, pp. 69-86] señala que el esfuerzo británico tuvo un alcance menor; si bien las empresas inglesas consiguieron fabricar penicilina de forma industrial, no pudieron desarrollar técnicas de producción que compitieran en términos de rendimiento con las de sus similares norteamericanas, por lo que dispusieron de menores cantidades de este fármaco. Finalmente, Quirke [2014, pp. 654-696] señala que sería hasta la posguerra cuando Inglaterra incrementaría su producción de penicilina e incursionaría en la investigación, fabricación y comercialización de nuevos antibióticos.

Otras investigaciones describen los primeros intentos efectuados por diversos países de Europa para fabricar penicilina localmente, así como los personajes, instituciones y entidades regionales que estuvieron involucrados en estas iniciativas. Por ejemplo, el caso de España es analizado a profundidad por diversos historiadores; algunos artículos se centran en el examen de las patentes sobre penicilina, otorgadas en ese país a extranjeros y nacionales durante el periodo de la posguerra [ROMERO DE PABLOS, 2011, pp. 363-383; GONZÁLEZ, RODRÍGUEZ y PÉREZ, 2012, pp. 271-286]. Romero de Pablos [2005, pp. 333-350] asegura que las patentes son agentes fundamentales de intermediación entre la producción tecnocientífica y el uso que de ella hace la sociedad. De igual forma, su estudio nos permite conocer el impacto de las políticas locales destinadas a fomentar las actividades científico-tecnológicas.

En diversas investigaciones se asegura que la llegada de la penicilina a territorio español fue el resultado del interés de diversas compañías multinacionales por incursionar en nuevos mercados; además, los inicios de la producción y venta de este fármaco fueron aprovechados por el gobierno franquista como propaganda en materia sanitaria [ROMERO DE PABLOS, 2011, pp. 363-383]. Finalmente, Santesmases [2011, pp. 407-427] describe el programa desarrollado en la década de los cincuenta entre la empresa estadounidense *Merck* y la compañía española *CEPA*, para realizar investigación sobre posibles sustancias antibióticas, lo que dio lugar a la circulación de conocimiento y técnicas científicas entre Estados Unidos y España.

Vale la pena señalar que los trabajos dedicados a la introducción de los antibióticos en América Latina son todavía escasos y de reciente publicación [IBARRA y PARADA, 2015, pp. 88-96; CARDOSO, CARNEIRO, PIRRO y BONA, 1945, pp. 161-170]. Los factores que permitieron la llegada de estos fármacos a los países latinoamericanos fueron muy diferentes a los que se presentaron en Europa y Estados Unidos, debido a ciertas características particulares de esta región del mundo. Antes de la Segunda Guerra Mundial, la mayoría de las naciones de Latinoamérica no contaban con una infraestructura científica debido a la escasez de instituciones públicas y privadas dedicadas a la investigación. Muchos de los gobiernos locales apenas estaban formando los primeros cuadros de investigadores profesionales. Además, la industria farmacéutica latinoamericana era poco competitiva a nivel mundial, se caracterizaba por la importación de maquinaria y tecnología, y estaba subordinada al capital europeo y estadounidense [GODÍNEZ y ACEVES, 2014, pp. 55-68].

El desarrollo de la industria mexicana durante los años cuarenta y cincuenta ha sido estudiado por diversos economistas. La mayoría coinciden en que durante estas décadas, la industria nacional se distinguió por una dependencia marcada con el capital estadounidense y por el aumento de la inversión extranjera. Aseguran que después de la Segunda Guerra Mundial, comenzó a practicarse en México el "modelo económico de sustitución de importaciones" (que perduraría hasta los años ochenta), periodo en el cual el Estado aplicó diversas medidas proteccionistas con el objetivo de disminuir las importaciones sustituyéndolas por productos de fabricación interna [MEDIN, 1990; DE LA PEÑA Y AGUIRRE, 2006; VERNON, 1970; LAMADRID, 1959]. Sin embargo, a la larga, este modelo de industrialización del país sería aprovechado por el capital extranjero, en términos de las exenciones fiscales y debido a que le garantizó mercados cautivos a través de la protección contra la competencia externa [SORIA, 1984, p. 98].

En el caso de la industria farmacéutica mexicana, diversos estudios han analizado la influencia de las empresas transnacionales en el fortalecimiento de la dependencia económica y tecnológica de este sector con el exterior [GEREFFI, 1986; SORIA, 1984; BERNAL, 1979]. El trabajo más reconocido en este tema es el realizado por Gereffi [1986], que se enfocó principalmente en el auge y caída de la industria mexicana de esteroides durante la posguerra, y de los avances efectuados por la compañía local *Syntex* en la investigación sobre medicamentos hormonales.

No obstante, el proceso que llevó a la aparición de los antibióticos en México ha sido poco estudiado en las investigaciones históricas. La exigua bibliografía sobre este tema se enfoca principalmente en el impacto que tuvieron estas sustancias en los indicadores sociodemográficos y en el descenso de la mortalidad de la población mexicana [AGUILAR, 2015, pp. 242-270]; también existen estudios que analizan los primeros casos donde se utilizó la penicilina en instituciones médicas del país [RAMOS, 1999, pp. 37-41]. Sin embargo, no han sido discutidos los factores científicos, tecnológicos, políticos e institucionales, que incidieron en la producción y comercialización temprana de antibióticos en México. Igualmente, se desconoce si existieron aportaciones locales en la investigación y desarrollo de estas sustancias antimicrobianas, las cuales provocaron una revolución terapéutica que transformó los cimientos de las profesiones médica y farmacéutica. Finalmente, se ignora si en estos años existieron científicos o empresas mexicanas que, en el caso de haber realizado investigación sobre antibióticos, buscaran proteger sus hallazgos o invenciones mediante el registro de patentes y marcas.

El objetivo de este artículo es contribuir a llenar el vacío existente en la bibliografía, concerniente a la introducción y adopción de los antibióticos en México. Si bien, durante la Segunda Guerra Mundial comenzaría la investigación sobre este tipo de sustancias, sería hasta después de la conflagración cuando las empresas farmacéuticas, instaladas alrededor del mundo, emprenderían una carrera científica encarnizada con el propósito de adueñarse de las patentes y marcas relacionadas con estos pro-

ductos. En el territorio mexicano, en estos años, diversas empresas e institutos también decidieron unirse a esta carrera global, estableciendo departamentos que realizaron proyectos científicos sobre antibióticos.

Sin embargo, los descubrimientos de los investigadores mexicanos nunca pudieron rivalizar con la gran cantidad de invenciones procedentes de Estados Unidos, que eran patentadas en el país por las filiales de las empresas farmacéuticas norteamericanas. Fue así como las compañías estadounidenses empezaron a monopolizar la fabricación y venta de materias primas antibióticas, orillando a las empresas nacionales a realizar únicamente los procesos de acondicionamiento y envasado. Ante la dificultad de desarrollar patentes en este campo, los diversos institutos y compañías mexicanas decidieron abandonar la búsqueda de nuevas moléculas y enfocarse principalmente en el tratamiento farmacológico de enfermedades endémicas de la nación, utilizando como agentes terapéuticos a los nuevos antibióticos descubiertos por las empresas extranjeras.

En esta investigación se busca poner en evidencia que el escenario antes mencionado, fue el resultado de diversos factores tanto nacionales como internacionales que actuaron de forma sinérgica en México. Entre ellos se encontraban: la falta de una infraestructura científica en el sector farmacéutico nacional, la política económica practicada por el Estado que se apoyó en el capital estadounidense para impulsar la industrialización del país, el desinterés del capital privado por financiar investigación química de aplicación tecnológica en suelo mexicano, y la ausencia de una industria farmoquímica que abasteciera de materias primas a las compañías locales.

De igual forma, este artículo busca mostrar las dificultades que enfrentó México en el periodo de estudio, para poder formar un *sistema de ciencia, tecnología e innovación* en el sector farmacéutico. Se pondrá de relieve que la formación de este sistema esta influido por factores políticos, sociales, económicos e institucionales, que pueden ser específicos de una región o país en particular. Algunos de estos factores regionales fomentan la invención e innovación y otros por el contrario, las frenan o no las favorecen. Asimismo, si las entidades que realizan actividades científicas no colaboran entre sí, el sistema de innovación no puede existir, ocasionando que el flujo de conocimiento tecnológico sea escaso o nulo entre los organismos involucrados, lo que no beneficia a otros agentes locales [FREEMAN, 1987, p. 1].

La información presentada en este trabajo se obtuvo a partir del estudio de las principales revistas científicas y de divulgación de la época, de los censos industriales realizados por el Estado, de anuarios estadísticos de comercio, y de documentos provenientes del Archivo Histórico de la Secretaría de Salud. De igual forma, se realizó un examen minucioso de las patentes sobre antibióticos registradas en México por inventores nacionales y extranjeros, que se encuentran bajo resguardo del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), en su Archivo de la Subdirección Divisional de Servicios de Información Tecnológica<sup>1</sup>. La delimitación temporal de

este trabajo tiene como punto de partida el año de 1944, con el registro en México de la primera patente sobre penicilina, y termina en 1955, con los registros de las primeras patentes sobre fabricación de moléculas antibióticas pertenecientes a un inventor mexicano<sup>2</sup>.

## **2. LA LLEGADA DE LOS ANTIBIÓTICOS A MÉXICO**

Desde 1935, las propiedades bacteriostáticas de las sulfamidas permitieron modificar por completo la mortalidad producida por enfermedades infecciosas [LESCH, 2007]. Sin embargo, a partir de la década de los cuarenta el beneficio fue mayor todavía, gracias al descubrimiento de los antibióticos. Esto dio lugar a una situación tan prometedora en terapéutica como había sido la década de los ochenta del siglo XIX, en los albores de la bacteriología. Terminada la Segunda Guerra Mundial, las compañías multinacionales explotaron todo su potencial investigativo sobre estas moléculas. Comenzó entonces la era de los antibióticos, lo que trajo consigo una mejora radical en la calidad de vida de la población mundial. Sólo en Estados Unidos, la esperanza de vida al nacer pasó de 58.5 años en 1936 a 68.6 años en 1952, en gran medida gracias a los antibióticos [U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, 1966]. En México pasó de 33.9 años en 1930 a 57.5 años en 1960 [INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, GEOGRAFÍA E INFORMÁTICA, 2001, p. 155].

Entre 1942 y 1943, llegaron a México las primeras noticias sobre la fabricación en Estados Unidos, de una droga asombrosa que poseía un efecto antimicrobiano centenares de veces más potente que las sulfas. El principal propósito de la elaboración de esta sustancia llamada "penicilina", era combatir las infecciones comunes producidas en los campos de batalla, por lo que la mayor parte de la fabricación industrial era destinada al ejército norteamericano<sup>3</sup>. Sin embargo, cantidades restringidas del fármaco ya estaban siendo utilizadas para su aplicación clínica en la población estadounidense, con grandes resultados médicos. Ante el éxito de la penicilina en el tratamiento de enfermedades infecciosas, el gobierno mexicano comenzó a solicitar a Estados Unidos, pequeñas cantidades de esta sustancia para su empleo terapéutico en pacientes de nuestro país<sup>4</sup>.

