

IL FARMACO, 7000 ANNI DI STORIA
dal rimedio empirico alle biotecnologie

DRUGS, 7000 YEARS OF HISTORY
from empirical remedy to biotechnologies

Luciano Caprino


ARMANDO EDITORE

AIFA

CAPRINO, Luciano

Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie / *Drugs, 7000 years of history from empirical remedy to biotechnologies* ;
pres. di Sergio Pecorelli ; pres. di Guido Rasi / *Forewords by Sergio Pecorelli and Guido Rasi*

Roma : Armando, © 2011

288 p. ; 30 cm.

ISBN: 978-88-6677-014-5

1. Definizione di farmaco e ruolo della farmacologia / *Drug: definition and pharmacology role*
2. Percorso storico e geografico / *Historical and geographic journey*
3. Dalla medicina magico-sacerdotale alla farmacologia come disciplina scientifica / *From magic-sacerdotal medicine to pharmacology as a scientific discipline*

CDD 615

Coordinamento redazionale / Editorial coordination

Patrizia Romano

Grafica e impaginazione / Design and editing

Fiorella Foglia

Segreteria di redazione / Editorial secretary

Nicoletta Bombino

Traduzione italiano-inglese / Italian to English translation

All Lexicon Srl

www.allexicon.it

Project Manager

Giorgio Tomasi

Revisione linguistica / English translation review

John Salisbury-Baker

Revisione scientifica / English translation scientific review

Lauren E. Williams

In copertina / Cover illustration

Elaborazione grafica da / Graphic editing by

Giovanni Stradano, *L'alchimista*, Firenze, Palazzo Vecchio

© 2011 Armando Armando s.r.l.

Viale Trastevere, 236 - 00153 Roma

Direzione - Ufficio Stampa 06/5894525

Direzione editoriale e Redazione 06/5817245

Amministrazione - Ufficio Abbonamenti 06/5806420

Fax 06/5818564

Internet: <http://www.armando.it>

E-Mail: redazione@armando.it ; segreteria@armando.it

I diritti di traduzione, di riproduzione e di adattamento, totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), in lingua italiana, sono riservati per tutti i Paesi.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni a uso differente da quello personale potranno avvenire, per un numero di pagine non superiore al 15% del presente volume/fascicolo, solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Via delle Erbe, n. 2, 20121 Milano, telefax 02 809506, e-mail aidro@iol.it

PRESENTAZIONE di Sergio Pecorelli

FOREWORD by Sergio Pecorelli

È con vivo piacere che presento questo libro *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie* ideato ed elaborato, da un lato, con l'obiettivo di offrire la lettore un pregevole prodotto culturale che ripercorre in modo originale la storia del farmaco; dall'altro, con l'intento di mettere a disposizione del medico uno strumento di promozione, attraverso l'ampliamento delle conoscenze, dell'appropriatezza prescrittiva. Il volume, infatti, racchiude sia argomenti basati sul rigore scientifico, sia aneddoti che lo rendono una piacevole lettura anche per coloro che pur non essendo "addetti ai lavori" hanno la curiosità di conoscere le grandi scoperte che hanno nel tempo determinato l'evoluzione del farmaco trasformandolo, appunto, da rimedio empirico alle terapie avanzate e innovative disponibili oggi.

Le antiche cure possono oggi suscitare qualche sorriso, anche se hanno costituito per centinaia di secoli il fondamento nella lotta contro le malattie. Non possiamo inoltre non meravigliarci accorgendoci quanto pochi, fino al 1945, fossero i "veri" farmaci e quanti cosiddetti farmaci fossero fundamentalmente inutili (se non per il loro effetto placebo), o addirittura tossici. Molti dei rimedi che a noi oggi appaiono, con ragione, ingenui o del tutto assurdi, sono stati accreditati di efficacia nei vari secoli per pura ignoranza o in virtù di pratiche magico-sacerdotali o di una convincente ciarlataneria. Del resto, la credulità degli uomini verso i 'non farmaci' non può purtroppo ancora dirsi superata, malgrado la larga disponibilità di rimedi terapeutici sicuramente attivi e non dannosi.

Desidero qui riferire le parole pubblicate in un piccolo manuale di più di un secolo fa, destinato ai medici, dal titolo *Il progresso della terapia (Annuario Pratico Scientifico per l'anno 1898)*, del dott. Amilcare Nascimbene, direttore all'epoca della «Gazzetta Medica Lombarda»: «È un fatto che il movimento di produzione scientifica, che va svolgendosi in modo veramente febbrile, ha raggiunto oggi delle proporzioni colossali; le pubblicazioni si succedono alle pubblicazioni, i giornali, le riviste, le memorie, i trattati nascono a centinaia, così che per un medico che voglia tenersi nel rango dei professionisti studiosi, e che voglia seguire con diligenza tutto questo lavoro di produzione scientifica, non gli riesce possibile di farlo anche con grave

It is with sheer delight that I am going to present this book, Drugs, 7000 years of history from empirical remedy to biotechnologies. The aim of this book is on the one hand to offer the reader a highly prestigious cultural product which looks at the history of the Medicine in a very original way; and on the other to give physicians a useful tool for prescriptive appropriateness through a wider knowledge.

The volume contains both scientific topics and anecdotes which make it a pleasant reading also for those who are not directly involved in this field, but who are interested in knowing the major discoveries which have determined the evolution of drug from empirical remedy to the most advanced and innovative therapies we have today.

Some of the old remedies and treatments may seem bizarre to us today, even though for hundreds of centuries they were considered suitable therapies to treat illnesses. Moreover, it should be no surprise to realise that up to 1945 there were very few effective drugs around, and a lot of useless medicines (which gave no more than a placebo effect) or, even worse, they were toxic.

Most of the remedies which appear to us today either useless or absurd were regarded as effective for many centuries. This was due not only to lack of knowledge but also to the power exercised by charlatans and magic sacerdotal practices. Sadly, there are still people who haven't surrendered to the belief in the effectiveness of some unsuitable drugs although the availability of many effective safe treatments.

I would like to draw your attention to some lines reported in a little manual published over a century ago and addressed to physicians, called The progress of therapy (Practical Scientific Yearbook - 1898) written by Dr. Amilcare Nascimbene, who was at that time the director of the Gazzetta Medica Lombarda: "It is a fact that the movement of scientific production has reached colossal proportions; there are lots of publications, newspapers, magazines, journals that even for the most hard working, conscientious and diligent doctor who wants to stay up-to-date with all this work of scientific production can be difficult to keep pace even at great expense of time and money.

sacrificio di spesa e di tempo. Studiate la Terapia, studiatela bene, soprattutto con il ragionamento e con l'osservazione, e vi persuaderete come con dei sani criteri e profonde conoscenze terapeutiche, molti ammalati si potrebbero salvare, che l'ignoranza di tali criteri e conoscenze, manda povere vittime all'altro mondo!». Eravamo nel 1898 ed esistevano pochissimi medicinali veramente attivi e sicuri! Oggi, con lo sviluppo di una 'forte' ricerca scientifica, basata fondamentalmente sulle biotecnologie, sulla farmacogenomica e sulla medicina molecolare, si dispone di farmaci sicuramente più attivi e sicuri e, fatto importante, 'personalizzati', vale dire capaci di colpire bersagli, sempre più piccoli e precisi, presenti spesso solo in un singolo individuo.

Il farmaco è diventato un vero ed efficace strumento per la tutela della salute, un bene terapeutico e sociale: ancora oggi, dietro a ogni nuovo prodotto farmaceutico che riesce a raggiungere il letto del malato o meglio l'ingresso ufficiale in terapia, c'è sempre una storia interessante conosciuta da pochi, relativa alle difficoltà di ricerca e di valutazione.

Le Autorità regolatorie che autorizzano l'immissione di un farmaco nella terapia ufficiale, rappresentate in Italia dall'AIFA, in Europa dall'EMA e negli USA dalla FDA, e inesistenti cinquanta anni fa, basano la valutazione per la registrazione dei nuovi farmaci essenzialmente su dati scientifici e clinici molto estesi, sicuri e correttamente sviluppati ed hanno tra le loro priorità anche il compito di migliorare le modalità di utilizzo e l'appropriatezza delle prescrizioni e di definire il profilo di sicurezza sulla base della reale pratica clinica, attraverso un sistema di vigilanza atto a intercettare i segnali di rischio e i pericoli collegati al suo utilizzo.

Voglio concludere la mia presentazione con l'augurio che questo libro, scritto "come un romanzo" e destinato a colmare una lacuna, possa spingere giovani menti a interessarsi alla ricerca e alla scoperta di nuovi farmaci, ricerca che oggi necessita di conoscenze molto complesse e di una particolare vivacità mentale e operativa.

Prof. Sergio Pecorelli
Presidente AIFA

Study the Therapy, study it well, especially through reasoning and observation and you will comprehend that with good principles and profound therapeutic knowledge many lives could be saved rather than wasted because of ignorance and lack of knowledge!". We were in 1898 and there were only very few medications around which were safe and effective. Today with the development of an outstanding scientific research, based fundamentally on biotechnologies, on pharmacogenomics and on molecular medicine we can have access to drugs which are more and more safe and appropriate. And another important factor is that some drugs can be considered "personalised" i.e. they are able to treat very specific and individual cases.

Drugs have become a valuable tool for the safeguard of health. And for every drug which manages to reach the patient or better is legally authorised to be used as a therapy, there is always an interesting story behind related to the difficulties of research and evaluation, known by very few people.

The regulatory Authorities which consent to the introduction of a new drug in the official therapy represented in Italy by AIFA, in Europe by EMA and in the USA by FDA and which didn't exist fifty years ago, base their assessment for the registration of new drugs essentially on extensive, safe and correctly developed scientific and clinical data. One of their priority is to improve the way drugs are used and the appropriateness of the prescriptions and to define a safety profile on the basis of the true clinical practice through a vigilance system to intercept any signs of risk or danger related to the use of a particular drug.

I would like to end this introduction wishing that this book, written in the style of a novel to fill a gap, may push young minds to get interested in the research and development of new drugs, a research which today is in need of a complex knowledge and of a particular vivid and operational mind.

Prof. Sergio Pecorelli
AIFA President

PRESENTAZIONE di Guido Rasi

FOREWORD by Guido Rasi

La nascita di un prodotto editoriale di indubbio valore come *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, che ripercorre le tappe salienti dell'evoluzione del farmaco nei secoli descrivendone anche gli aspetti semiotici, costituisce senz'altro motivo di plauso poiché consente di ampliare le conoscenze in un settore di particolare rilevanza e delicatezza come quello farmaceutico contribuendo così a promuovere una sempre maggiore appropriatezza nelle prescrizioni e nell'uso dei medicinali. Offrendo al lettore un excursus storico sulle tante cure ritenute inizialmente efficaci che nel tempo si sono invece dimostrate inutili, sui tanti rimedi utilizzati in modo empirico, potremmo dire *off label*, rivelatisi dannosi per la salute, il volume costituisce uno strumento prezioso per il medico per riflettere, anche traendo spunto dalle esperienze del passato, sul concetto di correttezza terapeutica e prescrittiva.

L'Agenzia Italiana del Farmaco è particolarmente attenta alla diffusione di informazioni corrette in tale ambito e alla promozione di una nuova, moderna, cultura del farmaco che consenta di raggiungere i nuovi stimolanti traguardi che si delineano innanzi a chi ha assunto quale propria responsabilità la tutela e la promozione della salute dei cittadini.

Il farmaco, infatti, è un bene etico dotato di valenza fondamentale per garantire il diritto alla salute e deve quindi essere considerato non più come un mero fattore di spesa, ma in relazione alla quantità di salute prodotta, fosse anche solo per un singolo individuo. In questa consapevolezza, sin dall'inizio del mio mandato ho posto quale obiettivo prioritario l'implementazione di quel processo denominato Health Technology Assessment che oggi ci pone quale punto di riferimento in ambito internazionale. In un'epoca in cui, grazie alla crescente conoscenza nei campi della chimica, della genetica e della biologia molecolare, le terapie divengono sempre più "personalizzate" e destinate a sottogruppi di pazienti, è necessario superare il concetto di evidence based medicine e sviluppare strumenti sempre più adeguati di valutazione dei farmaci che consentano anche di posizionare, ripensandolo in un'ottica regolatoria, il significato di innovatività. In questo ambito un ruolo fondamentale è rivestito proprio dall'HTA dell'AIFA che, consentendo di coniugare le valutazioni di rischio-beneficio con quelle di costo-efficacia dei farmaci, costituisce anche

The birth of a new editorial product of unquestionable value such as Drugs, 7000 years of history from empirical remedy to biotechnologies which goes through the most significant stages of the evolution of the Medicine over the centuries, describing also its semiotics features, represents undoubtedly a significant accomplishment as it allows to broaden the knowledge of the pharmaceutical sector, which is of particular importance and frailty, contributing to promote a more appropriateness in the prescription and use of medicines. By offering the reader a historical excursus on the many treatments which were first considered to be effective but that in time proved to be useless or even hazardous for our health, the volume is a precious tool to make physicians reflect on the concept of giving accurate prescriptions and treatments also by getting ideas from past experiences.

The Italian Medicines Agency pays scrupulous attention to the spread of correct information encouraging a new, modern culture of the medicine which can allow those people whose primary responsibility is to safeguard and promote public health, to reach new stimulating objectives.

The Medicine is in fact an ethical heritage of fundamental value and therefore it shall not just be considered as a mere expense but it must be thought in relation to the amount of health it grants, even if it were for a human being only. It's on this basis that since I was assigned to this position I have been giving priority to the implementation of that process known as Health Technology Assessment which places us as a reference point internationally. In an era where, thanks to the growing knowledge in the fields of Chemistry, Genetics and Molecular Biology, treatments are more and more "personalised", it is necessary to overcome the concept of 'evidence based medicine' and develop tools which are more appropriate to evaluate drugs which could also have a significance of innovation. In this context HTA plays a fundamental role as by evaluating the cost-effectiveness and benefit-risk of drugs they also represent an opportunity to guarantee an appropriate and rapid access to new drugs for all people. Essential in this sense, granting that the drug resides in an international context, has been the great push given to the development of international relations which has

un'opportunità per garantire un accesso rapido e appropriato ai farmaci innovativi per tutti i cittadini. Fondamentale in tal senso, nella consapevolezza che il farmaco vive in un contesto internazionale, è stato il grande impulso dato allo sviluppo delle relazioni internazionali che ci ha consentito di assumere un ruolo chiave negli aspetti decisionali e strategici a livello europeo ed extraeuropeo e di concludere anche intese su specifiche tematiche e importanti Accordi bilaterali.

Il futuro della cura delle patologie più importanti è rappresentato, dunque, da farmaci personalizzati, farmaci biotecnologici e biosimilari, che stanno entrando in un'importante fase di sviluppo a livello mondiale. Le Autorità regolatorie devono essere pronte ad affrontare questa sfida. L'Agenzia Italiana del Farmaco, in particolare, da un lato lavora concretamente per continuare a garantire a tutti i cittadini, in un contesto di compatibilità economica, una disponibilità sempre maggiore di farmaci efficaci e sicuri in tempi sempre più ridotti, anche ricorrendo al supporto del Gruppo di lavoro sull'accesso ai farmaci appositamente istituito per monitorare eventuali difficoltà di accesso riferibili, in particolare, a biosimilari ed equivalenti; dall'altro, favorisce l'innovatività.

Certo, si tratta di un percorso impegnativo che richiede il miglioramento continuo delle performance e l'aderenza a criteri di efficacia ed efficienza che inevitabilmente, in un concetto moderno di organizzazione, prevedono confini sempre più ampi e tesi all'eccellenza. È anche per questo che tra i primi atti del mio mandato da Direttore Generale dell'AIFA, tre anni fa, ho disposto una profonda riorganizzazione della struttura dell'Agenzia, ridisegnandola in aree di attività suddivise in base ai processi svolti. Ciò ha consentito di valorizzare le competenze, ridistribuite in modo maggiormente funzionale all'attività regolatoria, e di conseguire importanti e concreti risultati come, tra gli altri, la drastica riduzione dei tempi necessari per ottenere le Autorizzazioni alle Immissioni in Commercio dei farmaci e l'annullamento di tutto il pending relativo ai Certificati di Libera Vendita necessari all'industria farmaceutica per esportare i propri prodotti. Ciò ha consentito di accrescere la credibilità del sistema Italia in ambito internazionale e di dare impulso al sistema produttivo e agli investimenti nel nostro Paese.

Per rispondere alle mutate esigenze di una società in continua evoluzione è necessario, infatti, costruire un sistema in grado di guardare in avanti, che identifichi e risponda in modo adeguato ai nuovi bisogni dei cittadini legati alla tutela della salute.

Prof. Guido Rasi
Direttore Generale AIFA

allowed us to have a key role in strategic and decisional aspects in Europe and outside Europe and to define settlements on specific matters and important bilateral Agreements.

The future for the treatment of many important illnesses is represented, then, by personalised drugs, biotechnical and biosimilar drugs which are about to enter an important phase of their development worldwide. The regulatory Authorities shall be ready to face this challenge. The Italian Medicines Agency in particular works efficiently on one side to continue to guarantee all citizens, in a context of economic compatibility, a continuous ease of access to effective and safe drugs in the shortest time possible, also thanks to the support of the working group on the access to drugs such as biosimilar and generic drugs, and on the other to promote innovation.

Surely we are looking at something which requires a constant performance improvement and the adherence to effective and efficiency criteria which inevitably, in a modern concept of organization, expect borders to be larger and larger and with a view to merit. It is also for this reason that among the first assignments of my mandate as Director General of AIFA, three years ago, I reorganised the structure of the agency, redesigning areas for activities divided according to the tasks carried out. This has permitted to give more value to the various tasks by making them more functional and as a consequence important and concrete results have been acquired. One among many others has been the drastic reduction of time needed to obtain all the relative permits for Marketing Authorizations and the cancellation of all pending cases related to the Certificates of Free Sale necessary to the pharmaceutical industry to export its products. As a result the credibility of our system has grown internationally and has given an impulse to the production and investments in our country.

To answer to all the changing needs of a society in constant evolution it is necessary to build a system which is able to look ahead, and which identifies and responds in an adequate way to the new needs of the population in relation to the safeguard of the health.

Prof. Guido Rasi
AIFA Chief executive

INDICE

INDEX

PRESENTAZIONI di Sergio Pecorelli e Guido Rasi	3	FOREWORDS <i>by Sergio Pecorelli and Guido Rasi</i>
INTRODUZIONE Definizione di farmaco e ruolo della farmacologia	9	INTRODUCTION <i>Definition of drug and the role of pharmacology</i>
L'ANTICHITÀ: TRA EMPIRISMO E MAGIA La preistoria Cina, India, Egitto La medicina magico-sacerdotale L'antica Grecia L'antica Roma	19 19 22 28 32 38	ANTIQUITY: BETWEEN EMPIRICISM AND MAGIC <i>Prehistory</i> <i>China, India, Egypt</i> <i>Magic-sacerdotal medicine</i> <i>Ancient Greece</i> <i>Ancient Rome</i>
IL MEDIOEVO La medicina monastica o conventuale La medicina araba e l'alchimia La scuola salernitana	47 49 52 58	THE MIDDLE AGES <i>Monastic or convent medicine</i> <i>Arab medicine and alchemy</i> <i>The school of Salerno</i>
TRA RINASCIMENTO E XVIII SECOLO Il delirio alchimistico Il ciarlatano o medico imbonitore Situazione alla fine del XVIII secolo	69 73 94 110	FROM THE RENAISSANCE TO THE 18TH CENTURY <i>The alchemistic delirium</i> <i>The charlatans, or the quacks</i> <i>The situation in the late 18th century</i>
IL XIX SECOLO La nascita della farmacologia come disciplina scientifica I primi farmaci di sintesi	113 113 132	THE 19TH CENTURY <i>The birth of pharmacology as a scientific discipline</i> <i>The first drugs from synthesis</i>
IL XX SECOLO I farmaci della prima metà del XX secolo I nuovi farmaci della seconda metà del XX secolo Quadro generale alla fine del XX secolo	151 151 184 238	THE 20TH CENTURY <i>The drugs of the first half of the 20th century</i> <i>The new drugs of the second half of the 20th century</i> <i>Overall situation at the end of the 20th century</i>
IL XXI SECOLO Farmaci biotecnologici I farmaci per le malattie rare I farmaci del futuro	245 252 270 272	THE 21TH CENTURY <i>Biotech drugs</i> <i>Drugs for rare diseases</i> <i>The drugs of the future</i>
PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	277	BASIC REFERENCES
INDICE ANALITICO	281	ANALYTICAL INDEX
REFERENZE FOTOGRAFICHE	287	PHOTO CREDITS

INTRODUZIONE

INTRODUCTION

DEFINIZIONE DI FARMACO E RUOLO DELLA FARMACOLOGIA

Nell'antica Grecia, col nome di *phármakon* si indicava sia una sostanza tossica sia un medicamento, inteso questo ultimo come sostanza atta a curare uno stato morboso.

Nel IV secolo a.C., Ippocrate sostiene che sono farmaci tutte le sostanze capaci di variare lo stato esistente dell'organismo, ovvero di determinarne modificazioni funzionali. Questa definizione di farmaco, che non fa differenza tra sostanza capace di recare danno e sostanza capace di recare beneficio al malato, viene ancora utilizzata ai nostri tempi. È sempre farmaco sia un medicamento capace di curare stati morbosi, sia sostanze, come gli inquinanti ambientali, capaci di recare danno ai soggetti viventi. Di conseguenza anche se spesso il termine farmaco viene usato come sinonimo di medicamento, occorre ricordare che solo una piccola parte dei farmaci svolge un'attività medicamentosa.

L'uso dei farmaci è stato in tutti i tempi così esteso da giustificare l'affermazione nel 1894 di Sir William Osler: «Ma sappiate che l'uomo ha una vocazione innata per la terapia [...]; il desiderio di prendere medicinali è una caratteristica che distingue l'uomo dagli animali. Orbene è proprio questo uno dei maggiori ostacoli contro cui dobbiamo lottare».

Nel suo utilizzo come medicamento, il farmaco può risultare un rimedio valido, spesso insostituibile, ma anche un rimedio capace di determinare effetti tossici molto gravi, come la morte. Sono le condizioni di utilizzo di un medicamento, in rapporto anche alle esistenti o preesistenti condizioni del malato, a determinare l'effetto benefico ovvero un effetto dannoso.

In sintesi, oggi per farmaco deve intendersi qualsiasi sostanza che determina nell'organismo modificazioni funzionali, da utilizzare a scopo terapeutico e/o per compren-

DEFINITION OF DRUG AND THE ROLE OF PHARMACOLOGY

*In ancient Greece, the name *phármakon* referred to both toxic substances and medications. Medications were considered as substances aimed at treating a disease. During the 4th century B.C., Hippocrates asserted that drugs are all those substances that are able to change the existing condition of the body, or determine its functional change. This definition of drug, which does not make any difference between a potentially harmful substance and a substance that may provide benefit to a sick person, is still in use. Both medications that are able to treat diseases, or substances – such as pollutants – which can be harmful to living organisms are pharmacological products. Therefore, although the word 'drug' is often used as a synonym for medication, just a small number of drugs have healing properties.*

The use of drugs has always been so extensive that it justifies what Sir William Osler claimed in 1894: «Know that man has an innate vocation for the therapy [...] and the desire to take drugs is a characteristic that distinguishes man from animals. Yet this is precisely one of the major obstacles against which we fight».

In its use as a medication, a drug can be a good and often irreplaceable remedy, but also a remedy that may cause very serious toxic harm, including death. In fact, the effect of a medication, in relation to the existing or previous conditions of a patient, can determine a beneficial or harmful outcome.

In summary, the word 'drug' should now refer to any substance that determines functional changes in the body, to be used for treatment purposes, to understand the physiological processes and the diagnosis of diseases.

dere i processi fisiologici e/o per la diagnosi di malattie, includendo quindi i mezzi di contrasto impiegati nella diagnostica per immagini. In accordo con questa affermazione è la definizione di farmaco dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): «qualsiasi sostanza chimica o prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente».

I farmaci – medicinali – seguono diverse classificazioni; la più semplice è quella che identifica gli obiettivi generali che si vogliono raggiungere: i farmaci capaci di ostacolare o sopprimere le cause delle malattie vengono chiamati farmaci 'causali' o 'etiologici', quelli in grado di bloccare o ridurre i meccanismi responsabili dello stato morboso vengono definiti farmaci 'patogenetici', quelli capaci di contrastare i sintomi della malattia farmaci 'sintomatici' e infine quelli capaci di alleviare lo stato di sofferenza senza portare a guarigione hanno il nome di farmaci 'palliativi'.

I farmaci si possono suddividere anche in base alla loro diversa natura e provenienza. Per quanto attiene alla provenienza questi possono essere ricavati dai tre regni naturali: il vegetale, l'animale e il minerale, oppure possono essere prodotti per sintesi nel laboratorio chimico. È importante sottolineare che questa classificazione rispetta l'ordine temporale delle fonti di provenienza dei farmaci, progressivamente utilizzate; per molti secoli infatti la medicina ha utilizzato esclusivamente, in ordine decrescente, prodotti del mondo vegetale, animale e minerale. Dal regno vegetale sono stati ricavati vari principi farmacologicamente attivi, come diversi alcaloidi (reserpina, stricnina, morfina), i glucosidi della digitale, alcuni grassi (olio di ricino), essenze (canfora) e antibiotici come la penicillina. Gli alcaloidi, composti esclusivamente vegetali, prendono (1821) questo nome generico per la proprietà di combinarsi con gli acidi. I glucosidi, anche essi solo vegetali, sono così denominati perché scindendosi danno luogo, come prodotto secondario, glucosio: sono cioè composti costituiti da una sostanza zuccherina e da una non zuccherina, chiamata genina o aglicone.

Dal regno animale, nel XIX e XX secolo provenivano farmaci come l'olio di fegato di merluzzo, gli estratti di organo e gli ormoni come l'insulina.

Therefore, it includes the contrast systems used in magnetic resonance imaging. The definition of a drug given by the World Health Organization (WHO) agrees with this statement: «any chemical substance or product used to modify or examine physiological functions or pathological conditions to the benefit of patients». The drugs – medications – follow various classifications; the most simple one identifies the overall objectives to be achieved: i) drugs that are able to mitigate or suppress the causes of diseases are called 'causal' or 'etiological' drugs; ii) those being able to stop or reduce the mechanisms causing a disease are defined as 'pathogenetic' drugs; iii) drugs that are able to oppose the symptoms of a disease are 'symptomatic' drugs; iv) drugs that are able to alleviate suffering without healing are called 'palliative' drugs.

Drugs may be divided also in relation to their different nature and origin. They can be obtained from three natural sources: plants, animals, and minerals, or they can be produced by synthesis in chemical laboratories. It is important to state that this classification respects the order in time of the sources of origin of drugs, which have been progressively used. For many centuries, medicine has only used, in decreasing order, products of plant, animal, and mineral origin. Various pharmacologically active ingredients have been obtained from plants, for instance alkaloids (reserpine, strychnine, and morphine), glycosides from digitalis, fats (castor oil), essences (camphor), and antibiotics, for example penicillin. The alkaloids – compounds from exclusive plant origin – are given this generic name (1821) due to their property of combining with acids. Glycosides, which are also from plant origin only, have been given this name because they produce glucose as a by-product, when they decompose: these compounds consist of a saccharine and a non-saccharine substance, called genin or aglycone.

During the 19th and 20th centuries, drugs like cod liver oil, organ extracts, and hormones such as insulin were of animal origin. Mercury salts were produced from minerals; and now also iron, zinc, calcium, magnesium, aluminium, and other elements.

Del regno minerale sono stati utilizzati sali di mercurio; oggi sali di ferro, di zinco, calcio, magnesio, alluminio e altri.

La sintesi chimica, oltre a riprodurre quasi tutti i principi attivi dei farmaci provenienti dai regni naturali, ha creato la quasi totalità dei medicamenti oggi utilizzati, quali i sulfamidici, i farmaci antitumorali, i farmaci attivi contro le malattie infettive, le malattie mentali, le malattie cardiovascolari, e altre importanti patologie.

Alla chimica di sintesi nel XXI secolo si sono affiancate le biotecnologie e l'ingegneria genetica, che con le loro ricerche stanno rivoluzionando sia la produzione di farmaci, efficaci verso gravi o rare patologie, sia la produzione di farmaci già abbondantemente utilizzati in terapia, ma resi più sicuri, come l'insulina umana in rapporto a quella estratta dal suino e come l'ormone della crescita non più estratto dalle ipofisi di cadavere.

Per quanto attiene alle sostanze provenienti dal regno vegetale occorre aver presente che le parti di una pianta, opportunamente prelevate, conservate, preparate e con effetto terapeutico, prendono il nome di 'droga'. Secondo alcuni autori il termine *drug*, ovvero 'droga', è comparso nel tardo Medioevo, e deriva forse dal tedesco *trocken*, dall'olandese *droog* o dallo slavo *dorog*, per indicare in campo farmacologico i cosiddetti 'semplici', cioè sostanze naturali provenienti dai regni vegetale, animale, minerale e conservate allo stato secco.

Nella lingua inglese il termine *drug* ('droga') ha tuttora il significato di farmaco/medicamento; al contrario la parola 'droga' nel linguaggio corrente, non farmacologico, italiano, indica sostanze di abuso (stupefacenti) naturali come oppio, hashish o tabacco, o di sintesi come anfetamine, eroina, ecstasy.

Per non abbandonare del tutto il termine 'droga' si ritiene opportuno utilizzare, nel corso di questo scritto, la dizione, presente nel *Lessico Medico Italiano* di Pietro Benigno e Pietro Li Voti (1999), di 'droga vegetale', per indicare erbe medicinali o prodotti vegetali utilizzabili in terapia.

In questa accezione, come 'droghe vegetali' sono indicate la corteccia di china per le proprietà antimalariche, le foglie della *Digitalis purpurea* e della *Digitalis lanata* per le proprietà cardiocinetiche, mentre i relativi principi

In addition to reproducing almost all active ingredients of drugs originally from natural sources, chemical synthesis has created almost all currently used medications, such as sulphonamides, antitumour drugs, and drugs against infectious diseases, mental illnesses, cardiovascular diseases, and other important pathologies.

During the 21st century, biotechnologies and genetic engineering appeared in addition to synthetic chemistry. Through research, biotechnologies and genetic engineering are creating a revolution both in production of drugs, which are effective against severe or rare pathologies, and the production of drugs already widely used in treatment, making safer drugs such as human insulin as opposed to insulin extracted from swine and growth hormone which is no longer extracted from cadavers' pituitary gland.

When properly extracted, preserved, prepared, and with therapeutic effect, substances derived from plants take the name of 'drug'. According to some authors, the word drug appeared for the first time during late Middle Ages. It probably derives from German trocken, Dutch droog, or Slavonic dorog, to indicate the so-called 'simples' in pharmacology, i.e. natural substances that derive from plants, animals, and minerals, and kept dried.

In the English language, the word 'drug' means both medicinal products and medication and those for narcotic use. On the contrary, in current, non-pharmacological, Italian language, the word 'droga' refers to natural abuse substances (narcotics), such as opium, hashish, or tobacco, or synthesis substances, such as amphetamines, heroin, and ecstasy.

In the Italian version of this text, the term 'droga vegetale' (drug of plant origin) defined in Lessico Medico Italiano (Italian medical terminology) by Pietro Benigno and Pietro Li Voti (1999), is used to refer to medicinal plants or products of plant origin that can be used for treatment.

*Under this meaning, drugs of plant origin refer to cinchona bark for its antimalarial properties, the leaves of *Digitalis purpurea* and *Digitalis lanata* for their cardiokinetic properties, whereas the relevant active ingredients obtained*

attivi ottenuti per sintesi come il chinino, la digitossina e la digossina, vengono definiti 'farmaci'.

Recentemente la Corte di Giustizia della Comunità Europea ha indicato, o meglio ha ribadito, alcuni importanti principi per individuare ciò che è classificabile come farmaco/medicamento e ciò che non può essere compreso in questa categoria. Secondo tale sentenza, con il termine 'medicamento' si indicano le sostanze (o associazioni di sostanze) capaci, tenuto conto della composizione e del dosaggio, del principio attivo presente, di ripristinare, correggere o modificare, in modo significativo, funzioni fisiologiche dell'uomo, attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, nonché le sostanze utilizzate per stabilire una diagnosi medica.

In Italia, il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recepisce diverse direttive della UE, riporta la seguente definizione di medicinale: a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie; b) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

La farmacologia, in rapporto alla nozione di farmaco, è la scienza che si pone il compito: a) di studiare e individuare gli effetti di un farmaco, sia esso estrattivo o di sintesi o derivante da biotecnologie, sulle funzioni vitali degli organismi viventi, b) di determinare il modo di agire rispetto anche alla dose, c) di ricercare, quale disciplina medica, nuovi medicinali e, non ultimo, d) di identificare e comprendere, attraverso la somministrazione di farmaci, i processi fisiologici presenti nell'organismo. In breve la farmacologia è una scienza biomedica che studia i farmaci e le sue interazioni, a livello molecolare, che si verificano negli organismi viventi. Come disciplina scientifica la farmacologia è nata nella prima metà del XIX secolo, insieme ad altre scienze biomediche aventi come fondamento principi sperimentali e non più dogmi. Non possono dunque rientrare nella defi-

through synthesis, such as quinine, digitoxin, and digoxin are defined as 'farmaci' in the Italian version (meaning 'drugs', pharmacological products, medicinal products...). Recently, the Court of Justice of the European Union has indicated, or rather reaffirmed, some important principles to identify what can be classified as a drug and medication and what cannot be included in this category. The Court has ruled that the word 'medication' ('medicamento' in Italian) refers to substances (or associations of substances) able, through their composition and dosage, and the active ingredients they contain, to significantly restore, correct, or modify any human physiological functions, through a pharmacological, immunological, or metabolic action, as well as those used to establish a medical diagnosis. In Italy, the Decree Law dated 24 April 2006, No. 219, which implements various EU directives, provides the following definition of medicinal products: a) any substance or association of substances presented as having healing or disease-preventing properties; b) any substance or association of substances that can be used in humans or administered to humans for the purpose of restoring, correcting or modifying physiological functions, through a pharmacological, immunological, or metabolic action, or establishing a medical diagnosis.

Pharmacology, in relation to the notion of pharmacological products, as a science has set its own tasks: a) to study and identify the effects of a drug, be it from extraction or synthesis or originating from biotechnologies, on the vital functions of living organisms; b) to determine the way to proceed in relation to the dose; c) to develop research, as a medical discipline, on new medications; and, last but not least, d) to identify and understand, through the administration of drugs, the physiological processes of the human body. In few words, pharmacology is a biomedical science that studies drugs and their interactions, at the molecular level, in living organisms. As a scientific discipline, pharmacology started during the first half of the 19th century, along with other biomedical sciences, which were based on experimental principles and no longer reliant on dogmas. Therefore,

nizione di 'farmacologia' né la medicina empirica osservazionale né la medicina magico sacerdotale (v. *infra*). Negli ultimi anni dell'Ottocento, il suo riconosciuto fondatore, Oswald Schmiedeberg, affermava: «lo scopo della farmacologia è di sviluppare una scienza biologica indipendente e pura, che contempra l'azione degli agenti farmacologici attivi sugli organismi viventi senza riferimento alla loro importanza pratica».

Rientrando inoltre nei compiti di questa scienza stabilire l'efficacia terapeutica di un nuovo medicamento, contribuisce a definire le norme per le sperimentazioni cliniche dei farmaci, a determinare con precisione l'attività di un medicamento e a individuare, tra il grande numero di farmaci presenti e futuri, quelli con maggiore o più utile rapporto rischio/beneficio terapeutico e costo.

Nella figura a p. 14 è rappresentato un 'albero' che con le sue radici, il suo tronco e i suoi rami indica le origini e lo sviluppo della 'materia medica-tossicologica' (*materia medicamentorum et venenorum*), materia che progressivamente si è andata a interessare delle conoscenze sia biologiche applicative (indicazioni terapeutiche e tossiche), sia biologiche scientifiche (tipo di azione), sia non biologiche (storia, provenienza, preparazione, conservazione) dei farmaci.

In questo suo percorso di sviluppo, lungo, lento e difficoltoso, la 'materia medica-tossicologica' si trasforma, agli inizi del XX secolo, in vera e propria scienza, prendendo il nome di 'farmacologia', raggiungendo una adeguata autonomia, e dando origine, nei secoli successivi, allo sviluppo di discipline specifiche correlate.

La farmacologia, di frequente denominata anche 'farmacologia generale', comprende oggi – come riportato nella figura – le seguenti altre discipline scientifiche: la farmacognosia, la farmacodinamica (includere la farmacologia molecolare e la farmacogenetica), la farmacocinetica, la farmacologia clinica, la tossicologia, la farmacoeconomia, la farmacovigilanza e la farmacoepidemiologia.

La farmacognosia è la scienza che s'interessa dell'aspetto, conservazione, composizione e proprietà dei farmaci.

La farmacodinamica indaga sulla sede, sul meccanismo d'azione e sugli effetti principali, secondari o collaterali

neither empirical observational medicine nor magical sacerdotal medicine (see below) can be included in the definition of 'pharmacology'.

During the last years of the Nineteenth century, its acknowledged founder, Oswald Schmiedeberg, said: «The purpose of pharmacology is to develop an independent and pure biological science, which includes the action of active pharmacological agents on living organisms with no reference to their practical importance».

The tasks of this science also includes establishing the therapeutic effectiveness of a new medication, defining the rules for clinical testing of drugs, precisely identifying the activity of a medication, and identifying, among the large number of present and future drugs, those with the highest risk or most useful risk or therapeutic benefit and cost ratio.

The figure at page 14 shows a 'tree' that indicates the origins and development of 'medical-toxicological matter' (materia medicamentorum et venenorum) with its roots, trunk, and branches.

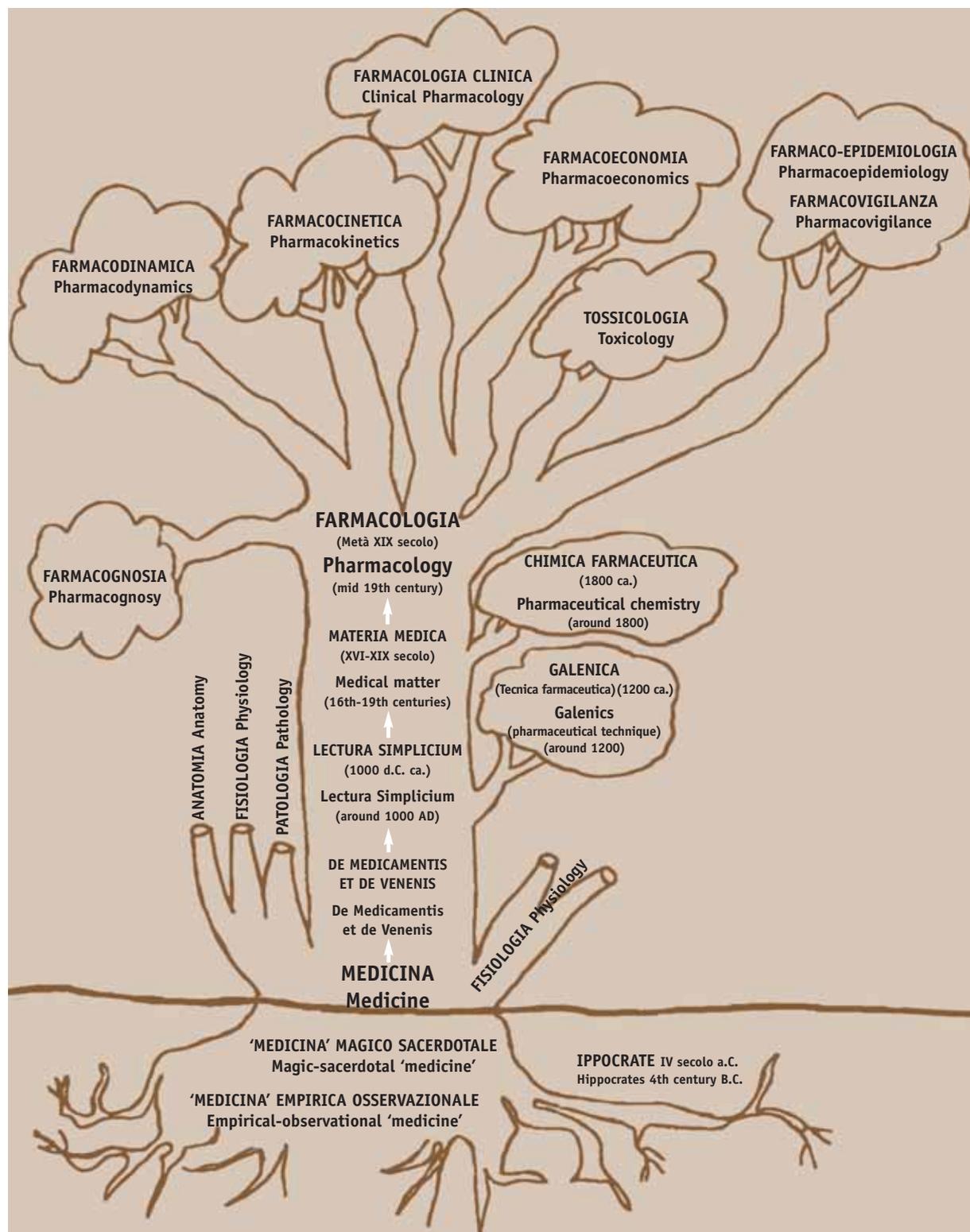
This matter has progressively focused on the application of biological knowledge (therapeutic and toxic indication), biological scientific knowledge (type of action), and non-biological knowledge (history, origin, preparation, and preservation) of drugs.