Ante el auge de la penicilina en el mundo y la revolución terapéutica que se estaba suscitando, el Estado mexicano comprendió que la industria farmacéutica nacional no podía quedarse aislada de las innovaciones globales. Por tal motivo, el 20 de marzo de 1944, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el "Decreto que declara de interés público para la salubridad general de la República, la fabricación, elaboración, comercio, importación, transporte, suministro y uso de la Penicilina" [DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, 1944a]. Esta ley marcaría el inicio de la comercialización masiva de esta sustancia en el país. A partir de entonces, las compañías farmacéuticas establecidas en la nación crearían nuevos departamentos de producción y comenzarían a adquirir tecnología para la venta de antibióticos.

A inicios de 1944, la penicilina en México aún no estaba disponible de manera comercial, sino solamente se obtenía a título experimental, de manera que los enfermos tratados con esta droga eran excepcionales. Las dosis que se empleaban eran ínfimas por su escasez. De igual forma, su precio era muy alto en un principio. Sólo Estados Unidos e Inglaterra realizaban los experimentos necesarios para obtenerla en grandes cantidades y su aplicación estaba destinada para las necesidades de la guerra. Además, estos dos países regulaban las cantidades de antibiótico que serían despachadas a otras regiones del mundo, incluyendo América Latina.

Ante la escasez de penicilina en México y las cantidades restringidas que llegaban del extranjero, el gobierno federal creó en ese año una "Comisión Nacional Reguladora de la Penicilina", bajo la dependencia de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA). La Comisión regularía la comercialización de este producto evitando las imitaciones en el mercado y los abusos en el costo de las presentaciones. Asimismo, estaría formada por tres médicos distinguidos o de reconocida honorabilidad y sería presidida por el titular de la SSA [DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, 1944a]. Además, sería la encargada de analizar y aprobar todos los casos médicos en donde se requiriera el uso del antibiótico, para asegurar su correcta aplicación.

En un principio, se nombró al Dr. José Zozaya, reconocido médico e investigador del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (ISET), como "Dictaminador de la Penicilina en México". Zozaya llevaba ya varios años realizando investigaciones sobre sustancias antimicrobianas en el ISET y era un experto en la materia. También era uno de los vocales de la Comisión Impulsadora y Coordinadora de la Investigación Científica (CICIC), el organismo federal encargado de fomentar las actividades científicas en el país. Este personaje sería el responsable de ofrecer a los laboratorios todas las instrucciones para la fabricación técnica y el cultivo de cepas del hongo "penicilium". También se ocuparía de asegurar la vigilancia en la fabricación, distribución y pureza de la penicilina en México [RAMÍREZ, 1944, pp. 2, 17].

No pasó mucho tiempo para que empezara a realizarse investigación sobre antibióticos en el país, gracias a prestigiosos investigadores nacionales que conocían los proyectos llevados a cabo en Estados Unidos y Europa, acerca de las propiedades químicas y biológicas de la penicilina. En 1944, el médico español Joaquín Sanz Astolfi de los *Laboratorios Hormona*, ubicados en la Ciudad de México, realizaba investigaciones sobre el hongo penicilo buscando desarrollar procedimientos que aumentaran el rendimiento en la producción del antibiótico. En opinión de Sanz Astolfi, la liberación de penicilina era parte del mecanismo de defensa del hongo frente a otros organismos que amenazaban su espacio vital, por lo que se podrían buscar determinadas sustancias de origen biológico que estimularan dichos mecanismos defensivos, produciendo una exaltación de los mismos y provocando a su vez un aumento en la producción [SANZ, 1944, p. 50].

En un principio se creía que la penicilina no era un compuesto químico, sino una mezcla de principios activos y productos derivados. Era utilizada principalmente como segunda opción en los casos médicos donde existía una resistencia al tratamiento con sulfas. Además, una de las principales preocupaciones de los científicos era encontrar vías de administración que pudieran mantener las concentraciones plasmáticas adecuadas. Al inicio, se administraba por vía parenteral, intramuscular o intravenosa. También se ensayó la vía oral, sin embargo ésta significaba un problema, ya que el principio activo era destruido en el estómago, por lo que se probaron diversas formulaciones o formas de presentación [MORONES, 1945, pp. 51-54; ZOZAYA, 1945, pp. 55-66].

En 1944, el químico farmacéutico Arturo Fonseca Álvarez, miembro de la Unión de Químicos Farmacéuticos y Farmacéuticos, presentó en la Segunda Convención Nacional de Químicos, un trabajo titulado “Ensayo sobre el estudio comparativo de las propiedades y aplicaciones de la penicilina y las sulfamidas” [CASTRO, 1944, pp. 1-6]. Fonseca tenía una buena relación con el Dr. Francisco Paz, microbiólogo y profesor de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, por lo que juntos produjeron penicilina cruda a partir de *Penicillium notatum*, destinada a usarse tópicamente, que posteriormente fue probada en instituciones como el Hospital Juárez y el Hospital Inglés, así como en diversos consultorios particulares, con resultados satisfactorios [FONSECA, 1944, pp. 10-17].

Es posible que ésta haya sido la primera ocasión en que se fabricó penicilina en México; sin embargo, al parecer Fonseca y Paz no pudieron (o no quisieron) explotar de forma industrial su método de semisíntesis, ya que no hay registros de marcas o patentes a sus nombres relacionadas con la penicilina. Tampoco se tiene conocimiento de que alguna empresa mexicana produjera el antibiótico mediante este procedimiento. En general, se considera que en esta época, las investigaciones de los científicos mexicanos aún eran esfuerzos aislados, ya que las compañías farmacéuticas locales todavía no poseían la capacidad tecnológica necesaria para producir el antibiótico en grandes cantidades.

La primera patente registrada en México sobre un procedimiento para fabricar penicilina data del 13 de mayo de 1944, propiedad de la empresa estadounidense *Merck & Co.* y de los inventores norteamericanos Jackson Walter Foster y Lloyd E. McDaniel<sup>5</sup>. Entre 1944 y 1945, diversas patentes estadounidenses relacionadas con la penicilina fueron registradas en el país. De igual forma, el suministro del antibiótico comenzó a aumentar conforme la guerra llegaba a su fin. Por ejemplo, se aseguraba que para agosto de 1944, ya varias compañías norteamericanas tenían penicilina para la venta al público. En septiembre de 1944, la estadounidense *E.R. Squibb & Sons* ya estaba patentando en México otro procedimiento para la fabricación de sodio-penicilina (la sal sódica de la penicilina)<sup>6</sup>. En marzo de 1945, *Wyeth Inc.* patentó un método para la extracción de penicilina a partir de líquidos acuosos<sup>7</sup>.



Por otra parte, la Comisión Nacional Reguladora de la Penicilina funcionó durante poco tiempo, ya que el 5 de junio de 1945 se publicó otro decreto en el Diario Oficial de la Federación, el cual establecía su disolución. En éste se afirmaba que ya no era necesario establecer un control sobre la penicilina, debido a que en los últimos meses se había logrado tener un conocimiento más exacto del fármaco, aunado a la creciente y abundante producción mundial del antibiótico. De esta forma, la penicilina podía ser fabricada, importada, transportada o vendida en México, sin más limitaciones que las impuestas por las leyes y reglamentos sanitarios respecto de todos los demás productos biológicos y medicinales [DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, 1945].

Durante los primeros años, Estados Unidos controlaba la fabricación de penicilina y administraba las cantidades a exportar de esta sustancia hacia gran parte del mundo. Desde junio de 1944 hasta agosto de 1945, la penicilina se exportó de los Estados Unidos bajo una licencia individual del gobierno norteamericano; sin embargo, a partir del 1 de septiembre de 1945, esta droga fue exportada a los países de Latinoamérica y a otras naciones sin restricciones de ninguna clase y sólo bajo la supervisión de la Administración de Rehabilitaciones y Relaciones de las Naciones Unidas. También se realizó su exportación a la India, Sudáfrica, Egipto, Nor-África, Irlanda, Portugal, España, Suiza, Suecia, Turquía, África Oriental Británica, África Occidental Británica y China. A finales de 1945, sólo Estados Unidos, Gran Bretaña, Canadá y Australia, producían la penicilina suficiente para cubrir todas sus necesidades. Entre estos países, únicamente Estados Unidos, Canadá y Australia, tenían excedentes para la exportación<sup>8</sup>.

### 3. LA INVESTIGACIÓN EXTRANJERA SOBRE ANTIBIÓTICOS

El capital extranjero siempre ha estado presente en la industria farmacéutica mexicana, desde el surgimiento de este sector productivo en el periodo posrevolucionario (1917-1940). Una vez terminada la etapa bélica de la Revolución Mexicana en 1917, diversas compañías farmacéuticas foráneas instalaron sus filiales en la nación, buscando incursionar en una rama de la economía que había sido poco explotada. Principalmente arribaron empresas alemanas, estadounidenses, francesas y húngaras, que en un principio deseaban vender artículos importados en el mercado, y que después iniciarían la fabricación de productos medicinales a gran escala. Al mismo tiempo, diversos inversionistas mexicanos, al percatarse del éxito de las firmas extranjeras, también fundaron sus propias compañías productoras de medicamentos, algunas de las cuales evolucionaron a partir de pequeñas boticas o farmacias. Fue así como nació la industria farmacéutica en México, que a lo largo de los años se convertiría en uno de los sectores económicos más importantes [GODÍNEZ Y ACEVES, 2014, pp. 55-68].

En las etapas iniciales de la industria farmacéutica nacional, los laboratorios europeos y sus filiales predominaron sobre las compañías norteamericanas en suelo

mexicano. El Censo Industrial de 1940 aseguraba que en México existían 77 empresas farmacéuticas, de las cuales 59 eran propiedad de accionistas mexicanos y 18 de extranjeros. De las compañías foráneas, 6 eran estadounidenses y las restantes (12) pertenecían a empresarios europeos. La producción anual total de la industria farmacéutica era de poco más de 23 millones de pesos [SECRETARÍA DE ECONOMÍA NACIONAL y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA, 1944, pp. 4-9, 21, 22]. Algunas de las empresas extranjeras más importantes que se establecieron en el territorio mexicano antes de la Segunda Guerra Mundial, eran: la *Química Industrial Bayer, Wescott & Cía.* (1921), *The Sydney Ross Co.* (1929), *E. Merck-Darmstadt* (1930), *Johnson & Johnson de México* (1931), *Gedeon Richter* (1934), *Abbott Laboratorios de México* (1934) o *Bayer de México* (1937)<sup>9</sup>.

Sin embargo, en México, el periodo de entreguerras (1918-1939) también se caracterizó por el fomento escaso de la investigación farmacéutica nacional. En estos años, los gobiernos federales no diseñaron planes de desarrollo para la naciente industria farmacéutica, y dedicarían su atención a otros sectores más importantes de la economía (como el petrolero, minero o textil). Tampoco decretaron políticas para la formación de investigadores, con excepción del gobierno cardenista, que fundó el Consejo Nacional de la Educación Superior y de la Investigación Científica en 1935. Los pocos institutos estatales de investigación funcionaban con dificultades y con bajos recursos, la mayoría de las compañías extranjeras no estaban interesadas en instalar departamentos científicos y se dedicaban preferentemente a la importación, envasado y venta de productos farmacéuticos. Por su parte, las empresas de capital mexicano importaban la mayoría de las materias primas terapéuticas que utilizaban, así como la tecnología y equipos usados para la fabricación de medicamentos. Sólo pocas empresas locales destinaban parte de sus recursos al desarrollo de innovaciones [GODÍNEZ y ACEVES, 2014, pp. 55-68].