In its long, slow, and difficult development, the 'medical-toxicological matter' became – in the early 20th century – a real science, called 'pharmacology'. It achieved an appropriate level of independence and provided the foundation for the development of specific correlated disciplines during the next two centuries.

Pharmacology, frequently also called 'general pharmacology', now includes – as shown in the figure – the following scientific disciplines: pharmacognosy, pharmacodynamics (including molecular pharmacology and pharmacogenetics), pharmacokinetics, clinical pharmacology, toxicology, pharmacoeconomics, pharmacovigilance, and pharmacoepidemiology.

Pharmacognosy is the science studying the aspect, preservation, composition, and properties of drugs.

Pharmacodynamics investigates the location, action



Origine e sviluppo della farmacologia / Origin and Development of Pharmacology
(modificata da Aiazzi-Mancini Donatelli 1977 / modified from Aiazzi-Mancini Donatelli 1977)

e avversi determinati dai farmaci sugli organismi viventi. Sono compresi nella farmacodinamica la farmacologia molecolare e la farmacogenomica/farmacogenetica.

La farmacologia molecolare si propone di individuare l'interazione fra il farmaco e le molecole cellulari, vale a dire gli eventi che, a livello molecolare, sono alla base dell'effetto farmacodinamico; la farmacogenetica, termine che almeno in parte si sovrappone a quello di farmacogenomica, studia la risposta ai farmaci in rapporto ai diversi profili genetici presenti nelle diverse popolazioni e/o nei diversi individui; in altre parole studia i fattori genetici coinvolti nella risposta dell'individuo ai farmaci. Le differenze genetiche stanno rendendo comprensibili le risposte inattese, per quanto riguarda sia gli effetti farmacodinamici sia gli aspetti farmacocinetici. La conoscenza della costituzione genetica di un individuo dovrebbe consentire, in un futuro non lontano, di ottimizzare, su base individuale, la scelta e la dose di un farmaco.

La farmacocinetica si occupa dell'assorbimento, della distribuzione, della trasformazione metabolica e dell'eliminazione dei farmaci nell'organismo. La precisa conoscenza dal punto di vista quantitativo e qualitativo di questi processi consente di definire il dosaggio utile di un farmaco rispetto alle diverse condizioni di un soggetto, come l'età, lo stato morboso e alcune situazioni fisiologiche.

La farmacologia clinica è la branca della farmacologia che identifica e valuta l'efficacia terapeutica e la sicurezza d'impiego di un farmaco nell'uomo. Rappresenta il collegamento tra la farmacologia sperimentale e la terapia; ha il compito sia di confermare i risultati sperimentali, ottenuti in precedenza su animali da laboratorio, di un nuovo farmaco, sia di effettuare una valutazione comparativa di questo verso altri farmaci già in uso.

La tossicologia studia gli effetti tossici sull'organismo vivente di tutte le sostanze chimiche, come i medicinali, i prodotti estrattivi (vegetali e animali), i contaminanti ambientali, i fitofarmaci e quant'altro, presenti, direttamente o indirettamente, nell'ambiente. È importante indicare che gli studi tossicologici sono indispensabili per la definizione del profilo di sicurezza di un farmaco e conseguentemente indispensabili per ottenere

mechanism, and main, secondary or side, and adverse effects of drugs on living organisms. Molecular pharmacology and pharmacogenomics/pharmacogenetics are included in pharmacodynamics.

Molecular pharmacology aims at identifying the interaction between a drug and cellular molecules, i.e. the events that are at the basis of pharmacodynamic effects at the molecular level. Pharmacogenetics, a term that at least partly overlaps with pharmacogenomics, studies the response to drugs in relation to a range of genetic profiles found in the diverse populations and/or individuals; in other words, it studies the genetic factors involved in individual response to drugs. The genetic differences provide an understanding to unexpected responses, relating to both the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic aspects. The knowledge of the genetic composition of an individual should make possible, in a not too distant future, the optimization of the selection and dose of a drug on an individual basis. Pharmacokinetics is the science of the absorption, distribution, metabolic transformation, and elimination of drugs in the body. The precise knowledge of these processes from the quantitative and qualitative point of view provides for the definition of dosage of a drug in relation to the different conditions of a patient, such as age, disease, and physiology.

Clinical pharmacology is the branch of pharmacology that identifies and assesses the therapeutic effectiveness and use safety of a drug in humans. It is the link between experimental pharmacology and treatment. Its task is to confirm the experimental results of a new drug previously obtained on laboratory animals, and perform comparative evaluation of the new drug with other established drugs.

Toxicology studies the toxic effects on living organisms of all chemical substances, such as medications, extraction products (from plants and animals), environmental contaminants, phytopharmaceutical products, etc. found directly or indirectly in the environment. It is important to state that toxicology studies are indispensable for the definition of the safety profile of a drug. Hence, it is indispensable for the

l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un prodotto medicinale.

La legislazione attuale prevede che la caratterizzazione tossicologica debba essere condotta non solo su tutti i medicinali che si intende immettere sul mercato, ma anche sulle sostanze che possono venire a contatto con l'uomo. Le conoscenze tossicologiche sono, ad esempio, necessarie nel campo della medicina del lavoro per identificare gli stati patologici dovuti a esposizione a sostanze chimiche presenti in ambienti di lavoro.

La farmacoeconomia ha diversi obiettivi; in primo luogo si propone, incorporando analisi economiche in studi clinici, di studiare il rapporto tra risorse da impiegare e risultati terapeutici ottenibili, intesi anche come qualità di vita.

La farmacoepidemiologia ha il compito di monitorare gli effetti dei farmaci nel territorio, vale a dire di identificare la variabilità degli risultati terapeutici ottenuti in individui o in popolazioni diverse, e di valutare la *compliance* (ottemperanza allo schema terapeutico) del paziente.

La farmacovigilanza s'interessa di monitorare la sicurezza d'impiego di un farmaco, controllando, a livello sia ospedaliero sia di popolazione, la comparsa di effetti e/o di eventi avversi correlabili al trattamento farmacologico. Molte reazioni avverse e molti effetti collaterali si mettono in evidenza solo dopo una estesa utilizzazione in terapia.

La farmacologia, ponte tra la ricerca e l'impiego di farmaci in terapia, ha cambiato in modo sostanziale la vita dell'uomo. Si può affermare con sicurezza che il mutamento in meglio della qualità e della durata della vita verificatosi negli ultimi anni non sarebbe stato possibile senza l'aiuto dei farmaci. Tuttavia, è importante non sviluppare il falso convincimento che possa esistere, nel presente o nel futuro, una 'pillola' per guarire da ogni male.

Nel 1932 Arrigo Benedicenti, celebre farmacologo, scriveva: «Se si riflette al numero grandissimo di farmaci e veleni attivissimi che la chimica ha isolato dalle varie droghe vegetali e animali (alcaloidi, glucosidi, acidi, resine, gommoresine, olii grassi, olii essenziali, sostanze amare, ecc.); se si ricorda l'importanza di talune sostanze di recente conosciute e d'azione farmacodinamica importantissima, come gli ormoni, le vitamine,

obtaining of the marketing authorization for a medicinal product.

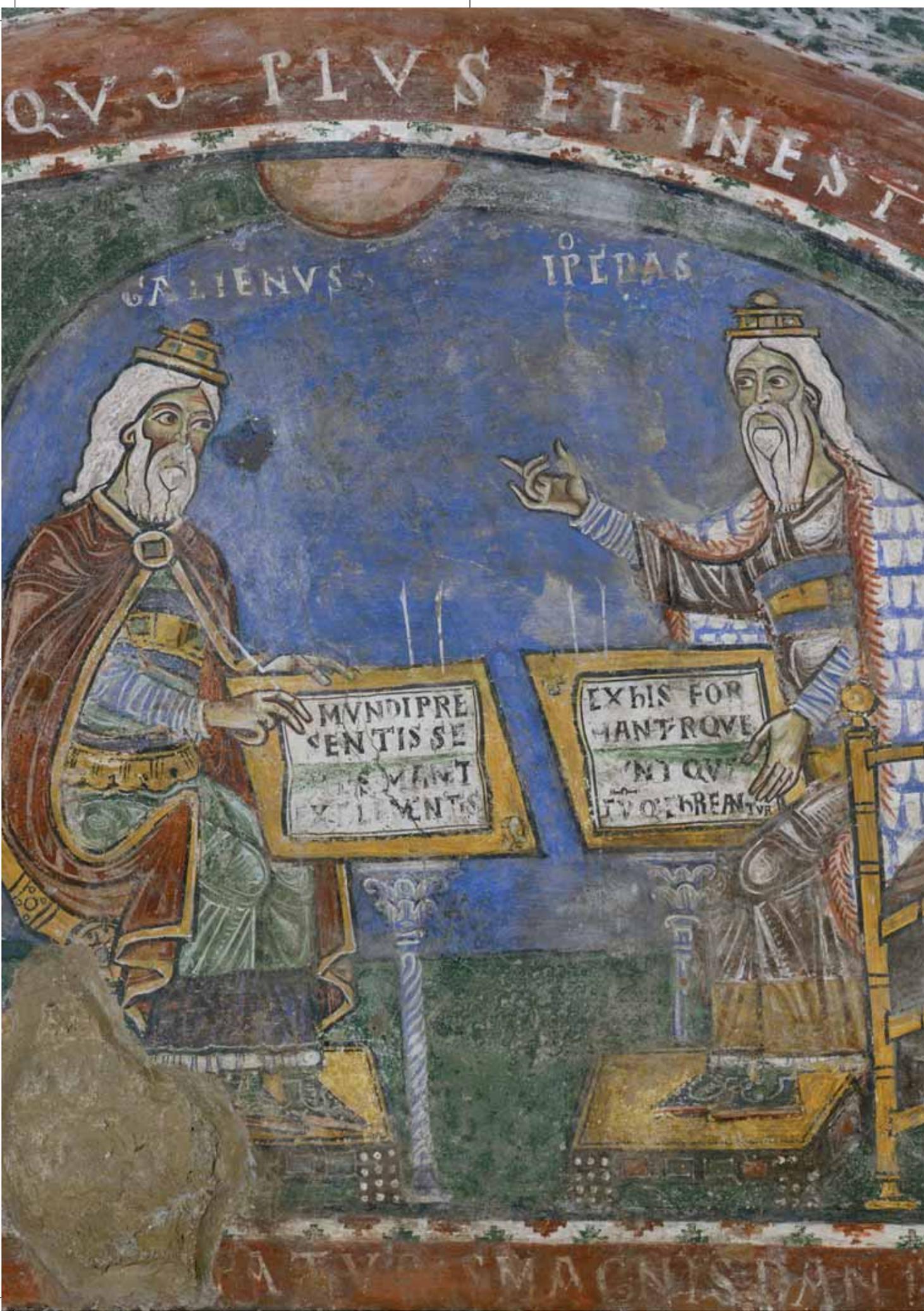
According to current legislation, the toxicological characterization should be carried out not only on all medicinal products that are going to be marketed, but also on substances that may come in contact with humans. Toxicological knowledge is, for example, necessary in the field of occupational medicine to identify the pathological conditions due to an exposure to chemical substances found in the working environment. Pharmacoeconomics has a variety of targets; first, it aims at studying – including economic analyses in clinical studies – the relation between the resources used and therapeutic results that can be obtained, also measured as quality of life.

Pharmacoepidemiology monitors the effects of drugs in a given area, i.e. identify the variability of therapeutic results obtained in different individuals or populations, and assess the compliance with patients' treatment. Pharmacovigilance deals with monitoring the use safety of a drug, checking for the appearance of adverse effects and events that can be related to the pharmacological treatment, both in hospital and the general population. Many adverse reactions and side effects only appear after extensive use of a drug in treatment.

Pharmacology, the bridge between research and use of drugs in treatment, has substantially changed man's life. Certainly, the improvements in the quality and duration of life during the last few years would not be possible without the support of drugs. However, it is important to avoid developing the false idea that a 'pill' to heal any disease will exist in the future. In 1932, Arrigo Benedicenti, a famous pharmacologist, wrote: «If one thinks of the very large number of drugs and very active poisons isolated by chemistry from the various drugs of plant and animal origin (alkaloids, glycosides, acids, resins, gum resins, fat oils, essential oils, bitter substances, etc.); if one remembers the importance of certain substances which have been recently discovered and having a highly significant pharmacodynamic action, such as hormones, vitamins, etc.; if one thinks of the increasingly growing –

ecc.; se si pensa al numero sempre crescente, e si può dire illimitato, di medicinali che le case di prodotti chimici mettono in commercio, si comprenderà come lo scibile farmacologico sia estesissimo».

and even unlimited – number of medications that chemical manufacturers are marketing, one will understand that the pharmacological knowledge is quite extensive».



QV O PLVS ET INEST

GALIENVS

IPERAS

MUNDIPRE
CENTIS SE
S VANT
XII LEMENTIS

EXHIS FOR
MANTROVE
NY QV
IV OCT BRENTVR

MAY MAGNISTANI

L'ANTICHITÀ: TRA EMPIRISMO E MAGIA

ANTIQUITY: BETWEEN EMPIRICISM AND MAGIC

LA PREISTORIA

L'origine della farmacologia, secondo alcuni studiosi, coincide con l'origine stessa dell'uomo. Masticando e ingerendo prodotti vegetali come semi, corteccia, foglie, fiori e radici dell'una o dell'altra pianta, gli uomini primitivi sicuramente osservarono che questi potevano produrre effetti sull'organismo, come ad esempio diarrea o sonno.

All'inizio della sua vita cosciente e razionale, circa un milione di anni fa, l'uomo percepì, sia per esperienza diretta, sia osservando il comportamento e le reazioni degli animali a determinati ali-

PREHISTORY

According to some scholars, the origin of pharmacology coincides with the origin of man. Primitive men chewed and ingested vegetable products, such as seeds, bark, leaves, flowers, and the roots of various plants, and certainly observed that they could produce effects on the human body, such as diarrhoea or sleep.

At the beginning of their conscious and thinking life – approximately one million years ago – humans understood that vegetable and animal substances existed in the surrounding environment, which, sometimes, were able to provoke damage

A FRONTE

Ippocrate e Galeno,
pittura murale, XIII secolo
Anagni, Cattedrale

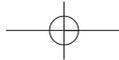
OPPOSITE

Hippocrates and Galenus,
wall painting, 13th century
Anagni, Cathedral



Fronda di bennettitale, pianta fossile,
Giurassico inferiore
Padova, Museo di Geologia
e Paleontologia

Foliage of bennettitale, a fossil plant,
Lower Jurassic
Padua, Museum of Geology
and Palaeontology



menti e sia anche valutando gli effetti dei morsi degli animali velenosi, come ad esempio i serpenti, che nell'ambiente circostante esistevano sostanze vegetali e animali capaci talvolta di provocare danni e morte e talvolta anche benefici per la sua salute.

Quando poi cominciò, perché malato, a ritenere di essere stato colpito da una forza occulta malefica o da qualche divinità a lui ostile, provò a utilizzare 'qualcosa' presente nel mondo naturale circostante, che potesse aiutarlo a stare meglio e scoprì in tal modo specifici

and death and sometimes even benefits for their health. Their knowledge was acquired through direct experience, the observation of animal behaviour and reactions to specific food, and observing the effects of poisonous animal bites, such as snakes.

When they were sick and started thinking they were under the influence of malefic occult forces or hostile divinities, they tried to use 'something' they could find in the surrounding natural world, which could help them feel better. So, they discovered specific remedies, in particular



Efedra

Con questo nome vengono indicate diverse piante, come l'*Ephedra equisetina*, tutte di origine cinese e ricche di alcaloidi, tra i quali l'efedrina. La pianta di efedra è presente anche in Sardegna. L'efedrina è stata introdotta nel mondo occidentale nel 1925; attualmente, come prodotto di sintesi, è impiegata in terapia come broncodilatatore e come decongestionante per applicazione sulle mucose nasali.

Ephedra

This name refers to various plant species, such as Ephedra equisetina, all of Chinese origin and with high alkaloid, such as ephedrine, content. Ephedra plant can also be found on the island of Sardinia. The ephedrine was introduced in the western world in 1925. As a product of synthesis, it is now used in treatments as bronchodilator and decongestant for application on nasal mucosa.



Rauwolfia serpentina

È un arbusto rampicante della famiglia delle Apocinacee. Contiene numerosi alcaloidi. È stata impiegata dalla medicina indiana primitiva in numerose malattie, fra l'altro come rimedio per i morsi dei serpenti (la forma della radice assomiglia a quella di un serpente), l'ipertensione, l'insonnia e la pazzia. Al 1931 risale la scoperta ufficiale di una sua attività antipsicotica e antiipertensiva, scoperta da cui, nel 1955, derivano specifiche applicazioni terapeutiche. La reserpina, l'alcaloide più significativo della rauwolfia, ottenuto per sintesi, ha trovato infatti impiego nel XX secolo quale farmaco antiipertensivo, dopo essere stata utilizzata nelle psicosi croniche come la schizofrenia. Oggi trova, raramente, indicazione per i malati che non tollerano i farmaci psicoattivi come le fenotiazine e quando è necessario ottenere una riduzione della pressione arteriosa assieme a un effetto psicoattivo.

Rauwolfia serpentina

This is a creeping shrub of the Apocynaceae family. It contains numerous alkaloids and was used by primitive Indian medicine in numerous diseases, also as a remedy for snake bites (the root shape looks like a snake), hypertension, insomnia, and madness. In 1931, its antipsychotic and antihypertensive activity was officially discovered and specific therapeutic applications started in 1955. The reserpine, the most significant alkaloid of rauwolfia, is obtained through synthesis. In fact, it has been used during the 20th century as antihypertensive drug, after it has been used in chronic psychosis, such as schizophrenia. It is now, rarely, prescribed for patients who cannot tolerate psychoactive drugs, such as phenothiazines, and when it is necessary to obtain blood pressure reduction along with a psychoactive effect.



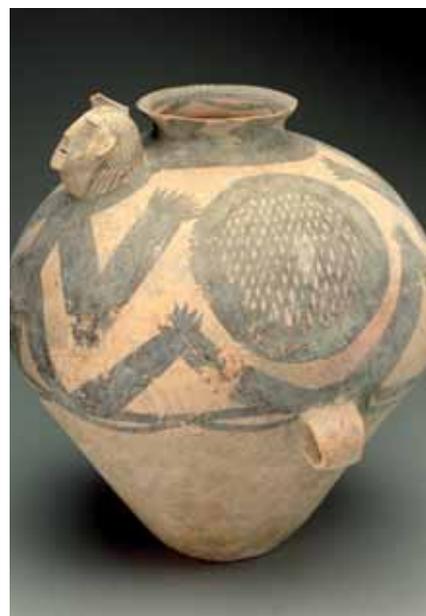


Figura di sciamano, pittura rupestre cultura Seminole, VII millennio a.C. Comstock (Texas), Seminole Canyon

Figure of a shaman, rupestrian painting Seminole culture, 7th millennium B.C. Comstock (Texas), Seminole Canyon

Vaso con testa di sciamano in rilievo, terracotta, cultura Majiayo Cina, età neolitica, III millennio a.C. Boston, Museum of Fine Arts

Vase with shaman head in relief terracotta, Majiayo culture, China Neolithic age, 3rd millennium B.C. Boston, Museum of Fine Arts

rimedi, in particolare contro il dolore. Nel corso dei successivi millenni l'uomo è poi arrivato a riconoscere le sostanze che oggi definiremmo 'terapeuticamente utili' da quelle tossiche o velenose, costituendo così un primo nucleo di conoscenze farmaco-medicamentose e tossicologiche. In questo riconoscimento è stato aiutato, come già detto, dalla capacità di molti animali di evitare per istinto i vegetali velenosi e di ricercare e ingerire alcune specie vegetali dotate di effetti benefici. In tempi successivi, l'essere umano è stato in grado di utilizzare sia sostanze dotate di attività tossica (per la caccia, la pesca, la guerra e alcuni riti di stregoneria), sia sostanze dotate di proprietà benefiche per stati morbosi. È da chiedersi se già a quei tempi l'uomo si fosse reso conto, sia pure in maniera imprecisa, che l'utilità o la probabilità di causare danni di una sostanza presente nell'ambiente era determinata non solo dalla natura della sostanza stessa, ma anche dalla quantità, o dose, assunta.

against pain. During the following millennia, humans were able to differentiate the substances that would now be defined as 'therapeutically useful' from toxic or poisonous substances. They formed the first core of pharmaceutical-medicinal and toxicological knowledge. In this recognition, they were helped by the instinctive ability of animals to avoid poisonous plants and look for and ingest those plant species having beneficial effects. Subsequently, humans were able to use toxic substances (for hunting, fishing, fighting, and witchcraft rituals), and substances with beneficial properties to fight against diseases. We do not know whether men already knew, albeit imprecisely, that the benefit or probability to cause harm of a substance available in the surrounding environment was determined not only by the nature of the substance, but also by its intake quantity, or dose.

LA VINOTERAPIA

Interessante risulta quanto nell'antichità si credeva sul vino come farmaco. Platone consigliava di bere vino in quantità crescenti con l'età per alleviare la tristezza, specialmente quella della vecchiaia. Ippocrate lo prescriveva per curare le ferite, come bevanda nutriente, antifebbrile, purgante e diuretica. Anche Galeno caldeggiava il consumo di questa bevanda, e grazie alla diffusione dei suoi scritti l'uso del vino per curare le ferite, per rinvigorire i fisici debilitati e come febbrifugo sopravvive al crollo dell'Impero Romano d'Occidente, cosicché il vino viene largamente impiegato nel Medioevo come farmaco, soprattutto dai monaci.

CINA, INDIA, EGITTO

Circa 5000 anni fa, con la nascita delle più antiche civiltà in Cina, India e Egitto, hanno inizio i processi di conoscenza e di classificazione dei vari prodotti vegetali, che porteranno allo sviluppo di un'importante cultura erboristica. Non si ha sufficiente cognizione di quali fossero esattamente i componenti di molti rimedi egizi, cinesi, babilonesi e di altre antiche civiltà; mancano, infatti, riferimenti storici e linguistici che permettano di legare con certezza il nome usato dagli antichi a un determinato rimedio.

È da notare tuttavia che alcune erbe uguali o simili, vale a dire con analoghe proprietà farmacologiche, sono state impiegate, per trattare gli stessi malanni, da popolazioni che non avevano alcun contatto tra loro, appartenenti cioè a civiltà diverse. Questo deve far pensare che la loro individuazione si sia verificata attraverso un medesimo – o molto simile – procedimento empirico di acquisizione di conoscenze relative alle loro proprietà farmacologiche.



Un medico di campagna applica una moxibustione sulla schiena di un paziente, arazzo in seta dinastia Song, X secolo Taipei, National Palace Museum

A country doctor applied a moxibustion on the back of a patient, silk tapestry, Song dynasty, 10th century Taipei, National Palace Museum

CHINA, INDIA, EGYPT

The processes of knowledge and classification of the various vegetable products started approximately 5000 years ago, with the birth of the oldest civilisations in China, India, and Egypt. Those processes were the starting point for the development of an important herbal culture. There is insufficient knowledge about the components of many remedies made by the Egyptians, Chinese, Babylonians, and other ancient civilisations. In fact, historical and linguistic references are missing, which would allow to be linked with the name used by the ancient civilisations for a specific remedy. However, it is noticeable that some equal or similar herbs – i.e. herbs with similar pharmacological properties – were used to treat the same diseases by populations from different civilisations that were not in contact with one another. This leads us to think that their identification followed the same – or very similar – empirical procedure for acquisition of knowledge related to their pharmacological properties.

In all ancient civilisations, beside the use of herbs as a remedy for health and to regain full wellbeing, the spiritual-religious component connected with their intake plays an important role. Several thousand years before Christ, the ancient Chinese already knew thousands of healing remedies, many of which are still officially used in both Eastern and Western medicines, such as the ephedra (or Ma Huang). The origin of 'medical science' in China

In tutte le antiche civiltà, accanto all'impiego delle erbe come rimedio per essere in salute e per ritrovare un pieno benessere, gioca un importante ruolo la componente spirituale-religiosa che ne accompagna l'assunzione. Gli antichi Cinesi, già parecchi millenni prima di Cristo, conoscevano migliaia di rimedi terapeutici, parecchi dei quali sono ancora ufficialmente usati sia nella terapia orientale sia in quella occidentale, come ad esempio l'efedra (o *Ma Huang*).

L'origine della 'scienza medica' in Cina sarebbe dovuta al leggendario imperatore Shen-nung, detto per questo 'il padre della medicina cinese'. Secondo la leggenda l'imperatore Shen-nung (letteralmente 'il contadino divino', nome che si riferisce alla sua competenza in campo agricolo) era un grande esperto di erbe, così da scrivere il primo grande erbario contenente la descrizione di numerose piante e di alcune centinaia di preparazioni erboristiche.

La medicina cinese si diffonde poi verso il Giappone; tuttavia, mentre in Giappone la medicina europea fa sentire la sua influenza già verso la fine del XVI secolo d.C. attraverso i missionari portoghesi e i mercanti olandesi, in Cina – e in particolare nelle regioni interne – l'antica medicina tradizionale rimane pressoché inalterata, con tutto il suo ricco patrimonio di pratiche magiche e demoniache e di riti eseguiti con estrema meticolosità, fino alla metà del XX secolo d.C.

Per quanto attiene i Sumeri, un'etnia dell'antica Mesopotamia, su una tavoletta trovata a Nippur e datata 2300 a.C. è stata individuata la prima raccolta di sostanze per uso terapeutico, nonché formulari farmaceutici e indicazioni sulla loro preparazione.



should be connected with the legendary Emperor Shen-nung, also known for this reason as 'the father of Chinese medicine'. According to legend, the Emperor Shen-nung (meaning 'the divine farmer' and referring to his knowledge of agriculture) was a great herb expert and wrote the first great herbarium containing the description of numerous plants and a few hundreds herbal preparations. Chinese medicine then spread towards Japan. However, while the influence of the European medicine was felt in Japan at the end of the 16th century AD through the Portuguese missionaries and Dutch merchants, the ancient traditional medicine remained almost unchanged in China – and in the inland regions, in particular – with all rich heritage of magic and demoniac practices and rituals performed with extreme care, up to the mid 20th century AD.

WINE-THERAPY

It is interesting that wine was considered as a drug in ancient times. Plato suggested drinking wine in increasing quantities with age to relieve sadness, especially due to old age. Hippocrates prescribed wine to heal wounds, as a nourishing, antipyretic, purgative, and diuretic drink. Also Galenus encouraged wine consumption and, through the spread of his works, the use of wine to heal wounds, reinvigorate weak bodies, and as antipyretic, survived after the collapse of the Western Roman Empire. Wine was widely used in the Middle Ages as a drug, especially by monks.

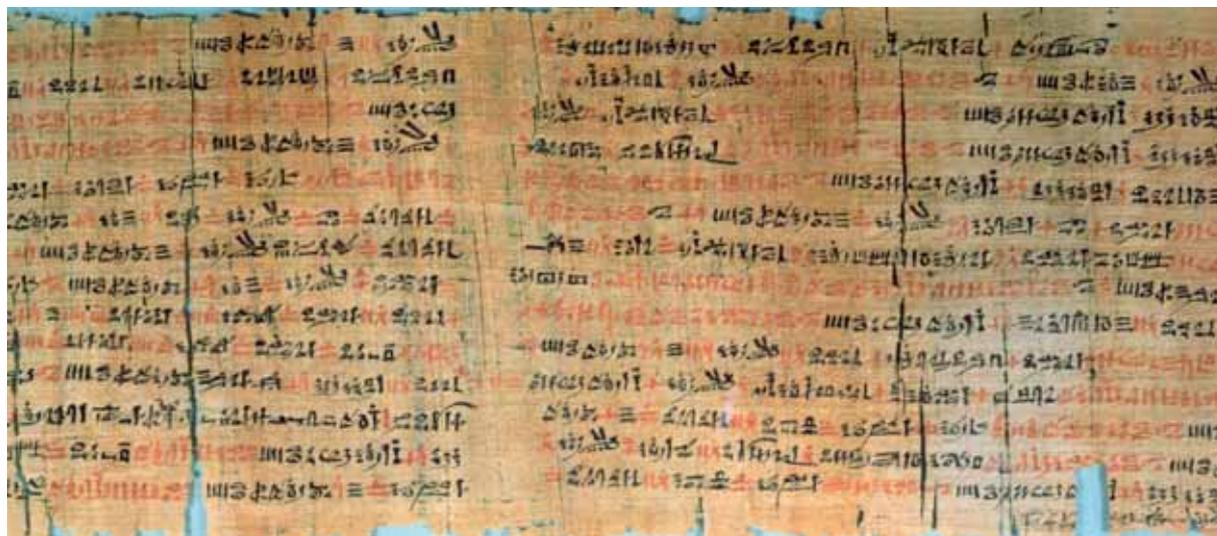


Manoscritto medico sanscrito Parigi, Bibliothèque Nationale

Sanskrit medical manuscript Paris, Bibliothèque Nationale

Kudurru di Nazimaruttash, re cassita di Babilonia, con Gula, dea della salute, bassorilievo su stele di calcite, XIII secolo a.C. Collezione privata

Kudurru of Nazimaruttash, Kassite king of Babylon, with Gula, goddess of health, bas-relief on calcite stele, 13th century B.C. Private Collection



Ricette e formule magiche per la cura di diverse malattie
papiro, 1325 a.C. ca.
Londra, British Museum

Magic recipes and formulas for treatment of various diseases
papyrus, around 1325 B.C.
London, British Museum

LA COBRATERAPIA

Curioso e interessante è il fatto che nei primi anni del Novecento siano state proposte applicazioni terapeutiche del veleno di cobra (*cobratèrapia*), sia come rimedio antidolorifico per le nevralgie cancerose e/o di altra origine, sia come rimedio terapeutico nei riguardi del cancro stesso. I preparati di veleno di cobra di questa epoca (anni Trenta del XX secolo) sono allestiti in fiale di vetro giallo ricoperte da carta nera e si attribuisce loro una validità di 120 giorni (Palmerini 1936).

Tra le testimonianze scritte e i libri sacri dell'India antica, spiccano l'*Ayurveda* ('scienza della vita') e il trattato di *Atharvaveda* ('scienza delle formule magiche'). L'*Ayurveda* viene fatta risalire direttamente al dio creatore Brahma che, secondo la mitologia indiana (rif. in Riva 1998), ha trasmesso «il segreto di liberarsi dalle malattie che causano tanti danni agli esseri viventi».

L'*Ayurveda* si occupa, come avviene nella medicina cinese, del rapporto tra l'uomo e la natura; lo spirito, il corpo umano e l'ambiente esterno vengono visti come un insieme unico; di conseguenza, per ritrovare il benessere e la salute è necessario valutare e curare tutto l'insieme.

Nell'*Atharvaveda* sono presenti pensieri medici ispirati alla magia che prevedono l'uso di droghe vegetali; ne sono elencate ben mille, molte delle quali sono state largamente impiegate anche nei secoli successivi; tra queste la *rauwolfia*, i cui principi attivi sono stati identificati, studiati e largamente utilizzati nel XX secolo.

Nell'antica medicina indiana ed egizia viene utilizzato a scopo terapeutico il

The Sumerians, a population living in ancient Mesopotamia, documented the first collection of healing substances, as well as pharmaceutical formulas and indications about their preparation, which was identified on a tablet found in Nippur and dated 2300 B.C.

From ancient India, Ayurveda ('science of life') and Atharvaveda ('science of magic formulas') treatise stand in the written evidences and sacred books. Ayurveda is referred directly to the God creator Brahma, who – according to Indian mythology (ref. in Riva 1998) – transmitted «the secret of getting rid of diseases causing harm to living beings».

Like the Chinese medicine, Ayurveda deals with the relation between man and nature; spirit, human body, and surrounding environment, which are seen as a whole; therefore, it is necessary to assess and heal the entire system to regain wellbeing and health. Atharvaveda includes medical thoughts inspired by magic with the use of vegetable drugs; one thousand

ferro: si prepara del ferro calcinato (sottoposto ad alte temperature), arroventando pezzi di questo minerale fino a ottenerne una polvere fine bianca e aggiungendo a questa polvere olio, latte, aceto, urina di vacca; si somministra quindi tale 'pozione' a persone 'deboli' per assicurare loro vigore e forza.

I papiri egizi riferiscono di numerose droghe vegetali e di procedimenti di preparazione in uso in quella civiltà. In particolare, il papiro di Ebers (1550 a.C. circa) contiene più di mille ricette, che prevedono tra l'altro l'utilizzo di miele, lievito, olio e di piante e prodotti vegetali quali la cipolla, l'aglio, l'aloè, il giusquiamo, la scilla, la mandragora, il finocchio, la mirra, il papavero. Le ricette del papiro di Ebers contengono anche modalità di preparazione (miscelazione, triturazione o riduzione in polvere, bollitura, filtrazione, esposizione in ambiente esterno) e di assunzione (ingestione, inalazione, applicazione esterna oppure per clistere). È riferito un largo utilizzo di purganti, in quanto, con l'emissione del contenuto intestinale, si eliminerebbero gli spiriti maligni presenti nel corpo del paziente a causa della malattia e, fatto importante, sia i pazienti sia i medici possono facilmente controllare il raggiungimento o meno del 'risultato finale'.



of them were listed, many of which have also been widely used during the succeeding centuries, such as rauwolfia, whose active ingredients have been identified, studied, and widely used in the 20th century.

In the ancient Indian and Egyptian medicine, iron was used for healing purposes: calcined iron (treated with high temperature) was prepared, making pieces of this mineral red-hot, until a fine white powder was obtained.

Oil, milk, vinegar, and cow urine were added to this powder and the 'potion' administered to 'weak' people to ensure their vigour and strength.

The Egyptian papyruses refer to several vegetable drugs and preparation procedures used in their civilisation.

In particular, the papyrus of Ebers (around 1550 B.C.) contains more than one thousand recipes, which also include the use of honey, yeast, oil, and plants, and plant products, such as onion, garlic, aloè, hyoscyamus, scilla, mandragora, fennel, myrrh, and papaver.

The recipes of the papyrus of Ebers also describe the preparation (mixing, crushing, or powdering, boiling, filtering, and exposure to external environment) and intake (ingestion, inhalation, external application, or clyster) procedures. There is reference to a wide use of purgatives, as the release of intestinal content would eliminate evil spirits caused by a disease from the patient's body and – an important aspect – both patients and doctors could easily monitor the achievement or not of the 'final result'. The ancient Egyptians also used wine

COBRA-THERAPY

It is peculiar and interesting that therapeutic applications of cobra snake venom (cobra-therapy) were proposed in the early 20th century as both painkilling remedy for cancerous and/or other origin neuralgia, and as a therapeutic remedy against cancer.

Cobra venom preparations of this period (1930's of 20th century) were available in yellow glass phials covered with black paper and had a shelf life of 120 days (Palmerini 1936).

*Un sacerdote somministra una cura a un musicista cieco
bassorilievo marmoreo egizio
Collezione privata*

*A priest administers a treatment to a blind musician
Egyptian marble bas-relief
Private Collection*



Aloe

Succo essiccato, ottenuto dalla incisione delle foglie di alcune piante di aloe appartenenti alla famiglia delle Gigliacee.

Nell'antico Egitto questo succo veniva usato per il rito di imbalsamazione che accompagnava i faraoni nel viaggio per l'aldilà; nell'antica Cina l'aloee veniva annoverata tra le piante dalle grandi proprietà curative e le veniva attribuito il carattere simbolico dell'immortalità.

I Greci e i Romani le attribuivano un effetto coagulante e se ne servivano per curare le ferite dei soldati. Il popolo ebraico, errante per il deserto in cerca della Terra Promessa, la usava come protezione solare e come balsamo cicatrizzante. Per gli indiani l'aloee era una delle 16 piante sacre, che essi veneravano come gli dei. Furono i gesuiti ad avviare la coltivazione sistematica ed estremamente accurata dell'aloee, di cui conoscevano le proprietà medicinali.

L'aloee contiene sostanze con effetti purgativi; l'effetto si verifica dopo circa 12 ore. Le sono state attribuite, ma non dimostrate, un'azione colagoga (facilitante l'afflusso della bile nell'intestino) e coleretica (stimolante la secrezione biliare).

Nella medicina ufficiale l'uso del succo di aloe è obsoleto per i possibili effetti tossici: coliche e, a dosi elevate, nefrite tossica. A piccolissime dosi è stato impiegato come eupeptico (facilitante la digestione) per il suo sapore amaro; per lo stesso motivo è talvolta presente in preparazioni toniche digestive.

Aloe

Dry juice obtained from leaf incision of some aloe plant species belonging to the Liliaceae family.

In ancient Egypt, this juice was used for the embalmment ritual accompanying pharaohs in their after-life journey. In ancient China, aloe was considered as one of the plants having great healing properties and the symbolic character of immortality was assigned to it.

The Greeks and Romans gave it a coagulant effect and used it to heal the wounds of soldier. The Jewish people, wandering through the desert looking for Promised Land, used it as a sun screen and cicatrizing balsam. For Indians, aloe was one of the 16 sacred plants they worshipped like gods. The Jesuits started systematic and extremely accurate cultivation of aloe, whose medicinal properties they knew well.

Aloe contains substances with purgative effects: the effect occurs after approximately 12 hours. Cholagogue (facilitating the bile flow in the intestine) and choloretic (stimulating bile secretion) actions have been referred, but not demonstrated, to it.

In official medicine, the use of aloe juice is obsolete, due to its possible toxic effects: colic, and toxic nephrite with high doses. In very small doses, it has been used as a eupeptic product (facilitating digestion), due to its bitter taste; for the same reason, it is used in many digestive tonic preparations, such as digestive liqueurs.



Scilla

Bulbo della pianta della famiglia delle Liliacee, che cresce spontanea e abbondante sulle coste mediterranee e atlantiche. Contiene svariati glicosidi cardioattivi che sono stati usati dagli indigeni di ogni parte del mondo come veleni per le frecce o per i giudizi di Dio.

La scilla, già conosciuta come medicamento dagli Egizi, è stata utilizzata dagli antichi Romani come diuretico, cardiotonico, emetico e raticida.

Preparazioni contenenti scilla o suoi glicosidi sono stati utilizzati in diversi Paesi fino a metà del XX secolo per il trattamento dei disturbi cardiovascolari e come diuretico.

Scilla

Bulb of the plant Scilla maritima (Liliaceae) spontaneously and abundantly growing in Mediterranean and Atlantic coastal areas. It contains several cardioactive glycosides, which have been used by indigenous populations anywhere in the world as poisons for their arrows or God judgements.

Scilla was already known as a medication by the Egyptians and it has been used by the ancient Romans as a diuretic, cardiotonic, emetic, and raticide product.



La dea Sekhmet, protettrice dei medici (a sinistra) con il faraone (al centro) e il dio Ptah (sulla destra) gioiello pettorale proveniente dalla tomba di Tutankhamon, 1325 a.C. ca.

Il Cairo, Museo Egizio

Goddess Sekhmet, protector of medical doctors (left) with the pharaoh (centre) and god Ptah (right), breast jewel from the tomb of Tutankhamen, around 1325 B.C. Cairo, Egyptian Museum

Gli antichi Egizi utilizzano a scopo curativo anche preparati a base di vino. La scoperta, nelle suppellettili dell'arredo funebre di un faraone, di residui attribuibili a prodotti di vendemmia fa ritenere che questi prodotti, contenenti anche resti di erbe, resine e altre sostanze naturali, accompagnino il morto come medicina per l'oltretomba. Per la cura della lebbra, poi, vengono all'epoca impiegati il brodo e la carne di serpente.

Nello stesso periodo, secondo alcuni studiosi, vengono fissati i primi rudimenti di farmacovigilanza: i medici egizi, evidentemente consapevoli della tossicità di alcuni estratti vegetali, prestano particolare cura alla loro preparazione e li somministrano soltanto dopo averne valutato con attenzione i componenti ed effettuato una meticolosa analisi del malato riguardo a possibili effetti avversi.

preparations for healing purposes.

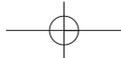
The discovery of residues from grape harvest products in the grave-goods of a Pharaoh shows that those products – also containing remains of herbs, resins, and other natural substances – accompanied the dead as a medication for the afterlife.

For leprosy treatment, snake broth and meat were used at that time.

According to some scholars, the first rudiments of drug control were established during the same period:

Egyptian doctors knew about the toxicity of some plant extracts.

They were particularly careful in their preparation and administered substances only after they had carefully assessed their components and had meticulously checked the ill person for any adverse effects.



LA MEDICINA MAGICO-SACERDOTALE

La medicina magico-sacerdotale nasce dalla convinzione che la malattia e la cura dipendano rispettivamente da divinità malefiche o benefiche. Appare, si afferma e continua a essere presente anche in epoche successive la figura dello stregone, del mago, dello sciamano e dell'indovino, personaggi ritenuti capaci, in quanto mediatori fra questo mondo e quello degli dei, di compiere sortilegi per affrontare i diversi disturbi e le varie malattie. Conseguentemente le cognizioni sui rimedi da utilizzare per gli stati morbosi sono fatte proprie dagli stregoni e/o dalle varie classi sacerdotali, che le circondano di mistero e le trasmettono prima oralmente, poi attraverso la scrittura.

MEDICINE

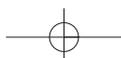
Magic-sacerdotal medicine originated from the idea that illness and treatment depend on malefic or beneficial divinities, respectively. Sorcerers, wizards, shamans, diviners, and fortune-tellers appeared, gained ground, and existed also in later periods. As mediators between this world and the Gods' world, people thought that these figures were able to predict treatment for the various disorders and diseases. Therefore, the knowledge about remedies to be used against diseases was used by wizards and/or the various sacerdotal classes. They covered their remedies with an air of mystery and handed them down first orally, then through the written word.

*Un serpente, pittura murale egizia
Luxor, complesso templare
di Deir el Behri a Tebe*

*A snake, Egyptian wall painting
Luxor, temple complex
of Deir el Behri at Thebes*

*Dea dei serpenti con le braccia
alzate, statuetta in ceramica
arte minoica, II millennio a.C.
Creta, Museo di Heraklion*

*Goddess of snakes with raised arms,
ceramic statuette, Minoan art
2nd millennium B.C.
Crete, Museum of Heraklion*





La medicina magico-sacerdotale svolge per un lungo periodo un enorme predominio culturale sulle varie popolazioni; attraversa tutte le civiltà più antiche: l'assiro-babilonese, la fenicia, la cretese, la micenea, la cinese, l'indiana, l'egizia e la greca pre-classica.

Le nozioni farmacologiche, tossiche o più semplicemente mediche di esclusiva delle classi sacerdotali vengono utilizzate per innumerevoli e svariati scopi: caccia, pesca, guerra, veneficio e anche pratiche terapeutiche, oltre che, ovviamente, per pratiche specificamente magiche e religiose.

Nei secoli successivi, quando si cominciano a conoscere gli effetti dei farmaci,

Magic-sacerdotal medicine had an enormous cultural supremacy on the various populations for a long period of time. It goes across all the most ancient civilisations: Assyrian-Babylonian, Phoenician, Cretan, Mycenaean, Chinese, Indian, Egyptian, and pre-classical Greek civilisations.

Pharmacological, toxic, or simply medical notions exclusively belonging to sacerdotal classes were used for several different purposes: hunting, fishing, fighting, poisoning, and treatment practices, in addition to – of course – specifically magic and religious practices.

During the following centuries, when people started to understand the effects

Il re Maya 'uccello-giaguaro'
rilievo dipinto su stele
Londra, British Museum

The Maya King 'bird-jaguar'
relief painted on stele
London, British Museum

Figurina di sciamano-sacerdote
scultura, età pre-colombiana
Bogotá, Museo del Oro

Figurine of a shaman-priest
pre-Colombian sculpture
Bogotá, Museo del Oro



diminuisce il valore attribuito all'intervento soprannaturale. Questo processo di evoluzione culturale modifica la relazione tra l'uomo e gli dei; gli stregoni e gli appartenenti alle varie classi sacerdotali, applicando – in modo non segreto – a tutti i soggetti affetti dallo stesso morbo il medesimo rimedio, determinano infatti una significativa attenzione verso quanto somministrato.

La terapia passa dalla magia all'esperienza, o meglio, si potrebbe dire con le dovute limitazioni, alla scienza. Si comincia a credere che la natura possa da sola procurare i rimedi per eliminare il dolore e le malattie, e a questo scopo si cercano sostanze nel regno vegetale, minerale e animale, anche sulla base

of drugs, the value assigned to supernatural intervention decreased.

This cultural evolution process changed the relation between humans and gods.

In fact, wizards and the members of the various sacerdotal classes openly applied the same remedies to all individuals affected by the same diseases and applied particular attention to what they administered.

Treatment shifts from magic to experience, or – it may be said better with qualification – to science. People started believing that nature alone could give the remedies required to remove pain and diseases.

To this purpose, there was a search for substances in the plant, mineral, and the

delle loro caratteristiche simboliche; ad esempio, sulla base dell'osservazione che il corno del rinoceronte è forte e robusto, nasce il suo uso come afrodisiaco. Alle caratteristiche simboliche farà seguito la scelta dei rimedi sulla base della cosiddetta 'segnatura' o 'signatura', che avrà un forte sviluppo nel Medioevo (v. *infra*).

In pratica sono la forma, il colore, la struttura di una pianta o di un animale o il suo comportamento che devono suggerirne una indicazione terapeutica specifica. Secondo questa concezione, ad esempio, la radice della mandragora ha proprietà allucinogene in quanto ha forma umana e inoltre alligna sotto terra, sede dei morti.

Inoltre, si può così forse spiegare l'uso indiscriminato, per ipotetiche proprietà terapeutiche, di scorpioni, scarabei, vipere, granchi e salamandre o parti di animali come le zampe di cane o la testa di lepore.

animal kingdom, also based on their symbolic features. For example, based on the observation that rhinoceros horn is strong and solid, its use as an aphrodisiac started. Symbolic features were followed by the choice of remedies based on the so-called 'plant signature', which was highly developed during the Middle Ages (see below).

In practice, the shape, colour, and structure of a plant, or animal, or its behaviour should suggest its specific healing indication.

According to this idea, for example, mandragora roots have hallucinogen properties, due to their shape like a human body and the fact they grow underground, where the dead are.

For the same reason, it is also probably possible to explain the indiscriminate use – for hypothetical healing properties – of scorpions, beetles, vipers, crabs, and salamanders, or parts of animals, like dog paws, or hare heads.



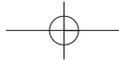
*Uno sciamano con un paziente
scultura in ceramica, cultura
Mochica, II-VII secolo d.C.
Berlino, Museum für Völkerkunde*

*A shaman with a patient,
ceramic sculpture,
Mochica culture,
2nd-7th century AD
Berlin, Museum für Völkerkunde*



*Uno sciamano indossa la pelle
della vittima di un sacrificio
scultura in terracotta
cultura pre-colombiana
VII-IX secolo d.C.
Santa Ana (California),
Bowers Museum of Cultural Art*

*A shaman is wearing the skin
of the victim of a sacrifice
pre-Columbian terracotta
sculpture, 7th-9th century AD
Santa Ana (CA),
Bowers Museum of Cultural Art*



L'ANTICA GRECIA



*Il dio Esculapio, statua marmorea
arte romana
Parigi, Musée du Louvre*

*God Aesculapius, marble statue,
Roman art
Paris, Musée du Louvre*

Nella civiltà della Grecia antica confluiscono le conoscenze sui farmaci da tutte le antiche culture orientali; in particolare, si utilizzano ampiamente i rimedi terapeutici proposti dagli Egizi.

Nell'*Iliade* e nell'*Odissea* sono riferite osservazioni sull'effetto terapeutico di varie sostanze naturali, come l'applicazione sulle ferite, a scopo cicatrizzante, di foglie o di corteccia di piante, polverizzate. L'effetto curativo che ne risultava era probabilmente dovuto alla azione astringente e analgesica dell'acido tannico contenuto in queste polveri. Inoltre, secondo alcuni, è forse la radice di mandragora a indurre un sonno crepuscolare capace di proteggere Ulisse da Circe.

In questa epoca emerge la figura di Asclepio, figlio di Apollo, che a partire

ANCIENT GREECE

The ancient Greek civilisation combined the knowledge on drugs from all ancient eastern cultures. In particular, the treatment remedies proposed by the Egyptians were widely used.

In the Iliad and Odyssey, there are references to observations about the therapeutic effect of various natural substances, such as the application of powdered plant leaves or bark on wounds for cicatrising purposes. The healing effect originating from that was probably due to the astringent and analgesic action of tannic acid contained in these powders. Some also say that mandragora root would probably induce twilight sleep, which was able to protect Ulysses from Circe. In this period, the figure of Asclepius, son of Apollo, emerged. From the early 3rd century B.C.,



*John William
La visita dei bambini al Tempio
di Esculapio, 1877
Collezione privata*

*John William
The Visit of Children to the
Temple of Aesculapius, 1877
Private Collection*





dall'inizio del III secolo a.C. viene 'adottato' e latinizzato in Esculapio dai Romani. Asclepio è considerato il dio della medicina, capace di dare la morte ai nemici o la vita agli amici. Questa sua duplice capacità potrebbe indicare, secondo alcuni studiosi, la capacità ambigua del farmaco: attività tossica e attività benefica.

Nell'antica Grecia, infatti, il nome di *phármakon* veniva utilizzato per indicare sia una sostanza tossica, sia una sostanza atta a curare uno stato morboso. Il dio Asclepio viene spesso raffigurato con in mano un bastone sul quale è arrotolato un serpente, bastone che è tuttora simbolo dei farmacisti e del soccorso medico. La presenza del serpente è motivata dal fatto che questo animale è ritenuto capace di favorire la guarigione leccando la parte malata.

Nei templi asclepiadei i sacerdoti prestano cure ai soggetti malati utilizzando svariate droghe vegetali e riportano

Asclepius was 'adopted' and Latinised by the Romans as Aesculapius. Asclepius was considered as the god of medicine, able to give death to enemies, or life to friends. This double ability could indicate – according to some scholars – the ambiguous capacity of drugs: toxic activity and beneficial activity.

*In fact, in ancient Greece, the name *phármakon* was used to indicate both a toxic substance and a substance aimed at treating a disease. Asclepius was often represented with a stick in his hand and a snake twirled around the stick, which is still the symbol of pharmacists and medical first aid. The presence of the snake is due to the fact that this animal is considered as being able to facilitate healing by licking the ill part.*

In Asclepiadean temples, the priests took care of the sick using various plant-origin drugs and copying the recipes to prepare the most effective

*Esculapio cura un paziente
stele marmorea greca,
IV secolo a.C.
Atene, Museo Archeologico
del Pireo*

*Aesculapius healing a patient
Greek marble stele,
4th century B.C.
Athens, Archaeological Museum
of Piraeus*

Giusto di Gand
Ippocrate di Coe, XV secolo
Urbino, Palazzo Ducale

Jodochus van Ghent
Hippocrates of Kos, 15th century
Urbino, Palazzo Ducale

Il Giuramento di Ippocrate
trascritto dando al testo la forma
di una croce, manoscritto
Città del Vaticano, Biblioteca
Apostolica Vaticana

The Oath of Hippocrates
transcribed to give text the shape
of a cross, manuscript
Vatican City, Biblioteca Apostolica
Vaticana

LA TERRA SIGILLATA

La 'terra sigillata' risale a Dioscoride: era conosciuta come 'terra Lemnia', in quanto raccolta in caverne dell'isola di Lemno, una delle isole dell'Egeo settentrionale. Galeno ne descrive la lavorazione: estratta in un preciso giorno del mese mediante una cerimonia condotta da una sacerdotessa, veniva poi sottoposta a macerazione in acqua, riduzione a melma, scuotimento, sedimentazione, asportazione dell'acqua soprastante. Si otteneva così una specie di fango molto vischioso, che veniva fatto seccare fino a raggiungere la consistenza di una cera molle; da esso si prelevavano piccoli pezzi, lavorati fino a far assumere loro la forma di un dischetto, ove veniva impresso un sigillo 'sacro': da qui il nome di 'terra sigillata'. Questa terra doveva essere un'argilla grassa contenente in maggior quantità silice, creta, magnesio e ossido di ferro. Nei secoli successivi si diffuse enormemente l'uso di 'terre' raccolte in diversi Paesi europei, su cui vengono impressi i più disparati sigilli. In Italia trovano sviluppo la 'terra di Puglia' e la 'terra di Etruria' proveniente dall'isola d'Elba, usata dai granduchi di Toscana e recante lo stemma mediceo. L'apposizione del sigillo doveva servire per garantire la qualità (analogamente al nostro 'marchio di qualità'). Le 'terre sigillate' sono state impiegate fino al XIX secolo. Risulta che la 'terra Lemnia' sia stata estratta fino al 1890 alla presenza di militari turchi e monaci greci. Nella *Farmacopea Austriaca* (1855) questa terra è descritta come ricca di ferro.

Le terre sigillate avevano diverse indicazioni: per vomitare materiale velenoso, per curare la dissenteria, le ulcere fetide e putride e i morsi di vipere e cani idrofobi. Galeno le riteneva utili anche contro le emorragie uterine, gli sputi di sangue e i catari.



sulle colonne dei templi le ricette delle preparazioni dei farmaci tenuti in maggiore considerazione.

Si può far risalire agli antichi Greci la nascita della tossicologia come scienza, per la quantità di conoscenze da essi raccolte sull'aspetto tossico dei farmaci. Al riguardo si può indicare, come una delle prime relazioni tossicologiche, il resoconto o meglio la descrizione accurata fornita da Platone nel *Fedone*, in occasione della morte di Socrate, delle proprietà tossiche del succo della cicuta. La descrizione data dal filosofo greco della paralisi dei nervi sensitivi e motori, con depressione del sistema nervoso centrale e con comparsa della paralisi respiratoria, coincide molto bene con le azioni, oggi conosciute, dell'alcaloide della cicuta, la coniina.

In rapporto al doppio significato di farmaco o *phármakon*, raccolto e tramandato nei secoli, si ricorda che anche Ippocrate, nel IV secolo a.C., dichiara: «sono farmaci tutte le sostanze capaci di varia-

drugs on the columns of temples.

It is possible to refer the origin of toxicology as a science to the ancient Greeks, considering the quantity of knowledge they collected regarding the toxic aspect of drugs. In this respect, it is possible to indicate the report – or better 'the accurate description' – provided by Plato about the toxic properties of hemlock juice in his Fedon on the occasion of Socrates death, as one of the first toxicological reports. The description given by the Greek philosopher about the paralysis of sensitive and motor nerves, with depression of the central nervous system and the appearance of respiratory paralysis, coincides very well with the actions, now known, of hemlock alkaloid: coniine.

With reference to the double meaning of a pharmaceutical product or phármakon, which has been developed and handed over through the centuries, Hippocrates, in the 4th century B.C.,

re lo stato presente dell'organismo, vale a dire capaci di determinare modificazioni funzionali, in senso positivo e in senso negativo, nell'organismo vivente».

Ippocrate di Kos, nato intorno al 460 a.C. e morto a Larissa, in Tessaglia, intorno al 370 a.C., è da ritenersi il padre della 'medicina scientifica'. Ippocrate viaggia moltissimo e visita anche l'Egitto, che all'epoca è considerato il paese più avanzato in campo culturale e scientifico. Con Ippocrate nasce la 'medicina dell'osservazione e dell'esperienza', che si propone di dare una spiegazione razionale a tutti i fenomeni fisiologici e patologici.

La fama di padre della medicina attribuita a Ippocrate si ritiene sia dovuta ai seguenti fattori.

- La sua volontà di razionalizzare la medicina attraverso il riconoscimento che la malattia e la salute di una persona non sono dovuti a interventi divini bensì a precise situazioni dell'organismo vivente.
- La sua attività di maestro, esplicitasi anche nel Giuramento che porta il suo nome e che definisce e codifica le regole etiche di base della professione medica; norme ancora oggi considerate interessanti e, con le dovute limitazioni, valide.

Per quanto riguarda in particolare i farmaci, nel Giuramento si legge: «[...] e non darò, se mi si chiedesse, un farmaco mortale, né proporrò un tal consiglio».

Nei suoi scritti Ippocrate indica numerosi medicinali di origine vegetale, minerale e animale – come l'urina umana o le corna di cervo – formulati sotto forma di polveri, pillole, infusioni, macerazioni, decotti, unguenti, clisteri, gargarismi e quant'altro. Egli tenta altresì di fornire una spiegazione scientifica dell'azione dei

declared: «Drugs are all the substances able to change the present status of the body, i.e. able to determine functional changes, in a positive or negative sense, in a living organism».

Hippocrates of Kos, born around the year 460 B.C. and died in Larissa – Thessaly – around the year 370 B.C., should be considered as the father of 'scientific medicine'. Hippocrates travelled extensively visiting Egypt, which was considered as the most culturally and scientifically advanced civilisation at that time. Hippocrates is the founder of 'medicine of observation and experience', whose purpose is to rationally explain all physiological and pathological phenomena.

The fact that Hippocrates is considered as the father of medicine should be related to the following factors:

- *His intention to rationalise medicine through acknowledging that the illness and health of a person are not due to divine interventions, but precise situations of living organisms.*
- *His activity as a master, also practised in the Oath bearing his name, which defined and codified the basic ethical rules of the medical profession; these rules are still considered as worthy of note and, with the appropriate limits, valid.*

Concerning drugs, in particular, the Hippocratic Oath says: «[...] and I shall not give, if I am requested so, any mortal drug, or propose such a suggestion».

In his writings, Hippocrates indicated numerous medications of plant, mineral, and animal origin – such as human urine or deer horns – formulated as powders, pills, infusions, macerations, decoctions,

HE SEALED EARTH

The 'sealed earth' goes back to Dioscorides: it was known as 'Lemnian earth', as it was collected in caves on the island of Lemnos, one of the islands in the northern Aegean Sea.

Galen described the processing of this earth: it was extracted on a specific day of the month with a ceremony lead by a priestess; subsequently, the earth was macerated in water until it became slime, vigorously shaken, and left to settle, and finally the surface water was removed. An extremely sticky mud was obtained. Later, the mud was left to dry until it became like soft wax; small pieces were taken and processed until they took the shape of a small disk, where a 'sacred' seal was stamped. This is the origin of the name 'sealed earth'. It is believed that this earth was a kind of fat clay containing mostly silica, clay, magnesium, and iron oxide.

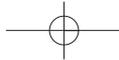
During the following centuries, the use of 'earths' collected in various European countries became widespread, on which a big variety of seals were stamped.

In Italy, the use of the 'earth of Apulia' and 'earth of Etruria', coming from Elba island and used by the Grand Dukes of Tuscany stamped with the Medici crest, developed. It was considered that the seal should guarantee the quality, similar to the present day use of 'quality marks'.

'Sealed earths' were used until 19th century. The 'Lemnian earth' continued to be extracted even until 1890 in the presence of Turkish militaries and Greek monks.

In the Farmacopea Austriaca of 1855, this particular earth is described as rich in iron.

The sealed earths had various indicated uses: to vomit poisonous material, against dysentery, to heal fetid and putrid ulcers, and to heal the bites of vipers and rabid dogs. Galen also claimed that sealed earth is useful against uterine haemorrhages, blood spitting and catarrhs.



Ippocrate con Hunayn ibn Ishaq
miniatura dal *De Herbis*
di Manfredus de Monte Imperiali
330-340 ca.
Parigi, Bibliothèque Nationale

Hippocrates with Hunayn ibn Ishaq,
miniature from *De Herbis*
by Manfredus de Monte Imperiali,
around 330-340
Paris, Bibliothèque Nationale



PILLOLE DI ERBE DEL II SECOLO A.C.

Nel settembre 2010 sono stati presentati al Quarto Simposio Internazionale di Archeologia Biomolecolare di Copenhagen, i risultati di una ricerca sulla composizione di 'pillole' rinvenute in un contenitore recuperato nel 1989 in una nave colata a picco in Italia al largo della Toscana, risalente al 140-120 a.C.

Gli scienziati dello Smithsonian Institution's National Museum of Natural History di Washington (DC) hanno identificato, attraverso il confronto con il materiale genetico di organismi vegetali conservato nel database del National Institutes of Health (GenBank), oltre dieci diverse piante ed erbe. In particolare hanno individuato la presenza in queste pillole di carote, rafano, sedano, cipolle selvatiche, quercia, cavolo, erba medica o alfa-alfa, achillea millefoglie, oltre a estratto di ibisco, importato probabilmente dall'Est Asiatico, dall'India o dall'Etiopia.

Alain Touwaide, direttore dello Smithsonian Institute, nel lavoro pubblicato su «New Scientist» afferma che «per la prima volta si ha la prova fisica e reale delle piante che venivano prescritte dagli antichi medici greci come Galeno e Dioscoride»

medicamenti: «Il corpo umano è formato di quattro umori cardinali: il sangue che proviene dal cuore, il flemma (o anche pituita) derivante dal cervello e che si spande in tutto il corpo, la bile gialla che viene secreta dal fegato, e la bile nera che dalla milza va allo stomaco. Questi quattro umori circolano nel nostro organismo e combinandosi in differenti maniere conducono alla salute o alla malattia; talora sono troppo abbondanti, tal'altra scarsi. Spesso s'alterano, si putrefanno, si corrompono e ne sorge l'infermità. Espellere questi umori corrotti è il compito del farmaco, che agirà variamente a seconda delle sue qualità sensibili e della sua intima struttura. I purganti, i vomitivi (emeticici), i diuretici, i sudoriferi sono fra i medicinali preferiti».

Ippocrate ritiene inoltre che ogni purgante abbia il suo «umore specifico e attivi

unguents, clysters, gargles, and in other forms. He also tried to provide a scientific explanation of medication action:

«The human body consists of four cardinal humours: blood coming from the heart; phlegm from the brain and expanding to the whole body; yellow bile secreted by liver; and black bile going from the spleen to the stomach.

These four humours circulate in our body and, combined in various ways, they lead to health or disease.

Sometimes, they are too abundant, sometimes insufficient. They often decay, putrefy, and are corrupted, and illness appears. Expelling these corrupted humours is the task of a drug, which will act differently in relation to its sensitive qualities and intimate structure.

Purgatives, vomitives, diuretics, and sudorifics are among the favourite



solo questo, provocando però, con la sua azione duratura, anche l'evacuazione di altri umori.

Si può affermare che con Ippocrate si passa da un istrionismo ciarlatanesco basato su credenze in divinità e potenze occulte (medicina magico-sacerdotale) all'elaborazione del concetto di malattia: Ippocrate ritiene che i sintomi non sono la malattia, ma i segni esterni di questa, la cui causa risiede all'interno del corpo umano ed è qui che si deve intervenire per aiutare la capacità guaritrice della natura. Il filosofo greco Platone afferma che «per curare una parte del corpo bisogna curare il corpo intero», affermazione valida anche ai nostri giorni.

Al filosofo Teofrasto (371-287 a.C.), considerato il più grande botanico dell'antichità, si deve un importante trattato sulle piante (*Historia Plantarum*); nel IX libro di questa opera è presente un elenco dettagliato di droghe e medicinali e del loro valore terapeutico, elenco che costituisce un'anticipazione della 'materia medica' di età classica.

Anche i medici greci, come quelli egizi e indiani sopra ricordati, impiegano il ferro allo scopo di trasmettere al soggetto anemico e debole la forza di questo metallo. In pratica ai pazienti con evidente pallore viene data da bere dell'acqua nella quale sono state lasciate arrugginire vecchie spade, in quanto questa arma rappresenta la forza e la potenza. Si crede che Marte, il dio della guerra, abbia impregnato il metallo di energia; il ferro entrerà poi a far parte dei formulari medioevali e in onore di Marte il ferro viene dagli alchimisti chiamato *mars*; anche oggi la terapia con il ferro è chiamata 'marziale'.

medications». Hippocrates also believed that each purgative has: «specific humour and activates just this, but provoking also the evacuation of other humours, through its long-lasting action».

It is possible to say that with Hippocrates there is a transition from charlatanic histrionics based on beliefs in divinities and occult powers (magic-sacerdotal medicine) to the elaboration of the illness concept: Hippocrates believed that symptoms are not the disease, but the external signs of it, that the cause resides within the human body, where it is necessary to act to help the healing capacity of nature.

The Greek philosopher Plato said that «to treat a part of the body, the entire body shall be treated», and this statement remains applicable.

The philosopher Theophrastus (371-287 B.C.), considered as the greatest botanist of antiquity, wrote an important treatise on plants (Historia Plantarum); Book 9 contains a detailed list of drugs and medications and their healing value. This list heralds the 'medical matter' of the classical age.

Also the Greek doctors, like the aforementioned Egyptian and Indian doctors, used iron to transmit the strength of this metal to anaemic and weak individuals.

In practice, patients with evident paleness were given water to drink, after old swords had been left inside to rust, as swords represented strength and power. People believed that Mars, the God of war, impregnated the metal with energy. Subsequently, iron was included in medieval formularies and, in honour to Mars, iron was called 'mars' by the alchemists. Iron therapy is still called 'martial' therapy.



Frontespizio della *Historia Plantarum* di Teofrasto
Amsterdam 1644

Title page of *Historia Plantarum*
by Theophrastus
Amsterdam 1644

HERB PILLS FROM THE 2ND CENTURY B.C.

In September 2010, the research findings into the composition of 'pills' found in a container recovered in 1989 from a ship sunk off the coast of Tuscany, Italy, between 140 and 120 B.C. were presented at the Fourth International Symposium on Bio-molecular Archaeology in Copenhagen. The scientists from the Smithsonian Institution's National Museum of Natural History in Washington DC identified more than ten different plants and herbs, through comparisons with the genetic database of plants maintained by the National Institutes of Health (GenBank). In particular, they identified the presence of carrot, radish, celery, wild onion, oak, cabbage, alfalfa, and yarrow in these pills. They also found hibiscus extract, probably imported from east Asia, India, or Ethiopia. «For the first time, we have physical evidence of plants prescribed by ancient Greek physicians Dioscorides and Galen», said Alain Touwaide, Director of the Smithsonian Institution, in an article published in the «New Scientist».

L'ANTICA ROMA

Dall'antica Grecia i farmaci passano a Roma, dove il numero dei prodotti vegetali impiegati in terapia aumenta considerevolmente. Un elenco dei numerosi preparati che gli antichi Romani usavano, traendoli da tutti i tre regni della natura, ci è stata trasmessa da Dioscoride Pedanio di Anazarba, in Cilicia (I secolo d.C.), da ritenersi uno dei più grandi protofarmacologi del tempo. Dioscoride – medico, botanico e farmacista – esercita a Roma ai tempi dell'imperatore Nerone ed è uno dei primi a scrivere norme accurate circa la preparazione dei farmaci dell'epoca.

Infatti, già prima della fine del I secolo d.C., era noto che potevano esistere grandi differenze fra una preparazione estrattiva e un'altra, e che quindi era necessario, per ottenere un effetto terapeutico riproducibile, avere preparazioni medicinali quanto più standardizzate e uniformi. Dioscoride identifica anche un problema

ANCIENT ROME

From ancient Greece, drugs passed to Rome, where the number of products of plant origin used in treatment increased considerably. A list of the many preparations ancient Romans used, obtained from the three kingdoms of nature, has been handed down to us by Pedanius Dioscorides of Anazarbus, in Cilicia (1st century A.D.), who is to be considered as one of the greatest proto-pharmacologists. Dioscorides – medical doctor, botanist, and pharmacist – practised in Rome at the time of Emperor Nero and was one of the first authors of accurate rules about the preparation of drugs.

In fact, before the end of the 1st century A.D., it was known that there could be major differences between one extractive preparation and another. Therefore, to obtain a reproducible therapeutic effect, the medicinal preparations had to be as standardised and as uniform as possible. Dioscorides also identified a problem, which still exists: the adulteration of drugs by 'wheeler-dealers' with no scruples.

In De Materia Medica, a five book treatise in Greek language, he collected all the pharmacological notions and 'medicinal' preparations of plant, animal (including man), and mineral origin of his time. In the first book, aromatic spices, vegetable juices, resins, and balsams are described; in the second book, products of animal origin are listed, such as milk, honey, and fat; the third and fourth book specifically deal with roots and seeds; the fifth book includes mineral remedies and poisons.



La mandragora, miniatura dal De Materia Medica di Dioscoride, X secolo New York, The Pierpont Morgan Library

The mandragora, miniature from De Materia Medica of Dioscorides 10th century New York, The Pierpont Morgan Library

ancora oggi di attualità: l'adulterazione dei farmaci da parte di affaristi privi di scrupoli.

Nel *De Materia Medica*, un trattato in cinque libri, in greco, egli raccoglie tutte le nozioni farmacologiche del tempo e i preparati 'medicinali' di origine vegetale, animale (compreso l'uomo) e minerale.

Nel primo libro sono descritti gli aromi, i succhi vegetali, le resine e i balsami; nel secondo sono enumerati i prodotti di origine animale, quali, il latte, il miele e i grassi; il terzo e il quarto libro trattano specificatamente delle radici e dei semi; il quinto comprende i rimedi e i veleni minerali.

Il *De Materia Medica* è da considerarsi la colonna portante della farmacologia e della farmacognosia ed è stata utilizzata fino al XVI secolo. Questo testo e i testi successivi a esso ispirati sono infatti l'unico punto di riferimento per lo studio e il riconoscimento delle droghe vegetali.

In questa opera viene riportata una gomma balsamica dal nome di 'ammoniacco', descritta come costituita da 'lacrime' di color bruno scuro e dotata di un forte



Anonimo di scuola francese
Claudio Galeno, XVII secolo
Parigi, Bibliothèque de la Faculté de Médecine

Anonymous author from French school
Claudius Galenus, 17th century
Paris, Bibliothèque de la Faculté de Médecine

De Materia Medica is to be considered as the pillar of pharmacology and pharmacognosy and it was used until the 16th century. This book and the following texts inspired by it are, in fact, the only reference for the study and recognition of vegetable drugs. The book mentions a balsamic rubber called 'ammoniac gum', which is described as consisting of dark brown colour 'tears' and having a strong aromatic smell.



Gomma ammoniacco

È una gommoresina che deriva dal succo lattiginoso di piante appartenenti alla famiglia delle Ombrellifere, presenti in diversi Paesi come la Libia, la Persia, il Belucistan.

Dopo una incisione si ha l'emissione di questa gommoresina che viene messa in commercio in grani della grandezza di una piccola nocciola.

Ammoniac gum

This gum resin derives from the lactiferous juice of plants of the Umbelliferae family, which grow in several countries like Libya, Persia, and Baluchistan.

After an incision, the emission of this gum resin starts. It is sold in grains of the size of a small hazelnut.



Claudio Galeno raccoglie erbe medicinali, miniatura da *Les Ditz Moraux de Philosophes* tradotto dal latino al francese da Guillaume de Tignonville, inizio del XV secolo San Pietroburgo, Biblioteca Nazionale

Claudius Galenus while harvesting medicinal herbs, miniature from *Les Ditz Moraux de Philosophes* translated from Latin to French by Guillaume de Tignonville, early 15th century Saint Petersburg, National Library

odore aromatico. Il nome 'ammoniac' deriva dal fatto che questa sostanza viene prodotta presso il tempio di Ammone, situato nei dintorni di Cirene, in Libia.

L'opera di Dioscoride contiene anche un'interessante descrizione di un apparecchio per distillare, per ottenere cioè essenze liquide da droghe vegetali; in un suo scritto si legge che «distillare è imitare il sole, che evapora le acque della terra e le rinvia in pioggia».

Nell'antica Roma, tra i medici illustri che si occupano di farmaci, spicca il nome di Galeno (II secolo d.C.). Galeno s'interessa, per tutta la vita, di problemi farmacologici, viaggia alla scoperta delle droghe d'Oriente e del loro uso. Individua numerosi 'preparazioni per uso terapeutico', precisandone il modo di approntarle. Dal suo nome deriva l'aggettivo 'galeni-

The name 'ammoniac' originates from the fact that this substance was produced near the temple of Amon, located in the surroundings of Cyrene, in Libya.

Dioscorides' work also contains an interesting description of a device for distillation, to obtain liquid essences from vegetable drugs. In one of his books, he wrote that «distilling is like imitating the sun, which evaporates the water from the ground and turns it into rain».

In ancient Rome, among the eminent medical doctors dealing with drugs, the name of Galenus (2nd century AD) stands out. For his entire life, Galenus dealt with pharmacological issues, travelled to discover drugs from the East and their use. He identified numerous 'preparations for therapeutic use', and precisely described the ways to prepare them. The adjective 'galenic' derives from

co': ancora oggi si usa parlare di preparati galenici, di tecnica galenica e di farmacia galenica.

Galeno è ritenuto uno dei più celebri studiosi della medicina del mondo antico; seguace delle teorie ippocratiche, le modifica e le completa. A ciascun 'umore' identificato da Ippocrate, Galeno attribuisce qualità proprie, come 'frigidità', 'calidità', 'umidità' e 'secchezza'. Di conseguenza propone che una malattia derivante da una secchezza degli umori venga trattata con un rimedio umido e analogamente una infermità prodotta da una frigidità degli umori sia trattata da un rimedio caldo.

Le pratiche galeniche sono state diffusamente adottate nel corso dei secoli, tanto da durare fino a tutto il XVII secolo. La loro importanza è stata tale da essere equiparata al successo e al prestigio di cui godettero le teorie di Aristotele in campo filosofico.

È curioso e degno di nota che da Galeno in poi, come suggerito dallo stesso, non c'è composizione medicamentosa che non contenga ceneri o polvere di corna di cervo. Il cervo, infatti, è tenuto in grandissima considerazione dagli antichi perché ritenuto di lunga vita e capace, per doti innate, di riconoscere le piante con attività medicinale, piante che vengono utilizzate dall'animale stesso per curarsi. Di conseguenza le corna di cervo sono ritenute medicamento insostituibile «per una lunga serie di mali: dalla dissenteria agli sputi di sangue, dai flussi di stomaco al trabocco di fiele e ai dolori della vescica».

Sotto l'Impero Romano esiste la figura – oggi la definiremmo 'medico' – di una persona che, spesso priva di particolari studi,

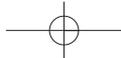
his name: we still speak about galenic preparations, galenic technique, and galenic pharmacy.

Galenus is considered as one of the most famous medicine scientists of the ancient world. He was a follower of Hippocratic theories, and modified and complemented them. To each 'humour' identified by Hippocrates, Galenus assigned its own features, such as 'frigidity', 'calidity', 'humidity', and 'dryness'. Therefore, he proposed that a disease originating from a dryness of humours should be treated with a humid remedy. Similarly, an infirmity produced by a frigidity of humours should be treated through a warm remedy.

The galenic practices have been widely adopted through the centuries, up until the 17th century. Their importance has been so great that it was compared with the success and prestige of Aristotle's theories in philosophy.

It is peculiar and noteworthy that after Galenus – as he suggested – all medicinal compositions contained deer horn ashes or powder. In fact, red deer had a very high consideration for ancient civilisations, as they thought this animal lives long and is able, due to its innate capacities, to recognise the plants with medicinal activities and use them to heal itself. Therefore, deer horns were considered as an irreplaceable medicine «for a long list of illnesses: from dysentery to blood spitting, from stomach flows to bile overflow and bladder pain».

In the Roman Empire, there were individuals – that we would now define as 'medical doctors' – often with no special education who prepared, prescribed, and sold medicinal products. Beside them,



provvede ad approntare le preparazioni medicamentose, a prescriberle e a venderle; accanto a questa figura sanitaria si trovano i così detti 'rizotomi', ovvero i tagliatori di radici, oltre ai raccoglitori di erbe, o 'erbari'. Le professioni di rizotomo o di erbario sono ovviamente collegati al grande impiego delle piante medicinali, che hanno costituito per molti secoli gli unici rimedi a disposizione dell'uomo per combattere le malattie. Questo vasto impiego si deve senz'altro attribuire alle proprietà, oggi individuate con precisione, di vari composti farmacologicamente attivi presenti talora in tutta la pianta, talora localizzati o più abbondanti in determinate parti, come la corteccia, la radice, i semi, i bulbi, le foglie, i fiori e i frutti.

È da notare il fatto che molte piante medicinali, chiamate nel Medioevo e nel Rinascimento col nome di 'semplici' e nei secoli successivi di 'officinali' (da *officina*, 'farmacia'), sono ancora oggi impiegate a scopo terapeutico.

Molti preparati medicamentosi ottenuti con l'impiego di piante medicinali sono disgustosi; si tenta quindi di migliorarne il sapore e l'aspetto al fine di garantirne l'uso da parte dei pazienti (oggi si parlerebbe di *compliance*). Con questi tentativi si dà inizio alla realizzazione di discipline di competenza della chimica farmaceutica e della farmacognosia (identificazione e preparazione di farmaci ricavati da prodotti vegetali).

Nell'antica Roma esistono pure i ciarlatani che affollano le strade e con la loro capacità di impressionare e ammaliare le persone vendono, in concorrenza con i 'medici', droghe vegetali, medicinali e veleni.

Per concludere, è importante tenere presente che per migliaia e migliaia di anni

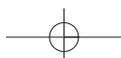
there were the so-called 'rhizotoms', i.e. root cutters, as well as herb collectors, or 'herbarius'. Rhizotom or herbarius professions were certainly connected with the massive use of medicinal plants, which have been the only remedies available to man to fight diseases for many centuries. This widespread use should certainly be related to the properties, which have been precisely identified, of various pharmacologically active compounds sometimes present in the entire plant, sometimes located or more abundant in specific parts, such as the bark, root, seeds, bulbs, leaves, flowers, and fruits.

It is to be noticed that many medicinal plants, called 'simples' during the Middle Ages and Renaissance periods and 'officinal' (from officina, 'pharmacy') during the following centuries, are still used nowadays for treatment purposes. Many medicinal products obtained through the use of medicinal plant taste revolting.

Therefore, producers tried to improve their taste and aspect to ensure their use by patients (this would now be referred to as compliance). These attempts started the development of disciplines related to pharmaceutical chemistry and pharmacognosy (identification and preparation of drugs obtained from vegetable products).

In ancient Rome, there were also crowds of charlatans on the streets. Due to their ability to impress and enchant people, they sold vegetable drugs, medications, and poisons in competition with 'medical doctors'.