Cabe señalar que el estallido de la Primera Guerra Mundial había sido aprovechado por ciertos países para impulsar el desarrollo de su industria farmacéutica, ya que ante la escasez de sustancias medicinales causada por la guerra, se habían visto obligados a desarrollar líneas propias de investigación y producción, con el objetivo de abastecer sus requerimientos internos. Un ejemplo fue la industria farmacéutica estadounidense, que se beneficiaría de este contexto y se convertiría en una de las más importantes a nivel mundial [RODRÍGUEZ, 2004, p. 17]. Esta situación fue vivida de forma diferente en México: si bien se logró crear una industria farmacéutica propia, las empresas nacionales y extranjeras se orientaron principalmente hacia el acondicionamiento y la fabricación, relegando la investigación científica. Sin embargo, vale la pena mencionar los esfuerzos aislados que realizaron en estos años algunas empresas de capital mexicano, como los *Laboratorios Hormona* en el desarrollo de productos hormonales, el Instituto de Higiene (de propiedad estatal) en la elaboración de vacunas y biológicos, y los *Laboratorios Garcol*, en la aplicación terapéutica de extractos de plantas mexicanas [GODÍNEZ y ACEVES, 2014, pp. 55-68].

Hacia 1940, la industria farmacéutica en México tenía una producción importante pero aún no era competitiva a nivel internacional. El comienzo de la Segunda Guerra Mundial le brindaría una nueva oportunidad; durante el conflicto, México se convertiría en exportador de manufacturas (entre ellas medicamentos) hacia los países en situación beligerante. De igual forma, los intelectuales mexicanos buscarían aprovechar las nuevas condiciones políticas y económicas para retomar el impulso de la investigación científica [GODÍNEZ y ACEVES, 2014, pp. 55-68]. Sin embargo, como se analizará más adelante, el periodo de la posguerra (1945-1955) sólo dio lugar a una "industrialización trunca" en el sector farmacéutico mexicano; aunque se logró aumentar la inversión de capital en este sector e incrementar la producción nacional, el desarrollo científico-tecnológico del país siguió enfrentando diversos obstáculos, que a la larga impactarían negativamente en la investigación local sobre antibióticos.

Las décadas de los cuarenta y cincuenta se caracterizaron por la llegada a México de las grandes compañías farmacéuticas estadounidenses. Después de terminada la Segunda Guerra Mundial, el capital norteamericano volvió a centrar su atención hacia los mercados de América Latina, pero como señalaba Vernon, se trataba de un nuevo tipo de inversionista, uno que "esperaba vender sus productos en el mercado interno", de modo que algunas empresas incluso se planteaban la posibilidad de sostener plantas de ensamblado y procesado. Esto coincidió con el renovado interés del gobierno mexicano para promover la industrialización, con el apoyo de la inversión extranjera y la burguesía nacional. Medin asegura que la colaboración económica entablada en esta época con los Estados Unidos, sobre todo durante el gobierno del presidente Miguel Alemán Valdés (1946-1952), era tan reconocida como inevitable [VERNON, 1970, p. 119; MEDIN, 1990, p. 172]. Entre las empresas farmacéuticas estadounidenses más importantes que instalaron sus filiales en México, se encontraban: *Parke Davis & Co.* (1942), *E.R. Squibb & Sons* (1943), *Eli Lilly* (1943), *Wyeth* (1944), *Pfizer* (1951), *Upjohn* (1955) y *Searle de México* (1955) [DE MARÍA Y CAMPOS, 1977, pp. 888-912].

Sin embargo, en sus inicios el modelo económico de sustitución de importaciones, implementado por el Estado mexicano, se caracterizó por una política industrial desarrollista, que pondría énfasis en la cuestión monetaria y fiscal, dejando de lado toda estrategia de desarrollo científico-tecnológico [DE LA PEÑA y AGUIRRE, 2006, pp. 294, 328, 330]. En esta época, el país no contaba con una infraestructura científica que le permitiera competir con las invenciones y tecnologías provenientes del exterior. De igual forma, aún no existía una base de investigadores de tiempo completo dedicados a realizar actividades en las diversas ramas, por lo que los organismos de ciencia creados durante estos años, orientaron sus prioridades a la formación de los recursos humanos necesarios. No obstante, el bajo presupuesto otorgado por el gobierno tanto a la CICIC, fundada en 1942, como a su sucesor, el Instituto Nacional de la Investigación Científica (INIC), creado en 1950, provocó que no cum-

plieran a cabalidad todas sus funciones y que postergaran otras actividades importantes, como la vinculación entre la investigación científica y el sector productivo.

Asimismo, a pesar de que ya existía en el territorio mexicano una industria farmacéutica compuesta por diversas empresas nacionales y extranjeras, había poco interés por parte de los industriales locales para financiar actividades científicas; de igual manera, estos empresarios no establecían relaciones con los académicos de las universidades o institutos para suplir las deficiencias o carencias científicas de sus compañías. Esta falta de vinculación entre el sector público y la iniciativa privada preocupaba a los intelectuales mexicanos: el ingeniero Ricardo Monges López, profesor de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y vocal de la CICIC, aseguraba en 1946, que para lograr la industrialización de México se debía impulsar la investigación científica de aplicación tecnológica. Además declaró:

Es indispensable que existan institutos y laboratorios en los que se hagan estas investigaciones (científicas), como por lo que se refiere a los laboratorios, no existe en México ni uno solo que pueda prestar a la industria nacional este servicio. Es indispensable que a la mayor brevedad posible, uniéndolo sus esfuerzos los empresarios industriales y el Gobierno, se funden y sostengan laboratorios de investigación científica industrial, bien dotados y técnicamente dirigidos, en donde se lleven a cabo de una manera eficaz y continua, todas las investigaciones que necesita la industria nacional para su necesario progreso [MONGES, 1946, pp. 194-204].

La falta de esta infraestructura en el país nunca preocupó a las empresas estadounidenses, ya que éstas funcionaban de una manera diferente. Las compañías norteamericanas no perdieron su tiempo, y a través de sus filiales y representantes legales, comenzaron a acaparar el registro de patentes farmacéuticas. En particular, estas corporaciones se distinguieron por los avances realizados en el campo de los antibióticos: sus grandes recursos tanto económicos como tecnológicos les permitieron controlar en pocos años la producción y comercialización de estas sustancias en la nación.

Por ejemplo, en 1946, la empresa *E.R. Squibb & Sons* registró un método para extraer los sólidos de un cultivo de la bacteria *Actinomyces griseus*: a partir de esta técnica se podía producir otro tipo de sustancia antibiótica, que era conocida con el nombre de *estreptomicina*<sup>10</sup>. No pasaría mucho tiempo para que los nuevos antibióticos descubiertos en Europa y Estados Unidos, fueran patentados en México por las empresas estadounidenses, lo cual demostró la importancia que tenía el mercado mexicano para estas firmas. En cierto sentido, esto último significó un beneficio para el paciente mexicano, ya que las moléculas innovadoras estaban disponibles rápidamente para su venta.

Al mismo tiempo, la investigación mexicana sobre antibióticos se vio sumamente afectada. Como se estudiará más adelante, las compañías e instituciones nacionales poco podían hacer ante la aplastante maquinaria científica de las corporaciones norteamericanas, viéndose reducidas al papel de importadoras y acondicionadoras de

antibióticos. Afortunadamente, la *Ley de Propiedad Industrial* vigente en el país no permitía patentar moléculas, sino solamente el procedimiento de fabricación o síntesis de las mismas, lo que daba oportunidad a las empresas e institutos mexicanos para patentar otros tipos de invenciones, como formulaciones de antibióticos, disolventes para antibióticos, nuevas formas de presentación, etc.

Otra cuestión importante es que la mayor parte de las empresas extranjeras, a pesar de dominar el registro de patentes, no estaban interesadas en instalar plantas o fábricas para producir moléculas antibióticas en el territorio mexicano, sino que se conformaban con importar la materia prima desde sus matrices en el exterior y realizar, al igual que las empresas mexicanas, sólo el proceso de acondicionamiento. De acuerdo con un informe realizado por el Departamento de Control de Medicamentos, dependiente de la SSA, en 1951, sólo dos corporaciones extranjeras (*Wyeth Stille* y *Squibb & Sons*) fabricaban antibióticos en el país, mientras que únicamente una compañía mexicana (la *Industria Nacional Químico Farmacéutica*, a través de su división *Merck-México*), estaba interesada en comenzar el proceso de semisíntesis de cierta molécula. Este último caso se analizará más adelante<sup>11</sup>.

La estadounidense *Wyeth Stille* fue una de las primeras compañías que se interesaron por producir antibióticos en México, ya que desde 1944 gozaba de exenciones fiscales otorgadas por el gobierno mexicano, respecto a la importación de materias primas y equipos esenciales para la elaboración de penicilina en el país [DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, 1944b]. Al parecer la semisíntesis de este antibiótico se realizaba a través de hongos cultivados artificialmente. Sin embargo, de acuerdo al reporte del Departamento de Control de Medicamentos, probablemente *Wyeth Stille* tuvo complicaciones con el proceso de producción de penicilina, ya que para 1951 la maquinaria destinada para este fin se encontraba desmantelada<sup>12</sup>.

Por otra parte, los laboratorios norteamericanos *E.R. Squibb & Sons* tenían instalada, desde 1947, una planta piloto para la fabricación de penicilina mediante un proceso semisintético, que llegaría a alcanzar una producción mensual de 16,000 millones de unidades [DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, 1949]. No obstante, la producción realizada por estas dos empresas norteamericanas no cubrió todas las necesidades de consumo de penicilina de la República Mexicana, ya que la importación de este fármaco continuó creciendo con los años. Otros intentos serios de empresas farmacéuticas por fabricar moléculas antibióticas en el país ocurrirían hasta la segunda mitad de los cincuenta y se consolidarían hasta los años sesenta.

Finalmente, entre los factores que provocaban el dominio de las empresas estadounidenses en el área de antibióticos, estaba la falta de una industria farmoquímica (o de sales finas) establecida en el territorio mexicano. Para mediados de los cincuenta, la síntesis de productos en el país todavía tenía un desarrollo lento, por lo que en la industria nacional sólo se realizaban esfuerzos parciales de transformación de una sustancia a otra. De acuerdo a datos proporcionados, en 1954, por la Cámara Nacio-

nal de la Industria de Laboratorios Químico-Farmacéuticos, más del 90% de las materias primas que se manejaban en la industria farmacéutica provenían del exterior. Entre estos productos extranjeros, se encontraban todos los antibióticos llamados “de amplio espectro”, como la terramicina, aureomicina, cloranfenicoles, eritromicina, pantomicina y acromicina. En ese mismo año, ya existían en México 93 agentes y distribuidores de productos farmacéuticos de origen estadounidense, que comercializaban en el mercado local una gran cantidad de medicamentos antimicrobianos, tanto antibióticos como sulfas, y las distintas combinaciones de estos grupos de fármacos.