In conclusion, it is important to know that for many thousand years,





Galeno con un gruppo di allievi
 miniatura di un manoscritto
 con testi medici di Ippocrate
 commentati da Galeno,
 nella versione di Costantino
 l'Africano, 1306 ca.
 Vienna, Österreichische
 Nationalbibliothek

Galenus with a group of pupils
 miniature of a manuscript
 with medical texts of Hippocrates
 commented by Galenus, in the
 version of Constantine the African,
 around 1306.
 Vienna, Österreichische
 Nationalbibliothek

è stato l'empirismo, con l'intermediazione di stregoni, a indirizzare l'uomo nella ricerca di principi attivi capaci di curare o di attenuare il decorso e la gravità delle malattie. L'osservazione fortuita degli effetti positivi di sostanze presenti in natura, in particolare nei vegetali, sulle malattie ha costituito la principale, se non l'unica sorgente, di prodotti utilizzabili a scopo terapeutico. Molti farmaci – o meglio l'attività di molte sostanze, individuate attraverso osservazioni casuali ed empiriche – sono stati spesso dimenticate e poi successivamente riscoperti.

empiricism has guided man in the search for active ingredients able to treat or alleviate the course and seriousness of diseases, through the intermediation of wizards. The fortuitous observation of positive effects of natural substances – in plants, in particular – on diseases has been the main or even the only source of products to be used for treatment. Many drugs – or the activity of many substances identified through accidental and empiric observations – have often been forgotten and then rediscovered. It is also important to consider that not



IL FARMACO, 7000 ANNI DI STORIA / DRUGS, 7000 YEARS OF HISTORY



È altresì importante considerare che non tutto quello che hanno detto e pensato Greci o Romani, in particolare in campo farmacologico, è da considerarsi obsoleto. Alcuni principi enunciati da Ippocrate («primum non nocere», «vis medicatrix naturae») sono tuttora validi, così come le affermazioni del romano Celso («[...] ci sono malattie che guariscono da sole, altre che richiedono medicine, altre ancora, la mano del chirurgo [...]»).

Nel 1938 Aiazzi-Mancini e Donatelli, autorevoli farmacologi italiani, scrivono: «Nei periodi più fulgidi della civiltà greca (500-200 a.C.) e di quella romana (100 a.C.-200 d.C.) inizia la prima rudimentale sperimentazione scientifica dei medicinali (inizio della farmacodinamica) e dei tossici, con l'intento di precisarne le azioni e di aumentarne le possibilità di impiego (inizio della farmacoterapia e della tossicologia), come pure si creano i primi rudimenti di tecnica farmaceutica e di botanica farmaceutica, e vengono fatti i primi tentativi per un ordinamento sistematico dei tossici e dei medicinali».

all the Greeks or Romans have said and thought, with particular reference to pharmacology, is to be considered as obsolete. Some principles formulated by Hippocrates («primum non nocere», «vis medicatrix naturae») are still valid, as well as the indication of Roman Celsus («[...] some diseases recover with no remedy, other illnesses require medicines, others surgeon's hands [...]»).

In 1938, Aiazzi-Mancini and Donatelli, authoritative Italian pharmacologists, wrote: «During the most splendid periods of the Greek (500-200 B.C.) and Roman (100 B.C.-200 AD) civilisations, the first rudimental scientific tests on medications (beginning of pharmacodynamics) and toxic products started, with the intention of describing their actions and increasing use possibilities (beginning of pharmacotherapy and toxicology); the first rudiments of pharmaceutical technique and pharmaceutical botany were created; and the first attempts for a systematic arrangement of toxic and medicinal products were made».

Una farmacia, bassorilievo su pietra, II secolo d.C. Roma, Museo della Civiltà Romana

A pharmacy, bas-relief on stone, 2nd century AD Rome, Museo della Civiltà Romana



IL MEDIOEVO

THE MIDDLE AGES

Con la caduta dell'Impero romano (476 d.C.) e l'affermazione del cristianesimo, anche la medicina greco-romana subisce un processo di decadenza.

Nel Medioevo si diffonde la concezione (in termini diversi già presente nella medicina magico-sacerdotale delle più antiche civiltà) della malattia come castigo o prova imposti da Dio e della cura del malato come atto di *charitas*. L'assistenza all'infermo consiste quasi esclusivamente nell'accudirlo amorevolmente e nell'invo-care per lui l'aiuto di Dio e dei Santi.

Nel Medioevo la cura delle malattie, oltre che sull'impiego di minerali e sul riposo a letto, si basa principalmente sull'utilizzo di vegetali: vengono largamente usati la menta, il papavero, l'aloè, il finocchio, l'olio, il giusquiamo, la canfora, l'arsenico, lo zolfo e tanti altri ancora.

Le proprietà curative delle piante ven-gono loro attribuite su basi irrazionali; s'impone, ad esempio, la cosiddetta dottrina della 'signatura', secondo la quale segni esteriori delle piante – forma, colore, struttura – che richiama-no parti del corpo umano sono il miglior medicamento possibile in caso di un loro stato morboso. In base a questa tesi, ad esempio, la polmonaria (*Pulmo-naria officinalis*), le cui foglie rassomi-gliano al polmone, sarebbe utile nella cura delle patologie polmonari, mentre

*With the collapse of the Roman Empire (476 AD) and the development of Christianity, Greek-Roman medicine also underwent a process of corruption. During the Middle Ages, the idea of disease as a punishment or test imposed by God and patient care as an act of charity started to spread. The idea already existed in similar terms in magic-sacerdotal medicine of the oldest civilisations. Care of the infirm almost exclusively consisted of nursing and invoking the help of God and Saints. During the Middle Ages, treatment of diseases, in addition to the use of minerals and bed rest, was mainly based on the use of plants: mint, papaver, aloè, fennel, oil, hyoscymus, camphor, arsenic, and sulphur. Many other substances were widely used for this purpose. The healing properties of plants were designated to them on irrational bases. For example, the so-called 'plant signature' doctrine prevailed and established that the exterior features of plants – shape, colour, structure – that recall parts of the human body, were considered the best possible medication in the case of a disease. Based on this assumption, for example, pulmonaria (*Pulmonaria officinalis*), whose leaves look like lungs, would be helpful in the treatment of pulmonary pathologies, while orchis*

A FRONTE

Un farmacista e il suo assistente raccolgono erbe e radici in un orto, miniatura dal Tacuinum Sanitatis codice di medicina con miniature a tutta pagina, fine XIV secolo Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

OPPOSITE

A pharmacist and his assistant harvesting herbs and roots in an orchard, miniature from the Tacuinum Sanitatis, code of medicine with full page miniatures, end of the 14th century Vienna, Österreichische Nationalbibliothek



*Interno di ospedale, miniatura
Firenze, Biblioteca Laurenziana*

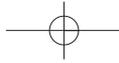
*Interior of a hospital, miniature
Florence, Biblioteca Laurenziana*

la radice dell'orchidea, che ricorda la forma del testicolo, potenzierebbe la sessualità. Numerosi sono altresì gli unguenti, gli intrugli da prendere per bocca o da applicare sul corpo: per curare i polmoni si consiglia di nutrirsi con ceci cotti nel latte di capra, per curare i tumori delle ghiandole si propongono impacchi di fichi.

In questo periodo nascono e si sviluppano la medicina monastica o conventuale e la medicina e l'alchimia araba, da cui derivano nozioni che, nel corso del tempo, si integrano e si fondono tra di loro.

roots – which recall the shape of testicles – would be used to strengthen sexuality. Many other unguents and concoctions had to be taken orally or applied on the body: for the treatment of lungs, it was recommended to eat chickpeas cooked in goat's milk; to treat gland tumours, fig fomentations were proposed.

During the period, monastic or convent medicine and Arab medicine and alchemy start to develop; they established notions that integrated and merged through time.



LA MEDICINA MONASTICA O CONVENTUALE

È in Italia che nasce la medicina monastica o conventuale, il cui primo centro è il Monastero di Montecassino, fondato nel 529 da san Benedetto di Norcia, studioso di 'cose mediche' e ritenuto un grande guaritore. Vicino a vari monasteri benedettini sorgono ospedali e si forma una cultura medica conventuale che si estende, grazie ai contatti fra monasteri dello stesso ordine o di ordini diversi, in tutta l'Europa.

I testi più noti della medicina monastica sono i cosiddetti *Hortuli*, che contengono le descrizioni dei 'semplici' (quasi esclusivamente piante medicinali), con i quali vengono allestite le preparazioni a base vegetale come gli unguenti, i decotti e gli impiastri; le piante necessarie vengono di solito coltivate negli orti dei conventi e sono utilizzate in base alle indicazioni fornite dai testi di Galeno e di Dioscoride.

Le ricette vengono trascritte in libri segreti e tramandate dal monaco erborista (*infirmarius*) a un allievo di sua fiducia. Il *monachus infirmarius* ha anche il compito di preparare i medicinali e di custodire l'*armarium pigmentariorum*, dove vengono riposte le erbe medicinali. I monasteri, attraverso la trascrizione, l'eventuale traduzione e la conservazione dei testi svolta dai monaci amanuensi, costituiscono in epoca medievale gli unici centri di conservazione e diffusione del patrimonio medico-farmacologico.

Questi testi vengono consultati per stabilire se sia necessario un salasso, se il paziente debba riposare o fare attività

MONASTIC OR CONVENT MEDICINE

Monastic or convent medicine started in Italy. Its first centre was the Monastery of Montecassino, established in 529 by Saint Benedict of Norcia, a scholar of 'medical things' and considered as a great healer. Hospitals were established near the various Benedictine monasteries and convent medical culture began and was developed, through contacts between monasteries of the same order and other orders, throughout Europe.

The most famous texts of monastic medicine are the so-called Hortuli, which contain the descriptions of 'simples' (almost exclusively medicinal plants) used for vegetable base preparations, such as unguents, decoctions, and poultices.

The plants required are usually grown in convent gardens and orchards and are used in accordance with the suggestions provided by books written by Galen and Dioscorides.

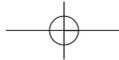
The recipes were copied in secret books and handed over by herborist monks (infirmarius) to their trustworthy disciples.

The monachus infirmarius was also in charge of preparing medications and keeping the armarium pigmentariorum, where medicinal herbs were stored.

During the Middle Ages, monasteries were the only centres where the medical-pharmacological knowledge was preserved and disseminated through the transcription, translation, and preservation of books by amanuensis monks.

Books were taken as references to decide whether a bleeding was necessary, whether a patient had to rest or do physical





A FRONTE

Una farmacia italiana, miniatura dal Tacuinum Sanitatis, codice di medicina scritto e miniato per la famiglia Cerruti di Verona, fine XIV secolo
Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

OPPOSITE

An Italian pharmacy, miniature from Tacuinum Sanitatis, a code of medicine written and illuminated for the Cerruti family from Verona, end of the 14th century
Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

fisica, se sia opportuno un cambiamento della sua dieta, o quale medicamento o erba debba essergli somministrata. Nell'812 Carlo Magno dispone che venga avviata, al di là delle Alpi, la coltivazione di piante medicamentose come l'altea, la sabina, la salvia, il rosmarino, la menta, l'iris, l'anice, il coriandro (o coriandolo), il finocchio e altre, favorendo così la ripresa degli studi e la diffusione delle droghe medicamentose vegetali.

exercise, whether a dietary change was necessary, or which medication or herb should be administered. In 812, Charlemagne decided that medicinal plants like althaea, savin, sage, rosemary, mint, iris, anise, coriander, fennel, and others, had to be cultivated beyond the Alps, thus facilitating the restart of studies and the dissemination of medicinal drugs of plant origin.

**Sabina**

Alberetto molto ramificato della famiglia delle Pinacee-Cupressacee, vive nell'Europa Centrale e Meridionale, nell'Asia Settentrionale e Centrale e nell'America Settentrionale. In Italia si trova nelle Alpi e negli Appennini fra 1300 e 1700 metri. A scopo medicinale se ne usano i rami, che contengono un olio essenziale (*olium sabinæ*), con odore lieve di trementina e sapore acre e amaro. La sabina ha, se ingerita, proprietà emmenagoghe (promuove le mestruazioni), se applicata su superfici corporee esterne è irritante. Ha effetti tossici e un tempo l'avvelenamento da sabina era molto frequente in quanto essa era impiegata a scopo abortivo, per le sue capacità di indurre nella donna gravida violente contrazioni uterine.

Savin

This very ramose shrub of the Pinaceae-Cupressaceae family lives in Central and Southern Europe, Northern and Central Asia, and North America. In Italy, it is found on the Alps and Apennines between 1300 and 1700 metre altitude. Branches are used for medicinal purposes, as they contain an essential oil (olium sabinæ) with a light turpentine smell and sour and bitter taste. When ingested, savin has emmenagogic properties (promotes menstruations). It is irritating if applied on external body surfaces. It has toxic effects. Savin was quite frequent in the past, as it was used for abortive purposes, due to its capacity to induce violent uterine contractions in pregnant women.

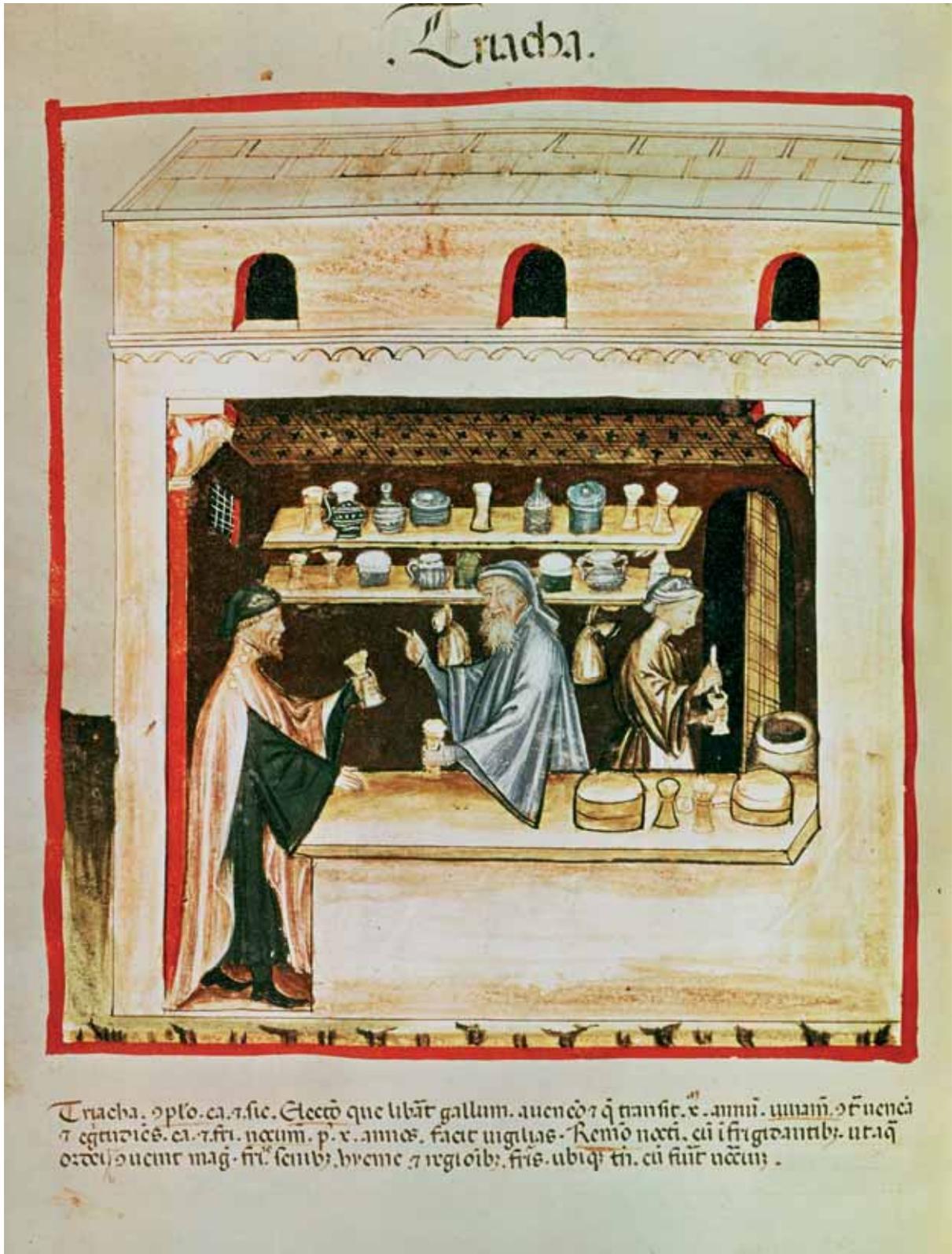
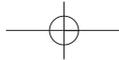
**Coriandolo**

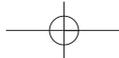
È un'erba annuale di piccola taglia appartenente alla famiglia delle Umbrellifere, che stropicciata emana odore sgradevole. I frutti, detti impropriamente semi e chiamati 'coriandoli', sono di colore bruno chiaro e hanno, quando secchi, odore gradevole. Contengono circa l'1% di olio essenziale, spesso impiegato in pasticceria, in liquoreria e in profumeria. La pianta, originaria dell'Oriente, è largamente coltivata in Inghilterra, Francia, Olanda, scarsamente in Italia, dove è però conosciuta fin dal Medioevo. Ai frutti e all'olio in essi contenuto sono attribuite proprietà stimolanti verso lo stomaco e proprietà carminative (riduzione dei gas intestinali).

Coriander

It is a small size annual herb belonging to the Umbelliferae family. When rubbed, it releases an unpleasant odour. Its fruits, improperly thought to be seeds and called 'corianders', are light brown and have a pleasant smell, when dry. They contain approximately 1% essential oil, which is often used to make pastry, liqueurs, and perfumes. This plant is native to Asia and is widely cultivated in England, France, The Netherlands, and sparsely in Italy, where it has been known since the Middle Ages. Stimulating properties for the stomach and carminative properties (intestinal gas reduction) are referred to the fruits and oil they contain.







LA MEDICINA ARABA E L'ALCHIMIA

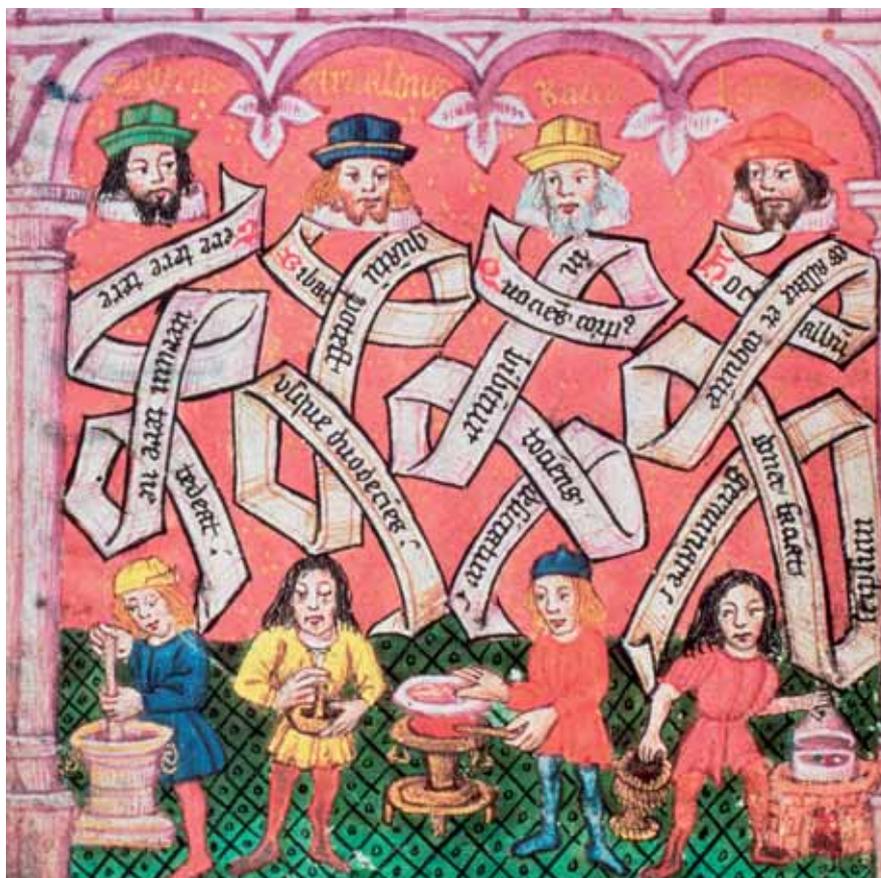
L'influsso della civiltà islamica sulla medicina occidentale si sviluppa e si manifesta nell'Alto Medioevo, tra il VII e l'VIII secolo. Proprio all'inizio di questo periodo gli arabi, estendendosi oltre i propri confini e conquistando la Siria e la Persia, vengono a contatto con diverse scuole mediche di origine greca e ne assimilano i principi e gli insegnamenti; di conseguenza la medicina araba è, in questo primo periodo, quasi esclusivamente di derivazione greca. Agli arabi va il merito di aver avviato l'estrazione dalle erbe e dalle piante medicinali dei principi attivi aventi azione farmacologica, attraverso l'alchimia, vale a

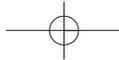
ARAB MEDICINE AND ALCHEMY

The influence of the Islamic civilisation on western medicine developed and appeared during the early Middle Ages, between the 7th and 8th century. At the beginning of that period, the Arabs extended their borders, conquered Syria and Persia, came in contact with various medical schools of Greek origin. They assimilated their principles and lessons, which resulted in Arab medicine being exclusively of Greek origin in the early period. The Arabs started the extraction of active ingredients with pharmacological properties from herbs and medicinal

L'alchimista Geber insieme ad Arnoldo di Villanova, Rhasis ed Ermete Trismegisto, miniatura dal Manuale di alchimia di Thomas Norton, 1477 ca. Londra, British Library

The alchemist Geber with Arnold of Villanova, Rhasis and Hermes Trismegistus, miniature from the Ordinal of Alchemy by Thomas Norton, around 1477 London, British Library





dire attraverso processi 'chimici' esistenti all'epoca.

L'alchimia (*al-kimiya*), nata nell'ambiente ellenistico dell'Egitto nel I secolo d.C., può essere considerata come progenitrice della chimica moderna; da essa si svilupperanno infatti la chimica e la chimica farmaceutica.

Nelle operazioni di alchimia la componente scientifica è fortemente mescolata a quella 'magica'. L'alchimia si propone all'inizio di tramutare in oro semplici metalli, attraverso un reagente universale (mondo arabo) o attraverso la 'pietra filosofale' (mondo occidentale). Successivamente gli alchimisti mirano a ottenere dall'alchimia composti quali l'elisir di lunga vita, il rimedio a tutti i mali (panacea), il farmaco capace di dare all'uomo la giovinezza eterna.

Il fondatore dell'alchimia araba è probabilmente, secondo alcuni studiosi, Giabir ibn Hayyan, il Geber della tradizione medievale europea. A questo autore vengono attribuiti diversi libri, da alcuni ritenuti falsi ovvero scritti in epoche successive, nei quali sono descritti apparecchi capaci di ottenere – per ebollizione, evaporazione, filtrazione e distillazione – diversi composti chimici.

Tra il IX e l'XI secolo la medicina araba, dopo la conquista di vaste aree del bacino del Mediterraneo, Sicilia compresa, conosce il periodo del massimo sviluppo culturale.

Entrano a fare parte delle preparazioni medicamentose prodotti vegetali come la noce moscata, i chiodi di garofano, la galanga, il benzoïno, la canfora, il sangue di drago, il sandalo e il bergamotto e cominciano a comparire, grazie al sistema di distillazione, preziosi olii essenziali; si comincia a estrarre dalle piante medicinali

plants through alchemy, i.e. through 'chemical' processes that existed at that time.

Alchemy (al-kimiya) originates from the Hellenistic environment of Egypt in the 1st century AD and can be considered as the ancestor of modern chemistry. In fact, chemistry and pharmaceutical chemistry developed from it.

In alchemy, the scientific component is strongly mixed with the 'magic' component. Initially, alchemy aimed at transforming simple metals into gold, through a universal reagent (Arab world) or through the 'philosopher's stone' (western world). Subsequently, alchemists aimed at obtaining compounds, such as the elixir of life, the remedy for all illnesses (panacea) and a drug able to give man eternal youth.

According to some researchers, the founder of Arab alchemy is probably Giabir ibn Hayyan, Geber in the European medieval tradition. Several books were written by this author, though these are considered by some experts as either false or written in later periods.

The books describe devices to produce several chemical compounds by boiling, evaporation, filtration, and distillation. Arab medicine had its highest cultural development during the period between the 9th and 11th century, after the conquest of vast Mediterranean areas. Plant products like nutmeg, cloves, galangal, benzoin, camphor, dragon's blood, sandalwood, and bergamot are included in medicinal preparations and precious essential oils appeared, thanks to the distillation system. The essential part is extracted from medicinal plants,



A FRONTE

Insegnamento sugli antidoti, miniatura dal *Canone di medicina* di Avicenna (980-1037), tradotto da Gerardo di Cremona (1114-1187), pergamena di scuola francese, 1320 ca. Parigi, Bibliothèque Nationale

OPPOSITE

Teaching about antidotes, miniature from Avicenna's *Canon of Medicine* (980-1037), translated into Italian by Gerardo di Cremona (1114-1187), French school parchment, around 1320 Paris, Bibliothèque Nationale

la parte essenziale, la cosiddetta 'quintessenza', secondo la terminologia in seguito introdotta da Paracelso.

In Occidente e in particolare in Italia l'arte farmaceutica dei monaci progredisce notevolmente, arricchendosi della tecnica della distillazione proveniente – come si è detto – dal mondo arabo. In Italia nell'XI secolo l'alchimia è largamente utilizzata; l'uso di distillati e di olii essenziali entra nella preparazione dei medicamenti realizzati nei monasteri; muovono i primi passi anche le tecniche comportanti la frantumazione, la triturazione, la macerazione, l'infusione e il decotto. Anche in Italia gli alchimisti cercano di preparare la quintessenza dei medicamenti, la panacea universale, l'elisir di lunga vita. Con il termine di quintessenza si intende qualcosa di estremamente puro ottenuto sottoponendo una sostanza ad almeno cinque distillazioni. Nel mondo occidentale, d'altra parte, si fa largo uso anche di numerosi prodotti erboristici, tra i quali il rabarbaro, la senna, la cassia, il colchico, il tamarindo, la valeriana.

the so-called 'quintessence', according to the terminology later introduced by Paracelsus.

In the Western world, and Italy in particular, the pharmaceutical art of monks considerably progressed, with the addition of the distillation technique brought from the Arab world. In Italy, in the 11th century, alchemy was widely used. The use of distillates and essential oils was included in the preparation of medications made in monasteries. Techniques involving grinding, trituration, maceration, infusion, and decoction also began. In Italy, alchemists also tried to prepare the quintessence of medications, the universal panacea, and the elixir of life. The word 'quintessence' refers to something extremely pure obtained through at least five distillations of a substance. In the western world, numerous herbal products were also widely used, such as rhubarb, senna, cassia, colchique, tamarind, and valerian.

La preparazione del piombo, pagina di un'edizione araba del *De Materia Medica* di Dioscoride, 1222 Parigi, Musée du Louvre

Lead preparation, page of an Arab edition of *De Materia Medica* by Dioscorides, 1222 Paris, Musée du Louvre





	<p>Galanga Pianta erbacea perenne di origine cinese, ora coltivata in India. Ne esistono diversi tipi, tra i quali la galanga minore e la maggiore. La parte d'interesse è il rizoma (fusto sotterraneo simile a una radice di decorso strisciante-orizzontale), da cui si estrae per distillazione l'olio essenziale verde-giallo aromatico, impiegato come stomachico (o stomacico) per la sua azione stimolante sulla mucosa dello stomaco, per contrastare le dispesie e l'inappetenza. Alla galanga è attribuita anche attività antidiabetica.</p> <p>Galangal <i>Perennial herbaceous plant of Chinese origin, now grown in India. Various types exist, such as lesser and greater galangal. The part of interest is the rhizome, from which the aromatic green-yellow essential oil is extracted by distillation. The oil is used as stomachic (or stomachal) for its stimulating action on the stomach mucosa, against dyspepsia and inappetence. Antidiabetic properties are also referred to galangal.</i></p>
	<p>Benzoino È una resina balsamica che si estrae dalla corteccia di un albero tropicale (Indie Orientali e Arcipelago indiano) della famiglia delle Styracee. Sono conosciute diverse varietà di benzoino, quali il benzoino del Siam, ritenuto il più pregiato, e il benzoino di Sumatra. In commercio il benzoino è disponibile in 'lagrime', pezzetti globulari-angolosi di 10-15 mm, giallo-bruni splendenti, liberi o agglutinati. Sembra che questa resina fosse conosciuta dagli Egizi e ignota ai Greci e ai Romani. In Europa il benzoino è stato introdotto nel XV secolo; nel XVI secolo era presente nelle farmacie come <i>Asa dulcis</i>. Al benzoino – che può considerarsi un balsamo contenente per circa il 75% resine – sono state attribuite diverse attività terapeutiche: per uso interno come espettorante, per uso esterno come antisettico e disinfettante, per il trattamento della scabbia, delle efelidi, dei geloni, delle screpolature delle mani.</p> <p>Benzoin <i>This balsamic resin is extracted from the bark of a tropical tree (East India and Indian Archipelago). The plant belongs to the Styraceae family. Several benzoin varieties are known, such as benzoin of Siam – considered as the best quality – and benzoin of Sumatra. On the market, benzoin is available in 'tear-drops': shining yellow-brown, loose or agglutinated 10-15 mm globular-angular pieces. This resin was probably known by the Egyptians and unknown to the Greeks and Romans. In Europe, benzoin was introduced in the 15th century; in the 16th century, it was on sale in pharmacies as Asa dulcis. Several therapeutic properties have been referred to benzoin – which can be considered as a balsam containing resins by approximately 75%: for internal use as an expectorant; for external use, as antiseptic and disinfectant, for treatment of scabies, ephelis, chilblains, and chapped hands.</i></p>
	<p>Sandalo È un piccolo albero sempreverde appartenente alla famiglia delle Santalacee; proviene da India, Indocina, Cina, Giappone ed Egitto. Se ne utilizzano le radici e il legno, da cui si estrae un olio essenziale, di colore giallo pallido, volatile e con odore gradevole, che viene usato principalmente in profumeria. L'essenza di sandalo è stata impiegata nel passato per la cura delle cistiti e dell'uretrite gonococcica. Sono stati descritti effetti avversi sulle vie digerenti (vomito e diarrea) e sulle vie renali (albuminuria ed ematuria).</p> <p>Sandalwood <i>It is a small evergreen tree belonging to the Santalaceae family; it is native to India, Indochina, China, Japan, and Egypt. Its roots and branches are used to extract a pale yellow and volatile essential oil with a pleasant smell, which is now used mainly for perfume making. Sandalwood essence was used in the past for treatment of cystitis and gonococcal urethritis. Adverse effects on the digestive tracts (vomiting and diarrhoea) and kidney tracts (albuminuria and haematuria) have been described.</i></p>
	<p>Sangue di Drago È un prodotto di colore rosso, derivante, nella forma più comune, dalla essudazione resinosa che ricopre i frutti maturi di alcune palme presenti in Sumatra, Borneo, Malesia. Non è più usato; nel passato era impiegato come emostatico e astringente per la blenorragia, la leucorrea e le infiammazioni ipersecretive delle mucose.</p> <p>Dragon's Blood <i>It is a red product obtained – in its most common form – from the resinous exudation covering the ripe fruits of some palms growing in Sumatra, Borneo, and Malaysia. It is no longer used. In the past, it was used as a haemostatic and astringent for blennorrhagia, leucorrhoea, and hyper-secretional inflammations of mucosa.</i></p>



	<p>Rabarbaro</p> <p>Pianta erbacea perenne spontanea, coltivata nelle province occidentali della Cina e nelle regioni limitrofe. La parte importante è il rizoma (fusto sotterraneo a decorso orizzontale). Si distinguono il rabarbaro cinese e quello europeo (molto meno attivo). A piccole dosi (0,05-0,30 g) il rabarbaro eccita l'appetito, le secrezioni e la motilità gastrica e intestinale, svolgendo attività lassativa; a dosi elevate (0,50-4,0 g) ha una decisa azione purgativa che si manifesta dopo circa 10 ore dall'ingestione. Al rabarbaro è attribuita anche un'attività colagoga (aumento dell'efflusso di bile) diretta.</p> <p>Rhubarb</p> <p><i>This spontaneous perennial herbaceous plant is cultivated in the western provinces of China and surrounding regions. The important part of this plant is its rhizome. There are the Chinese rhubarb and European rhubarb (which is much less active). In small doses (0.05-0.30 g), the rhubarb stimulates appetite, secretions, and gastric and intestinal motility, playing a laxative role. In large doses (0.50-4.0 g), it has a significant purgative action occurring approximately 10 hours after ingestion. A direct cholagogue activity (bile flow increase) is also referred to rhubarb.</i></p>
	<p>Valeriana</p> <p>Pianta della famiglia Valerianaceae, con fiori bianchi o rosei e con frutto ovale, oblungo e glabro. Vive nei boschi umidi, nei luoghi palustri, in quasi tutta l'Europa e in Asia. La parte contenente i principi attivi è costituita dalla base del fusto, dal rizoma (fusto sotterraneo a decorso orizzontale) e dalle radici. Il principio attivo è un miscuglio di levoborneolo e dei suoi eteri, con canfene, limonene e tracce di azulene. La valeriana, a piccole dosi, rallenta i battiti cardiaci, a dosi elevate abbassa moderatamente la pressione arteriosa. Ha azione calmante sul sistema nervoso centrale. È innocua anche a dosi elevate.</p> <p>Valerian</p> <p><i>It is a plant of the Valerianaceae family, with white or pinkish flowers and oval, oblong, and glabrous fruits. It lives in wet forests and marshland almost everywhere in Europe and Asia. The part containing the active ingredients is the base of stem, from rhizome to roots. The active ingredient is a mix of levoborneol and its ethers, with camphene, limonene, and azulene traces. In small doses, valerian slows down heartbeat; in large doses, it slightly decreases the blood pressure. It has a calming action on the central nervous system. In large doses it remains innocuous.</i></p>
	<p>Colchico</p> <p>Appartiene alla famiglia delle Gigliacee; è presente in molte regioni dell'Europa, Italia compresa, nell'Africa settentrionale e nell'Asia occidentale. Comunemente è chiamato con il nome di 'zafferano matto' o 'zafferano bastardo' per la sua somiglianza allo zafferano vero, suo parente stretto, il <i>Crocus sativus</i>. Il nome 'colchico' deriva dal fatto che è originario della Colchide, situata a oriente del Ponto. Il principio attivo, costituito dalla colchicina, è velenosissimo ed è in maggior misura presente nei semi rispetto ai bulbi. Il colchico o la colchicina possono determinare la morte per paralisi del centro del respiro, dopo comparsa di una sintomatologia caratterizzata da dolori gastrici, vomito, scariche diarroiche (descritte simili a quelle di un attacco di colera) che progressivamente assumono l'aspetto dell'acqua di riso. Gli animali erbivori sono meno sensibili dei carnivori a questo veleno. Come pianta velenosa era forse conosciuta già da Dioscoride. Nel 1788 viene inserita, sotto forma di sciroppo di miele e aceto di vino, nella <i>Farmacopoea Londinensis</i> quale medicamento contro gli attacchi di gotta. Nel 1820 si scopre il suo principale alcaloide, la colchicina, che risulta capace di esplicare una azione antalgica e un rallentamento nella formazione dell'acido urico.</p> <p>Colchique or Colchicum</p> <p><i>It belongs to the Liliaceae family and grows in many regions of Europe, Northern Africa, and West Asia. It is commonly called 'colchique', 'safflower', 'saffron', or 'bastard saffron', as it looks like the real saffron, its immediate relative, <i>Crocus sativus</i>. The name 'colchicum' comes from the fact that it is native to Colchide, located east of Pontus. Its active ingredient – the colchicines – is very poisonous and mostly concentrated in its seeds, more than in bulbs. The meadow saffron or colchicum can cause death through paralysis of the respiratory system. Symptoms are characterized by gastric pain, vomiting, and diarrhoea, the latter progressively having an appearance of rice water. It has symptoms akin a cholera attack. Herbivorous animals are less sensitive than carnivores to this poison. As a poisonous plant, meadow saffron was probably known already by Dioscorides. In 1788, it was included, as honey syrup and wine vinegar, in the <i>Farmacopoea Londinensis</i>, as a medication against gout attacks. In 1820, its main alkaloid, colchicine, was discovered. Colchicine has an analgesic action and slows down the formation of uric acid.</i></p>



LA SCUOLA SALERNITANA

Una leggenda (riferita in Riva 1998) narra che nel IX secolo quattro personaggi – un Cristiano, un Greco, un Ebreo e un Arabo – incontrandosi a Salerno, mettono in comune le loro conoscenze e fondano una scuola di medicina. La medicina araba, già presente in Italia, entra a far parte della Scuola Salernitana. La data di nascita della Scuola Medica Salernitana è incerta, ma è sicuro che nel X secolo i medici salernitani sono molto ricercati e tutti coloro che vogliono effettuare studi di medicina affluiscono a Salerno.

Con la Scuola Salernitana – anche se probabilmente essa si inserisce nella tradi-

THE SCHOOL OF SALERNO

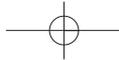
According to legend (referred to in Riva 1998), during the 9th century four characters – a Christian, a Greek, a Jew, and an Arab – met in Salerno, combined their knowledge, and founded a school of medicine. The Arab medicine, already practised in Italy, became part of the School of Salerno. The date of birth of the Medical School of Salerno is uncertain, but it is evident that the medical doctors of Salerno were very popular during the 10th century and all those who wanted to study medicine went to Salerno.

The School of Salerno – although it was probably part of the tradition of monastic

Un farmacista e il suo assistente raccolgono erbe e radici in un orto, miniatura dal Tacuinum Sanitatis, codice di medicina con miniature a tutta pagina, fine XIV secolo Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

A pharmacist and his assistant harvesting herbs and roots in an orchard, miniature from the Tacuinum Sanitatis, code of medicine with full page miniatures, end of the 14th century Vienna, Österreichische Nationalbibliothek





zione della medicina monastica – nasce la prima grande scuola di medicina laica dell'Occidente cristiano e Salerno diviene la città in Italia capace di tener viva la cultura medica greco-latina, integrata dalle cognizioni apportate dalle civiltà arabe. La Scuola possiede un magnifico giardino di piante officinali (descritte cioè nei formulari ufficiali), di cui ancora oggi esistono tracce e che può essere considerato il precursore dei successivi giardini officinali universitari.

Il primo periodo della Scuola Salernitana va dalla sua fondazione sino alla fine dell'XI secolo. La seconda fase, caratterizzata da un grande sviluppo, si colloca verso la fine del XII secolo, quando la fama della Scuola si diffonde ancor più intensamente, la letteratura medica diventa sempre più ampia, e le Repubbliche marinare di Venezia, Genova, Pisa, per i rapporti commerciali esistenti con l'Oriente, arricchiscono, attraverso l'approvvigionamento delle più svariate droghe reperibili nei più lontani porti, il patrimonio erboristico-farmacologico.

In questo periodo di grande splendore della Scuola Salernitana si forma un *corpus* di testi da utilizzare per l'insegnamento, costituito essenzialmente da letture e commenti dei più celebri scritti medici antichi. Il *corpus Salernitanum* comprende, oltre a nozioni di pratica medico-terapeutica 'generale', anche nozioni 'specialistiche' di anatomia, di chirurgia, di urologia, di oculistica.

Il periodo aureo della Scuola Salernitana è caratterizzato in particolare dall'opera di Costantino l'Africano (1020 ca.-1087), originario di Cartagine, monaco della vicina Abbazia di Montecassino e buon conoscitore della lingua araba, il quale,

medicine – is the first great secular school of medicine in the Christian western world. Salerno was able to keep the Greek-Latin medical culture alive in Italy, by integrating with the knowledge brought by the Arab civilisations.