#### **4. LA INVESTIGACIÓN MEXICANA SOBRE ANTIBIÓTICOS**

Entre 1944 y 1955, la investigación mexicana sobre antibióticos se llevó a cabo principalmente en institutos estatales y en algunas compañías locales. A pesar de que a inicios de los cuarenta no existía en el país una base de investigadores de tiempo completo, en diversas instituciones y empresas ya trabajaba una generación de científicos capaces, que conocían los proyectos sobre sustancias antimicrobianas desarrollados en Europa y Estados Unidos. Este grupo se enriqueció aún más con la llegada a México de los intelectuales europeos, refugiados durante la Guerra Civil Española y la Segunda Guerra Mundial, que también se incorporaron a los centros de investigación nacionales.

No obstante, la institución pública que lideró la investigación en esta área fue el ISET, fundado desde 1939 y dedicado al estudio de los problemas de salubridad en el país, especialmente los que eran propios de la zona tropical. Los científicos de este centro dedicaron gran parte de su investigación al desarrollo de agentes terapéuticos que fueran efectivos contra diversas enfermedades endémicas que afectaban a la población mexicana, tales como el paludismo, la oncocercosis, la fiebre tifoidea y paratifoidea, las parasitosis intestinales, la lepra o la tuberculosis. El ISET también tenía vínculos con la Escuela de Salubridad e Higiene y con la Escuela de Graduados de la Universidad Nacional, y los resultados de sus investigaciones eran presentados en diversos congresos nacionales e internacionales.

Desde 1941, en el Laboratorio de Medicina Experimental del ISET, el equipo del Dr. José Zozaya realizaba investigaciones sobre la acción terapéutica de las sulfanilamidas [ZOZAYA, 1941a, p. 255; ZOZAYA, 1941b, pp. 19-27]. Zozaya era uno de los investigadores mexicanos que más conocimiento tenía sobre sustancias antimicrobianas y su aplicación clínica. Al llegar la penicilina a México, este científico, junto a un grupo de reconocidos médicos, realizaron diversas pruebas en pacientes mexicanos buscando demostrar la eficacia del antibiótico. Finalmente, la administración del fármaco mostró resultados asombrosos en el tratamiento de diversas infecciones<sup>13</sup>. Si bien para 1943 aún no se contaba con un método para fabricar penicilina de forma

masiva, los descubrimientos efectuados en los Estados Unidos, provocaron que esta sustancia bajara dramáticamente de precio entre febrero de 1943 y marzo de 1944.

Poco después, Zozaya comenzó a utilizar la penicilina para el tratamiento del mal del pinto (enfermedad causada por la bacteria *Treponema carateum*), con resultados exitosos [ZOZAYA, VARELA y CASTRO, 1944, pp. 87-89]. Para 1945, este investigador estudiaba los diversos factores que influían en la obtención de penicilina a partir de ciertos microorganismos [ZOZAYA y SANDOVAL, 1945, pp. 71-76]. Debido a esto, se realizaron investigaciones en el ISET sobre los efectos de la luz ultravioleta en cepas de *Penicillium notatum* con relación a su producción de penicilina [ZOZAYA, GONZÁLEZ y SANDOVAL, 1945, p. 165]. Durante los años siguientes, alrededor del mundo se realizaron diversos descubrimientos que permitieron comprender de mejor manera a las sustancias antibióticas producidas por hongos, ya que se reveló que un mismo compuesto podía ser elaborado por especies y géneros diferentes.

Ante la ola de descubrimientos sobre nuevos antibióticos que se estaban llevando a cabo alrededor del planeta, algunos científicos mexicanos decidieron realizar investigaciones a este respecto, pero tratando de aprovechar la gran cantidad de plantas medicinales que crecían a lo largo y ancho del territorio mexicano. Si bien en México el medicamento sintético ya había desplazado en estos años al medicamento galénico y la utilización de las plantas locales era escasa, aún existían algunos investigadores nacionales que conocían las propiedades antisépticas y bacteriostáticas de diversas especies vegetales. Entre los lugares que iniciaron los experimentos se encontraban el Laboratorio de Farmacología y Fisiología, y el Laboratorio de Salmonelas y Virus, ambos pertenecientes al ISET. En 1946, se probó en estos laboratorios el poder antibiótico *in vitro* de 11 plantas mexicanas que se usaban frecuentemente en la medicina tradicional, obteniendo algunos resultados satisfactorios en dos de ellas [GUERRA, VARELA y MATA, 1946, pp. 201-205].

Además del ISET, otra institución pública que también realizaba investigación sobre antibióticos era la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), dependiente del Instituto Politécnico Nacional. En el Laboratorio de Bacteriología e Inmunología, a cargo del Dr. Óscar Valdés Ornelas, se efectuaron diversos experimentos, en 1946, para determinar si la penicilina tenía algún efecto sobre la infección rábica en ratones. Los resultados de este proyecto fueron negativos, ya que la penicilina no demostró actividad inhibitoria para el desarrollo del virus fijo en el ratón [VALDÉS y BENAVIDEZ, 1946, pp. 309-310]. También se probó la efectividad de este antibiótico contra diversas especies de hongos en el ISET, sin obtener resultados favorables [GONZÁLEZ, SANDOVAL y MORENO, 1946, pp. 193-200]. En estos años, no se conocía aún el mecanismo de acción de la penicilina ni se sabía que esta sustancia era específica para bacterias. Sin embargo, esto demuestra que los investigadores mexicanos tenían interés en determinar su efectividad contra distintos microorganismos patógenos.

Desde inicios de los años cuarenta, el Dr. Alberto P. León del Laboratorio de Bacteriología e Inmunología del ISET, venía realizando investigaciones sobre diversos tratamientos contra la fiebre tifoidea y paratifoidea [LEÓN, 1941, pp. 29-86]. En 1947, hizo experimentos para comprobar el efecto de la penicilina sobre estas enfermedades infecciosas, por lo que patentó una composición para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Esta formulación consistía en una combinación de sulfanilato de amonio y penicilina para ser administrada por vía oral cada 3 o 4 horas, de cinco a siete días<sup>14</sup>. Sin embargo, no hay registro de que León estuviera vinculado con alguna compañía industrial para la comercialización de su medicamento, aunado a que se trataba de una fórmula relativamente sencilla.

A inicios de 1949, comenzaron en México las primeras pruebas clínicas para probar la eficacia de dos antibióticos que habían sido descubiertos recientemente en los Estados Unidos: la aureomicina y el cloranfenicol. Los investigadores mexicanos ensayaron su efectividad frente a las enfermedades infecciosas más frecuentes en el país. En ese año, en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Sanatorio Español de México, ya se estaban estudiando los efectos de estas dos sustancias en 18 enfermos con diferentes procesos infecciosos agudos, como tifoidea, fiebre de malta o neumonía atípica, siendo los resultados satisfactorios en todos los casos [GARCÍA, 1949, pp. 77-93]. Posteriormente, el personal del Dr. Alberto P. León estudió el efecto del cloranfenicol en el tratamiento de la brucelosis humana, hallando que el antibiótico inhibía completamente a las bacterias *Brucella abortus* y *Brucella melitensis* en su crecimiento “in vitro” [LEÓN, CANO y BERNAL, 1949, pp. 155-165]. También fue probada la efectividad de la aureomicina contra el mal del pinto y en el tratamiento de la brucelosis por vía parenteral, esto último con ayuda del Hospital General de México [MAZZOTTI y OLARTE, 1949, pp. 219-221; RUIZ, CARRILLO y GUERRERO, 1949, pp. 223-232].

Durante la posguerra, algunos empresarios mexicanos estuvieron interesados en registrar patentes sobre antibióticos, aunque sólo se tiene conocimiento de pocos casos. En 1949, el comerciante Eduardo Cortés Gamboa patentó una composición a base de penicilina C procaína y una sal arsenical<sup>15</sup>. Sin embargo, es probable que Cortés tuviera que importar o comprar la materia prima para fabricar su medicamento, ya que la patente consistía en una formulación de principios activos y no en un procedimiento para producir penicilina. En este caso, existe constancia de que esta invención sí logró comercializarse, ya que Cortés Gamboa había registrado desde 1948 la marca “Arsenicilina”, que consistía en un medicamento antiinfeccioso compuesto por los principios activos señalados en la patente<sup>16</sup>.

En 1950, fue probada por primera vez la oxitetraciclina (terramicina) en pacientes mexicanos. En el Laboratorio de Protozoología del ISET se ensayó la efectividad de este antibiótico contra la amibiasis, resultando en la recuperación total de dos enfermos que padecían esta enfermedad [GUTIÉRREZ y TREVIÑO, 1950, pp. 93-97]. Vale la pena mencionar la ayuda económica que prestó la CICIC para la realización de estos



experimentos. Se sabe que este organismo federal de ciencia apoyó económicamente al ISET, a la ENCB y al Instituto Nacional de Cardiología, para la realización de sus actividades científicas. Asimismo, la CICIC fomentó la coordinación entre estas instituciones, logrando que diversos investigadores trabajaran simultáneamente en estos establecimientos y que compartieran proyectos científicos.

A pesar de la actividad científica que tenía lugar en las instituciones públicas, los investigadores e inventores mexicanos seguían sin registrar patentes sobre procedimientos para la producción de antibióticos. De igual forma, había poco interés por parte de los empresarios locales por fabricar estas moléculas. Ante el aplastante dominio estadounidense sobre las patentes, los científicos e industriales mexicanos no lograron diseñar proyectos innovadores. De esta forma, las actividades de las empresas de capital nacional empezaron a enfocarse hacia otras ramas, como el diseño de formas farmacéuticas (ampolletas), máquinas de envasado o el desarrollo de formulaciones que involucraran sustancias antibióticas.

Sin embargo, se tiene registro que, en 1951, el personal de la *Industria Nacional Química Farmacéutica* (INQF), específicamente de su división *Merck-México*, realizó pruebas para fabricar el antibiótico cloranfenicol<sup>17</sup>. La subsidiaria *Merck-México*, constituida a partir de los laboratorios confiscados después de la Segunda Guerra Mundial a la empresa alemana *E. Merck-Darmstadt*, y que desde entonces era administrada por personal mexicano, tenía sus fábricas en la capital del país. Se desconoce si los científicos de la INQF tuvieron éxito en la semisíntesis de este antibiótico o si al final decidieron comprar la materia prima, ya que existe poca información sobre este caso. Solamente se sabe que el 20 de abril de 1954, la INQF solicitó el registro de la marca "Cloranfenicol Merck", para amparar un medicamento en forma de cápsulas<sup>18</sup>. No obstante, en 1955, el gobierno mexicano, después de diversas negociaciones, decidió devolver las instalaciones de *Merck-México* a sus antiguos dueños alemanes, por lo que el *Cloranfenicol Merck* dejó de formar parte del catálogo de la INQF.

Otra de las pocas empresas de capital nacional que realizaba investigación en este campo eran los *Laboratorios Dr. Zapata S.A.* Esta compañía sería una de las primeras en instalar un Departamento de Antibióticos. En 1950, los científicos afiliados a esta empresa comprobaron las propiedades antibióticas de plantas utilizadas en la medicina popular, como la granada (*Punica granatum*), cuyo extracto de cáscara demostró tener marcada actividad antimicrobiana sobre diversos gérmenes [GAVARRÓN, 1950, pp. 285-286]. De igual forma, en 1951 se realizaron algunas investigaciones en la ENCB con la colaboración del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para determinar la efectividad "in vitro" de antibióticos como la estreptomina, cloromicetina, terramicina, aureomicina, penicilina y sulfadiazina [CALDERÓN, 1951, pp. 290-291]. También en 1952, en el Laboratorio de Microbiología Industrial de la ENCB se estaban realizando los primeros experimentos sobre el posible efecto antibiótico de una sustancia aislada de la planta mexicana "raíz de indio" (*Aristolochia sp.*), empleada comúnmente en la medicina tradicional para tratar ciertas molestias

del hígado [GONÇALVES, LARIOS, ZAPATA y DZIENDZIELEWSY, 1952, pp. 31-33]. Finalmente, hacia 1953, en el Laboratorio de Microbiología Experimental de la ENCB, el personal a cargo del investigador Alfredo Sánchez Marroquín, evaluaba la influencia que tenían los cationes  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , en la producción antibiótica de tres cepas de *Streptomyces* [SÁNCHEZ y ARCINIEGA, 1953, pp. 151-156].

Pasarían varios años sin que se aprobasen patentes mexicanas sobre antibióticos, hasta que, en 1953, Rafael Carbo Pi registró 4 patentes sobre diversos disolventes para el antibiótico *cloranfenicol*<sup>19</sup>. De acuerdo a las memorias de las patentes, los disolventes consistían en formulaciones de dietilacetamida, niacinamida y acetamida, en diferentes proporciones, permitiendo que el cloranfenicol pudiera administrarse como solución inyectable, ya que comúnmente se usaba en forma de cápsulas, suspensión o supositorios. De esta manera se lograba un efecto terapéutico mucho más rápido, alcanzándose concentraciones plasmáticas adecuadas. Al parecer Carbo Pi poseía una empresa comercializadora de medicamentos en la Ciudad de México, ya que registró diversas marcas en el Departamento de la Propiedad Industrial y es probable que haya producido industrialmente sus disolventes. Sin embargo, al igual que otros empresarios nacionales, también tenía que importar o comprar el antibiótico a las compañías extranjeras, debido a que los inventores y empresas mexicanas no patentaban procedimientos para fabricar estas moléculas.

Hacia finales de 1952, fue comercializada por primera vez la eritromicina en el mercado de México. Este antibiótico fue el primer macrólido en ser introducido en la práctica clínica y fue distribuido en nuestro país por *Eli Lilly* con el nombre comercial *iloticina*<sup>20</sup>. Sobre esta sustancia también realizaría experimentos el equipo del Dr. Alberto P. León en el Laboratorio de Bacteriología e Inmunología del ISET. En 1954, este investigador ensayó con éxito la efectividad de la iloticina en el tratamiento de la difteria [LEÓN, 1954, pp. 1-3]. Del mismo modo, comprobó el posible efecto sinérgico de la combinación eritromicina-estreptomina como el mejor remedio disponible para la brucelosis humana [LEÓN y CANO, 1954, pp. 5-14].

Asimismo, en 1954, los *Laboratorios Dr. Zapata* estaban realizando investigaciones sobre las *polimixinas*, unas sustancias producidas por la bacteria *Bacillus polymyxa* con una extraordinaria actividad antibiótica sobre gérmenes gram-negativos. En México, los primeros trabajos sobre estas sustancias fueron efectuados por los científicos de esta empresa, con la intención de distanciar la dosis tóxica de la dosis terapéutica, ya que las polimixinas habían presentado en un principio efectos perjudiciales en los animales de prueba, en especial un efecto nefrotóxico. Posteriormente, se realizaron estudios sobre diversos precipitados de la *polimixina* a fin de obtener un producto menos tóxico para el riñón, para posteriormente estudiar sus propiedades farmacológicas [FERNÁNDEZ y ROBLES, 1954, pp. 145-155].

A continuación, los *Laboratorios Dr. Zapata* realizaron investigaciones sobre otro antibiótico, la *bacitracina*, obtenida a partir de la bacteria *Bacillus licheniformis*.

Esta sustancia había demostrado un amplio espectro antibacteriano parecido al de la penicilina, ya que actuaba sobre bacterias gram positivas aerobias, anaerobias y microaerofílicas, además de otros organismos patógenos. En contraparte, su efecto sobre el grupo aerobio gram negativo y sobre los bacilos no esporulantes era pequeño o nulo. Sin embargo, este antibiótico también tenía efectos nefrotóxicos, por lo que la empresa realizó el estudio farmacológico y toxicológico de diversas preparaciones modificadas químicamente. Con esto se buscaba encontrar un derivado del antibiótico que conservara su efecto antimicrobiano y cuya nefrotoxicidad se redujera a su mínima expresión [FERNÁNDEZ y MURILLO, 1954, pp. 211-218].

## 5. LOS ESFUERZOS DE *DAYMA S.A.*

Sería entre 1954 y 1955, cuando por fin el inventor mexicano Benito Couriel Habif patentó diversos procedimientos para producir moléculas antibióticas. Este personaje era el director técnico de la empresa mexicana *Dayma S.A.*, ubicada en la Ciudad de México. Se conoce poco sobre los orígenes de esta compañía, al parecer había sido fundada a principios de la década de los cincuenta y se dedicaba a la venta de productos químicos, medicinas y preparaciones farmacéuticas, así como artículos de tocador y perfumería. Se trataba entonces de una empresa joven que comenzaba a incursionar en el mercado mexicano. Los registros del IMPI señalan que desde 1952, Couriel había empezado a registrar a nombre de esta empresa, diversas marcas comerciales y patentes para amparar medicamentos de diversas clases<sup>21</sup>.

Benito Couriel fue un protagonista importante en el ámbito farmacéutico mexicano del siglo XX. Graduado como químico farmacéutico biólogo en la UNAM, desde los inicios de su carrera trabajó en diversas compañías farmacéuticas y posteriormente sería un reconocido empresario de productos medicinales. Durante su vida participó en diversas organizaciones profesionales, siendo uno de los fundadores del Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos y de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas<sup>22</sup>. Sin embargo, se tienen pocos datos sobre su estadía en *Dayma S.A.*, compañía en la que ingresó gracias a sus conocimientos sobre microbiología y producción industrial de antibióticos, adquiridos a su paso por diversas empresas extranjeras instaladas en México, como la estadounidense *Wyeth Stille*. Sin embargo, sería en *Dayma S.A.* donde patentaría 4 procesos para fabricar sustancias antibióticas.

El 21 de mayo de 1954, Couriel registró un método para la elaboración de penicilina, en específico la dibenciletilendiamina dipenicilina G. De acuerdo a la *Ley de Patentes de Invención* vigente, lo que se patentaba no era la molécula, sino el procedimiento para obtenerla [SEPÚLVEDA, 1955]. Para tal fin, Couriel realizó diversas modificaciones al procedimiento habitual de fabricación, proponiendo una vía alterna para realizar cambios en la estructura molecular mediante el uso de diversos reactivos, hasta obtener el compuesto final. Cabe resaltar que sólo transcurrieron tres me-

ses para que esta patente fuera aprobada por el Departamento de la Propiedad Industrial, ya que la fecha de concesión data del 16 de agosto del mismo año<sup>23</sup>.

Posteriormente, el 8 de diciembre de 1954, registró otro procedimiento, pero esta vez para el clorhidrato de clorotetraciclina, conocido comercialmente como *aureomicina*. En esta invención, Couriel propuso un proceso semisintético con un nuevo método de cultivo de la bacteria *Streptomyces aureofaciens*; de igual forma, planteó una nueva forma de extracción del antibiótico por medio de filtración, sin emplear la extracción cromatográfica utilizada habitualmente en estos casos<sup>24</sup>. Para poder realizar estos cambios, este investigador tuvo que estar atento a los artículos publicados y a las patentes registradas por los científicos extranjeros en el campo de los antibióticos. Así, por primera vez después de 10 años, una empresa mexicana, *Dayma S.A.*, podía fabricar estas moléculas y competir en este mercado dominado por las farmacéuticas estadounidenses.

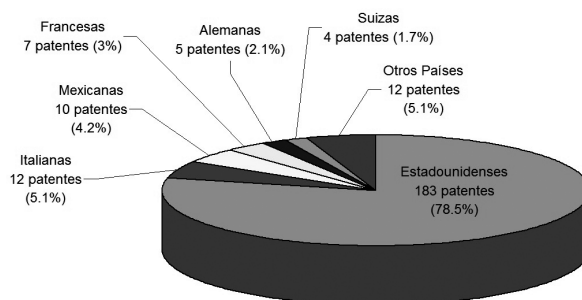
Couriel continuó con sus investigaciones sobre estas sustancias, y el 17 de agosto de 1955 patentó un procedimiento para la fabricación de cloranfenicol. En la patente se proponía un método sintético que utilizaba reactivos que simplificaban el procedimiento<sup>25</sup>. Finalmente, el 17 de octubre de 1955, patentó un método para elaborar clorhidrato de tetraciclina por medio de liofilización<sup>26</sup>. Un aspecto a remarcar es que este científico mexicano registró su patente sólo tres años después de que la tetraciclina fuera aislada por primera vez en los Estados Unidos.

Al parecer *Dayma S.A.* no pudo explotar industrialmente estas invenciones, ya que en 1958 fueron cedidas 3 de las 4 patentes al químico farmacéutico Rubén Bretón Manjarrez, un comerciante prestigioso de medicamentos, académico y miembro de numerosas sociedades científicas. Bretón, también estaba realizando en esos años diversas investigaciones sobre sustancias antibióticas, además de que estaba relacionado con el médico militar Jesús Lozoya Solís, fundador de los *Laboratorios Infán*, empresa que igualmente comercializaba medicamentos antibióticos. Sin embargo, se sospecha que los *Laboratorios Infán* tampoco explotaron estas patentes a nivel industrial, pues de acuerdo a un reporte realizado en 1959 por la SSA, esta compañía se dedicaba exclusivamente al envase y acondicionamiento de antibióticos, ya que no poseía equipos para realizar algún proceso de semisíntesis<sup>27</sup>.

La única patente que *Dayma S.A.* conservó, sería la relacionada con la dibencil-etilendiamina dipenicilina G, que posteriormente se introdujo en el mercado mexicano bajo el nombre comercial "Daytracil"<sup>28</sup>. A pesar de esto, se sospecha que la compañía siguió comprando la materia prima en vez de fabricarla, ya que en 1959, como resultado de una visita realizada por el oficial sanitario de la SSA, se generó un reporte en el que constaba que los laboratorios *Dayma S.A.* poseían el equipo y tecnología necesarios para realizar la formulación, acondicionamiento y envase de estas sustancias, pero no realizaban procesos de producción de moléculas antibióticas a escala industrial<sup>29</sup>.