The School had a marvellous medicinal plant garden (with plants described in the official formularies), of which a few traces still exist, and can be considered as the precursor of the future university officinal gardens.

The first period of the School of Salerno goes from its foundation to the end of the 11th century. The second period witnessed a great development around the end of the 12th century, when the fame of the School spread even more intensely, the medical literature was extended, and the Maritime Republics of Venice, Genoa, and Pisa, with their trade relations with the East, enriched the herbal-pharmacological heritage, through the procurement of any kind of drugs available in the furthest seaports. During this period of great splendour of the School of Salerno, a corpus of books was formed, to be used for teaching, essentially consisting of extracts and comments from the most famous ancient medical books. The corpus Salernitanum included, in addition to notions of 'general' medical-therapeutic practice, 'specialist' notions of anatomy, surgery, urology, and ophthalmology.

The golden period of the School of Salerno is characterised, in particular, by the works of Constantine the African (around 1020-1087) from Carthage, a monk of the nearby Abbey of Montecassino. He knew Arabic and, when he arrived at Salerno, he translated a large number of the most





Costantino l'Africano con un allievo, miniatura di un manoscritto con testi medici di Ippocrate commentati da Galeno, nella versione di Costantino l'Africano, 1306 ca. Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

Constantine the African with a pupil, miniature of a manuscript with medical texts of Hippocrates commented by Galen, in the version of Constantine the African, around 1306 Vienna, Österreichische Nationalbibliothek

LA LEBBRA

Nel XII secolo giunge in Europa, proveniente dall'Asia, la lebbra. Si creano i lebbrosari per isolare i malati, che a causa delle gravi devastazioni fisiche emanano un fetore insopportabile; essi possono allontanarsi da queste strutture solo indossando una campanella che annuncia il loro passaggio.

LA MALATTIA MENTALE NEL MEDIOEVO

Singolare appare, il comportamento nei riguardi dei malati con alterazioni mentali; questi nel Medioevo vengono spesso considerati come un portafortuna per la collettività, in quanto ritenuti simili ai buffoni di corte e all'idiota del villaggio. Altre volte sono visti con pietà e timore, altre ancora, particolarmente gli epilettici, sono ritenuti posseduti da demoni persecutori e si cerca di curarli con esorcismi di vario tipo.

giunto a Salerno, esegue un gran numero di traduzioni in latino dei testi più importanti della medicina araba, compiendo un'opera analoga a quella svolta dal celebre medico e alchimista catalano (alcuni vogliono che sia italiano) Arnaldo da Villanova (1235-1315). A lui si deve una sessantina di opere di vario argomento (dalla teologia all'astrologia), fra cui anche trattati di medicina e di alchimia. Secondo una tradizione leggendaria, Arnaldo da Villanova scopre e prepara l'alcool e lo utilizza per la cura di diverse malattie.

Intorno al XIII secolo si data il celebre *Regimen Sanitatis Salernitanum*, una sintesi di conoscenze mediche e di consigli salutistici, che con l'invenzione della stampa ha una grande diffusione e viene tenuto in elevata considerazione come testo per l'insegnamento della medicina fino al XIX secolo.

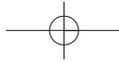
Per quanto specificatamente attiene allo sviluppo della farmacologia e della medicina generale è importante segnalare che circa verso il 1000 d.C. la 'materia medica tossicologica' si divide in una parte clinico-terapeutica, indirizzata all'uso pratico-terapeutico e alla posologia dei medicinali, e in una parte a sé stante, più tecnica, riguardante la descrizione dei composti di origine vegetale, animale e minerale aventi finalità terapeutiche. L'insegnamento della parte clinico-terapeutica viene svolto da un 'clinico medico', mentre la seconda parte, riguardante i medicinali provenienti dai tre regni naturali, viene affidata a una nuova figura, il 'lettore dei semplici'. Le 'lettore dei semplici' o *lecturae simplicium* si propongono di classificare e illustrare l'origine, la raccolta, la preparazione, i metodi di

important books of Arab medicine into Latin. This work was like the work performed by the famous Catalan (some say he was Italian) doctor and alchemist Arnold of Villanova (1235-1315). He wrote approximately sixty books about various subjects (from theology to astrology), including medicine and alchemy treatises. According to a legendary tradition, Arnold of Villanova discovered and prepared alcohol and used it to treat several illnesses.

The famous Regimen Sanitatis Salernitanum, a summary of medical knowledge and health suggestions was written around the 13th century. After the invention of print, this book was widespread and was highly regarded as a book to teach medicine until the 19th century.

The period around the year 1000 AD is important in the specific development of pharmacology and general medicine. It was then that the 'medical toxicological matter' split into a clinical-therapeutic discipline, focusing on the practical-therapeutic use and posology of medications, and an independent and more technical discipline that was concerned with the description of plant, animal, and mineral origin compounds with therapeutic purposes.

*The clinical-therapeutic discipline was taught by a 'clinician doctor', whereas the second discipline, concerning the medications obtained from the three 'natural kingdoms', was assigned to a new figure, the 'reader of simples'. The 'reads of simples', or *lecturae simplicium*, aimed at classifying and illustrating the origin, collection, preparation, and preservation*



conservazione e l'attività (con i possibili danni) dei medicinali 'naturali'. Poiché in tale periodo la maggior parte dei medicinali appartiene al regno vegetale, la lettura dei 'semplici' è sostanzialmente, anche se non esclusivamente, botanica; semplici sono quindi le preparazioni ottenute utilizzando erbe medicinali. La figura del lettore dei semplici può essere considerata, ovviamente con le limitazioni del caso, la progenitrice dei farmacologi, dei farmacognosti, dei tecnici e dei chimici farmaceutici.

All'inizio del XIII secolo sorgono in Italia le prime università, si verifica un distacco dai principi assoluti (dogmatismo) dell'epoca e vengono a manifestarsi principi medici laici più liberi.

Una delle prime università è quella di Napoli, voluta dal re Federico II di Svevia, e che ancora oggi porta il suo nome. Federico II vuole assolutamente l'avanzamento delle scienze, e incoraggia il pensiero scientifico del tempo, accordando spazio e credito alla cultura araba e stimolando gli studiosi a occuparsi di problemi riguardanti in modo particolare la matematica, l'alchimia e le scienze naturali. Nel *corpus* normativo, noto come 'Costituzione di Melfi', il sovrano inserisce un decreto secondo il quale nessun medico può esercitare la professione se non laureato alla Scuola Medica di Salerno e stabilisce pene severe per i ciarlatani.

Nel corso del XIII e del XIV secolo dalla 'materia medica tossicologica' nasce la 'galenica' (dal nome del celebre medico romano Galeno), che successivamente sarà chiamata 'tecnica farmaceutica' e che assume il compito di mettere a punto il modo di preparare le varie formulazioni

methods, and properties (including where possible harm might be contained) of 'natural' medications. Since in that period most of the medications came from plants, reading of 'simples' was substantially, although not exclusively, botany. The preparations obtained using medicinal herbs were simple. The figure of the reader of simples may be considered, certainly with the appropriate limits, as the progenitor of pharmacologists, pharmacognostics, and pharmaceutical technicians and chemists.

At the beginning of the 13th century, when the first universities were established in Italy, there was a detachment from absolute principles (dogmatism) of that time, and more free secular medical principles appeared.

One of the first universities was the University of Naples, established by the king Frederic II of Swabia, which still retains its name. Frederic II had an intense desire to progress science. He encouraged the scientific thinking of the time, gave space and credit to the Arab culture, and stimulated the scientists to focus on mathematics, alchemy, and natural sciences, in particular. In the corpus of rule, known as the 'Constitution of Melfi', he included a decree according to which no medical doctor could exercise his profession if he had not graduated at the Medical School of Salerno, and established that charlatans would be dealt with severely.

During the 13th and 14th centuries, 'galenics' (from the name of the famous Roman doctor Galen) was developed from the 'medical toxicological matter'. Subsequently, 'galenics' was called 'pharmaceutical technique' and organised the methods to prepare the various

LEPROSY

In the 12th century, leprosy comes to Europe from Asia. Leprosarium units are established to isolate the lepers, who released an unbearable stench because of their serious physical wasting. They could only leave those units wearing a bell to announce their presence.

MENTAL ILLNESS DURING THE MIDDLE AGES

The behaviour towards patients with mental illness was quite strange. During the Middle Ages, they were often considered as bringing good luck to the community where they lived, as they were considered like jesters or the village idiots. Sometimes, they were considered with compassion and sometimes with fear. Epileptic lepers were considered as possessed by persecutory devils and attempts at healing were tried through exorcisms.



Scena di farmacia (part.)
affresco tardo-gotico
Issogne, Castello

Scene of a pharmacy (detail)
late-gothic fresco
Issogne, Castle



LA PESTE BUBBONICA

Verso la metà del XIV secolo arriva dall'Asia la peste bubbonica, nota anche con il nome di 'peste nera', che devasta tutta l'Europa. Si diffonde in Italia nel 1348: è la peste descritta dal Boccaccio nel *Decamerone*; a Firenze muoiono più di centomila abitanti. I rimedi contro la peste sono principalmente il salasso, i purganti e gli elettuari (preparazioni medicamentose costituite da polpe di frutta, polveri di sali o di vegetali, impastate con sciroppo o miele). Sui bubboni vengono applicati, al fine di determinarne una 'maturazione', impiastri di fichi e di pistacchi. Il medico, ricoperto totalmente da vesti ampie e lunghe, indossando guanti e stringendo sul naso una spugna imbevuta di aceto arricchito di polvere di garofano o di cannella, incide i bubboni così maturati. Negli ultimi secoli del Medioevo, la medicina è ancora profondamente influenzata dalle convinzioni religiose e anche dalla superstizione, tanto che l'esorcismo è ancora largamente utilizzato come pratica terapeutica ed è radicata la convinzione dell'efficacia delle reliquie nella cura delle malattie. Una credenza magica, nata e affermata in questa epoca, sulla capacità dei re di Francia d'Inghilterra di guarire la 'scrofolà' (una forma di tubercolosi ossea e delle linfoghiandole) mediante il contatto delle loro mani sulla pelle del paziente, rimane viva fino agli inizi del XIX secolo.

medicamentose, perché siano adatte a essere somministrate nella forma più opportuna. È in questo periodo che, secondo alcuni, nasce in Italia la figura del farmacista, chiamato anche *speziale*, fino al 1100 non distinta da quella del medico, che accentrava ed esercitava entrambe le professioni.

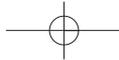
Sembra che nel mondo arabo già intorno al 1000 d.C. fossero presenti preparazioni farmaceutiche ottenute con l'ausilio di tecniche particolari, non più di competenza del medico, ma di una nuova figura, quella del farmacista, appunto. A Bagdad le prime farmacie pare siano comparse tra il 699 e il 765 d.C.; intorno all'XI secolo, sempre per opera degli arabi, vengono compilati, per la preparazione dei farmaci, vari 'antidotari' e 'dispensari', che si può ritenere svolgano il ruolo delle future farmacopee.

pharmaceutical formulas, so that they were appropriate for their purpose.

According to some experts, the figure of the pharmacist, also called 'speziale' (apothecary) appeared in Italy.

Until around the year 1100, the pharmacist was not differentiated from the doctor, who encompassed and exercised both professions.

In the Arab world, around the year 1000 AD, there were probably pharmaceutical preparations obtained with the support of special techniques by the 'new' pharmacists who had taken over the responsibility from doctors. In Baghdad, the first pharmacies probably appeared between the years 699 and 765 AD. Around the 11th century, the Arabs completed various 'antidotaries' and 'dispensaries' for preparation of drugs, which would play the role of future pharmacopoeia.



Nella Costituzione di Melfi è regolato con precisione l'esercizio della professione medica e di quella del farmacista o, come dice il testo statutario, dell' 'aromatario' (da *aroma*, sostanza di odore e sapore gradevoli), dei venditori di aromi ovvero degli speciali. Lo speciale, da *species*, è il venditore di spezie, prodotti di grande pregio e valore utili per la preparazione e per la conservazione dei cibi (pepe, noce moscata, zafferano, cannella).

Lo spirito della Costituzione di Melfi si ritrova in molti statuti delle Arti degli Speciali che fioriscono in molte città dell'Italia centro-settentrionale, come Firenze e Siena. In essi si fissano i principi fondamentali su cui basare l'esercizio della professione, quali l'obbligo di giuramento, l'osservanza di un codice ufficiale, il divieto di fare società tra medici e speciali, la proibizione per questi ultimi di esercitare l'arte medica.

Una delle cause della separazione dell'attività del medico da quella del farmacista scaturisce anche dalla maggiore disponibilità di impiego in medicina di droghe vegetali – dovuta, come è stato già detto, al fiorente commercio delle Repubbliche marinare con l'Oriente – che rende più complesso e impegnativo per il medico riconoscere e preparare prodotti medicinali derivanti da vegetali.

The Constitution of Melfi precisely regulated the exercise of the medical and pharmacist professions: 'apothecaries'

(from aroma, 'substance with pleasant smell and taste'), or 'apothecary', the spice vendors or 'speciali', as the Constitution says. The chemist, from species, is the vendor of spices, very valuable products used for preparation and preservation of food (pepper, nutmeg, saffron, cinnamon, etc.).

The spirit of the Constitution of Melfi is found in many statutes of the Arts of Chemists, which flourished in many towns of central-northern Italy, such as Florence and Siena. They established the fundamental principles for the exercise of the profession, such as the oath obligation, the observance of an official code, the prohibition of establishing partnerships between doctors and chemists, and the prohibition for chemists to exercise the medical art.

One of the causes of separation of activities of doctors and pharmacists is also due to the wider availability of vegetable drugs in medicine – due to the flourishing trade of the Maritime Republics with the East. Therefore, it became more complex and challenging for doctors to recognise and prepare medicinal products of plant origin.

BUBONIC PLAGUE

Around the mid 14th century, bubonic plague, also known as 'black plague', arrived from Asia and devastated Europe. It spread in Italy in 1348. As the writer Boccaccio chronicled in his *Decamerone*, in Florence, more than one hundred thousand inhabitants died.

The remedies against plague were mainly bleeding, purgatives, and electuaries (medicinal preparations consisting of fruit pulp, salt or vegetable powders, mixed with syrup or honey). Fig and pistachio poultices were applied on buboes to determine their 'maturation'. Doctors incised matured buboes completely covered with large and long robes and wore gloves and a sponge soaked with vinegar, carnation powder, or cinnamon on their nose.

During the last centuries of the Middle Ages, medicine was still deeply influenced by religious beliefs and superstition, and exorcism was still widely used as a treatment practice. Furthermore, the belief that relics were effective in healing diseases was deeply rooted.

A magical belief, which began and developed in that period, about the ability of the kings of France and England to heal from 'scrofula' (a form of bone and lymph gland tuberculosis) through the contact of their hands on the patient's skin, remained in use until the early 19th century.





FARMACI IMPIEGATI NEL MEDIOEVO



Treatise on Theriaca
da Galieno, manoscritto
di scuola islamica, 1217
Parigi, Bibliothèque Nationale

Treatise on Theriaca by Galen,
Islamic school manuscript,
1217
Paris, Bibliothèque Nationale

STORIA DELLA TERIACA

Nell'XI secolo, dopo una notevole riduzione del suo impiego verificatasi in seguito alla caduta dell'Impero romano, rinasce e trova vasto impiego la teriaca o triaca (*Electuarium aromaticum cum oppio*), miscela medicinale costituita da svariati composti e usata contro il veleno dei serpenti (contiene carne di vipera) e come medicamento capace di risolvere ogni tipo di male, in quanto dotata anche di virtù magiche. A far tornare in auge, anche se con modifiche e sostituzioni, la teriaca, il cui nome deriva dal greco *thérion* (nome indicante la vipera e gli animali velenosi in genere) è il celebre medico Avicenna.

Storia e leggenda tramandano la teriaca sia come l'antidoto inventato da Mitridate re del Ponto (I secolo a.C.) per immunizzarsi contro i veleni, sia come efficacissimo rimedio per diverse malattie. Nerone fa perfezionare questa miscela da Andromaco, il suo medico personale; sembra che Galeno ne sostenga l'azione portentosa affermando che è sufficiente assumerne ogni giorno una piccola quantità per essere protetti dai più potenti veleni. Secondo quanto narrato da medici romani, Mitridate ha l'abitudine di assumere ogni giorno questa miscela per combattere l'ossessione di essere avvelenato; l'uso prolungato determina forse un'assuefazione verso alcuni componenti la miscela, assuefazione che da lui prende il nome di 'mitridatismo'. Proprio per questa sua abitudine, come narra la tradizione storica, arricchita con elementi leggendari, Mitridate per non cadere nelle mani del nemico quando le legioni romane di Pompeo sconfiggono le sue milizie, non usa il veleno, ritenendolo inefficace, ma ricorre alla spada.

Secondo fonti dell'antica Grecia, poi, chi fa uso di teriaca non muore di peste in quanto questo medicamento ha la capacità di indebolire il veleno presente nel corpo umano infetto e quindi di ostacolare il dilagare dell'infezione. Sono conosciute molte formulazioni di teriaca, tutte contenenti carne di vipera oltre a un numero vario di composti (57 secondo alcuni, ancora di più secondo altri), fra i quali sono fondamentali l'oppio e la scilla. In breve tutte le formulazioni sono costituite da vegetali, da sostanze animali e talvolta da minerali; vino e miele costituiscono i veicoli per la assunzione. Tra gli ingredienti compaiono il

HISTORY OF THERIACA

In the 11th century, after a significant reduction in its use as a result of the fall of the Roman Empire, theriaca, treacle, or theriac (Electuarium aromaticum cum oppio) – a medicinal product consisting of various compounds and used against snake poison (it contains viper meat) and as a medication able to cure any kind of disease due to its magical properties – once more became popular and was widely used. Theriaca, whose name comes from the Greek thérion (the name denotes the viper and poisonous animals in general) was brought back into vogue with modification by the famous doctor Avicenna. According to legend, theriaca was both the antidote invented by Mithridates, king of Pontus (1st century BC), for immunisation against poisons, and a very effective remedy for diseases. Nero asks Andromachus, his personal doctor, to perfect this mixture. Probably Galen supported its portentous action, saying that it is sufficient to take a small quantity every day to be protected against the most powerful poisons. According to the suggestion of Roman doctors, Mithridates used to take the mixture every day due to his obsession of being poisoned. Its extended use probably resulted in an addiction to some of its components, the addiction being named 'mithridatism' from Mithridates. The historical tradition – with the addition of embellishment – says that due to this habit Mithridates did not use poison – which he thought was ineffective – but instead used a sword to commit suicide instead of falling in the hands of the enemy, when Pompeius' Roman legions defeated Mithridates' army. According to the sources from ancient Greece, people using theriaca will not die of plague, as this medication was able to weaken the poison in infected human body and delay the spread of infection. Many theriaca formulas are known; all contain viper meat, in addition to a number of compounds (fifty-seven according to some, even more according to others), among which opium and scilla are fundamental. In short, all its formulations consist of plant, animal, and sometimes mineral substances; with wine and honey used as an intake agent. The ingredients also include benzoin, myrrh, cinnamon, crocus, gentian root, acacia gum, incense, and rhubarb. Opobalsam is also referred to as a vegetable component of theriaca. There is no confirmed information on what natural balsam opobalsam

SOMMINISTRAZIONE

Le modalità di somministrazione e il dosaggio della teriaca variano a seconda della malattia, dell'età e del grado di debilitazione del paziente. La condizione principale affinché la teriaca sia efficace è che l'assunzione avvenga dopo aver purgato il corpo; in caso contrario, secondo le leggende, il rimedio è peggiore del male. La preparazione, per raggiungere il massimo dell'efficacia, deve invecchiare o meglio 'maturare' per 6 anni secondo alcuni, per 12 secondo altri. È considerata attiva fino al 30-35° anno; perde ogni attività dopo 50 anni.

Drugs utilized in the Middle Ages

benzoino, la mirra, la cannella, il croco, la radice di genziana, la gomma arabica, l'incenso, il rabarbaro. Come componente vegetale della teriaca viene anche riferito l'opobalsamo; non si hanno notizie certe su quale dei balsami naturali sia realmente l'opobalsamo, gomma raccolta per incisione della corteccia di diverse piante, quali una pianta della famiglia delle leguminose che nasce e cresce in Perù ('balsamo del Perù'), ovvero le svariate piante dell'Egitto, della Giudea (Valle di Gerico), della Abissinia (oggi la regione centrale dell'Etiopia) e del Senegal. L'opobalsamo, indicato anche come 'balsamo orientale', viene a ogni modo descritto come 'ingrediente meraviglioso' da diversi autori come Dioscoride e Plinio.

Come componente animale, oltre alla carne di vipera, sono indicate in alcune ricette le carni di altri animali. La carne di vipera viene preparata bollendo in acqua, salata e aromatizzata con dell'aneto, la carne ripulita delle interiora e privata di testa e coda. Dopo la cottura, verificata dal suo distacco dalle ossa, la carne di vipera viene scolata dal brodo, impastata con del pane secco finemente triturato e infine lavorata a mano e divisa in piccole porzioni (troscisci), modellate in forma rotondeggiante ed essiccate all'ombra. A partire dal XII secolo Venezia diviene il più importante e qualificato centro per la produzione e commercializzazione della teriaca e per lunghi anni detiene l'esclusiva

really is: gum collected from incision of the bark of several plants, such as a plant of the leguminous family growing in Peru ('Peruvian balsam'); or various plants from Egypt, Judea (Jericho Valley), Abyssinia (now the central region of Ethiopia), and Senegal. Opobalsam – also labelled as 'oriental balsam' – is described as a 'marvellous ingredient' by several authors, such as Dioscorides and Pliny.

As animal components, in addition to viper meat, the meats of other animals are stipulated in some recipes. Viper meat was prepared by boiling it in salted water flavoured with anet, after the entrails, head, and tail had been removed. After cooking, when it detached from the bones, viper meat was drained, and mixed with finely ground dry bread, and finally kneaded by hand and split into small portions (troches), modelled in a round shape, and dried in the shade.

From the 12th century, Venice became the important centre for production and sale of theriaca and for many years had the exclusivity in its preparation. The production was conducted in public so that everybody could see it was genuine, and that its composition was not changed. Sumptuous preparation ceremonies took place – with the participation of the highest authorities of Venice – during the month of May, which was considered as a favourable period for the quality of some of its components and when the presence of astral influences were able to transfuse special properties to theriaca. All vegetable drugs

ADMINISTRATION

Theriaca administration procedures and dosing vary according to patient illness, age, and debilitation level. The main condition to ensure theriaca is effective is that it is taken after the body has been purged. Otherwise, according to legend, the remedy is worse than the problem. To obtain its best effectiveness, the preparation must age, or rather 'mature', for six years according to some, for twelve years according to others. It is considered as active until the thirtieth or thirty-fifth year and it loses its activity after fifty years.



Genziana

Pianta erbacea perenne della famiglia delle Gentianaceae. Con la genziana vengono preparati decotti e infusi, utilizzandone principalmente i rizomi (fusti sotterranei simili a radici a decorso orizzontale).

L'utilizzo tradizionale nella medicina popolare di molte civiltà come quella cinese o sudamericana è come stomachico, purgante e come colagogo, ovvero dotato della capacità di svuotare dalla bile la colecisti. L'uso principale della genziana riguarda però la preparazione di bevande amaro-toniche, che hanno la proprietà di stimolare le funzioni digestive dello stomaco attraverso un aumento della secrezione gastrica. La genziana appare controindicata in presenza di ulcere duodenali e gastriche.

Gentian

Perennial herbaceous plant of the Gentianaceae family. Decoctions and teas are prepared with gentian, using mainly its rhizomes, i.e. its roots. The traditional use in popular medicine of many civilisations, like the Chinese or South-American civilisations, is as a stomachic, purgative, and cholagogue. It is able to empty the gall bladder from bile. However, the main use of gentian is for preparation of bitter- tonic drinks, which stimulate the digestive functions of the stomach through gastric secretion increase. Gentian is contraindicated in the case of duodenal and gastric ulcers.



della preparazione, che avviene in pubblico affinché tutti possano rendersi conto della sua genuinità e bontà e della invariabilità della sua composizione.

La fastosa cerimonia di preparazione ha luogo, alla presenza delle più alte autorità della Serenissima, durante il mese di maggio, ritenuto favorevole per la qualità di alcuni componenti e per la presenza di influssi astrali capaci di trasfondere particolari proprietà alla teriaca. Tutte le droghe vegetali necessarie alla preparazione vengono scelte con grande cura dagli speziali veneziani, favoriti anche dal fatto che la città, a quei tempi, era la capitale del commercio con l'Oriente, dove le droghe hanno una maggiore fragranza e qualità. Anche la carne di vipera, accuratamente preparata, è speciale. Si utilizzano le vipere dei Colli Euganei, che devono essere catturate nella tarda primavera, quando il loro veleno è meno potente, e non devono essere gravide o di sesso maschile.

Oltre che a Venezia, anche a Parigi, nell'antico Collegio di Farmacia, si prepara la teriaca seguendo un particolare rituale e in un determinato periodo dell'anno.

Il successo di questo medicamento, malgrado i misteri inerenti la sua composizione e preparazione, esplose nel XVI secolo. La teriaca è ritenuta attiva contro ogni sorta di veleno, tanto se assunta per bocca (anche ogni 4 ore), quanto se applicata su organi o superficie corporee; la dose consigliata è una ottava d'oncia, vale a dire la quantità corrispondente alla grandezza di una mandorla. In uno scritto del XVII secolo è riportato che «l'uso del mirabile rimedio» è importantissimo per difendere la sanità degli esseri umani da infinite malattie e non più solo dal morso dei serpenti o più in generale dai veleni, come pensava Galeno.

Secondo la terminologia in uso attualmente, la teriaca dovrebbe definirsi un 'polifarmaco', forse il primo e più antico; è capace di combattere i 'veleni' prodotti nell'organismo umano dalle malattie, di alleviare i 'fastidi' dello stomaco,

required for preparation were selected with great care by Venetian pharmacists. This was helped by the fact that Venice, at that time, was the capital of trade with the East, where drugs had a better fragrance and quality. Viper meat was prepared using special vipers from Colli Euganei (north-east Italy). They had to be caught during late spring, when their poison is less venomous, and they did not use either pregnant females or males.

In addition to Venice, theriaca was also prepared in Paris, in the old Pharmacy College, following a special ritual during a specific period of the year. The success of this medication, in spite of the mysteries regarding its composition and preparation, exploded during the 16th century. Theriaca was considered as active against any kind of poison, taken either orally (even every four hours), or applied on body organs or surface. The recommended dose was one eighth ounce, i.e. the quantity corresponding to the size of an almond. A book of the 17th century says that «the use of this astonishing remedy» is very important to protect the health of human beings against an infinite number of diseases and not just snake bites, or poisons in general, as Galen originally thought.

According to present terminology, theriaca should be defined as a 'polydrug', probably the first and therefore the oldest. It is able to contrast the 'poisons' produced by diseases in the human body, alleviate stomach, head, sight, and hearing 'troubles', induce sleep, revitalize, and prolong life. It also combats coughs, heals chest pain, strengthens the heart, protects the body against the poison and bites of vipers and other animals, brings back appetite, arouses sexual desire, facilitates the removal of intestinal worms, and protects against leprosy and plague.

In the 'spezierie' (apothecary shops) of Venice, Bologna, Naples, and Rome, theriaca was prepared in large quantities. It was made in Bologna until the end of the 18th century, continued to be made in Venice until the mid 19th century, and until the beginning of the 20th century in Naples. Therefore, this old 'polydrug' was still registered in various formularies of several countries at the end of the 19th century. However, many changes



Vaso farmaceutico per contenere la *Theriaca Magna Pro Pauperibus*, 1751
Parigi, Facoltà di Farmacia

Pharmacy vase to contain the *Theriaca Magna Pro Pauperibus*, 1751
Paris, Faculty of Pharmacology

della testa, della vista, dell'udito, di conciliare il sonno, di rinvigorire e allungare vita. Combatte altresì la tosse, cura i dolori di petto, fortifica il cuore, difende l'organismo dal veleno e dai morsi delle vipere e di altri animali, ridona l'appetito, sveglia il desiderio sessuale, favorisce l'eliminazione dei vermi intestinali, protegge dalla lebbra e dalla peste. Nelle 'spezierie' di Venezia, Bologna, Napoli e Roma la teriaca viene preparata in grande quantità; fino alla fine del XVIII secolo continua a essere approntata a Bologna, fino alla metà del XIX secolo a Venezia e fino agli inizi del XX secolo a Napoli. Di conseguenza questo antico 'polifarmaco' si trova a fine Ottocento ancora iscritto in vari formulari di diversi Paesi, Italia compresa. Moltissime però sono le modifiche apportate, nel corso degli anni, alla formula della teriaca; risultano progressivamente ridotti i costituenti e alla fine del XIX secolo essa sembra essere costituita solo da una miscela di giu-squiamo, oppio, zafferano, incenso e mirra.

Ancora nel 1857, quasi ai giorni nostri, nel libro dal titolo *Nuovo Formulario Magistrale* di A. Bouchardat, alla voce 'Teriaca' è scritto: «Questo elettuario, caos informe dove si trovano confuse tutte le droghe un tempo impiegate, è ancora utilmente usato; esso riunisce tutte le proprietà le più contraddittorie; si compone di medicamenti stimolanti, tonici astringenti, antispasmodici, ed a preferenza d'oppio. 1 dr. ed 1/6 di teriaca contiene presso a poco 1 grano d'oppio bruto. La Teriaca procura il sonno come l'oppio, senza produrre gli inconvenienti di questo agente, dappoiché non abbatte le forze né diminuisce l'appetito». Ai primi del XIV secolo, a opera di un medico salernitano, esce il *Liber Pandectarum Medicinæ*, noto come *Pandectæ* (parola di origine greca che significa 'dizionario'). Le *Pandectæ* elencano in ordine alfabetico, con le spiegazioni degli antichi e con proprie osservazioni, i 'semplici' del giardino della Scuola e tutte le altre piante medicinali conosciute all'epoca, aggiungendo per ciascuna la descrizione dei metodi di coltivazione e di preparazione, le proprietà terapeutiche, oltre alle modalità di impiego. Nell'opera, inoltre, figura in modo evidente il concetto della 'signatura', concetto in base al quale – come si è detto – la forma, il colore, la struttura di una pianta segnalerebbe una indicazione terapeutica particolare e specifica.



Il venditore di teriaca, stampa di scuola francese, XVII secolo Parigi, Bibliothèque Nationale

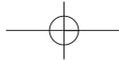
Theriaca Vendor, French school print, 17th century Paris, Bibliothèque Nationale

were made to theriaca formula through the years. The ingredients were progressively reduced and at the end of the 19th century, when it probably consisted of just a mix of hyoscyamus, opium, saffron, incense, and myrrh.

Still in 1857, the book Nuovo Formulario Magistrale by A. Bouchardat said with reference to 'Theriaca': «This electuary, formless chaos, where all drugs used in the past are confused, is still usefully used; it combines all the most contradictory properties; it consists of stimulating, tonic astringent, and antispasmodic medications, and with preference of opium. 1 dr. and 1/6 of theriaca contains approximately 1 grain of raw opium. Theriaca induces sleep like opium, without producing the inconveniences of this ingredient, as it does not exhaust strength or reduce appetite». In the early 14th century, a doctor from Salerno published the Liber Pandectarum Medicinæ, known as Pandectæ (Greek word meaning 'dictionary').

The Pandectæ provides a list of the 'simples' of the garden of the School of Salerno and all other medicinal plants known at that time in alphabetical order, with the explanations of the ancient authors and the author's own remarks. For each plant, he also added the description of cultivation and preparation methods, therapeutic properties and therapeutic indications, in addition to procedures for their use. In the book, the concept of 'plant signature' is evident. Based on this concept, the shape, colour, and structure of a plant would provide a special and specific therapeutic indication.





TRA RINASCIMENTO E XVIII SECOLO

FROM THE RENAISSANCE TO THE 18TH CENTURY

Nel corso del Rinascimento, due importanti eventi, l'invenzione della stampa e la scoperta delle Americhe, influenzano significativamente lo sviluppo della farmacologia, all'epoca ancora denominata 'materia medica'. Attraverso la stampa si diffondono importanti conoscenze su questa materia e vengono divulgate le opere di Ippocrate, Dioscoride, Galeno.

Agli inizi del XV secolo la materia medica – trasformata per gli interventi dei secoli precedenti in una *lectura simplicium*, vale a dire in un elenco (scarso di idee), di sostanze naturali, in particolare di vegetali, ma anche animali e minerali, utilizzate per la cura di stati morbosi – riprende vigore e indirizza, anche se parzialmente, studi specifici; si inizia a scrivere nuovi trattati sui medicamenti. La prima cattedra di *lectura simplicium* viene assegnata a Francesco Bonafede di Padova nel 1533. Bonafede chiude con l'insegnamento tradizionale basato sulla lettura e l'interpretazione dei testi latini e greci e inizia la trattazione della 'medicina sperimentale' proprio attraverso il metodo illustrativo dell'attività dei 'simplici'; egli propone altresì l'istituzione ufficiale di un 'orto dei semplici'.

A tal proposito, è interessante ricordare i *Commentarii in libros Dioscoridis* dell'italiano Pietro Andrea Mattioli (Venezia 1565), che ampliando e commentando le nozioni farmacognostiche e farmacoterapiche dell'antichità, in particolare quelle fornite da

During the Renaissance, two major events – the invention of print and the discovery of the Americas – significantly affected the development of pharmacology. New printing techniques provided for the spread of essential knowledge on what was still called 'medical matters'. This led to the publication and dissemination of works by Hippocrates, Dioscorides, and Galen.

*In the early 15th century, the medical matter had transformed into a *lectura simplicium*, a list both poor in ideas and the usage of natural substances (vegetable derivatives in particular, but also animal and mineral substances), used to treat diseases. Thus, specific studies, and new theses on medications started to be written. The first course on *lectura simplicium* was assigned to Francesco Bonafede from Padua in 1533. Francesco Bonafede stopped traditional teaching based on reading and interpreting Latin and Greek texts and started teaching 'experimental medicine' through the illustrative method of the properties of 'simples'. He also proposed to officially establish a 'herb garden'. In this respect, it is interesting to quote the *Commentarii in libros Dioscoridis* by the Italian author Pietro Andrea Mattioli (Venice 1565) who, expanding and commenting on the pharmacognostic and pharmacotherapeutic notions of antiquity, (those provided by Dioscorides*



Frontespizio dei *Commentarii al De Materia Medica* di Dioscoride di Pietro Andrea Mattioli Venezia 1597

Title page of the *Commentarii al De Materia Medica* di Dioscoride by Pietro Andrea Mattioli Venice 1597

A FRONTE
La farmacia (part.)
affresco, XVI secolo
Firenze, Galleria degli Uffizi

OPPOSITE
Pharmacy (detail)
fresco, 16th century
Florence, Galleria degli Uffizi



ANTICHE FARMACOPEE

Fino dai tempi più antichi esistevano opere, chiamate in vario modo – ricettari, antidotari, dispensatori e simili –, che elencavano i medicamenti dell'epoca, con i metodi di preparazione e i criteri di conservazione. I più antichi ricettari a noi giunti sono quelli compilati ai tempi della medicina araba e della scuola medica salernitana.

Una leggenda attribuisce la prima compilazione di un'opera di questo tipo a un imperatore cinese vissuto 4600 anni a.C.

Per avere il carattere di farmacopea occorre però che lo scritto venga redatto per ordine dell'autorità preposta, così da assumere i caratteri di un documento ufficiale.

Sotto questo punto di vista si può considerare come una delle prime farmacopee l'elenco dei medicamenti che Federico II, re delle due Sicilie, fa pubblicare nel XIII secolo. Le più antiche farmacopee vere e proprie italiane sono quelle elaborate nel corso del XVI secolo a Mantova e Bergamo, seguite poi da quelle di Bologna, Torino, Parma, Piacenza e Venezia.

Dioscoride, riesce a dare un quadro preciso della farmacologia del XVI secolo. I *Commentarii* di Mattioli vengono adottati in quasi tutte le università come testo ufficiale per l'insegnamento denominato *lectura simplicium*. In questo periodo vengono altresì pubblicati numerosi ricettari e codici farmaceutici, in particolare il *Ricettario dei Dottori dell'Arte e di Medicina del Collegio fiorentino* del 1498, detto brevemente *Ricettario Fiorentino*, che deve essere considerato la prima farmacopea italiana.

L'altro evento cui si è fatto riferimento, la scoperta dell'America, porta alla conoscenza, e al successivo impiego come medicinali, di molte droghe vegetali, quali la gialappa, il guanaco o guajaco, l'hydrastis, l'ipecacuana, la ratania, la salsapariglia e altre. In varie università italiane (Padova, Pisa, Bologna) e nell'università di Heidelberg, proprio in seguito alla scoperta e alla diffusione di nuove piante medicinali, sorgono erbari (raccolte di piante essiccate e classificate) e orti botanici, per consentire agli studiosi la conoscenza diretta delle varie specie erboristiche.

La scelta delle droghe vegetali o piante 'medicinali' in base alla loro forma ('signa-

in particular), gave an accurate picture of pharmacology in the 16th century. Mattioli's Commentarii were adopted in nearly all universities as an official text for the lectura simplicium teaching. Many pharmaceutical recipes and codes were published during the same period, in particular, the Ricettario dei Dottori dell'Arte e di Medicina del Collegio fiorentino (1498), in short Ricettario Fiorentino (Florentine prescription book), which should be considered as the first Italian pharmacopoeia. The discovery of America led pharmacologists to become familiar with – and then use – many drugs of vegetable origin, such as jalap, guaiacum, hydrastis, ipecacuanha, rhatany root, sarsaparilla, and others for medication. Herbariums (collections of dried and classified plants) and botanical gardens were created in various Italian universities (Padua, Pisa, and Bologna), as well as at the University of Heidelberg, which enabled scientists to have direct knowledge of the various herbal species. Vegetable drugs, or 'medicinal plants', continued to be chosen mostly according to



Gialappa

Pianta erbacea rampicante, cresce in Messico, Giamaica e Sud America. Dalle radici si estrae una resina con energica attività purgativa. La gialappa è stata utilizzata a piccole dosi fino alla metà del XX secolo come lassativo per combattere la stitichezza cronica. A dosi elevate, con notevole pericolo per il paziente, ne è stato proposto e forse attuato l'impiego nella uremia (aumento dell'urea nel sangue) e nella idropisia (versamenti sierosi nelle cavità naturali del corpo nei tessuti sottocutanei).

Jalap

Herbaceous climbing plant growing in Mexico, Jamaica, and South America. A resin with energetic purgative effects is extracted from its roots. Jalap was used in small dosages until mid 20th century as laxative to combat chronic fatigue. At high doses, and with considerable hazard for patients, its use was proposed – and possibly carried out – in uraemia (increase of urea concentration in the blood) and in hydrops (serum collection).



Anonimo di scuola francese
La bottega del farmacista (part.)
 XVII secolo
 Autun, Musée Rolin

Anonymous artist from French school
The pharmacist's shop (detail)
 17th century
 Autun, Musée Rolin

tura') continua e resta largamente praticata sino alla fine del XVII secolo; ciò probabilmente spiega il perché ci si preoccupi di offrire una minuziosa descrizione e catalogazione delle piante medicinali e molto meno di fornire notizie sui loro effetti. Nei secoli successivi si comincia anche a comprendere che le sostanze farmacologicamente attive presenti nelle piante si formano secondo un ciclo biologico, annuale o pluriennale, e che si concentrano in quegli organi, semi, foglie, radici, indicati, attraverso i secoli, come sedi delle proprietà terapeutiche.