## 6. EL DOMINIO ESTADOUNIDENSE SOBRE LAS PATENTES

En el periodo 1944-1955, se registraron 233 patentes relacionadas con antibióticos en México<sup>30</sup>. En la gráfica 1 se puede observar cómo los científicos estadounidenses dominaron la investigación sobre estas sustancias, registrando el 78.5% (183 patentes) de las invenciones. De igual forma, en el cuadro 1 se mencionan las compañías que más patentaron en el área de antibióticos, lo que muestra la avasalladora superioridad de las empresas norteamericanas. Fue así como la industria farmacéutica estadounidense se convirtió en la más importante a nivel mundial, al innovar a un ritmo acelerado las técnicas de producción en este campo. El registro de un gran número de patentes en territorio mexicano, le garantizaba a estas compañías el monopolio de la fabricación y venta a gran escala de antibióticos en el país, en un mercado donde tenían nula o poca competencia. Prácticamente, los demás países no podían rivalizar con los procedimientos de las farmacéuticas norteamericanas.



Gráfica 1. Nacionalidad de las patentes farmacéuticas en el área de antibióticos (1944-1955)  
Fuente: Elaboración propia con base en: IMPI, patentes farmacéuticas registradas entre 1944 y 1955.

Nombre de la Empresa	País de Origen	Patentes Registradas
Chas Pfizer	Estados Unidos	25
American Cyanamid Company	Estados Unidos	23
Parke, Davis & Cía.	Estados Unidos	23
Eli Lilly & Co.	Estados Unidos	19
Merck & Co., Inc.	Estados Unidos	19
Commercial Solvents Corporation	Estados Unidos	12
Bristol Laboratories	Estados Unidos	11
E.R. Squibb & Sons	Estados Unidos	10
Wyeth Incorporated	Estados Unidos	10

Cuadro 1. Empresas farmacéuticas con más patentes registradas sobre antibióticos (1944-1955)  
Fuente: Elaboración propia con base en: IMPI, patentes farmacéuticas registradas entre 1944 y 1955.

En el cuadro 2 se mencionan las principales líneas de investigación de las patentes sobre antibióticos durante el periodo 1944-1955. La penicilina (con 74 patentes registradas) se convirtió en el antibiótico predilecto para los investigadores, que buscaron desarrollar nuevos procedimientos con la finalidad de aumentar su potencia, elevar sus niveles plasmáticos, disminuir sus efectos adversos y prevenir la resistencia microbiana. En segundo lugar, podemos observar la necesidad de los científicos de la época de descubrir nuevas moléculas con propiedades antibióticas, ya que se registraron 46 patentes sobre precursores o nuevas sustancias sospechosas de poseer este efecto. Finalmente, el cloranfenicol, la estreptomina, la aureomicina, la tetraciclina, la terramicina y la eritromicina, fueron otros antibióticos que despertaron el interés de los investigadores durante estos años, sobre todo por su utilización extensa en la consulta hospitalaria y externa.

<i>Sustancias</i>	<i>Número de Patentes Registradas</i>
Penicilinas	74
Nuevas Moléculas Antibióticas	46
Cloranfenicol	29
Estreptomina	27
Aureomicina	14
Tetraciclina	14
Terramicina	8
Eritromicina	3

Cuadro 2. Líneas de investigación más frecuentes en el campo de antibióticos (1944-1955)

Fuente: Elaboración propia con base en: IMPI, patentes farmacéuticas registradas entre 1944 y 1955.

Lamentablemente, en este periodo, la investigación mexicana sobre sustancias antibióticas atravesó una situación muy diferente. Podemos asegurar que las empresas farmacéuticas de capital nacional se dedicaron preponderantemente a la importación o compra de materias primas para la elaboración de sus productos antibióticos, ya que al parecer las investigaciones que realizaron no rindieron frutos. El siguiente dato comprueba esta afirmación: de las 233 patentes relacionadas con antibióticos, sólo 10 fueron registradas por mexicanos (ver gráfica 1). Por si fuera poco, la mayoría de las patentes nacionales eran formulaciones sencillas de principios activos o sustancias disolventes. Todo ello a pesar de los esfuerzos en investigación de diversas instituciones o compañías locales, como el ISET, la ENCB, *Dayma S.A.* o los *Laboratorios del Dr. Zapata S.A.*

El bajísimo número de patentes mexicanas demuestra que la investigación nacional sobre antibióticos nunca logró salir de los laboratorios. Al parecer el decreto promulgado, en 1944, por el gobierno federal, para estimular la fabricación y comer-

cialización de la penicilina en territorio nacional, sólo se tradujo en la compra de materia prima y no en el desarrollo científico-tecnológico deseado. Si bien el periodo de la posguerra representó el auge de los antibióticos a nivel mundial debido a los avances realizados por las industrias farmacéuticas de los países desarrollados, México sólo atestiguó este proceso en calidad de importador y consumidor.

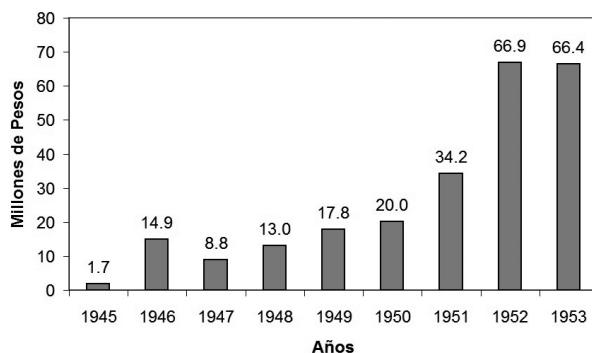
## 7. LA PRODUCCIÓN LOCAL DE ANTIBIÓTICOS

En 1951, en el Departamento de Control de Medicamentos estaban registradas 7 compañías que poseían la tecnología para el envase de antibióticos, todas ubicadas en el Distrito Federal. Entre éstas se encontraban empresas de capital mexicano como los *Laboratorios Grossman*, *Laboratorios Senosiain* y *Lakeside S.A.* (esta última compuesta de capital mexicano-canadiense)<sup>31</sup>. Por otro lado, la mayor parte de las empresas extranjeras que operaban en la República Mexicana recibían de sus matrices en los Estados Unidos todos los productos ya envasados y dispuestos para su distribución y venta. De estos laboratorios los más importantes eran: *Pfizer*, *Lederle*, *Squibb & Sons*, *Eli Lilly* y *Parke Davis*. Entre los de menor importancia se encontraban: *Abbott de México*, *Wyeth Vales*, *Ingram* y *Lauzier*.

En 1955, Lamadrid realizó un estudio a los 25 laboratorios farmacéuticos más importantes instalados en México, donde señalaba que la producción total de antibióticos de estas empresas alcanzaba la cifra de 109.36 millones de pesos<sup>32</sup>. En ese mismo año, estas compañías consumieron 23.27 millones de pesos por concepto de antibióticos a granel como materias primas para fabricar productos de índole diversa. Entre estos materiales, los más importantes eran la estreptomina con un consumo de 9.75 millones de pesos, seguida en importancia por la penicilina con 5.63 millones de pesos y las tetraciclina con 4.98 millones de pesos. Sin embargo, todas estas sustancias eran de importación: en 1956 se estimaba que las compras de materias primas a los Estados Unidos representaban el 85% del total, en tanto que las procedentes de otros países (Italia, Alemania, Francia y Holanda) significaban el 15% restante [LAMADRID, 1959, p. 116].

En la gráfica 2 se muestra la importación de penicilina al país procedente de Estados Unidos, entre 1945 y 1953, de acuerdo a datos del *Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos*. Se puede observar que la importación de este antibiótico aumentó constantemente con los años y que prácticamente toda la penicilina que se utilizaba en México era de origen norteamericano.

La misma tendencia se observó con otras familias de antibióticos. De acuerdo al *Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos*, en 1951, la importación de penicilina, estreptomina, aureomicina o cloromicetina, dosificadas en cualquier forma farmacéutica, era de 35,603,817 pesos, mientras que para 1954 creció a 42,006,789 pesos (fracción arancelaria 6.31.61) [SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA, 1951a; SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y DIRECCIÓN



Gráfica 2. Importación de penicilina a México desde los Estados Unidos (1945-1953)

Fuente: Elaboración propia con base en: Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos (1945-1953).

GENERAL DE ESTADÍSTICA, 1954]. De la misma forma, el *Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos* señala que la importación de penicilina, estreptomina, aureomicina, terramicina o cloromicetina, se incrementó de 35,603,817 pesos en 1951, a 94,637,189 pesos en 1955 [SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA, 1951b; SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA, 1955].

Sería hasta finales de los años cincuenta, cuando diversas empresas extranjeras por fin decidieron comenzar los preparativos para fabricar materias primas antibióticas en el país, aunque al principio estas compañías tuvieron problemas con el proceso de producción o con la transferencia de tecnología, lo que provocaba que fuera poco rentable. *Parke Davis* instaló en 1956 una planta que comenzaría a fabricar y empacar sustancias antibióticas [FEDERAL TRADE COMMISSION, 1958, p. 100]. La empresa *Bioquímica S.A.* trató de instalar en Guadalajara, Jalisco, una planta para la producción de penicilina. En 1957, los laboratorios *Lederle S.A.* pretendían incursionar en la producción de sulfas y en la cristalización y control de aureomicina, partiendo de un producto intermedio proveniente de su matriz en Estados Unidos. Por otra parte, los laboratorios de participación italiana *Lepetit S.A.*, estudiaron la conveniencia de instalar, en el estado de Veracruz, una planta para la producción de estreptomina y algunos antibióticos de amplio espectro (tetraciclina y cloromicetina) [LAMADRID, 1959, p. 116].

Pujol [2002, pp. 63-88] señala que en la fabricación de productos biológicos (como los antibióticos), a menudo deben ser consideradas no sólo las cuestiones científicas y tecnológicas, sino también otras variables como los entornos medioambientales o los recursos naturales, que pueden complicar la implementación de innovaciones en los países receptores. En su estudio sobre la industria farmacéutica nacional, Lamadrid [1959, p. 116] asegura que las limitaciones en cuanto a la producción



de antibióticos en México, pudieron deberse también a dificultades de este tipo. Asegura que en la fabricación de penicilina, algunas compañías tuvieron problemas con las cadenas de *Penicillium*, ya que no se adaptaban a las condiciones del agua en nuestro país, aunado a la escasez del líquido vital en la Ciudad de México, donde estaban ubicadas la mayor parte de las fábricas productoras.

Diversos estudios señalan que la producción de antibióticos en México comenzó formalmente a mediados de la década de los sesenta. En 1964, *Pfizer S.A.* y *Cyanamid de México S.A.*, empezaría la elaboración de tetraciclina, destinada únicamente para el consumo interno de estas empresas. En 1968, *Fermic S.A.* inició la fabricación de tetraciclina para el abastecimiento de la demanda nacional, dando el primer paso para la integración local de la rama de antibióticos. Se estima que el consumo de antibióticos en 1968 fue de 123 millones de pesos, de los cuales la producción nacional participó con 18 millones de pesos (14.6%) [ASOCIACIÓN NACIONAL DE LA INDUSTRIA QUÍMICA, 1969, p. 74]. En las décadas siguientes, la producción alcanzada por diversas firmas mexicanas permitiría que el país incursionara por primera vez en la exportación de estos medicamentos. Por ejemplo, *Fermentaciones y Síntesis (Fersinsa)* en Saltillo, y *Quinonas de México* en Ecatepec, comenzaron la producción de antibióticos penicilánicos semisintéticos como la ampicilina, la dicloxacilina y otros. Finalmente, en 1980, *Fermic S.A.* comenzó la fabricación de derifampicina y griseofulvina en la Ciudad de México [BUCAJ, 2001, pp. 136-142].