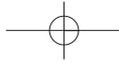
Negli anni 1552-1578 viene compilato il *Pent'sao* di Li Shih-chen, il primo trattato medico-farmacologico comprendente il 'catalogo delle erbe medicinali', con la descrizione di oltre 1000 piante medicinali e circa 10.000 formulazioni erboristiche. L'opera, costituita da 52 volumi, descrive anche 2000 medicinali che, in gran parte, verranno successivamente utilizzati dalla farmacologia occidentale. È descritto infatti l'uso del ferro contro l'anemia, dell'arsenico contro le malattie cutanee e del mercurio contro la sifilide.

their shape ('signatura') until late 17th century; this possibly explains why the focus was more on providing a detailed description and classification of medicinal plants, than in providing information on their effects. In the following centuries, researchers began to understand that pharmacologically active substances contained in plants are formed according to an annual or multi-annual biological cycle. These are concentrated in the organs of the plants (seeds, leaves, roots) that over the centuries have been specified as the parts where therapeutic properties were found. From 1552 to 1578, the Pent'sao was drafted by Li Shih-chen; this was the first medical-pharmaceutical treatise including the 'catalogue of medicinal herbs', which described over one thousand medicinal plants and around ten thousand herbal formulations. The work comprised fifty-two books, and described two thousand medications, most of which would be used by Western pharmacology in later years. It included a description of the use of iron to treat anaemia, arsenic against skin diseases, and mercury for the treatment of syphilis.

ANCIENT PHARMACOPOEIA

Since ancient times there existed works called in different ways – recipe books, antidotariums, dispensers and the like –, which listed the medications used at that time, with preparation methods and preservation criteria. The most ancient recipe books we know of is about ancient Arab medicine and the Medical School of Salerno. Legend has it that the first work of this kind was drafted by a Chinese emperor who lived 4,600 years ago. In order to have the status of official pharmacopoeia, the book must be drafted by order of the competent authority, so that it could be considered an official document.

From this aspect, one of the first pharmacopoeia was the list of medications that Frederick II, king of Sicily, published in the 13th century. The most ancient Italian pharmacopoeia were those drafted in the 16th century in Mantua and Bergamo, followed by those of Bologna, Turin, Parma, Piacenza and Venice.



	<p>Guanaco Albero appartenente alla famiglia delle Zigofillacee presente nell'America meridionale e centrale. Chiamato anche 'legno santo' o 'legno benedetto', se ne utilizza la rasura (raschiatura), contenente una resina. È stato impiegato come diaforetico (stimolante della sudorazione) nella gotta e nel reumatismo, e anche – con grandissima fama – per la cura della sifilide.</p> <p>Guaiacum <i>Tree of the Zygophyllaceae growing in central and Southern America. Also called 'holy wood' or 'blessed wood', it produces a resin contained in the scraping. It was used as diaphoretic (sweating stimulant) in gout and rheumatism, and was also renowned for treating syphilis.</i></p>
	<p>Idraste Piccola pianta erbacea perenne della famiglia delle Ranunculacee, cresce nell'America del Nord e in Canada. Nelle radici e nel rizoma (fusto sotterraneo simile a una radice a decorso strisciante orizzontale) sono state individuate diversi principi attivi. In epoca rinascimentale e anche successivamente è stato impiegato come vasocostrittore e come emostatico, in particolare per le metrorragie (emorragie uterine) e per flussi mestruali troppo abbondanti e prolungati. Agli inizi del XX secolo i suoi componenti – l'idrastina e l'idrastinina – sono stati impiegati come eccitanti della contrazione uterina e talvolta come emostatici. All'idraste viene attribuita attività eccitante a livello spinale, così da essere considerato, a dosi elevate, un tipico veleno tetanizzante, analoga alla stricnina. Attualmente non ha alcuna utilizzazione terapeutica.</p> <p>Hydrastis <i>Small perennial herbaceous plant of the Ranunculaceae, it grows in North America and Canada. Several active substances were found in its root and rhizome (underground stem similar to a root with horizontal trailing development). In the Renaissance period, and later, it was used as vasoconstrictor and haemostatic, in particular in metrorrhagia (uterine haemorrhage) and for excessively abundant and prolonged menstrual flows. In the early 20th century, its components – hydrastine and hydrastinine – were used as stimulants for uterine contractions and sometimes as haemostats. Hydrastis is believed to be a stimulant of spinal activity, therefore it is considered – at high dosages – a tetanus-provoking poison, similar to strychnine. It currently has no therapeutic use.</i></p>
	<p>Ratania Arbusto della famiglia delle Leguminose, presente sulle Ande e in Brasile. La radice di ratania è dotata di attività astringente; veniva prescritta, sotto diverse forme (clisteri, pomate decotti ecc) nelle diarre, nella dissenteria, nelle emorroidi e nelle ragadi anali.</p> <p>Rhatany root <i>Shrub of the leguminous family, it also grows on the Andes and in Brazil. Rhatany root is an astringent; it was prescribed – in various forms (clysters, creams, decoctions, etc.) in diarrhoea, dysentery, in haemorrhoids and in anal rhabades.</i></p>
	<p>Salsapariglia Pianta erbacea perenne della famiglia delle Liliacee (America centrale). Alle radici, oggi ritenute di dubbia attività, sono state attribuite proprietà diuretiche, antireumatiche, diaforetiche (stimolanti la sudorazione) e scialagoghe (stimolanti la secrezione salivare). Nell'epoca rinascimentale e nei secoli successivi la radice di salsapariglia è stata proposta come 'depurativo' del sangue e specialmente come antiluetico.</p> <p>Sarsaparilla <i>Perennial herbaceous plant of the Liliaceae (Central America). Its roots, whose activity is now dubious, were given diuretic, anti-rheumatoid, diaphoretic, and sialagogue properties (salivary production stimulant). In the Renaissance period and in the following centuries, sarsaparilla was proposed as a blood 'depurative' and to combat syphilis.</i></p>



IL DELIRIO ALCHIMISTICO

I secoli XV e XVI possono anche definirsi i secoli del 'delirio alchimistico'; scienziati, principi, curiosi di cose naturali, ciarlatani e sognatori, eseguono ricerche d'alchimia. Alle corti dell'imperatore d'Austria e dei re di Spagna e d'Inghilterra si distillano erbe e si preparano olii secondo ricette alchimistiche.

Anche la materia medica nel XVI secolo, probabilmente proprio per i progressi dell'alchimia, fa registrare uno interessante sviluppo di studi per individuare nuovi specifici farmaci.

Il più attivo e più celebre responsabile di questo sviluppo è senza dubbio Theophrastus von Hohenheim, meglio noto con il nome latinizzato di Paracelso. Paracelso (1493-1541), detto anche 'il Lutero della Medicina', non accetta, anzi contesta le conoscenze della tradizionale medicina classica di Galeno, di Avicenna e di altri, in quanto esse non originano da osservazioni basate sulla 'lettura' del grande libro della natura. La vera formazione culturale, ovvero il patrimonio delle conoscenze, deve scaturire da una diretta osservazione delle malattie e dallo studio dei loro possibili rimedi, quali quelli che scaturiscono dalle profondità della grande 'madre terra' come le acque minerali e termali («*aqua vivimus*») e come i *metalla* in esse disciolti.

Paracelso, convinto dell'importanza della chimica, indica la necessità che nei vari composti utilizzati a scopo terapeutico si separi il buono dal cattivo e si tenti, con ogni mezzo, di isolare il principio attivo. Egli afferma che le piante medicinali sono 'impure' e che agiscono per una 'quinta

THE ALCHEMISTIC DELIRIUM

The 15th and 16th centuries can be described as the centuries of 'alchemistic delirium'. Scientists, princes, people interested in natural things, charlatans and dreamers alike carried out research into alchemy. At the courts of the Emperor of Austria and the Kings of Spain and England, herbs were distilled and oils prepared following alchemistic recipes.

As a result of the progress made in alchemy, the medical matter also experienced the development of studies aimed at identifying new and specific drugs during the 16th century.

The most active and renowned scientist who played a major role in this development was undoubtedly Theophrastus von Hohenheim, better known by his Latinized name of Paracelsus (1493-1541), and dubbed the 'Luther of Medicine'. He did not accept the knowledge of traditional classical medicine as endorsed by Galen, Avicenna and others, inferring that such knowledge did not result from observations based on the 'reading' of the 'great book of Nature'.

He believed the real cultural education, namely the heritage of knowledge, must stem from a direct observation of diseases and the study of their possible remedies, like those stemming from the depths of the great 'Earth Mother', such as mineral and thermal waters ("aqua vivimus") and the metalla (metals) dissolved in them.

Paracelsus, convinced of the important role played by chemistry, indicated the need to separate the good from the bad in the various compounds used for therapeutic purposes, as well as to isolate the active substances. He claimed that medicinal

Copia da Quentin Metsys
Presunto ritratto di Paracelso
 Parigi, Musée du Louvre

Copy from Quentin Metsys
Portrait presumed to be Paracelsus
 Paris, Musée du Louvre



IATROCHIMICA E IATROMECCANICA

In questo periodo sono presenti due scuole di pensiero contrapposte: la iatrochimica e la iatromeccanica. La iatrochimica vede nei fenomeni vitali solo fenomeni chimici: tutte le forze del corpo devono seguire i processi chimici della fermentazione e delle effervescenze. I farmaci agiscono o riducendo l'acidità e l'alcalinità degli umori o producendo fermentazioni, ribollimenti, trasformazioni nel sangue e nei liquidi che irrorano i tessuti. Alla iatrochimica si contrappone la iatromeccanica, che vede nell'essere vivente una macchina, con le sue carrucole, le sue pulegge, i suoi setacci; la iatromeccanica individua la meccanica della circolazione del sangue, del movimento muscolare e della deambulazione; afferma che i farmaci agiscono dilatando o restringendo i pori, aumentando o diminuendo il tono delle fibre, e penetrando più o meno profondamente nell'organismo con le loro particelle.

essenza', o principio chimico attivo. La selezione e l'isolamento di questo 'principio chimico attivo' si può realizzare, secondo Paracelso, utilizzando operazioni di distillazione o di concentrazione e con altre diverse 'manipolazioni' chimiche. Egli è convinto inoltre che si debbano ricercare ovunque rimedi terapeutici: l'importante è sapere come purificarli e convenientemente somministrarli. Stimo-

plants are 'impure', and function because of a 'fifth essence', or active chemical substance. The selection and isolation of this 'active chemical substance' can be made, according to Paracelsus, using distillation or chemical 'manipulation'. He was also convinced that therapeutic remedies had to be sought everywhere. What really mattered was knowing how to purify them and administer them properly.

lando la ricerca per isolare i principi attivi contenuti nelle erbe medicinali, per preparare nei laboratori alchimistici rimedi di natura inorganica o minerale od ottenuti chimicamente, Paracelso dà un forte impulso alla trasformazione dell'alchimia nella chimica e nella chimica farmaceutica.

La ricerca va sempre più chiaramente documentando che, come avevano ritenuto gli antichi, non esistono sostanziali differenze tra medicinali e veleni, ma che anzi si tratta delle medesime sostanze che agiscono a dosi o in condizioni differenti; si ritorna al vecchio termine di *phármakon*, che possiede ambedue i significati e si inizia così a parlare di 'farmacologia' per indicare le due 'materie': la *materia medicamentorum* e la *materia venenorum*.

Paracelsus gave strong impetus to transforming alchemy into chemistry and pharmaceutical chemistry by fostering research to isolate the active substances contained in medicinal herbs and the preparation of remedies from minerals and chemically obtained remedies.

*Increasingly, research was documenting, as ancient scientists believed, that there are no substantial differences between medications and poisons, suggesting they are in fact the same substances, acting at different dosages or conditions. Both meanings of the ancient term *phármakon* begun to be used, and scientists started to talk about 'pharmacology' to indicate the two 'matters': the *materia medicamentorum* (medications) and the *materia venenorum* (poisons).*

IATROCHEMISTRY AND IATROMECHANICS

Two opposing schools of thought were present in this period – iatrochemistry and iatromechanics. Iatrochemistry considered vital phenomena to be only chemical phenomena: all the body's strengths must follow chemical processes of fermentation and effervescences. Drugs acted either by reducing acidity and alkalinity of humours, or by producing fermentations, bubbling, and transformation in blood and in the liquids that supply the tissues. Iatrochemistry was opposed to iatromechanics, which considered the human being a machine, with its sheaves, pulleys, and sieves. Iatromechanics detects the mechanics of the circulation of the blood, muscle movements, and deambulation; it states that drugs act by dilating or narrowing pores, increasing or reducing the tone of fibres, and penetrating more or less profoundly in the body with their particles.



IL CURARO E ALTRI VELENI

CURARE AND OTHER POISONS

Strychnos toxifera

Il progresso, graduale, della ricerca nel corso del Rinascimento porta a una evoluzione conoscitiva dei principi attivi presenti nelle piante medicinali. Un esempio è il curaro, estratto ottenuto da diversi vegetali presenti nel Sud America, usato dagli indios della foresta amazzonica come veleno per le frecce. Alla fine del XVI secolo il curaro arriva in Europa ed è oggetto di ricerche volte a comprendere il meccanismo di azione e a individuare i principi attivi in esso presenti.

Questo veleno viene preparato attraverso l'estrazione di parti delle piante con acqua calda e la loro successiva concentrazione, fino a ottenere un liquido denso e gommoso, di colore bruno, che provoca, quando raggiunge il circolo sanguigno, una immediata paralisi muscolare per blocco del passaggio dell'impulso nervoso verso il muscolo.

La morte sopravviene per asfissia, mentre il cuore, vale a dire il muscolo cardiaco, non viene interessato e quindi continua a funzionare. Questa 'preparazione farmaceutica' presenta il grande vantaggio di essere inattiva se ingerita per bocca e quindi rende possibile mangiare tranquillamente l'animale ucciso con essa.

Le proprietà del curaro sono progressivamente studiate e individuate a partire dal XVI secolo; nei secoli successivi vengono indirizzate, con successo, ricerche per isolare componenti capaci di indurre a scopo terapeutico un rilassamento muscolare durante l'anestesia chirurgica.

Il principale principio attivo del curaro, la δ -tubocurarina, ancora oggi utilizzata, viene ottenuto per sintesi a metà del XX secolo.

Nei secoli XVII e XVIII trovano impiego terapeutico vegetali come il legno quassia e, a minime dosi, sostanze molto velenose come la cicuta, l'aconito, il fosforo e altre.



The gradual progress of research during the Renaissance led to cognitive knowledge of the active substances contained in medicinal plants.

An example is curare, an extract obtained from different plants native of South America, used by the Indians of the Amazon forest as a poison to drench the tip of their arrows. At the end of the 16th century, curare reached Europe and research was focussed on understanding its action mechanism and identifying its active substances.

The poison is prepared through the extraction and concentration of parts of the plants, until a brownish dense and rubbery liquid is obtained.

When it reaches the bloodstream it causes an immediate muscular paralysis by blocking impulse from reaching the muscles. Death comes due to asphyxia while the heart, the cardiac muscle, is not affected and continues to work.

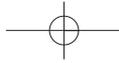
This 'pharmaceutical preparation' has the advantage that if it is ingested by mouth the poison is inactive, which makes it possible to eat the animals killed by curare.

The properties of curare were studied and gradually identified from the 16th century onwards.

In the following centuries, research was conducted to isolate components that could induce, for therapeutic purposes, muscular relaxation during surgical anaesthesia.

The main active substance of curare, the δ -tubocurarine, is still used today and was obtained for the first time by synthesis in the mid 20th century.

In the 17th and 18th centuries, vegetables such as quassia wood were used for treatment, also other very poisonous substances, at minimum dosages, such as hemlock, aconite, and phosphorous.



Drugs utilized in the Renaissance and in the 18th century



Quassia

Pianta arborea appartenente alla famiglia delle Simarubacee, comprende numerose specie, come la Quassia amara, la *Quassia simarouba*, la *Quassia excelsa*. È originaria dell'America centrale e dell'America del Sud. Il legno del fusto, dei rami principali e della radice ha un sapore amarissimo persistente, che si trasferisce con facilità, per contatto o per estrazione, ai liquidi acquosi.

La quassia, per il sapore amaro, trova impiego come stimolante dell'appetito nelle anoressie presenti nel decorso post-malattia, nelle inappetENZE, nelle atonie gastriche. Circa mezz'ora dopo l'ingestione a digiuno di preparazioni a base di quassia, si verifica un aumento della secrezione di succo gastrico.

La quassia, che può irritare lo stomaco e causare il vomito, è stata impiegata contro gli ossiuri (piccolissimi vermi presenti nella parte finale dell'intestino), per lavare piaghe e ferite e per combattere i pidocchi della testa.

Quassia

Tree of the Simaroubaceae, comprising several species, such as bitter Quassia, Quassia simarouba, Quassia excelsa. It is native of central and southern America. The wood of the stem, the major branches and the root has a very bitter and persistent taste, which is easily transferred by contact or extraction to aqueous liquids.

Due to its bitter taste, quassia is used as a stimulant of appetite in anorexia during post-disease recovery, in lack of appetite and in gastric atony. About thirty minutes after ingestion on an empty stomach of preparations based on quassia, there is an increase of gastric juice secretion.

This plant, which can irritate the stomach and cause vomit, was used to combat pinworms (tiny worms in the final tract of the intestine), wash sores and wounds, and combat head lice.



Cicuta

Pianta erbacea della famiglia delle Ombrellifere. Ne esistono varie specie, tra le quali le più comuni sono la cicuta maggiore, passata alla storia come la bevanda usata da Socrate per uccidersi e la cicuta minore, detta anche, per la forma delle sue foglie, 'falso prezzemolo'. Cresce in Europa (frequente in Italia) Asia, Africa settentrionale, America del Nord. La cicuta è una pianta velenosa, molto pericolosa: si stima che circa un terzo degli avvelenamenti mortali da vegetali sia dovuto a piante erbacee tossiche della famiglia delle Ombrellifere, cui appartiene la cicuta. L'azione farmacologica e tossica della cicuta è dovuta principalmente a un alcaloide in essa contenuta, la coniina. Preparati di cicuta sono stati usati in terapia per alcune forme spastiche dell'apparato respiratorio, per il trattamento sintomatico del tetano, dell'epilessia, del parkinsonismo post-encefalitico. L'avvelenamento da cicuta si manifesta con eccitazione, convulsioni, contrazioni cloniche (contrazioni spasmodiche e non permanenti dei muscoli), cui segue rapidamente una paralisi generalizzata progressiva, verosimilmente dovuta all'azione curaro-simile della coniina in essa contenuta. Sembra che lo stato di coscienza non subisca alcuna variazione.

Poisonous Hemlock

Herbaceous plant of the Umbelliferae. There are various hemlock species, among which the most common are spotted cowbane – which became famous for being the drink used by Socrates to kill himself – and the Fool's Parsley, so called for its leaves, which resemble those of parsley. It grows in Europe, Asia, northern Africa, and in northern America. Hemlock is a poisonous, very dangerous plant: estimates report that about one third of lethal poisoning cases due to plants are due to toxic herbaceous plants of the Umbelliferae family, and hemlock belongs to this family. The pharmacological and toxic action of hemlock is mainly due to coniine, an alkaloid contained in it. Preparations based on hemlock were used to treat some spastic forms of the respiratory tract, to treat symptoms of tetanus, epilepsy, and post-encephalitic Parkinsonism. Hemlock poisoning manifests with excitement, convulsions, clonic contractions (spasmodic, non permanent contractions of muscles), rapidly followed by a progressive generalized paralysis, probably due to the hemlock-like action of coniine contained in hemlock. Seemingly, the conscience state remains unaltered.



*Claviceps purpurea*

L'ERGOTISMO

L'ergotismo viene descritto in due forme: la forma gangrenosa e la forma encefalopatica convulsiva delirante, quest'ultima caratterizzata dalla comparsa di allucinazioni e convulsioni, che possono condurre a morte per paralisi respiratoria. Nella forma gangrenosa prevalgono i fenomeni di costrizione dei vasi sanguigni periferici, con comparsa di alterazioni sensoriali (formicolii) e motorie, di ulcere croniche e possibile perdita, per gangrena secca, di falangi, dita, o porzioni più ampie degli arti inferiori e superiori. Viene descritto che gli arti diventano secchi e neri (necrotici) e si distaccano dal corpo, senza fuoriuscita di sangue: proprio in base alla sensazione di atroce bruciore a livello delle estremità si riteneva che gli arti venissero 'bruciat' da un fuoco sacro e che per questo si annerissero come il carbone. Questa diversità di forme (gangrenosa e convulsiva) dipende probabilmente dalla quantità occasionale di principi attivi presenti nel fungo, dalla durata e dalla quantità consumata di pane di segala contaminato, e probabilmente anche da differenti sottotipi di questo fungo, a contenuto di alcaloidi chimicamente e farmacologicamente diversi.

LA SEGALA CORNUTA

È interessante e importante riferire sinteticamente la storia, nei diversi secoli, della segala cornuta che, nata come terribile veleno, diventa rimedio terapeutico alla fine del XIX e l'inizio del XX secolo. La segala cornuta (*Claviceps purpurea*) è un fungo che, come parassita dei cereali, cresce in Europa, Africa del Nord, India, America meridionale. Si sviluppa in particolare sulla segala, trasformandosi, con la maturazione della pianta ospite, in uno 'sclerozio' (corpo duro tipico di alcuni funghi) a forma di cornetto, uncino o sperone (in francese *ergot*), di colore viola, lungo circa 4 cm sporgente dalla spiga del cereale. Questo sclerozio rappresenta un vero e proprio 'container' di sostanze (alcaloidi) farmacologicamente attive. Per l'aspetto modificato assunto dalle spighe così parassitate derivano sia i termini di 'segala cornuta', sia il prefisso di 'ergot-' assegnato ai principi attivi di questo fungo, sia alle affezioni da esso provocate (ergotismo).

La segala cornuta si presenta nella storia dell'umanità come una maledizione divina, che attraverso la contaminazione delle piante induce nell'uomo, in forma epidemica, caratteristici e gravissimi effetti tossici; per secoli è stata responsabile di numerose casi di morte e di invalidità. Questi casi di avvelenamento da segala cornuta (detto appunto ergotismo), definito alimentare in quanto causato dal consumo di pane di segale contaminato, si sono verificati sin dalla più remota antichità. Una tavoletta assira del VI secolo a.C. fa riferimento a una 'pustola velenosa' presente nella spiga, che si deve credere essere la *Claviceps purpurea* ovvero la segala cornuta. Non sono stati tuttavia reperiti nella letteratura greca e romana riferimenti sicuri su avvelenamenti attribuibili a questo fungo.

È nel Medioevo che si verificano numerosi casi di ergotismo attribuibili con molta probabilità al consumo di segala cornuta. In questo periodo, infatti, vengono descritte tremende epidemie dalle caratteristiche molto peculiari, caratterizzate da una gangrena secca delle estremità (piedi, gambe, mani e braccia), che diventano violacee e sofferenti per la presenza di dolori brucianti.

Di fronte a questo terribile 'morbo' i medici brancolavano nel buio in quanto non riusci-

ERGOT

It is both important and interesting to report, though briefly, the history of ergot. Initially, a terrible poison, ergot became a therapeutic remedy in late 19th century and early 20th century. Ergot (Claviceps purpurea) is a mushroom that attaches – as a parasite – to cereals, and grows in Europe, North Africa, India, and South America. It develops, in particular, on rye, transforming itself, as the host plant ripens, in a 'sclerotium' (hard body typical of some mushrooms) with the shape of a little horn, hook, or spur, purple coloured, about 4 cm long, projecting from the cereal's spike. The sclerotium is a real 'treasury' of pharmacologically active substances (alkaloids). The name ergot derives from the modified appearance of the spikes hosting the parasite, and also refers to infections caused by this mushroom (ergotism). Ergot was considered a divine curse in human history, because it could induce widespread characteristic and very severe toxic effects through the contamination of harvests. For centuries, it was responsible for many deaths and disabilities. Ergotism (poisoning



vano a identificarne la causa e non disponevano, ovviamente, di un qualsiasi rimedio idoneo al trattamento. Intorno al 1765 fu correttamente attribuita al fungo parassita della segale la causa delle epidemie e il 'morbo' fu chiamato 'fuoco sacro' o 'fuoco di sant'Antonio'. Quest'ultimo nome deriva dal fatto che, andando in pellegrinaggio al santuario di sant'Antonio, talvolta i pazienti ottenevano sollievo e miglioramento, se non addirittura la guarigione: si ritiene oggi che i pellegrinaggi, allontanando per lunghi periodi gli ammalati dal luogo d'origine e quindi costringendoli a un cambiamento della alimentazione, con interruzione del consumo del pane e della farina contaminati, portavano in molti casi a un effettivo beneficio. La conoscenza della causa di questo morbo non impedì tuttavia il ripetersi in Europa di nuove epidemie; solo a partire dal 1816 non si verificano più casi di ergotismo, anche se poche decine di casi annui continuano a manifestarsi per tutto il XIX secolo e i primi decenni del XX. Oggi l'ergotismo è solo un ricordo storico.

Entrata nella storia come veleno, nel corso dei secoli la segala cornuta viene utilizzata a fini terapeutici: nel XVII e nel XVIII secolo è impiegata dai ciarlatani e dalle levatrici in forma di polvere per favorire il parto e, meno scorrettamente, per arrestare le emorragie *post-partum*. A questo riguardo è opportuno segnalare che nel 1582 si riscontra un primo riferimento al suo impiego in campo medico, come sostanza in grado di indurre il parto.

Gli alcaloidi della segala cornuta entrano nell'elenco dei farmaci da impiegare in terapia tra il XVII e il XVIII secolo, quando essa comincia a essere studiata sia come veleno sia come sostanza farmacologicamente utile.

La costituzione della segala cornuta risulta essere assai complessa. Accanto a sostanze prive di attività farmacologica sono presenti sostanze peculiari, i cosiddetti alcaloidi della segala cornuta – chiamati 'ergotamina', 'ergometrina', 'ergotossina' –, responsabili sia degli effetti tossici sia delle azioni farmacologiche specifiche sull'utero, sulle arterie e sulle vene. All'inizio del XIX secolo, la segala cornuta viene impiegata negli Stati Uniti come 'polvere per il parto', vale a dire per accelerare il parto (non in Europa, probabilmente per il timore verso una sostanza responsabile di aver dato origine a terribili epidemie); questo utilizzo risulta però essere stato di breve durata;

due to ergot) was defined as dietary poisoning because it was caused by consumption of contaminated rye bread. It dates from very remote periods. An Assyrian tablet dating from the 6th century BC referred to a 'poisonous boil' in the spike, which probably was the Claviceps purpurea, or ergot. The Greek and Roman literature, however, does not contain confirmed references to poisoning attributable to this mushroom. During the Middle Ages many cases of ergotism occurred, which were attributable to the consumption of ergot. In the period, wide-reaching epidemics with very peculiar characteristics were described, marked by a dry gangrene of the extremities (feet, legs, hands and arms), which became violaceous and accompanied by burning pains. Facing this terrible 'disease', doctors were unable to identify its cause and did not have a remedy to treat it. In about the year 1765, the cause of epidemics was rightly attributed to the parasitic mushroom of the rye, and the disease was named 'St. Anthony's fire'. This name stems from the fact that by going in pilgrimage to St. Anthony's sanctuary, sometimes patients obtained relief and an improvement of their conditions, and in some cases they healed. It is now believed that the pilgrimage, taking the sick far away from their places of origin for long periods of time, and by doing so forcing them to change dietary habits, led to an interruption in the consumption of contaminated bread and flour, which in many cases this change was beneficial. Knowing the cause of this disease, however, did not prevent new epidemics in Europe; from 1816 onwards, ergotism cases decreased considerably, though a few dozens cases continued to occur during the 19th century and the first decades of the 20th century. Today ergotism is only a memory of the past.

After becoming famous as a poison, ergot was used for therapeutic purposes: in the 17th and 18th centuries. It was used by charlatans and midwives as a powder to stimulate labour, and more correctly, to stop post-partum haemorrhages. In this respect, in 1582 first references were made to its use in the medical field, as a substance that could induce labour. Alkaloids contained in the ergot were included in the list of drugs to use for treatment between the 17th and the 18th centuries,

ERGOTISM

Ergotism is described in two forms: the gangrenous form and the encephalopathic convulsive delirious form, the latter being marked by hallucinations and convulsions, which may lead to death due to respiratory paralysis.

The gangrenous form is dominated by phenomena of peripheral vessels' constriction, with sensory (formication) and motor alterations, chronic ulcers and possible loss of phalanges, fingers or wider portions of upper and lower limbs, from dry gangrene. According to descriptions, the limbs become dry and black (necrotic) and detach from the body, without blood.

This was accompanied by sensation of atrocious burning at the extremities, the limbs were believed to be 'burnt' by a sort of 'holy fire' and because of that they blackened as coal.

This diversity of forms (gangrenous and convulsive) probably depends upon the occasional quantity of active ingredients contained in the mushroom, the duration and amount of rye bread consumed and probably on the different mushroom sub-types, which contain chemically and pharmacologically different alkaloids.



Asher Brown Durand,
da Thomas Sully
David Hosack, incisione
XIX secolo
Collezione privata

Asher Brown Durand,
from Thomas Sully
David Hosack, engraving
19th century
Private collection



nel 1824 David Hosack denuncia un aumento rilevante del numero dei nati morti in seguito all'utilizzo della segala cornuta, e propone di definirla non *pulvis ad partum* ('polvere per il parto'), come chiamata fino a quel momento, ma invece *pulvis ad mortem* ('polvere per la morte'). Proprio in seguito a questa rilevazione gli alcaloidi dell'ergot vengono sempre meno impiegati per facilitare il parto e sono invece utilizzati per la prevenzione delle emorragie *post-partum*.

Nel 1880 si diffonde e si afferma l'utilizzo degli estratti della segala cornuta per la terapia dell'emicrania. Nel 1906 viene isolata una sostanza farmacologicamente attiva che viene chiamata 'ergotossina' (ergot + tossina) perché possiede più proprietà tossiche che terapeutiche; l'ergotossina risulta successivamente essere costituita non da un alcaloide allo stato puro, bensì da una miscela complessa di più alcaloidi. Nel 1918 si isola in forma chimicamente pura e farmacologicamente attiva l'alcaloide 'ergotamina' (ergot + amina) e si accerta un'azione nei riguardi del sistema nervoso simpatico, sistema controllato dall'adrenalina e dalla noradrenalina.

A partire dagli anni Trenta si sviluppano ampie ricerche nei riguardi degli alcaloidi della segala cornuta e nel 1943 si giunge alla sintesi della 'diidro-ergotamina', che trova applicazione come antiemetrico e stabilizzante della pressione arteriosa e, fatto molto importante, con debole attività costrittrice sui vasi sanguigni e con scarsa attività ossitocica (capacità di accelerare il parto). La diidro-ergotamina viene ancora oggi utilizzata con successo, pur non essen-

when it started to be studied both as a poison and a useful substance from a pharmaceutical point of view.

Ergot's composition is quite complex. Along with substances that have no pharmacologic activity, there are peculiar substances, the so-called alkaloids of ergot – called 'ergotamine', 'ergometrine', 'ergotoxin' –, responsible both for toxic effects and for the specific pharmacological actions on the uterus, arteries, and veins.

At the beginning of the 19th century, ergot was used in the United States as a 'powder for labour', namely to speed up labour, (though not in Europe, probably for fears originating from it being a substance responsible for the outburst of terrible epidemics). Its use in child-birth, however, lasted only for a short period. In 1824, David Hosack reported a considerable increase in the number of stillborn babies following the use of ergot, and proposed to classify it no longer pulvis ad partum ('powder for labour'), as it had been called until then, but instead pulvis ad mortem ('powder for death'). Following these findings, the use of the alkaloids of ergot decreased as a labour stimulant, but remained for preventing post-partum haemorrhages.

In 1880, the use of ergot extracts was consolidated and spread in the treatment of headache. In 1906, a pharmacologically active substance was isolated, called 'ergotoxin' because it had more toxic than therapeutic properties; later, ergotoxin was found to be composed of a complex mixture of several alkaloids, and not of a single alkaloid in a pure state.

In 1918, the alkaloid 'ergotamine' was isolated in a chemically pure and pharmacologically active form, and its effects observed on the sympathetic nervous system, controlled by adrenaline and noradrenaline. From the 1930s, research developed into ergot's alkaloids, and in 1943 the 'dihydro-ergotamine' was produced by synthesis. It was used to combat migraine and stabilize arterial pressure and, importantly, it had a slight vasoconstriction activity and poor oxytocic activity (capability to speed-up labour). Dihydro-ergotamine is still successfully used today – though not as a sedative or an analgesic – to alleviate so called 'classical' migraine. It is not used for the 'common'



do né un sedativo né un analgesico, per alleviare gli accessi di emicrania cosiddetta 'classica', in contrapposizione alla emicrania 'comune' (vale a dire al mal di testa), molto più sopportabile in quanto non è violenta e tenace come la classica e non è accompagnata da sintomi neurologici prodromici.

L'ergometrina e il suo derivato, la 'metil-ergometrina', determinano una eccitazione delle contrazioni delle fibre muscolari dell'utero quando è gravido o quando sono in atto le contrazioni del parto. L'utilizzo della ergometrina per rinforzare le contrazioni uterine troppo deboli durante il travaglio è stato, in base alle esperienze condotte negli USA, abbandonato. Oggi essa trova spesso impiego nelle emorragie uterine *post-partum* dal momento che, producendo una forte e uniforme contrazione dell'utero e una vasocostrizione periferica, impedisce il verificarsi di pericolose metrorragie.

migraine (namely headache). The headache is easier to tolerate because it is not as violent and persistent as the classical migraine, and it is not accompanied by prodromal neurological symptoms.

Ergometrine and its derivative, 'methylegometrine', cause an excitement of contractions of muscular fibres of the uterus in a pregnant state or when labour contractions are underway.

On the basis of experiments conducted in the USA, the use of ergometrine to enhance weak uterine contractions during travail was abandoned. Today, it is often used in post-partum uterine haemorrhages, as it produces a strong and uniform contraction of the uterus and a peripheral vasoconstriction, preventing the onset of dangerous metrorrhagias.

Pieter Bruegel il Vecchio
I mendicanti, 1568
Parigi, Musée du Louvre

Pieter Bruegel the Elder
The Beggars, 1568
Paris, Musée du Louvre



LA CHINA



Cinchona officinalis

È curiosa e degna di attenzione la storia della scoperta delle proprietà febbrifughe della corteccia dell'albero della china (chiamato anche, proprio per questo motivo, 'albero della febbre') e del chinino, a proposito della quale esistono numerose e fantasiose leggende. Una di esse fa riferimento a un terremoto della zona di Loxa in Perù, dove le acque di un piccolo lago – nelle quali precipitano alcuni alberi di china – acquistano il potere di risanare dalle febbri: un indigeno febbricitante, immersosi nel lago, ne beve l'acqua, divenuta amara, e 'miracolosamente' la febbre scompare. A seguito di questo evento, gli abitanti del luogo concepiscono l'idea che nell'acqua del lago si trovi un principio medicamentoso, amaro, rilasciato dal tronco degli alberi caduti nell'acqua.

La percezione o conoscenza dell'attività anti-febbrifuga (antipiretica) di questa corteccia resta però ignota alla maggior parte della popolazione indigena; probabilmente è patrimonio solo di alcuni guaritori e/o di sacerdoti indios del tempo, i quali tengono gelosamente nascosto questo segreto agli Spagnoli invasori del loro Paese.

Un'altra leggenda narra che attorno al 1630 un soldato spagnolo si ammala di febbre e un indigeno suo amico lo guarisce con la polvere di corteccia di china: il soldato riesce così a scoprire il rimedio e inizia a curare anche i suoi compagni colpiti dalle febbri.

Nel 1638 la moglie del viceré del Perù, la contessa Anna di Chinchón, si ammala di malaria; il governatore di Loxa, precedentemente guarito dalle febbri intermittenti con la somministrazione di polvere della corteccia di china, le invia della raschiatura di quella corteccia. La contessa e il suo medico, entusiasti per l'avvenuta guarigione, provvedono a raccogliere notevoli quantità di corteccia di china e a diffonderne l'uso nelle colonie spagnole in America; ritornata in Spagna nel 1639, la contessa ne porta con sé una certa quantità e la affida ai padri della Compagnia di Gesù. In un libro religioso del 1640 (citato in Goodman-Gilman 1992) è scritto: «Un albero cresce, chiamato dagli abitanti 'albero della febbre', nella regione di Loxa, Perù, la cui corteccia, di colore giallo fulvo, trasformata in polvere in un quantitativo pari a due piccole monete di argento e

*Il cardinale Juan de Lugo
incisione, 1643*

*Cardinal Juan de Lugo
engraving, 1643*

THE CINCHONA

It is worth focussing on the curious history of the discovery of the antipyretic effects of the bark of cinchona (also called the 'fever tree') and quinine. These are the subject of many fanciful legends. One such legend refers to an earthquake in the area of Loxa (Peru), where the waters of a small lake – in which some cinchona trees had fallen – acquired the power to cure fever. A feverish native, after plunging in the lake, drank its water, which had become bitter, and 'miraculously' the fever disappeared. Following this event, the locals believed the lake water contained a bitter healing substance, released by the bark of the fallen trees. The perception or knowledge of the antipyretic activity of this bark, however, remained unknown to most natives; probably it was known only to some healers and/or South American Indian priests of that time, who kept its secret well hidden from the invading Spaniards.

Another legend states that around 1630 a Spanish soldier succumbed to fever and his friend, a native Indian, healed him with the powder obtained from bark of cinchona. The soldier managed to discover the remedy and started to treat his companions, who also had fever. In 1638, the wife of the Viceroy of Peru, Countess Anna of Chinchón, became ill



somministrata sotto forma di bevanda, cura le febbri». Intorno al 1640, dunque, questa droga vegetale trova impiego in vari Paesi d'Europa per il trattamento della febbre e della febbre malarica.

Il primo scritto medico sulla china appare nel 1642 ed è intitolato *Vera praxis ad curationem tertianae*; nel 1643, poi, la china è per la prima volta presente nella letteratura medica europea.

La pianta viene chiamata *Cinchona*, molto probabilmente dal nome della contessa la cui guarigione aveva condotto alla diffusione del farmaco, e il preparato ottenuto da questa pianta prende il nome di *Cinchona officinalis*. La corteccia di *Cinchona* o di china assume anche altre denominazioni: 'polvere della contessa', 'corteccia peruviana', 'corteccia dei gesuiti' (sono i gesuiti spagnoli a diffonderla in Europa) e 'corteccia del Cardinale'; quest'ultima denominazione deriva dal contributo alla diffusione della corteccia di china portato dal cardinale Juan de Lugo, responsabile della farmacia dell'Ospedale di Santo Spirito a Roma; proprio grazie a questo porporato, che la distribuisce gratuitamente ai poveri e a carissimo prezzo ai ricchi, l'uso in Italia di questa corteccia e dei relativi preparati si fa conoscere e si diffonde ampiamente.

Per tutto il XVII secolo e per buona parte del XVIII gli Spagnoli detengono il monopolio del commercio e i gesuiti, per tutto il XVII secolo, hanno l'esclusiva della distribuzione della *Cinchona* in Europa. Le autorità del Perù, visto l'enorme interesse, anche commerciale, verso la corteccia di china, ne pongono sotto stretto e diretto controllo la raccolta e il commercio, affidandolo, dietro adeguato compenso, ad alcune compagnie.