## 8. CONCLUSIONES

Las décadas de los años cuarenta y cincuenta atestiguaron la llegada de los antibióticos a México. Desde su aparición, estos medicamentos provocaron una revolución terapéutica en el país, al modificar radicalmente la terapia farmacológica de las enfermedades infecciosas. De igual forma, el éxito de estas sustancias en la práctica clínica, generó una gran cantidad de oportunidades para las compañías farmacéuticas instaladas en el territorio mexicano, las cuales iniciaron de inmediato su importación, fabricación y comercialización. Al mismo tiempo, diversos laboratorios dependientes de universidades e institutos públicos, comenzaron la investigación científica sobre este tipo de moléculas, buscando contribuir al crecimiento de la producción nacional.

Por otro lado, este periodo coincidió con la llegada al país de las filiales farmacéuticas estadounidenses, como resultado de la expansión del capital norteamericano en América Latina después de la Segunda Guerra Mundial y de la política económica practicada por el gobierno mexicano, que se apoyó en el capital extranjero para impulsar el proceso nacional de industrialización. Estas circunstancias conducirían a que las empresas estadounidenses se adueñaran rápidamente del mercado de antibióticos en México, así como de la mayoría de las patentes y marcas relacionadas con estos medicamentos; relegando de esta forma a las empresas farmacéuticas de capital mexicano, que no podían competir con las técnicas de producción de las corporaciones multinacionales.

Este trabajo también puso en evidencia que el escenario en que se desarrolló la investigación sobre antibióticos en México, presentó condiciones diferentes a los de Estados Unidos y Europa. Durante esta época, el sector farmacéutico mexicano no contaba con una infraestructura científica que le permitiera a las empresas e instituciones nacionales potenciar sus actividades de investigación. Asimismo, las políticas estatales de ciencia se enfocaban en la formación de recursos humanos, dejando de lado otros aspectos importantes como la vinculación entre el sector público y el sector productivo. A pesar de estos obstáculos, algunos institutos y universidades públicas, como el ISET y la ENCB, lograron desarrollar diversos proyectos científicos, impulsando considerablemente la investigación sobre enfermedades endémicas y su tratamiento terapéutico mediante la utilización de antibióticos. Además, la vinculación establecida en estas dos instituciones las colocó, durante la posguerra, entre los centros de investigación farmacéutica más importantes del país, junto a *Syntex S.A.* y al Instituto de Química de la UNAM.

De igual forma, esta investigación mostró que la venta de materias primas antibióticas estaba controlada por las empresas norteamericanas, mientras que las compañías de capital nacional se dedicaban a los procesos de envasado y acondicionamiento. Además, la mayor parte de las empresas foráneas no estaban interesadas en desarrollar los procesos de semisíntesis en México, por lo que casi la totalidad de las sales terapéuticas eran traídas del extranjero. Esta situación empeoró debido a la ausencia de una industria farmoquímica en el país que apoyara a la industria nacional. Finalmente, estos factores provocaron que, a mediados de los cincuenta, cerca del 96% de las patentes registradas en el área de antibióticos pertenecieran a inventores extranjeros, lo que originó una fuerte dependencia del país con el exterior en este mercado.

Sería hasta 1954 y 1955, cuando se registraron en el país las primeras patentes sobre fabricación de moléculas antibióticas desarrolladas por un inventor mexicano. A partir de entonces, diversas compañías farmacéuticas iniciarían el proceso de transferencia de tecnología para realizar la manufactura de materias primas antibióticas en México y así gozar de los incentivos fiscales y arancelarios. Diversos estudios señalan que la producción de antibióticos en el territorio mexicano comenzó formalmente en los años sesenta, gracias a la iniciativa, primero de las empresas extranjeras y después de las nacionales, de desarrollar líneas propias de producción que abastecieran el mercado interno.

## NOTAS

1. Las patentes sobre antibióticos se encuentran diseminadas en las clasificaciones 87-1, 09-1, 09-6 y 09-9, por lo que, para identificarlas, hubo que revisar todas las patentes de estas clasificaciones.
2. Agradecemos el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México, para la realización de este trabajo.
3. *El informador. Diario independiente* (1943) "La penicilina, nueva droga que señala el principal progreso médico de 1943". 4 de julio, p. 8.

4. *El informador. Diario independiente* (1944) "Ya hay penicilina". 23 de enero, p. 8.
5. IMPI, Archivo de la Subdirección Divisional de Servicios de Información Tecnológica, Patente 44198, Fecha legal: 15 de mayo de 1943, Fecha de registro en México: 13 de mayo de 1944, Fecha de concesión: 6 de agosto de 1945.
6. IMPI, Patente 45371, Fecha legal: 20 de septiembre de 1944, Fecha de concesión: 5 marzo de 1947.
7. IMPI, Patente 44447, Fecha legal: 9 de marzo de 1945, Fecha de concesión: 11 de octubre de 1945.
8. "Penicilina. Nuevas restricciones sobre el producto" (1945). *Correo Farmacéutico*, 1(2), 6.
9. Para más información sobre los inicios de la industria farmacéutica en México, véase GODÍNEZ y ACEVES [2014, pp. 55-68].
10. IMPI, Patente 49588, Fecha legal: 5 de abril de 1945, Fecha de registro en México: 5 de abril de 1946, Fecha de concesión: 7 de julio de 1951.
11. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1951), *Esquemas de la República y de la Ciudad de México, en los cuales figuran los principales almacenes de acondicionamiento, los más importantes laboratorios de productos medicinales, de algodones, de productos biológicos, de plasma liofilizado y líquido, así como las fábricas de penicilina o antibióticos, de equipo, instrumental y muebles quirúrgicos*, Fondo: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Sección: Subsecretaría de Asistencia, vol. 49, exp. 4, 17 de abril.
12. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1951), *op. cit.*
13. Se desconoce quién fue el primer mexicano en recibir un tratamiento con penicilina, sin embargo, para conocer más sobre algunos de los primeros casos donde se utilizó este antibiótico en México, consultar MORONES [1944, pp. 461-471].
14. IMPI, Patente 48751, Fecha legal: 11 de septiembre de 1947, Fecha de concesión: 10 de abril de 1951.
15. IMPI, Patente 49841, Fecha legal: 26 de enero de 1949, Fecha de concesión: 24 de julio de 1951.
16. IMPI, Marca 60662, Fecha legal: 15 de diciembre de 1948.
17. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1951), *op. cit.*
18. IMPI, Marca 81706, Fecha legal: 20 de abril de 1954.
19. IMPI, Patente 54499, Fecha legal: 22 de mayo de 1953, Fecha de concesión: 13 de enero de 1954; Patentes 54698, 54699 y 54700, Fecha legal: 17 de noviembre de 1953, Fecha de concesión: 24 de marzo de 1954.
20. IMPI, Marca 72375, Fecha legal: 15 de julio de 1952.
21. IMPI, Marca 71712, Fecha legal: 16 de agosto de 1952.
22. "Colegio de Químico-Farmacéuticos Biólogos de México" (1945). *Gaceta Médica de México*, 75(6), 486.
23. IMPI, Patente 55025, Fecha legal: 21 de mayo de 1954, Fecha de concesión: 16 de agosto de 1954.
24. IMPI, Patente 55887, Fecha legal: 8 de diciembre de 1954, Fecha de concesión: 13 de junio de 1955.
25. IMPI, Patente 56336, Fecha legal: 17 de agosto de 1955, Fecha de concesión: 7 de diciembre de 1955.
26. IMPI, Patente 56641, Fecha legal: 17 de octubre de 1955, Fecha de concesión: 25 de abril de 1956.
27. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1959), *Informe del C. Oficial Sanitario Químico Farmacéutico*, Fondo: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Sección: Comisión Técnica del Cuadro Básico de Medicamentos, Serie: Laboratorios, Caja 12, exp. 1.
28. IMPI, Marca 82895, Fecha legal: 14 de julio de 1955.
29. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1959), *op. cit.*, Caja 7, exp. 5, 1 de junio.
30. IMPI. Patentes farmacéuticas registradas entre 1944 y 1955.
31. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud (1951), *op. cit.*
32. Los 25 laboratorios investigados fueron: *Abbott de México, Colliere, Lauzier, Squibb & Sons, la INQF, Laboratorios Farquinal, Hormona, Lederle, Senosiain, Laboratorios del Dr. Zapata, Grossman, Ingram de México, Myn, Wander de México, Madom's Pharmaceutical Co., Merck Sharp & Dohme de México, Parke Davis, Productos Científicos, Productos Roche, Productos Liofilizados, Sandoz de México, Syntex S.A., Terapia Infantil, Sydney Ross y Wyeth Vales.*

## ARCHIVOS CONSULTADOS

- Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. Archivo de la Subdirección Divisional de Servicios de Información Tecnológica.
- Archivo Histórico de la Secretaría de Salud. Fondo Secretaría de Salubridad y Asistencia. Secciones: Subsecretaría de Asistencia y Comisión Técnica del Cuadro Básico de Medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS, D.P. (1991) *The greatest good to the greatest number. Penicillin rationing on the American home front, 1940-1945*. "American University Studies", Series 9, History, vol. 93. New York, Peter Lang.
- AGUILAR AGUILAR, R. (2015) "Los albores de la penicilina en México". *Tzintzun. Revista de Estudios Históricos*, (62), 242-270.
- ASOCIACIÓN NACIONAL DE LA INDUSTRIA QUÍMICA (1969) *La industria química mexicana en 1968*. México, Asociación Nacional de la Industria Química.
- BERNAL SAHAGÚN, V.M. (1979) "Las empresas transnacionales y el 'desarrollo' de la industria de la salud en México". En: M. Fresán (coord.) *Foro sobre empresas multinacionales y transferencia de tecnología en el ramo de la industria químico farmacéutica*. México, UAM-Xochimilco.
- BUCAY, B. (2001) "Apuntes de historia de la química industrial en México". *Revista de la Sociedad Química de México*, 45(3), 136-142.
- BUD, R. (1998) "Penicillin and the new Elizabethans". *The British Journal for the History of Science*, 31(3), 305-333.
- CALDERÓN, S. (1951) "Modificación a las técnicas para el estudio de la actividad de los antibióticos in vitro". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 11(10-12), 290-291.
- CARDOSO, H.T.; CARNEIRO FELIPPE, M.I.; PIRRO, C. y BONA, E.M. (1945) "Produção de penicilina terapêutica". *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 43(1), 161-170.
- CASTRO GARCÍA, V. (1944) "Segunda Convención Nacional de Químicos". *Química y Farmacia*, 10(75), 1-6.
- DE LA PEÑA, S. y AGUIRRE, T. (2006) *De la Revolución a la Industrialización*. Serie "Colección Historia Económica de México", 4. México, Océano-UNAM.
- DE MARÍA Y CAMPOS, M. (1977) "La industria farmacéutica en México". *Comercio Exterior*, 27(8), 888-912.
- DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN (1944a) *Decreto que declara de interés público para la salubridad general de la República, la fabricación, elaboración, comercio, importación, transporte, suministro y uso de la Penicilina*. Secretaría de Salubridad y Asistencia, 20 de marzo.
- DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN (1944b) *Autorización que exime de impuestos a la Compañía Wyeth-Stille, S.A., conforme a la Ley de Industrias de Transformación*. Secretaría de Hacienda y Crédito Público, 5 de diciembre.
- DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN (1945) *Decreto que deroga el del 18 de febrero de 1944 que declara de interés público para la salubridad general de la República, la fabricación, elaboración, comercio, importación, transporte, suministro y uso de la Penicilina*. Secretaría de Salubridad y Asistencia, 5 de junio.

- DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN (1949) *Decreto que modifica el artículo 3° del que declaró la libre importación y exentos de pago de derechos a diversos medicamentos*. Secretaría de Salubridad y Asistencia, 28 de enero.
- ESTEVA DE SAGRERA, J. (2005) *Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. Barcelona, Masson.
- FEDERAL TRADE COMMISSION (1958) *Economic Report on Antibiotics Manufacture*. Washington, United States Government Printing Office.
- FERNÁNDEZ GAVARRÓN, F. y MURILLO INFANTE, J.J. (1954) "Estudio de toxicidad de algunas preparaciones de bacitracina". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 14(9-10), 211-218.
- FERNÁNDEZ GAVARRÓN, F. y ROBLES PÉREZ, A. (1954) "Farmacología de una preparación de polimixina químicamente modificada". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 14(7-8), 145-155.
- FONSECA ÁLVAREZ, A. (1944) "Ensayo para el estudio comparativo de las propiedades y aplicaciones de la penicilina y sulfamidas". *Química. Órgano de la Facultad de Ciencias Químicas*, 2(2), 10-17.
- FREEMAN, C. (1987) *Technology Policy and Economic Performance: Lessons from Japan*. London, Pinter Publisher LTD.
- GARCÍA CERVIÑO, R. (1949) "Antibióticos en las enfermedades infecciosas". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 10(2), 77-93.
- GAVARRÓN, F.F. (1950) "Propiedades antibióticas del ácido tánico obtenido de la cáscara de granada (*Punica granatum*)". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 10(9-10), 285-286.
- GEREFFI, G. (1986) *Industria farmacéutica y dependencia en el tercer mundo*. México, Fondo de Cultura Económica.
- GODÍNEZ RESÉNDIZ, R. y ACEVES PASTRANA, P. (2014) "El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940)". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(2), 55-68.
- GONÇALVES DE LIMA, O.; LARIOS, C.; ZAPATA, M. y DZIENDZIELEWSY, U. (1952) "Primeras observaciones sobre un antibiótico aislado de la planta mexicana denominada 'raíz de indio' *Aristolochia* sp.". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 12(1-2), 31-33.
- GONZÁLEZ BUENO, A.; RODRÍGUEZ NOZAL, R. y PÉREZ TEJÓN, C.J. (2012) "La penicilina en España. Difusión, propiedad industrial y negocio, en clave autárquica (1944-1959)". *Estudos do Século XX*, 12, 271-286 [Histórias da saúde. Coimbra, Imprensa da Universidade de Coimbra].
- GONZÁLEZ OCHOA, A.; SANDOVAL, M.A. y MORENO, A. (1946) "Acción de la penicilina sobre los hongos patógenos". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 7(4), 193-200.
- GRADMANN, C. (2011) "Magic bullets and moving targets: antibiotic resistance and experimental chemotherapy". *Dynamis*, 31(2), 305-321.
- GUERRA, F.; VARELA, G. y MATA, F. (1946) "Actividad antibiótica de plantas mexicanas". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 7(4), 201-205.
- GUTIÉRREZ BALLESTEROS, E. y TREVIÑO VILLASEÑOR, A. (1950) "Aislamiento de una nueva cepa de Entamoeba histolytica y tratamiento de amibiasis por Terramicina". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 11(2-4), 93-97.

- HOBBY, G.L. (1985) *Penicillin: meeting the challenge*. New Haven, Yale University Press.
- IBARRA, C. y PARADA, M. (2015) "Producción de penicilina en Chile entre 1944 y 1954". *Revista Chilena de Infectología*, 32(1), 88-96.
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, GEOGRAFÍA E INFORMÁTICA (2001) *Indicadores sociodemográficos de México (1930-2000)*. México.
- LAMADRID, M.C. (1959) *Productos y materias primas de la industria farmacéutica*. México, Banco de México-Departamento de Investigaciones Industriales.
- LEÓN, A.P. (1941) "Acción del alumbre sobre las Salmonella typhi y S. paratyphi A y B". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 2(1), 29-86.
- LEÓN, A.P. (1954) "Tratamiento de la difteria y de portadores de C. diphtheriae por la iloticina". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 14(1), 1-3.
- LEÓN, A.P. y CANO, C. (1954) "Acción de la iloticina sobre la Brucella y su empleo con la estreptomomicina en el tratamiento de la brucelosis humana". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 14(1), 5-14.
- LEÓN, A.P.; CANO, C. y BERNAL, E. (1949) "La cloromicetina en el tratamiento de la brucelosis humana". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 10(2), 155-165.
- LESCH, J.E. (2007) *The first miracle drugs. How the sulfa drugs transformed medicine*. New York, Oxford University Press.
- LIEBENAU, J. (1987) "The British success with penicillin". *Social Studies of Science*, 17(1), 69-86.
- MAZZOTTI, L. y OLARTE, J. (1949) "Acción de la aureomicina en el mal del pinto". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 10(3), 219-221.
- MEDIN, T. (1990) *El sexenio Alemánista: Ideología y praxis política de Miguel Alemán*. México, Era.
- MONGES LÓPEZ, R. (1946) "La industrialización de México". *Revista de Química*, 10(1), 194-204.
- MORONES, S. (1944) "Penicilina". *Gaceta Médica de México*, 74(5), 461-471.
- MORONES, S. (1945) "Contribución para el uso terapéutico de la penicilina por vía oral". *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos*, 3(2), 51-54.
- PUJOL, J. (2002) "Agricultura y crecimiento económico: las innovaciones biológicas en la cerealicultura europea, 1820-1940". *Revista de Historia Industrial*, 21, 63-88.
- QUIRKE, V. (2014) "Targeting the American market for medicines, ca. 1950's - 1970's: ICI and Rhone Poulenc compared". *Bulletin of the History of Medicine*, 88(4), 654-696.
- RAMÍREZ, S.S. (1944) "Sección Editorial". *México Farmacéutico*, 10(116), 2,17.
- RAMOS DE VIESCA, M.B. (1999) "La neurosífilis y la introducción de la penicilina en el Manicomio General de la Castañeda". *Salud Mental*, 22(6), 37-41.
- RODRÍGUEZ, R. (2004) *Uriach, Cambronero, Gallego. Farmacia e Industria. La producción de los primeros medicamentos en España*. Madrid, Nivola.
- ROMERO DE PABLOS, A. (2011) "Regulation and the circulation of knowledge: Penicillin patents in Spain". *Dynamis*, 31(2), 363-383.
- ROMERO DE PABLOS, A. (2005) "Gobernanza y gestión del conocimiento: las patentes, un instrumento de estudio". *Arbor*, 181(715), 333-350.
- RUIZ CASTAÑEDA, M.; CARRILLO CÁRDENAS, C. y GUERRERO IBARRA, G. (1949) "Clorhidrato de aureomicina por vía parenteral en el tratamiento de la brucelosis". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 10(3), 223-232.
- SÁNCHEZ MARROQUÍN, A. y ARCINIEGA, L. (1953) "Acción de oligoelementos sobre la producción de antibióticos por Streptomyces". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 13(7-8), 151-156.

- SANTESMASES, M.J. (2011) "Screening antibiotics: industrial research by CEPA and Merck in the 1950s". *Dynamis*, 31(2), 407-427.
- SANZ ASTOLFI, J. (1944) "La penicilina y sus problemas". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 5(1-3), 50.
- SECRETARÍA DE ECONOMÍA y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA (1951a) *Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos*. México.
- SECRETARÍA DE ECONOMÍA y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA (1951b) *Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos*. México.
- SECRETARÍA DE ECONOMÍA y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA (1954) *Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos*. México.
- SECRETARÍA DE ECONOMÍA y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA (1955) *Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos*. México.
- SECRETARÍA DE ECONOMÍA NACIONAL y DIRECCIÓN GENERAL DE ESTADÍSTICA (1944) "Productos Farmacéuticos". En: *Tercer Censo Industrial de los Estados Unidos Mexicanos*. México.
- SEPÚLVEDA, C. (1955) *El sistema mexicano de propiedad industrial. Un estudio sobre las patentes, las marcas, los avisos y los nombres comerciales*. México, Impresiones Modernas.
- SNEADER, W. (2005) *Drug Discovery. A history*. Wiltshire, John Wiley & Sons.
- SORIA, V.M. (1984) *Estructura y comportamiento de la industria químico-farmacéutica en México: el papel de las empresas transnacionales*. México, UAM-Iztapalapa.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (1966) *Vital Statistics of United States*. Washington, Public Health Services, National Center for Health Statistics.
- VALDÉS ORNELAS, O. y BENAVIDEZ, B. (1946) "Ensayo sobre la actividad de la penicilina sobre la infección rábica en ratones". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 7(9-10), 309-310.
- VERNON, R. (1970) *El dilema del desarrollo económico de México*. México, Diana.
- ZAFFIRI, L.; GARDNER, J. y TOLEDO PEREYRA, L.H. (2012) "History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins". *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67-77.
- ZOZAYA, J. (1941a) "Estudios experimentales sobre las sulfanilamidas. Parte 1. Absorción". *Ciencia. Revista hispano-americana de ciencias puras y aplicadas*, 2(6-7), 255.
- ZOZAYA, J. (1941b) "Acción de la sulfanilamida sobre la anhídrido carbónica". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 2(1), 19-27.
- ZOZAYA, J. (1945) "Penicilina por vía oral". *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos*, 3(2), 55-66.
- ZOZAYA, J.; GONZÁLEZ OCHOA, A. y SANDOVAL, M.A. (1945) "Mutaciones obtenidas por la acción de la luz ultravioleta en dos cepas de *Penicillium notatum* con relación a su producción de penicilina". En: *Anuario 1945*. México, Comisión Impulsadora y Coordinadora de la Investigación Científica, 165.
- ZOZAYA, J. y SANDOVAL, M.A. (1945) "Variaciones sobre la producción de penicilina en 10 cepas de cultivos monosporados". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 6(1), 71-76.
- ZOZAYA, J.; VARELA, G. y CASTRO ESTRADA, S. (1944) "Tratamiento del pinto con penicilina". *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 5(2), 87-89.