La diffusione di questa preparazione vegetale in tutta Europa è, considerati i tempi e i mezzi di comunicazione dell'epoca, estremamente rapida, così come rapida è la comparsa di scritti in favore o contrari a questo nuovo rimedio. All'epoca infatti, come spesso accade, alcuni gruppi di medici considerano questo farmaco – o meglio le sue preparazioni sotto forma di estratto, infuso o polvere – con disprezzo e sospetto, sia perché è distribuito dai gesuiti sia perché non corrisponde ai principi di Galeno: infatti, dal momento che la china non purga, non provoca vomito, non induce salivazione e non fa sudare, induce molti dubbi nei sostenitori

*with malaria; the governor of Loxa, who had previously been healed from intermittent fevers with the administration of powder obtained from bark of cinchona, sent her some scraping of the bark. The Countess and her doctor, enthusiastic because she had been healed by the powder, collected considerable quantities of bark of cinchona and spread its use in the Spanish colonies in America. After returning to Spain in 1639, the Countess brought with her a certain quantity of bark of cinchona and gave it to the fathers of the Company of Jesus. A religious book of 1640 (quoted in Goodman-Gilman 1928) states: «A tree called by the locals 'fever tree' grows in the Loxa region in Peru. Its bark, whose colour is ginger yellow, transformed in powder in a quantity equal to two small silver coins and administered as a beverage, heals fevers». Around 1640, this vegetable drug started to be used in various parts of Europe for treating fever and malaria fever. The first medical writing on cinchona appeared in 1642 and was titled *Vera praxis ad curationem tertianae* and in 1643 *Cinchona* appeared for the first time in European medical literature. The plant *Cinchona* probably takes its name from the Countess, whose healing had led to the dissemination of the drug, and the preparation obtained from this plant is named *Cinchona officinalis*. The bark of *Cinchona* tree also takes other names: 'powder of the countess', 'Peruvian bark', 'Jesuits' bark' (after the Spanish Jesuits who took and distributed it in Europe), and 'bark of the Cardinal'; this latter name stems from Cardinal Juan de Lugo, who contributed to spread the bark of cinchona. The Cardinal was in charge of the pharmacy of the Santo Spirito Hospital in Rome. Thanks to his decision to freely distribute the bark to the poor, and charge a high price for it to the rich, the use of the bark and the related preparations rapidly spread in Italy. For the whole 17th century and for most of the 18th century, the Spaniards had a monopoly on trade. The Jesuits were, for the whole 17th century, the sole distributors of *Cinchona* in Europe. In view of the great interest in the bark of cinchona, the Peruvian authorities decided to strictly control its collection and trade by assigning*



FARMACI IMPIEGATI NEL RINASCIMENTO E NEL XVIII SECOLO

LA MALARIA

La malaria è una malattia febbrile acuta indotta da parassiti del genere *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) presenti negli individui infetti e nelle zanzare (ospiti intermedi) del genere *Anopheles*. Le modalità di diffusione dell'infezione malarica restano incerte fino al 1894, quando si ha l'idea di cercare tracce del parassita nella zanzara; nel 1897 si dimostra che l'infezione malarica è trasmessa tramite la puntura della zanzara (rif. in Di Palma 1977). Anche oggi centinaia di milioni di individui sono colpiti da questa infezione e la mortalità annua è superiore al milione. Dato che i sintomi della malaria sono aspecifici, la diagnosi e il trattamento farmacologico devono essere tempestivi.

della teoria umorale; d'altra parte, è innegabile che si tratti di un ottimo febrifugo.

Come conseguenza di tale mancanza di fiducia, per molti anni la corteccia di china viene dispensata da ciarlatani sotto forma di rimedio segreto, ed è solo verso il 1640-1650 che questa droga vegetale viene largamente e ufficialmente impiegata in Europa per la cura delle febbri. La sua efficacia nelle febbri malariche viene interpretata non come efficacia contro la malaria, di cui non si conosce la causa, ma si ritiene dovuta al suo effetto antipiretico.

Nel 1569, il gesuita fra' Paolo Puccerini, speciale del Collegio Romano, dichiara: «Io infrascritto fo piena e indubitata fede che la corteccia chiamata China China, da altri Corteccia della febre, qual si porta dal Perù, a chi l'ho data per darla a chi avea febre tertiana, e quartana, o febre lunghe intermitteni, particolarmente le lunghe autunnali, dico a tutti, che l'hanno presa, gli ha levato la febre infallibilmente [...] e non ho neppure uno saputo, a tanti che l'ho data (che saranno molte migliaia l'anno) che habbi fatto alcuno male, né qui in Roma, né in Firenze, né nello Stato della Chiesa, e tanta anche ne hanno portata in Francia li corrieri, e altri, e in Napoli, e in Genova, come nello Stato di Milano, Piemonte, e in Inghilterra, Fiandra e Germania, che per tutte queste parti l'ho mandata».

Il primo riconoscimento formale della china avviene nel 1677, quando è riportata ufficialmente nella *Farmacopoea Londinensis* come *cortex Peruanus*. Nel 1700 è infine riconosciuta l'attività specifica del rimedio per la cura di una precisa categoria di febbri, oggi chiamate malariche; tale effetto risulta utile per differenziare la natura delle febbri ('diagnosi *ex juvantibus*').

Con una certa frequenza, continuano però a registrarsi in Europa alcuni insuccessi terapeutici, insuccessi probabilmente dovuti al fatto che non si ha della corteccia di china un chiaro e ben definito profilo farmacognostico e di conseguenza ne sono possibili le più svariate sofisticazioni. Nessuno infatti è in grado di stabilire le caratteristiche di una buona corteccia, anche per un motivo molto banale: nessuno sa con esattezza quale sia l'albero da cui questa corteccia si ricava. La scorza peruviana della china è molto ricercata in Europa, ma spesso le forniture sono

the distribution rights to a limited number of companies, in return for payment.

The dissemination of this vegetable preparation throughout Europe was extremely fast, considering the times and means of communication of that period.

Many documents were rapidly published either in favour or against this new remedy.

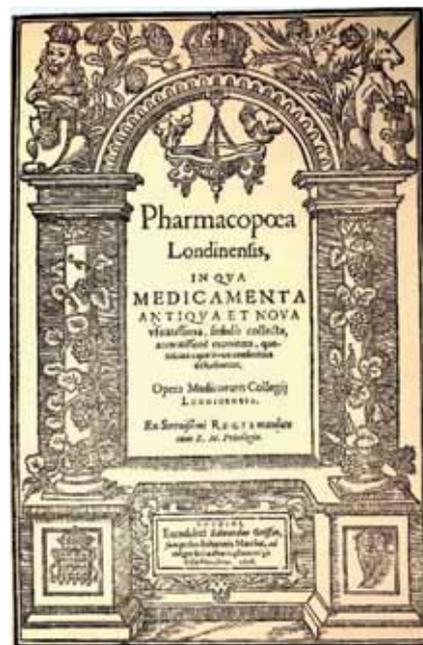
At the time, as often occurs, some doctors considered this drug – or better its preparations as extract, infusion or powder – with scorn or suspicion, because it was being distributed by Jesuits and because it did not comply with the principles theorized by Galen.

As cinchona does not purge, cause vomit, or induce salivation or sweating, it raised many doubts among the supporters of the humoral theory; however, it is unquestionably an excellent antipyretic.

In 1569, the Jesuit Paolo Puccerini, a chemist from the Collegio Romano, said: «I undersigned fully and undoubtedly trust that the bark called 'Quinquina', by others 'Fever Bark', as it is brought from Peru, to anyone I gave it to, anyone having tertian and quartan fever, or long intermittent fevers, particularly long autumn fevers, I say to anyone who took it, it infallibly took fever away [...] and I have not heard of anyone, of the many I gave it to (which would be thousands every year), affected by any harm

Frontespizio della Pharmacopoea Londinensis, pubblicata dal Royal College of Physicians London 1618

Title page of Pharmacopoea Londinensis, published by the Royal College of Doctors London 1618



insufficienti e alla scorza peruviana viene aggiunta abusivamente scorza di un'altra pianta, ottenendo ovviamente risultati contraddittori (Cosmacini 2005).

Solo nel 1738, a cento anni dal suo primo utilizzo contro le febbri, si hanno notizie sicure sull'albero della china, grazie ai componenti di una spedizione scientifica inviata in America dall'Accademia delle Scienze di Francia. Linneo, sulla base dei campioni inviati in Europa, assegna nel 1742 il nome di *Cinchona* alle piante (famiglia delle Rubiacee) che producono questo alcaloide (*Cinchona calisaya*, *Cinchona succirubra*, *Cinchona lancifolia*, *Cinchona ledgeriana* e altre).

Verso la metà del XIX secolo, si intraprendono studi per la migliore acclimatazione delle specie più ricche di alcaloidi, per individuare le più adatte condizioni di terreno e di esposizione delle piante e per creare degli ibridi più ricchi in alcaloidi (la *Cinchona* è originaria delle Ande peruviane, in una fascia compresa tra i 1500 e i 3000 metri); questi studi consentono di sviluppare la coltivazione in Giava, nel Ceylon, nelle Antille e in vari Paesi africani come Zaire e Ruanda. Nel 1820 due chimici francesi riescono finalmente a isolare dalla corteccia, in forma pura, il principio attivo anti-malarico, un alcaloide che viene chiamato 'chinina' e successivamente 'chinino'.

Nel 1878 l'esploratore Henry Stanley, come riferisce Lomagno (1994), annota nel suo diario una delle più belle frasi mai scritte in onore della china: «Tre attacchi di febbre mi avevano tolto sette libbre di peso. Sfinito, pensai di chininizzare il mio organismo dal levar del sole alla sera. Al quinto giorno ero pallido, tremante, con gli occhi itterici e il cuore palpitante, ma la febbre era vinta».

Ancora nel 1892, Pollacci riferisce: «[...] come la chinina agisca nell'infezione malarica, per la quale può dirsi davvero rimedio sovrano, non siamo peranco in grado di saperlo, nonostante i bellissimi studi che sonosi fatti. La chinina vince la causa della malaria, ma non sappiamo in che cosa questa causa consista. Ormai riteni che debba trattarsi di un essere microscopico organizzato, capace di penetrare nell'organismo e di dar luogo a prodotti infettanti, ma quale sia quest'essere non è peranche dimostrato».

La corteccia di china contiene più di venti alcaloidi. I più importanti sono due paia

from it, either here in Rome, or Florence, or the Papal State, and a lot of it has also been brought to France by couriers, and others, and in Naples, and in Genoa, as well as in the State of Milan, Piedmont, and in England, Flanders, and Germany, as I have sent it to all these places».

As a consequence of this mistrust, for many years the bark of cinchona was given by charlatans as a secret remedy, and only in 1640-1650 was this vegetable drug extensively used in Europe to treat fevers. Its effectiveness in the treatment of malaria fevers was not interpreted because the cause of malaria was unknown, but was attributed to its antipyretic effect.

The first official recognition of cinchona dates from 1677, when it was reported officially in the Farmacopoea Londinensis under the name cortex Peruanus.

In 1700, the specific effects of this remedy were finally acknowledged, for the treatment of specific number of categories of fevers, known as 'malaria fevers'. Today, this defined effect is useful to distinguish the various types of fever ('ex juvantibus diagnoses').

Then, however, in Europe frequent failures were reported, probably due to the fact that no clear and defined pharmacognostic profile of the bark of cinchona existed.

As a consequence, it could easily be adulterated.

Nobody could say what the characteristics of a good bark were, as nobody really knew for sure which tree the bark was obtained from. Only in 1738, a century after its first use to combat fevers, definite information on the cinchona tree was collected, thanks to the work of a scientific expedition sent to America by the French Academy of Sciences. On the basis of samples sent to Europe in 1742, Linnaeus gave the name Cinchona to the plants (family Rubiaceae) that produce this alkaloid (Cinchona calisaya, Cinchona succirubra, Cinchona lancifolia, Cinchona ledgeriana, and others). Towards the mid 19th century, several studies were undertaken to achieve a better cultivation of those species richest in alkaloids, to identify the best soil and exposure conditions for plants, with the purpose of creating hybrids that were richer in alkaloids (the Cinchona is native of the Peruvian Andes, growing between 1,500 and 3,000 metres above sea-level).

These studies encouraged the development

MALARIA

Malaria is an acute feverish disease caused by a parasite (Plasmodium; P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae) found in infected individuals and in mosquitoes of the Anopheles genus (secondary-hosts). The ways in which malaria spread remained uncertain until 1894, when the idea emerged to look for traces of the parasite in the mosquito. In 1897, the malarial infection was proved to be transmitted by mosquito bites (ref. in Di Palma 1977). Even today, hundreds of millions of people are hit by this infection, with more than one million dying each year. Since malaria symptoms are aspecific, the diagnosis and pharmacological treatment must be as prompt as possible.



IL CHININO NELLA TERAPIA DELLA TOSSE CANINA

Come riferisce la «Semaine Médicale» del 26 giugno 1895, Lubinger dichiara di «adoperare il chinino nella maniera seguente: si procurino soluzioni di 10 gr di bisolfato di chinino in 10 d'acqua ed altre soluzioni di 6 gr di chinino in 14 di acqua e di 5 gr in 15 e di fare iniezioni nel sottocutaneo del dorso in modo che la siringa si svuoti con lentezza, cosicché il riassorbimento sia più facile, anche perché agevolato da manovre corrispondenti di massaggio. Queste iniezioni si praticano due volte al giorno e si danno tanti decigrammi di chinino quanti anni ha il bambino».

LA CHINIDINA

La chinidina ha importanti applicazioni terapeutiche, in quanto è attiva nel trattamento dell'aritmia cardiaca. La sua attività antiaritmica è stata scoperta casualmente trattando pazienti malarici affetti anche da fibrillazione atriale (contrazioni non coordinate delle fibre muscolari del cuore). Anche oggi la chinidina è considerata un farmaco utile per la profilassi e il trattamento della fibrillazione atriale.

Insegna pubblicitaria per la vendita del 'chinino di Stato' presso le tabaccherie

Advertising sign for the sale of 'State quinine' at Italian Tobacconists

d'isomeri, la chinina e la chinidina, la cinchonina e la cinchonidina. La conoscenza esatta della formula chimica della chinina si ottiene nel 1922.

La chinina è una delle prime sostanze medicamentose a essere preparata industrialmente e a essa si deve anche, in buona misura, la nascita dell'industria chimica-farmaceutica in Europa.

Tra i primi sali di chinina posti in vendita è il solfato, in quanto risulta sotto molti aspetti il più idoneo dal punto di vista terapeutico.

Alla fine del XIX secolo l'Italia è una delle nazioni europee più colpite dalla malaria; ogni anno muoiono più di 15.000 persone; in alcune regioni in particolare (Sicilia, Calabria, Basilicata, Sardegna, parte del Lazio, Veneto e Toscana) la malaria è estremamente diffusa, e in molti Comuni risulta colpito il 60-70% della popolazione. I motivi sono diversi: presenza di numerose zone malsane paludose, assenza di un valido e diffuso servizio sanitario e non ultimo il prezzo elevato del chinino, che lo rende inaccessibile ai ceti più poveri delle campagne, dove è più presente la malaria. Di fronte a questa situazione davvero allarmante, nel dicembre 1900 viene approvata in Italia una legge che è comunemente definita come legge 'del chinino di Stato'.

La preparazione del solfato di chinino viene affidata alla Farmacia Militare di Torino; successivamente, proprio a fronte della elevata richiesta di chinino, si crea l'Azienda del chinino di Stato e si costruisce un apposito stabilimento, dotato di apparecchiature e strumentazione più moderne. Il solfato di chinino viene messo in vendita a un prezzo molto basso e se ne autorizza la distribuzione nelle tabaccherie così da renderlo disponibile in ogni luogo; le tabaccherie infatti sono all'epoca l'esercizio commerciale più diffuso sul territorio. Tra il 1920 e il 1930 la malaria in Italia viene praticamente debellata e que-

of cinchona cultivation in Java, Ceylon, the Antilles, and in various African countries, such as Zaire and Rwanda. In 1820, two French chemists finally managed to isolate the antimalarial active substance from the bark in the pure form. The alkaloid was called 'quinine'.

In 1878, the explorer Henry Stanley, as Lomagno (1994) reports, wrote in his diary one of the most meaningful sentences ever written to pay tribute to cinchona: «Three fever attacks had taken seven pounds of weight from me. Exhausted, I thought of taking quinine from dawn to dusk. On the fifth day I was pale, shivering, with icteric eyes and my heart pounding, but the fever was gone». In 1892, Pollacci said: «[...] we are not able to know how quinine acts in malarial infection, or how it can really be considered as the main remedy, in spite of the excellent research performed. Quinine triumphs over malaria, although we do not know what the cause is. It is now considered that the cause of malaria is an organised microscopic organism, which is able to penetrate the body and create infecting products, but it has not been demonstrated what this organism may be». The bark of cinchona tree contains more than twenty alkaloids. The most important are pairs of isomers, quinine and quinidine, cinchonidine, and cinchonine. The exact data of the chemical formula of quinine was obtained in 1922. Quinine is one of the first medicinal substances to be prepared at industrial level, and the birth of the chemical-pharmaceutical industry in Europe is largely due to quinine. One of the first quinine salts to be sold was sulphate, as it was the most suitable from a therapeutic perspective. At the end of the 19th century, Italy was one of the European nations to be the most severely struck by malaria; every year over 15,000 died. Malaria was extremely widespread in some



sto sicuramente è da attribuirsi in modo significativo al chinino di Stato.

Nel 1930 il dottor Pietro Favari, nel 'libro per la famiglia' *Il medico di se stesso*, così scriveva a proposito della malaria e della sua terapia: «Esiste un rimedio contro la malaria denominato esanofele [a base di chinino, arsenico e ferro, n.d.A.]. È di una comodità grande e di una conservazione perfetta. Il professor Grassi di Roma l'ha provato nella sua campagna di profilassi malarica ed afferma d'averne avuti effetti costanti e sicuri. Ormai, per ulteriori osservazioni, resta provato il fatto che l'esanofele ha un'azione ricostituente sull'organismo minato dall'infezione malarica, e che il suo uso nei paesi infestati da tale forma rappresenta un'efficace difesa preventiva e curativa. La sua modificazione liquida (esanofelina) è presa con facilità dai bambini, i quali hanno difficoltà a deglutire le pillole; e conserva la sua efficacia malgrado il diverso stato fisico». Un aspetto poco conosciuto è la diffusione della china nell'industria dei liquori o delle bevande. La china viene a interessare queste industrie proprio per il suo sapore amaro, caratteristica, questa, di una attività tonica e digestiva; nascono gli amari alcolici, i liquori con caratteristiche sia di aperitivo sia di digestivo, e le acque toniche.

Questo sviluppo è in parte dovuto alla formulazione di preparazioni farmaceutiche contenenti china, più accettabili dal punto di vista del sapore; la china ha infatti un sapore fortemente amaro e astringente. Il veicolo più adatto per migliorare dal punto di vista del gusto queste preparazioni farmaceutiche risulta essere il vino, preferibilmente corposo e aromatico, sia perché, essendo il vino una soluzione idroalcolica, è capace di estrarre in modo adeguato gli alcaloidi della china, sia perché riesce ad ammorbidirne il sapore. Proprio sulla base di questo impiego, i produttori di bevande alcoliche realizzano liquori con un sapore amaro molto gradevole. Nei primi anni del XIX secolo in Piemonte vengono preparati e venduti vini e liquori aromatizzati con la china.

Nascono così l'Elixir di China, il Fernet, liquore amaro e digestivo contenente corteccia di china, e l'acqua tonica come bevanda analcolica.

È singolare quanto occorso a un soggetto che, assolutamente intollerante al chinino e



*Italian regions, such as Sicily, Calabria, Basilicata, Sardinia, parts of Latium, Veneto and Tuscany. In many municipalities, 60-70% of the population was affected. Many factors accounted for this situation; the presence of many unhealthy, swampy areas, lack of a valid and widespread health care and, last but not least, the high cost of quinine, which made it inaccessible to the poor living in the countryside, where malaria was more widespread. Faced with this alarming situation, in December 1900 a law called 'law of State quinine' was passed in Italy. The preparation of quinine sulphate was assigned to the Military Pharmacy of Turin; later, due to the big demand of quinine, the Company for State Quinine was created and a factory was built, equipped with modern instrumentation and equipment. Quinine sulphate was sold at a very low price, and its distribution at tobacconists authorized, to ensure its widespread availability. Tobacconists were one of the most widespread business activities in the Italian territory. Between 1920 and 1930, malaria was virtually eradicated in Italy. The result was due most of all to the availability of State quinine. In 1930, Doctor Pietro Favari, in his 'family book' *Il medico di se stesso* (The doctor of yourself), wrote the following about malaria: «There is a remedy against malaria called 'esanofele' [containing quinine, arsenic, and iron, Author's Note]. It is of great*

Volantino pubblicitario dell'Esanofele

Advertising pamphlet of Esanofele

QUININE IN WHOOPING COUGH TREATMENT

As referred to by the «Semaine Médicale» on 26 June 1895, Lubinger declared he «uses quinine as follows: dissolve 10 gram solutions of quinine bisulphate in 10 grams of water and other solutions of 6 gram quinine in 14 grams of water, and 5 grams in 15 grams of water, and perform subcutaneous injections in the back area, so that the syringe empties slowly and the absorption is easier, also as it is facilitated by corresponding massage manoeuvres. These injections are practiced twice a day and give as many decigrams of quinine as the years of the child age».

THE QUINIDINE

Quinidine has important therapeutic indications, in that it is an antiarrhythmic agent. Its antiarrhythmic activity was discovered by accident while treating malaria sufferers who also had atrial fibrillation. Even today, quinidine is considered as one of the most useful drugs for prophylaxis and treatment of atrial fibrillation (uncoordinated contractions of the heart's muscular fibres).



LA RICETTA DI UN VINO FEBBRIFUGO

Nel *Nuovo Formulario Magistrale*, del 1857 è riportata la ricetta di un vino febrifugo di china costituito da «china calisaia, scorza d'angustura vera, vino e alcool».

Per la preparazione è scritto: «Contundi le due cortecce, e versavi di sopra alcool a 21°. Lascia in contatto in un vaso chiuso per 24 ore, e aggiungi vino bianco di Borgogna.

Fa' macerare per un mese agitando interpellatamente, e cola».

«Questo vino» afferma l'autore «è ottimo come febrifugo specialmente contro le febbri intermittenti soggette a recidive, e come tonico; contiene tutti i principi attivi della china, si conserva per moltissimo tempo e si amministra facilmente».

Manifesto pubblicitario di un prodotto a base di chinino

Advertising poster of a quinine-based product

avendolo assunto attraverso l'acqua tonica, sviluppa, come raccontano Laurence e Bennett (1981), una reazione d'intolleranza del tutto imprevedibile. Viene riferito il seguente racconto (S.B. Yohalem, *J. Amer. Med. Ass.*, 153, 1304, 1953) di un medico. «Sono stato chiamato a consulto per visitare un soggetto di sesso maschile dell'età di 43 anni con una storia di tinnito [sensazioni uditive – fischi, sibili, ronzii – dovute a disturbi dell'orecchio; n.d.A.] e di riduzione dell'udito, che durava da sette settimane. Era stato visitato da un otoiatria che gli aveva riscontrato una diminuzione bilaterale dell'udito e da un neurologo, che aveva avanzato la diagnosi di tumore (meningioma) bilaterale. Poiché dall'interrogatorio risultava solito consumare dalle sette alle otto bevande alcoliche al giorno, viene sottoposto a una visita medica di approfondimento prima di entrare in osservazione nel reparto di neurochirurgia. Viene confermata la parte dell'anamnesi relativa all'ingestione di alcool; si mette in luce il fatto che le assunzioni di alcool erano sempre rappresentate da 'gin-tonic', gin allungato con acqua tonica [contenente chinino]. Data la mia familiarità con il cinchonismo [reazioni avverse dovute a intolleranza al chinino] acquisita nel Sud-Est del Pacifico, ho pensato che valesse la pena fare un tentativo consistente nel passare ad altro tipo di bevanda e precisamente al 'Tom Col-

convenience and perfect conservation. Professor Grassi from Rome tried it in his prophylaxis campaign against malaria and says he has obtained constant and assured effects. For further observations, it has been demonstrated that esanofele has a tonic action on the body affected by malaria infection, and that its use in the countries infested by malaria is an effective preventive and healing system.

Its liquid modification (esanofelina) is easily taken by children, who have difficulties in swallowing pills; it keeps its effectiveness in spite of its different physical status».

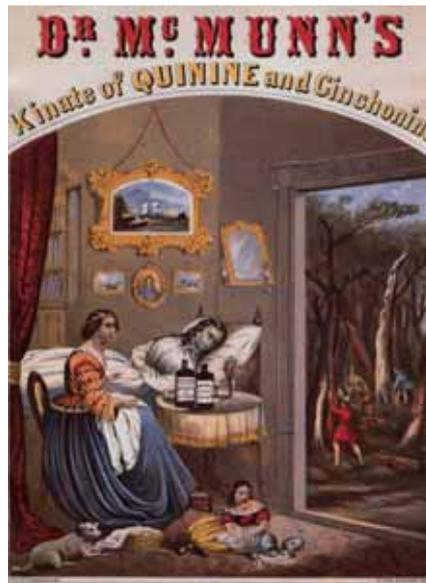
A lesser known aspect is the spread of cinchona in the liqueur and beverages sector.

Cinchona is of great interest in the distilling industries for its bitter taste, and in particular for its characteristics as a tonic and digestive aid. This use led to the creation of alcoholic bitters, liqueurs and tonic water with the characteristics both as an aperitif and a digestive.

This development is partly due to the formulation of pharmaceutical preparations containing cinchona, which had a more acceptable taste; cinchona has a strong bitter and astringent taste. Wine was found to be the most suitable means to improve the taste of these pharmaceutical preparations, especially robust and aromatic wines. Since wine is a hydroalcoholic solution, it can properly extract cinchona alkaloids, and it also manages to mellow cinchona's bitter taste. Based on this use, the producers of alcoholic drinks were able to prepare liqueurs that had a very pleasant bitter taste.

In early 19th century, wines and liqueurs flavoured with cinchona started to be sold in Piedmont. This led to the creation of 'Elixir di China' or 'Fernet', a bitter digestive liqueur, and tonic water as a soft drink, all containing the cinchona bark.

*There is a report of a man who was absolutely intolerant to quinine suffering from unusual side effects. Having ingested it by drinking tonic water, he developed, as Laurence and Bennett (1981) wrote, a totally unpredictable reaction. Laurence reports the following (S.B. Yohalem, *J. Amer. Med. Ass.*, 153, 1304, 1953) story told by a doctor: «I saw a 43-year-old man in consultation who had a seven week history of tinnitus [hearing sensations – buzz, wheeze – due to ear*





lins' [bevanda analoga al gin-tonic, ma priva di chinino]. Entro 48 ore la sintomatologia scomparve.

Una somministrazione di prova di 150 mg di chinino ripristina il tinnito. Tre settimane dopo la sospensione del chinino l'audiogramma era tornato normale. Nel paziente quindi si era verificata una reazione d'intolleranza per dosi molto basse di chinino. Per incorrere nella sintomatologia descritta un adulto normale dovrebbe ingerire un'enorme quantità di acqua tonica».

Per secoli il chinino è l'unico farmaco antimalarico. Il problema della sintesi di nuove molecole attive verso la malaria si pone in occasione delle due guerre mondiali, quando l'approvvigionamento della china diventa molto difficoltoso. Per sopperire alla carenza di chinina si attuano dunque specifiche sperimentazioni attraverso lo screening di diverse migliaia di molecole e si arriva così a identificare nuovi ed efficaci farmaci antimalarici come la pamachina (1926), la primachina, la mepacrina (1932) e, negli anni Quaranta, la clorochina, prodotto molto efficace e interessante per altre potenziali attività terapeutiche. Negli anni Sessanta viene scoperta e sintetizzata la meflochina, che ha il vantaggio di essere attiva nelle forme di malaria resistente alla clorochina.

Verso i primi anni Settanta la chinina si rivoltava; si accerta che può essere impiegata con successo nei casi di infezione da *Plasmodium falciparum* clorochino-resistente.

disorders; Author's Note] and hearing loss. He had consulted an otologist, who found bilateral diminution in hearing, and a neurologist, who suggested the diagnosis of bilateral angle meningioma. Because of the history of daily ingestion of seven to eight drinks per day, he was sent for a medical evaluation prior to further workup for neurosurgery. The history of alcohol ingestion was correct, but his diet was in general adequate. After a physical examination, which was not remarkable except for the facts already noted, casual discussion brought out the fact that the drinks were always gin and tonic [containing quinine]. Since I had seen cinchonism [adverse reactions due to intolerance to quinine] in the southwest Pacific, I thought it worth while to change the beverage to Tom Collins [drink similar to gin-tonic, but without quinine]. Within 48 hours the symptoms had disappeared.

A test dose of 300 mg of quinine brought a return of the tinnitus. Later, a test dose of 150 mg produced the same effect. Three weeks after the discontinuance of the quinine, an audiogram showed restoration of hearing. It is clear that it would take an enormous consumption to produce the symptoms in the normal adult, but the existence of this idiosyncrasy is well known, and this source of supply seems, therefore, worth publicizing».

Quinine remained the only antimalarial drug for centuries. The problem of synthesizing new active molecules to suppress malaria became urgent during the two world wars, when cinchona supplies started to run short. In order to make up for quinine shortages, experiments were carried out through the screening of several thousands of molecules, and new and effective antimalarial drugs were identified, such as pamaquine (1926), primaquine, mepacrine (1932) and, in the 1940s, chlorochine, a very effective and noteworthy product because of its other potential therapeutic activities.

In the 1960s, mefloquine was developed, which had the advantage of being able to suppress chlorochine resistant malaria. Towards early 1970s, the effectiveness of quinine was revalued; it proved to be effective in cases of infection due to chlorochine resistant *Plasmodium falciparum*.

Poster pubblicitario dell'Elixir di China

Advertising poster of the Elixir di China, an Italian digestive liqueur containing cinchona

RECIPE OF FEBRIFUGAL WINE

She sat at the window watching the evening invade the avenue. Her head was leaned against the window curtains and in her nostrils was the odour of dusty cretonne. She was tired. Few people passed. The man out of the last house passed on his way home; she heard his footsteps clacking along the concrete pavement and afterwards crunching on the cinder path before the new red houses. One time there used to be a field there in which they used to play every evening with other people's children. Then a man from Belfast bought the field and built houses in it, not like their little brown houses but bright brick houses with shining roofs. The children of the avenue used to play together in that field.



IL TARTARO EMETICO

Il tartaro emetico (o tartrato di antimonio e di potassio) è stato a lungo (XVI-XIX secolo) uno dei medicamenti più decantati e insieme più denigrati; all'inizio è impiegato come agente 'contrastostimolante', capace cioè di contrastare forme morbose 'isteriche' dovute, secondo l'epoca, a un eccesso di 'stimolo'. Successivamente viene usato (per via gastrica) come vomitivo (emetico) ed espettorante. Il vomito indotto è di origine riflessa: si verifica per stimolazione diretta della mucosa gastrica.

Fino a circa 50-60 anni fa il tartaro emetico veniva utilizzato per una sua azione chemioterapica nella cura della parassitosi causata dal parassita *Leishmania* (soprattutto contro kala-azar, e leishmaniosi infantile) e contro una forma di elmintiasi (infestazione intestinale da vermi), la bilharziosi. È stato progressivamente abbandonato sia per la necessità, quando usato come chemioterapico, di una lenta somministrazione endovenosa e di un lungo periodo di trattamento (30-80 giorni), sia per le gravi reazioni tossiche (riduzione della funzionalità cardiaca, alterazioni della funzionalità epatica, neuralgie, collasso circolatorio).

Nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci (1892) è scritto: «Il tartaro emetico si usa tanto internamente che all'esterno; internamente sotto forma di soluto, esternamente sotto quella per lo più di pomata o d'impiastrico. Il medico ed il farmacista devono prestar sempre molta attenzione alle dosi, affinché questo energico medicamento non produca effetti contrari a quelli che si desiderano. Come vomitivo, il tartaro emetico si dà alla dose di 5 o 10 cg in più volte, e finché produca il voluto effetto. Dopo l'uso di questo sale hanno luogo talvolta delle abbondanti scariche alvine, alle quali fa seguito ordinariamente un sonno calmo. Allo scopo viene preparato il vino emetico o vino antimoniato, così costituito: Tartaro emetico parti 1, Vino di Malaga parti 300».

La balena, da un Bestiario del XII secolo
Oxford, Bodleian Library

The Whale, from a manuscript Bestiary, 12th century
Oxford, Bodleian Library

FARMACI DI ORIGINE MINERALE E ANIMALE

Farmaci di origine minerale

Paracelso dà impulso anche all'uso di medicamenti provenienti dal regno minerale e di sostanze ottenute con reazioni chimiche esistenti già all'epoca.

Al riguardo propone lo stagno come farmaco antielmintico, raccomanda lo zolfo nelle malattie febbrili e somministra l'antimonio come purgante. Dopo secoli di interruzione della ricerca, Paracelso cerca di dare una svolta ricercando medicamenti specifici per ogni malattia. Uno dei suoi primi composti chimici proposto è il tartaro emetico per uso interno, fino a quel momento era impiegato solo per via esterna.

Farmaci di origine animale: l'opoterapia e l'organoterapia

In questa stessa epoca, accanto ai prodotti vegetali e ai prodotti minerali trovano utilizzo i prodotti di origine animale. Sulla base dei *Bestiari*, libri del XIII secolo derivanti da versioni latine, costituiti da descrizioni e dissertazioni sull'aspetto di animali (reali e immaginari) e dalla loro interpretazione come simboli di forze occulte e come simboli religiosi e di virtù, trovano largo uso terapeutico sia escrementi, per applicazione locale e/o per ingestione, come lo sterco di coccodrillo, di asino, di lucertola, di ippopotamo, sia parti di animali, come gli zoccoli d'asino, la placenta di gatta, i visceri dei topi, i vermi e le mosche.

Il principio di curare malattie con organi (organoterapia) freschi o disseccati di animali e con liquidi organici (urina, sangue, succo gastrico, ecc.) è però antichissimo, forse quanto l'uomo. Si può affermare che l'impiego terapeutico di questi preparati sia stato per l'uomo quasi istintivo, se si considera ad esempio che molti animali dopo il parto, mangiano la placenta, forse probabilmente perché ha la capacità di stimolare la secrezione latte.

Nelle più antiche pratiche della medicina magica e popolare si trovano esempi di organoterapia con sangue, anche umano, con carne di serpenti e quanto altro. L'organoterapia, utilizzo di parti di animali,

DRUGS OF MINERAL AND ANIMAL ORIGIN

Drugs of mineral origin

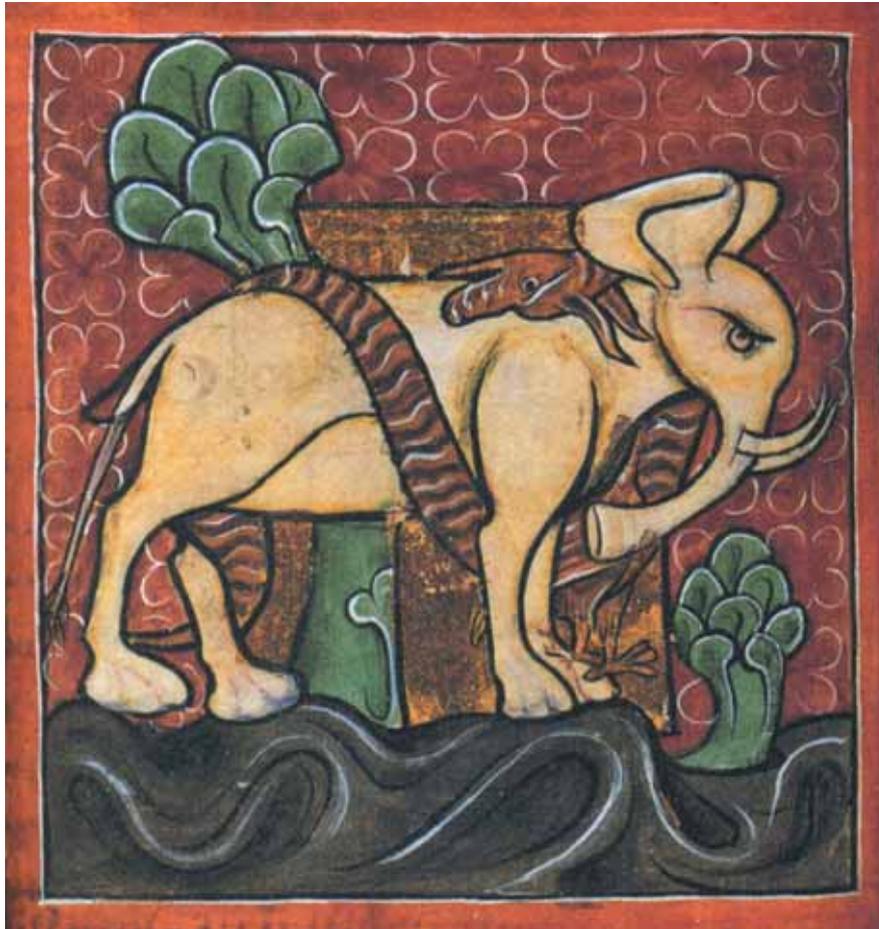
Paracelsus gave impetus to the use of medications of mineral origin, and substances obtained with chemical reactions that already existed at that time.

To this respect, he proposed tin as an antihelminthic (vermifugal). He recommended sulphur for treating feverish diseases and administered antimony as laxative. After centuries in which research had been stopped, Paracelsus tried to change the situation by searching for specific medications for each disease. One of the first chemical compounds he proposed is tartar emetic for internal use, which until that moment had only been for external use.

Drugs of animal origin: opotherapy and organotherapy

In that same period, besides vegetable and mineral products, products of animal origin were also used. Books written in the 13th century in Latin, the Bestiari, comprised descriptions and dissertations on the characteristics of real and imaginary animals and their interpretation as symbols of occult powers, religion and virtue since animal products were widely used in therapies. Examples include excrements,





L'elefante, da un Bestiario del XVI secolo
Oxford, Bodleian Library

The Elephant, from a manuscript Bestiary, 16th century
Oxford, Bodleian Library

TARTAR EMETIC

For a long period of time (from the 16th to the 19th century), the tartar emetic – namely antimony potassium tartrate – was at the same time one of the most praised and discredited medications. In the beginning it was used as a 'contrastimulating' agent, namely able to combat morbid 'hysteric' forms; believed at that time to be due to an excess of 'stimuli'. Later, tartar emetic was used as emetic and expectorant. Vomiting induced by this drug is a reflex activity, in that it occurred following a direct stimulation of the gastric mucosa. Until about fifty to sixty years ago, tartar emetic was used for its chemotherapeutic action in treating the parasitosis caused by the *Leishmania* parasite (especially to combat kala-azar, and leishmaniasis in children), as well as against a form of bilharziasis (intestinal infestation due to worms), and bilharzias. It was gradually abandoned both for the need – when it was used as a chemotherapeutic drug requiring a slow intravenous administration over a long period of treatment (around thirty to eighty days), and for the severe toxic reactions it induced, such as decrease of cardiac functionality, alterations in hepatic functionality, neuralgias, circulatory collapse. The Corso di Chimica Medico Farmaceutica (Course of medical pharmaceutical chemistry) by Pollacci (1892) reports: «Tartar emetic is used both internally and externally: internally as a solution, externally mostly as an ointment or poultice. Physicians and pharmacists should always be very careful with doses, so that this vigorous medication does not produce effects opposite to the desired ones. Tartar emetic is given at the dose of 5 or 10 cg in several administrations, and until it produces the desired vomiting effect. After the use of this salt, abundant motion occurs sometimes, which usually is followed by calm sleep. To this purpose, emetic wine or antimonate wine is prepared, and consists of the following: Tartar emetic 1 part, Malaga Wine 300 parts».

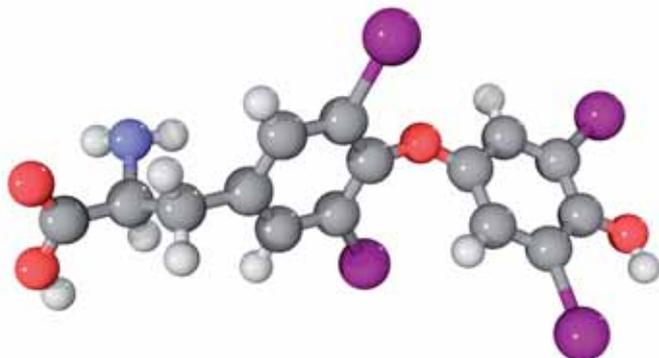
è sovrapponibile all'opoterapia (dal greco *opos*, 'succo'), utilizzo di preparati ottenuti dal succo di organi animali.

Nei primi anni del XX secolo viene ancora consigliato, se non proprio prescritto, ai soggetti anemici di bere il sangue che fuoriesce dagli animali uccisi al macello e ai soggetti affetti da anemia perniziosa di mangiare fegato crudo. È diffuso il pensiero, denominato all'epoca 'autogoverno nutritivo degli organi', per cui un organo, ad esempio il cuore, lavorando produce sostanze che poi servono a stimolare di nuovo la sua attività; si ritiene quindi possibile aiutare e/o rieducare funzionalmente, per così dire, un organo malato, somministrando estratti ottenuti da un organo sano. Si ritiene inoltre possibile, tramite la somministrazione di tali estratti, una sostituzione della attività ormonale quando questa è presente nel cor-

for local application and/or ingestion, such as dung of crocodile, donkey, lizard, hippopotamus, parts of animals, such as the donkey hooves, female cat placenta, mice guts, worms, and flies. The principle of treating diseases with fresh or dried organs of animals (organotherapy), and with organic liquids (urine, blood, gastric juice, etc.), however, is very ancient, probably dating back to the beginning of human civilisation. It could be claimed that the therapeutic use of these preparations has been almost instinctive to man, when you consider, for instance, that many female animals eat their own placenta after labour, probably because placenta can stimulate milk secretion. In the most ancient practices of magical and popular medicine there are examples of organotherapy using blood (also human), snake meat, and other organs. Organotherapy, namely the use of parts of animals, is almost identical



FARMACI IMPIEGATI NEL RINASCIMENTO E NEL XVIII SECOLO



Modello della struttura molecolare dell'ormone tiroxina

Model of the molecular structure of the thyroxine (hormone)

rispondente organo funzionalmente insufficiente. Su questa base (trasformazione dell'organo/opoterapia in ormonoterapia) vengono utilizzati a scopo terapeutico estratti di corteccia surrenale, di testicolo, di tiroide, di ovaio, al fine di realizzare una terapia sostitutiva (ormonoterapia) negli stati di deficienza ormonale delle corrispondenti ghiandole endocrine dell'uomo.

La ricerca farmacologica ha tuttavia ristretto la validità terapeutica dell'opoterapia intesa come ormonoterapia, riducendola a poche

to opotherapy (from the Greek word opos, 'juice'), namely the use of preparations obtained from the juice of animal organs.

In the early 1920s, doctors recommended, and even prescribed anaemic patients to drink the blood leaking from animals slaughtered at slaughterhouses. Those suffering from pernicious anaemia were advised to eat raw liver.

The widespread thought was called at that time 'nutritional self-government of the organs' – an organ, for instance the heart, produces substances while it works, and these substances in turn stimulate its activity again. Therefore, according to this theory it could be possible to help and/or re-educate a sick organ functionally, by administering extracts obtained from a healthy organ. Another effect was possible through the administration of these extracts, namely a replacement of hormonal activity when this was present in the corresponding but functionally insufficient organ. Based on this theory, doctors used for therapeutic purposes (transformation of the organ/opotherapy into hormoneotherapy) extracts of adrenal cortex, of testicles, thyroid, ovary, in order to carry out a replacement therapy in the conditions of hormonal deficits affecting the corresponding endocrine glands of humans.

Serge Voronoff – chirurgo russo divenuto celebre negli anni Venti del XX secolo per il suo metodo di 'ringiovanimento' maschile basato sull'innesto di testicoli di scimmia – in sala operatoria

Serge Voronoff – Russian surgeon who became famous in the 1920s for his method of male 'rejuvenation' based on the graft of male monkey's testicles – in the operating theatre





indicazioni, e ha dimostrato che molte delle ghiandole endocrine produttrici non immagazzinano *in vivo* il prodotto di secrezione, ma lo liberano nella circolazione sanguigna; gli estratti di testicolo o di ovaio sono praticamente privi di ormoni e inefficaci a livello sostitutivo.

È significativo però che le preparazioni opoterapiche e organoterapiche abbiano esercitato per lungo tempo un fascino particolare sul medico; fino a qualche decennio fa (negli anni Sessanta), in alcuni Paesi, tra cui l'Italia, avevano un certo impiego preparazioni a base di estratto di cuore, oggi del tutto abbandonati.

Tra il 1950 e il 1980 si afferma l'ormonoterapia attuata con ormoni di sintesi (come la tiroxina) più potenti ed efficaci.

Tra gli anni Settanta e gli anni Ottanta sono resi disponibili prodotti ad attività enzimatica di origine umana ottenuti da estrazione da liquidi organici come l'urokinasi (enzima estratto dalle urine e capace di sciogliere i trombi ematici); negli anni Novanta, con l'avvento di nuovi e più avanzati procedimenti, si affermano gli ormoni proteici come l'insulina 'umana', ottenuta con tecnica biotecnologica (vedi XXI secolo).

L'opoterapia e l'organoterapia praticamente scompaiono dalla pratica terapeutica.

Pharmacological research, however, has narrowed the therapeutic validity of opotherapy intended as hormonotherapy, reducing it to just a few suggestions. It showed that many of the hormone-producing endocrine glands do not store in vivo the product of secretion, but release it into the bloodstream. The testicle or ovary extracts are virtually deprived of hormones and are ineffective as substitutions.

Significantly, the opotherapeutic and organotherapeutic preparations were particularly attractive to doctors; until a few decades ago (in the 1960s), in some countries, including Italy, preparations based on heart extracts were commonly used. Today they are no longer prescribed.

Between 1950 and 1980, there was a spread of hormonotherapy with synthetic hormones (such as thyroxine), which were more powerful and effective. Between the 1970s and the 1980s, new products were made available, having an enzymatic activity of human origin and obtained from the extraction from organic liquids such as Urokinase (an enzyme extracted from urines and capable to dissolve haematic thrombi). In the 1990s, with the arrival of new and more advanced procedures, proteinic hormones such as 'human' insulin prevailed; the latter was obtained with a biotech technique (see 21st century). Opoththerapy and organotherapy has disappeared from therapeutic practice.

Manifesto pubblicitario di 'Amor Skin', una crema di bellezza prodotta secondo i principi della opoterapia e posta in vendita negli anni Venti del XX secolo dall'azienda tedesca Opothterapia

Advertising poster of 'Amor Skin', a beauty cream produced according to the principles of opotherapy and sold in the 1920s by the German company Opothterapia

Manifesto pubblicitario di 'Klimakton', farmaco a base di 'sostanza ovarica' prodotto dall'azienda Knoll e posto in vendita come coadiuvante nei disturbi legati alla menopausa

Advertising poster of 'Klimakton', an 'ovarian substance'-based drug produced by the company Knoll and sold as an adjuvant in treating ailments due to menopause

IL CIARLATANO O MEDICO IMBONITORE

Nel XVII e nel XVIII secolo si caratterizza e si sviluppa la figura del ciarlatano o medico imbonitore, figura d'altra parte già presente nei secoli precedenti. Nell'antica Roma si ha notizia di molti imbonitori di piazza che sostenevano di essere depositari di ricette magiche atte a guarire ogni male; nel Medioevo, poi, è testimoniata la presenza di 'medici girovaghì'. Lo sviluppo della figura del ciarlatano come medico ambulante di piazza è da addebitarsi anche a disposizioni che, tra

THE CHARLATANS, OR THE QUACKS

The 17th and 18th centuries saw the development of charlatans. These peculiar figures had existed for several centuries. In the Roman era, mention was made of charlatans who lured people to the public squares, claiming they were the keepers of magical recipes that could heal every ailment. In the Middle Ages, the presence of 'travelling doctors' was also documented.

The development of the character of charlatans as travelling doctors

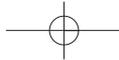
Karel Dujardin
Il ciarlatano italiano, 1657
Parigi, Musée du Louvre

Karel Dujardin
The Italian Charlatan, 1657
Paris, Musée du Louvre



il XVI e il XVII secolo, inquadrano le competenze delle varie professioni sanitarie come «il medico-fisico, il chirurgo o cerusico, l'aromatario o speciale, il ciarlatano, il barbiere» (Cosmacini 1998). 'Ciarlatano' e 'ciarlataneria' sono nomi gergali nati dalla fusione tra 'ciarla' (chiacchiera) e 'cerretano', termine che definisce una persona di Cerreto, città dell'Umbria, situata a pochi chilometri da Spoleto, ove vivono molti cultori itineranti della ciarlataneria. A Firenze esiste ancora oggi la 'Via dei Cerretani', luogo dove all'epoca probabilmente questi personaggi ambulanti si riunivano per imbonire la gente. Gli abitanti di Cerreto diventano, secondo diversi racconti, venditori di cure miracolose anche in conseguenza del compito da loro assunto di elemosinare denaro a favore di persone malate. Si ritiene che questa attività di elemosiniere – oltre a compiacere i ricchi, che pensano di mettere a posto la coscienza attraverso l'elemosina, è gradita anche ai soggetti ammalati per la disponibilità delle offerte – abbia probabilmente agevolato il passaggio da elemosiniere a 'venditore di miracoli' (Cosmacini 1998). Ai cerretani si affiancano in questa professione, secondo gli storici, gli orvietani e i norcini. Mentre l'attività degli orvietani e dei cerretani si basa essenzialmente sulla vendita di elisir, pomate, pozioni, unguenti, balsami contro tutti i mali, i norcini – che confluiscono nel XVII secolo nella definizione comune di ciarlatano – operano chirurgicamente sugli ascessi, nella rimozione di calcoli, nella medicazione delle piaghe, o 'cavano' il sangue. Per le persone che vogliono dedicarsi alla professione di ciarlatano risulta importante e qualificante avere il nome e la qualifica

'working' in the public squares was also due to provisions, between the 16th and 17th centuries, arranging the competences of various health professions; doctors, surgeons or quacks, chemists, charlatans, and barbers. 'Charlatan' and 'charlatanry' are jargon names resulting from the matching of 'ciarla'(chat) and 'cerretano', a term defining a person from Cerreto, a town located a few kilometres from Spoleto, in the Umbria region (Italy), where many travelling charlatans lived (Cosmacini 1998). In Florence there is a street called 'Via dei Cerretani', where in the past charlatans gathered to proclaim persuasively to the public. The inhabitants of Cerreto became, according to legend, sellers of miraculous treatments, which they did in conjunction with begging for money in favour of the sick. The begging activity pleased both the rich – who appeased their consciences by giving money to the needy – and the sick, who appreciated the availability of the money. Begging probably facilitated the shift from beggar to 'seller of miracles'(Cosmacini 1998). According to historians, people from Orvieto and Norcia were also involved in this activity. While people from Cerreto and Orvieto focussed on selling elixirs, creams, potions, ointments, and balms against all ailments, the people from Norcia performed surgery on abscesses, removed calculi, medicated sores and removed blood. It was important for anyone wanting to 'work' as a charlatan to have the name and qualification of 'person coming from Orvieto' or 'person coming from Cerreto'; a reason why many claimed they came from Cerreto



A FRONTE

Frans van Mieris il Vecchio
Il ciarlatano olandese, XVII secolo
 Firenze, Galleria degli Uffizi

OPPOSITE

Frans van Mieris il Vecchio
The Dutch Charlatan, 17th century
 Florence, Galleria degli Uffizi

di 'orvietano' o di 'cerretano'; per questo motivo quasi tutti questi personaggi dicono di essere originari di Cerreto o di Orvieto. Verso la metà del XVII secolo l'orvietano, come già avvenuto per il cerretano e il norcino, diventa una figura tipica della società europea.

In accordo con la classica definizione data dall'Accademia della Crusca nel XVII secolo, ciarlatano è colui che «per le piazze avvalendosi della sua parlantina e dei suoi giochi di mano spaccia unguenti o altre medicine» e inoltre «cerca, con abbondanza di parole artificiose e vanterie, di spacciare il falso per vero, traendo profitto dell'altrui credulità» (Corsini 1922).

Ecco una presentazione delle impareggiabili qualità di un preparazione medicamentosa venduta da uno di questi personaggi e offerta in contrapposizione ad altri prodotti: «È questo un antisettico, un antipudrido, un antiscorbutico, un antisterico, un antipode, un anticore. Gettinsi persino tanto a fiume le teriache, i mitridati, i Lery, le acque di Melissa, le acque della Scala, le acque di Colonia, le acque acetose, le acque delle schioppettate, i vini stomatici, gli olii di Madagascar, gli aceti dei sette ladroni, le prugne di Cesanelli, i fluidi di Giava, i balsami del Perù, i balsami di Cantiano, i balsami samaritani o del mercantino, le pillole di Pleuk, le pillole del Piovano, i cerotti del sole, i cerotti del Madama Smith, i cerotti di Aquilonio e gli unguenti di Tuzia. Questo, questo è la vera acqua, il vero vino, il vero olio, il vero aceto, la vera prugna, il vero balsamo, il vero fluido, il vero cerotto, il vero unguento. Questo restringe e allarga, indebolisce e fortifica, riscalda e rinfresca, corregge e promove, simpatizza e

or Orvieto. In the mid 17th century, the Orvietani became classic figures of the European society, just as people from Cerreto and Norcia had.

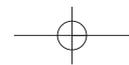
According to the classical definition given by the Accademia della Crusca (an Italian Academy dedicated to the study and preservation of the Italian language) in the 17th century, a charlatan was a person who «in squares, resorting to his loquaciousness and manual skills, sells ointments or other drugs», and additionally «tries – resorting to lots of artful words and boastful speech – to pass off something false for something true, taking advantage of other people's credulity» (Corsini 1922).

This is an example of the presentation of the incomparable qualities of a medicine sold by a charlatan and offered as alternative to other products: «This cures sepsis, putrescence, scurvy, hysteria, this is an antipode (a direct opposite).

Therefore, you can throw to the river any other medicament, waters, acetous waters, stomatic wines, Madagascar oils, vinegars of the seven thieves, Cesanelli plums, Java fluids, Peruvian balsams, Cantiano balms, balms from Samaritans or markets, Pleuk's pills, Poiovano's pills, straps, and ointments. This one, this one is the real water, the real wine, the real oil, the real vinegar, the real plum, the real balm, the real fluid, the real strap, the real ointment. This constricts and enlarges, weakens and strengthens, warms and cools, corrects and promotes, creates empathy and antipathy, weakens and tranquillizes» (ref. in Becciani 2005).

Charlatans were also termed – in the jargon of ancient chronicles –





Tra Rinascimento e XVIII secolo / From the Renaissance to the 18th century





Gerard Thomas
Il ciarlatano, XVII secolo
 Digione, Musée des Beaux-Arts

Gerard Thomas
The Charlatan, 17th century
 Dijon, Musée des Beaux-Arts

antipatizza, risveglia e addormenta» (rif. in Becciani 2005).

Il ciarlatano viene chiamato nel gergo delle cronache anche 'montinbanco', 'imbonitore sul palco in piazza' e 'cantimbanco', perché declama anche versi e filastrocche per illustrare i pregi dei suoi preparati medicamentosi.

Per attirare maggiormente la gente, i 'medici di fiera', come talvolta sono definiti i ciarlatani, ingaggiano musicisti e pagliacci, oltre a complici che fingono di guarire miracolosamente. La gente ama i ciarlatani perché ama il tipo di spettacolo proposto e si diverte senza spendere nulla.

'mountebanks', 'husks on the stage in the square' and 'quack', because they proclaimed verses and rhymes to describe the virtues of the drugs they sold.

To lure more people, the 'fair doctors' – as charlatans were sometimes called – hired musicians and clowns, in addition to accomplices who pretended they had been miraculously healed. People loved charlatans, because they enjoyed the kind of show that charlatans offered. They could have fun for free.

In addition to the theriaca (mentioned in the chapter devoted to the Middle Ages), other best-selling concoctions were antidotes for snakes' venom.

Preparati molto venduti, oltre ovviamente alla teriaca, di cui si è detto nel capitolo dedicato al Medioevo, sono gli antidoti contro il veleno dei serpenti, dal momento che all'epoca era alto il rischio di essere morsi da questi animali. Si riferisce che a questo scopo viene spesso proposta e messa in vendita una non meglio definita e definibile 'terra di San Paolo', che secondo il ciarlatano dell'epoca era raccolta nell'isola di Malta, nei luoghi ove il santo sarebbe stato morso da un serpente senza subire danni (rif. in Omodei Zorini 1991). Inoltre, nelle pozioni indicate per la terapia della gotta è presente spesso la colchicina, un alcaloide del *Colchicum autumnale*; ciò in seguito alla scoperta ufficiale, nel 1763, della sua attività per questo stato morboso.

Altro farmaco impiegato nelle preparazioni di questi medici ambulanti di piazza è la mandragora, essicata o in polvere, dotata di molte miracolose virtù. Viene anche dispensata per molti anni da ciarlatani, sotto forma di rimedi segreti, la corteccia di china; questa dispensazione avviene dopo la sua diffusione effettuata dai gesuiti, ma non ancora accettata da gruppi di medici molto conservatori.

A poco servono le prese di posizione contro i ciarlatani da parte dei vari 'Collegi medicí' che non accettano questo modo di proporre la cura di malattie sia per difendere la propria immagine e il proprio prestigio, sia per contrastare un concorrente difficile e pericoloso. Scrivono al riguardo: «Perché i ciarlatani adulterano non solo i loro sottili veleni e miscugli, non solo i metalli, ma alterano e guastano, con essi, i corpi umani. Per questo sono da riprendere e punire più dei crudeli omicidi e assas-

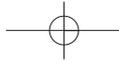
At the time the risk of being bitten by a snake was high. Contemporary reports state that a so-called 'earth of St. Paul' was often recommended and sold as a remedy. According to the charlatans of the period, it has been collected in the island of Malta, from the place where Saint Paul allegedly was bitten by a snake without suffering serious consequences (ref. in Omodei Zorini 1991).

*The potions prescribed for treating gout often contained colchicine, an alkaloid of the *Colchicum autumnale* (commonly known as the autumncrocus, meadow saffron, or naked lady); following the official discovery, in 1763, that colchicine was beneficial for this kind of ailment.*

Another drug used in the concoctions of the 'travelling doctors' was mandragora, both dried or as a powder, because allegedly it had many miraculous virtues. Charlatans also distributed bark of cinchona (a genus of Rubiaceae family), for many years, described as a secret remedy. The distribution occurred after the Jesuits had spread the use of the bark, though it was not accepted by some of the more conservative doctors.

The various 'medical boards' did little to take a stand against charlatans.

The boards did not accept the charlatans' way of prescribing treatments, because they had to defend their prestige, while having to deal with difficult and dangerous competitors. They wrote: «Because charlatans not only adulterate their subtle poisons and concoctions, not only metals, but with them they also alter and spoil human bodies. For this



A FRONTE

Matteo Pitocchi
Il medico ciarlatano, XVIII secolo
 Venezia, Fondazione Querini
 Stampalia

OPPOSITE

Matteo Pitocchi
The Charlatan Doctor, 18th century
 Venice, Querini Stampalia
 Foundation

I FARMACI PRESCRITTI DA UN ILLUSTRE CLINICO NEL XVIII SECOLO

Nei primi anni del XVIII secolo, non sono solo i ciarlatani a prescrivere rimedi a dir poco 'originali'. Cosmacini (2005) riferisce che Vallisnieri, celebre clinico in Padova, curava i calcoli renali con polvere di millepiedi, emulsioni di seme di mellone, di viole rosse, di alchechengi (pianta della famiglia delle rosacee), prescrivendo per cibo brodo di gamberi bolliti e spremuti nel brodo di pollo, una gelatina formata con rasputura di corno di cervo e infuso di vipere. Lo stesso Vallisnieri utilizzava come medicinale anche l'eliotropio (una piccola pianta erbacea della famiglia delle Borraginacee), con la raccomandazione che «il fiore fosse raccolto tassativamente fra il 28 e il 30 luglio, pena la perdita di ogni virtù curativa». In caso di aborto l'illustre medico prescriveva «tabacco gagliardissimo di Spagna», per l'asma una terapia a base di «latte di capra nera o rossa da prendersi subito dopo un bicchiere di acqua stibiata», cioè con tartaro di antimonio, purché intrapresa sotto il segno del Leone, con il latte «allungato con un terzo di acqua di viole e di bettonica», che è una pianta perenne della famiglia delle Labiate».

sini, e sarà ben necessario bandire ed esiliare in perpetuo dalla patria tale canaglia d'impostori, gente che si deve fuggire o catturare, come serpenti pericolosi e pestilenziali» (rif. in Becciani 2006).

Le autorità civili, al contrario, rilasciano una autorizzazione o licenza alla vendita dei preparati medicamentosi allestiti da questi personaggi; questo sia per riscuotere la considerevole tassa stabilita allo scopo, sia per la protezione svolta da regnanti, prelati, magistrati e notabili verso questi medici ambulanti di piazza.

La Serenissima, nel 1718, autorizza l'esercizio di ciarlatano nei suoi territori; analoga posizione è quella assunta nel 1656 dal governatore di Roma. Quella riportata qui di seguito è una istanza rivolta da alcuni ciarlatani a quest'ultima autorità: «Ill.mo e Rev.mo Signore, li poveri ciarlatani o circolatori umilmente espongono a SS. Ill.ma come che per l'accidente del contagio li fu da Mons. Ill.mo Bonelli allora governatore con ordine in voce proibito il circolare nelle solite piazze; pertanto supplicano SS. Ill.ma che essendo per la Dio gratia cessato ogni sospetto di male concederli licentia di poter circolare come facevano prima che il tutto».

Da notare che nessuno si assume il compito di controllare i prodotti che si vendono e di verificare i loro effetti sui 'pazienti'. Dotati di indubbia astuzia, i ciarlatani stanno ben attenti a non inseguire nelle loro preparazioni – o intrugli – sostanze non conosciute o capaci, in base alle cognizioni dell'epoca, di procurare danni alle persone.

Esiste una divertente e vivace raffigurazione (rif. in Giordano 1985) del modo

reason they must be reproached and punished more severely than cruel homicides and murders, and it will be necessary to ban and exile for perpetuity such rabble of impostors, people who must be avoided or caught, like dangerous and stenchy snakes" (ref. in Becciani 2006).

Conversely, the Civil authorities issued authorizations or licences for sale of the medicinal concoctions prepared by those 'travelling doctors'; in order to collect the high tax levied on their sales. The charlatans also enjoyed the protection from rulers, prelates, magistrates, and notables.

In 1718, the Venetian Republic authorized the activity of charlatans within its territory and a similar stance was taken by the governor of Rome in 1656. Here is a report of a petition submitted by some charlatans to the authorities in Rome: «Distinguished and Reverend Governor, the poor charlatans or travelling doctors humbly state that due to the accident of contagion, Monsignor Bonelli, then governor, verbally prohibited our activity in the usual squares. Therefore, since all suspicions of evil have been dissipated, thank God, we supplicate you to grant us a licence to travel as we did before the accident occurred».

Notably, no one was responsible for checking the products that were being sold, or to assess their effects on the 'patients'. Charlatans were indeed sly, and were very careful not to include in their concoctions substances that were unknown at that time, or that could cause harm to people. This vivid description (ref. in Giordano 1985)





di operare di un celebre ciarlatano, Gerolamo Ferranti detto 'l'Orvietano', che gode di fama e reputazione in Francia, anche a Parigi, all'inizio del XVII secolo: «Questo insigne ciarlatano, che si fa chiamare 'Signor Geronimo', sale in maniera pomposa e con un contegno grave e sostenuto su un teatrino da lui eretto nella corte di Palazzo. Tra i suoi prodotti c'è un unguento contro le bruciature e per far vedere le fantastiche proprietà di questo preparato finge di bruciarsi le mani con una torcia, e fa vedere la comparsa di tante vesciche, sulle quali applica il suo speciale unguento. Entro due ore le mani sono perfettamente guarite. Per ottenere questo risultato sembra, come si racconta, che prima della dimostrazione si bagni con acqua, così da impedire, per un breve tempo, al fuoco di bruciare la parte inumidita, ma permettendo a quest'acqua di evaporare con essiccamento

suggests the way a famous charlatan worked: Gerolamo Ferranti, known as 'Orvietano' was renowned and reputed throughout France, and in Paris too. At the beginning of the 17th century: «The eminent charlatan, who was known as 'Mister Geronimo', went pompously and with a serious attitude onto a stage he had set-up in the Palace courtyard. Among the products he sold was an ointment to heal burns. To show the fantastic effects of the concoction, he pretended to burn his hands with a torch, and displayed numerous blisters on his hands. Then, spreading his special ointment onto his hands, they were healed within two hours. Seemingly, as an observer said, to obtain this result he wets with water before the demonstration, to prevent the fire from burning the wet part for a short period of time, yet allowing the water to evaporate leaving behind the remains

DRUGS PRESCRIBED BY AN EMINENT CLINICIAN IN THE 18TH CENTURY

During the first years of the 18th century, not only charlatans prescribed 'original' remedies, to say the least. Cosmacini 2005 refers that Vallisnieri, a famous clinician in Padua, healed kidney stones with millipede powder, emulsions with melon seeds, red violets, and alkekengi (plant of the Rosaceae family); the food prescribed was broth of shrimps boiled and squeezed in chicken broth, gelatine made with deer horn scrapings, and viper infusion. Vallisnieri also used heliotrope (a small herbaceous plant of the Boraginaceae family) as a drug, with the recommendation that the flower must be harvested between 28 and 30 July, otherwise any healing property is lost. In case of abortion, the eminent physician prescribed «generous tobacco from Spain»; for asthma a treatment with «black or red goat milk to be taken after a glass of stibium water», i.e. with antimony tartar, provided that it is taken under the sign of Leo, with milk «diluted with one third of water of viola and woundwort», which is a perennial plant of the Labiatae family.



di una sostanza in essa disciolta. Il prodotto essiccato assume sulla superficie delle mani l'apparenza di vescicole e il gioco è fatto».

Medici ambulanti di piazza o ciarlatani continuano a esercitare fino a tutto il XVIII secolo. Alla fine del secolo, anche frati e preti si inseriscono nella schiera dei medici di piazza. In questo periodo si propone all'attenzione in particolare la figura del frate Pietro Antonio Banfi, preparatore di un suo 'balsamo omogeneo', dotato di virtù «per moltissimi mali particolare e specialmente per qualunque ferita». Il religioso fa istanza al viceré di Milano affinché il suo balsamo sia approvato e ammesso alla libera vendita, potendo «essere di grande vantaggio». L'autorità non accetta la richiesta, e con una motivazione di ineccepibile attualità sentenza che «la descrizione delle virtù del balsamo senza la ricetta del medesimo non consente di esprimersi sulla validità curativa dei suoi ingredienti» (rif. in Cosmacini 1998).

of a substance dissolved in it.

The dried product, on his hands, takes the appearance of blisters.

It's as simple as that».

Travelling doctors, or charlatans, continued their activities until the end of the 18th century. In the late 18th century, friars and priests were also included among travelling doctors. A famous friar of that period was Pietro Antonio Banfi, who prepared his 'homogeneous balm', beneficial for «many particular ailments, and especially for any kind of wounds».

The friar submitted a petition

to the viceroy of Milan so that his balm could be approved and sold,

as it could «be greatly beneficial».

The authority did not accept the request, and with a topical enthusiasm beyond reproach, decided that «the description of the balm's virtues without a recipe for it does not allow to express an opinion on the healing validity of its ingredients» (ref. in Cosmacini 1998).

Volantino pubblicitario dell'«orvietano finissimo», stampato a Modena nella prima metà del XVIII secolo
Modena, Archivio di Stato

Advertising pamphlet of the «orvietano finissimo», published in Modena in the first half of the 18th century
Modena, Archivio di Stato

Frontespizio della Satyre contre les charlatans di Thomas Sonnet de Courval, che denuncia i «trucchi del signor Hyeronimo» (cioè Girolamo Ferranti), 1610
Parigi, Bibliothèque Nationale

Title page of the Satyre contre les charlatans by Thomas Sonnet de Courval, who denounces the «tricks of mister Hyeronimo» (alias Girolamo Ferranti), 1610
Paris, Bibliothèque Nationale

ORVIETANO
FINISSIMO
MITRIDATUM DAMOCRATIS
Antidotum Magnum.

IL MITRIDATO Antidoto. Eccellentissimo del Gran Miridano Re. di Pontio, e di Babilonia ha ottenuto il Nome, e la gloria a cui ha accretito il pregio, & il nome, non solo per le sue singolarissime doti, & ancor per essere il decimo di sette le Specie Medicinali, è notissimo per tutto l'Univerfo.

Cura a tutte le piaghe di capo, tanto degli Uomini, che delle Donne. Vale ai mal caduco, Emicrania, Apoplezia, dolori, e infarri d'orecchie, e di denti, catarri, che s'addonno le gengive, prelo per bocca, & applicato ancor di fuori a modo di ceroto sopra le renne.

Si da con evidente utilità alle infermità de' Nervi, & alla Paralisia. Conduce alla tosse, all'altre piaghe del petto, e del polmone.

A gli Idropici è singolarissimo, come all'anguille del petto, e della milza causate da ostensioni.

È medicamentoso molto proporzionato alle Male qualità dello stomaco, originate da amor puntido, e da crudità, ovvero frigidità, dissipando le flatosità del medesimo. Provoca perfettamente l'ottimo, sana i mali delle reni, e della vesica, facendo rompere la pietra di quella.

Solleva molto gli affetti da dolori arterici, podagrici, ovvero chirurgici, & all'febrile.

Sana le fi libel quassitate, e le quartane, prelo con vino tepido un'ora avanti l'accesione.

È Antidoto faluberimo, e pederativo mirabile contro la pelle, e contro gli altri mali conosciuti.

È miraculoso contro il veneno, sanando quelli, che sono inferi, ricettandone l'uso, alli quali serve ancor di pederativo mangiato, o tolto con vino, o altro liquore senza far inghiottire il veneno.

Alli Vermi è rimedio molto preclaro.

Cura lo spalmato tanto applicato di fuori, che prelo per bocca.

La forma è di fiasco, e l'occasione della Theriaca, e per mesciamento di quella felicemente ognuno il può vedere del Miridano con evidente utilità, tanto per pederativo, che per curativo di pelle, veneni, fi libel, e d'ogni altro pessimo qualità, che molesti quella nostra natura. S'adatta a tutte l'età, & in tutte le complessioni. Si unta con la medesima Doze, che in Theriaca, con dar Gioia, & Onor a Dio, che è il vero Conservatore della salute Umana, e della nostra Vita.

La Doze della Theriaca, e Mitridato farà.

Alli Giovani, e quelli di virile età si prelo di due scrupoli soli, o con vino, o con acqua multa, o altro liquore.

Alli Vecchi non dramma, & al medesimo prelo di darne un'uncia, nella pelle, e per pederativo uno scrupolo, avendo sempre riguardo alla qualità della Persona.

In MODENA, per Bartolomeo Soliani Stamp. Duc. Con Licenza de' Superiori.

SATYRE
CONTRE LES
CHARLATANS, ET
PSEUDOMEDECINS
Empyriques.

En laquelle sont amplement descouvertes les ruses & tromperies de tous Theriaclevers, Alchimistes, Chimistes, Paracelsistes, Distillateurs, Extraiteurs de Quintessences, Fondeurs d'Or Potable, Maîtres de l'Elisir, & telle pernicieuse engeance d'imposteurs.

En laquelle d'ailleurs sont refutées les erreurs, abus, & impietéz des IATROMAGES, ou Medecins Magiciens, qui s'ont de charmes, billets, paroles, caracteres, invocations de Demons, & autres detestables & diaboliques remedes, en la cure des maladies.

Par M^r THOMAS SONNET Sieur de Courval, Docteur en Médecine, Gentil-homme VIROIS.



A PARIS, Chez JEAN MILOT, deuant S. Barthelemy au trois Coronnes: Et en fa boutique sur les degrez de la grand' falle du Palais.

M. DC. X.
Avec Privilège du Roy.





È molto divertente la lettura di quanto, nel 1902, Arturo Frizzi – che si autodefinisce, per esserlo stato, ciarlatano classico e imbroglione – pubblica nel suo libro autobiografico *Il Ciarlatano*, dove descrive con ironia e autentica arte l'attività di un medico imbonitore ovvero di un ciarlatano (rif. in Cosmacini G. 1998): «Avete un flemmone al dito? Tenete il dito a bagnomaria nell'olio bollente per un paio d'ore e la guarigione è sicura. Per i bambini che soffrono di vermi, prendete un po' di mandragora superiore, ungete le narici del bambino, quindi mettetelo su di un'incudine, dategli 37 martellate sul capo, i vermi moriranno certamente. Per l'indigestione, bevete un'infusione di chiodi da scarpa con un po' di zucchero.

It is entertaining to read what Arturo Frizzi - who defined himself a classical, tricky (former) charlatan - wrote in 1902 in his autobiographic book Il Ciarlatano. He described the activity of a charlatan ironically (ref. in Cosmacini G. 1998):
«Do you have a phlegmon in a finger? Keep the finger in boiling oil for a couple of hours, you will certainly heal.
As for children who have worms, take a bit of mandragora, spread it on the child's nostrils, then put him on an anvil and hit him 37 times with a hammer, worms will surely die. As for indigestion, drink an infusion prepared with shoe nails and a bit of sugar. To treat seasickness, before taking a boat, eat a lot and then remain onshore. To treat headache,

Giandomenico Tiepolo
Il ciarlatano, XVIII secolo
 Barcellona, Museo di Arte Catalana
 Giandomenico Tiepolo
The Charlatan, 18th century
 Barcelona, Museum of Catalan Arts



IL FARMACO, 7000 ANNI DI STORIA / DRUGS, 7000 YEARS OF HISTORY



Contro il mal di mare, bisogna prima d'imbarcarsi fare un buon pasto e poi restare a terra. Per il mal di testa, si pone una mela in bocca, la testa in un forno. Quando la mela sarà cotta il male di capo cesserà».

Si può concludere dunque, in accordo con Voltaire, che «il ciarlatanismo nacque il giorno in cui il primo briccone s'imbatté nel primo imbecille». Nella storia dei farmaci, la ciarlataneria rappresenta senza dubbio uno degli aspetti più sensazionali e allarmanti: «Ciarlataneria e medicina sono come territori contigui: il confine che le divide può essere netto o sfumato, stabile o labile» (rif. in Cosmacini 1998).

Andrea Corsini (1922) scrive: «Sono esistenti 'medici ciarlatani' e 'ciarlatani medici', spesso in passato confondendosi gli uni con gli altri, e non è detto che qualche piccola componente propria di tanti sedicenti medici dei secoli scorsi non sia rimasta, sotto mutate forme, anche in nostri colleghi d'oggi che, magari anche in buona fede, spesso danno spazio a eccessive illusioni [...]».

La concezione della vita dei ciarlatani-medici è sintetizzabile, secondo Frizzi, in questi due celebri versetti: «Con l'arte e con l'inganno / si vive mezzo anno; con l'inganno e con l'arte / si vive l'altra parte» (rif. in Cosmacini 1998).

put an apple in the mouth, and the head into an oven. When the apple is cooked, the headache will stop».

In conclusion, therefore, one can agree with Voltaire when he wrote that «charlatany was born the day in which the first rascal met the first idiot».

In the history of drugs, charlatany represents undoubtedly one of the most sensational and alarming aspects: «Charlatany and medicine were like neighbouring territories: the border dividing them can be clear or blurred, steady or fragile» (ref. in Cosmacini 1998).

Andrea Corsini (1922) wrote: «There have been 'doctors-charlatans' and 'charlatans-doctors', often in the past the former were confused with the latter, and probably some little features typical of many so-called doctors of the past centuries still remains, in different forms, in some of our colleagues today.

Maybe, in good faith, some of them often succumb to far too many illusions [...]».

The concept of the life of charlatans-doctors can be summarized, according to Frizzi, in these two famous verses: «With arts and tricks / you live half a year; with tricks and arts / you live the rest of the year» (ref. in Cosmacini 1998).

A FRONTE
Pietro Longhi
Il ciarlatano, XVIII secolo
Venezia, Ca' Rezzonico

OPPOSITE
Pietro Longhi
The Charlatan, 18th century
Venice, Ca' Rezzonico



FARMACI IMPIEGATI NEL RINASCIMENTO E NEL XVIII SECOLO

RICETTE AFRODISIACHE

Il *Nuovo Formulario Magistrale* di Bouchardat (1857) riporta come ricette afrodisiache: «la Polvere stimolante costituita da Zucchero con essenza di vaniglia, Cannella, Noce moscada, Ambra grigia; Le Pastiglie Virey costituite da Mastiche in lagrime, Polvere di zafferano orientale, Polvere di muschio, Polvere di zenzero, Polvere d'ambra grigia, Polvere di garofano, Zucchero, Infuso di Teucro amaro (pianta erbacea della famiglia delle Labiate)».

AFRODISIACI

Gli uomini hanno da sempre fatto uso di sostanze, cosiddette afrodisiache, per risvegliare il desiderio e migliorare l'attività sessuale. Afrodisiaca è definibile qualsiasi sostanza assunta allo scopo di aumentare la pulsione e le prestazioni sessuali; il termine deriva dal nome di Afrodite (Venere per i Romani), dea greca della bellezza, dell'amore e della fertilità. Nata dalla spuma del mare, moglie vanitosa e infedele di Efesto, dio del fuoco, è la dea protettrice dell'amore, della passionalità e della lussuria.

L'uso di afrodisiaci risale a tempi remotissimi; il mito racconta che le baccanti masticavano foglie di edera per ottenere un effetto eccitante. Nei secoli come afrodisiaci sono stati uti-

APHRODISIACS

Men have always used so-called aphrodisiac substances, to awaken sexual desire and improve sexual activity.

The term 'aphrodisiac' refers to any substance taken in order to increase sexual pulsions and performances; the word stems from the name of Aphrodite (called Venus by the Romans), the Greek goddess of beauty, love and fertility. Born of the sea foam, vain and unfaithful wife of Hephaestus, the god of fire, Aphrodite is the protecting goddess of love, passion and lust.

The use of aphrodisiacs dates back to very ancient times; mythology recounts that the Bacchantes used to chew ivy leaves to obtain sexual arousal. Several products have been used as aphrodisiacs



Venere e Marte, pittura parietale dalla Casa di Marte e Venere a Pompei
I secolo a.C.-I secolo d.C.
Napoli, Museo Archeologico Nazionale

Venus and Mars, wall painting from the House of Mars and Venus in Pompeii
1st century B.C.-1st century AD
Naples, National Archaeological Museum

Drugs utilized in the Renaissance and in the 18th century

lizzati cibi (pesci, molluschi, fave, piselli, carciofi, finocchi, datteri, uova, carni rosse, selvaggina, miele) o condimenti (aglio, cipolla, pepe, cannella), numerosi prodotti del regno vegetale (rappresentati da semi, radici, foglie, fiori) o animale (ragni, lucertole, cantaridi), particolari secrezioni animali e finanche terre e prodotti bituminosi, ricavati dalle viscere della terra.

Tra i prodotti vegetali spicca la mandragora (*Mandragora officinalis*), pianta erbacea della famiglia delle Solanacee, che gode di notevole considerazione come afrodisiaco fin dall'epoca greca e romana, probabilmente anche grazie all'aspetto forcuto della radice che ricorda il corpo umano e per questo motivo (teoria della 'signatura') è ritenuta atta a fortificare il corpo e a favorire la riproduzione.

In epoche meno antiche, poi, trovano uso come afrodisiaci sia i cibi che nella forma rassomigliano a organi maschili sia i genitali d'animali. Proprietà afrodisiache vengono attribuite nel mondo orientale, fino ai giorni nostri, al corno di rinoceronte, ai testicoli di tigre e alle pinne di pescecane.

Nel XVIII secolo sono considerati stimolanti tutti i cibi piccanti e le spezie dall'odore intenso, come noce moscata, cannella e vaniglia. Ancora nel 1857 il *Nuovo Formulario Magistrale* di Bouchardat riporta ricette 'afrodisiache' contenenti diverse sostanze vegetali come la cannella, la vaniglia e altre. In particolare, per quanto riguarda la vaniglia il *Formulario* riferisce: «la vaniglia è uno stimolante generale gratissimo, usato per aromatizzare gli alimenti. Gode molta opinione come afrodisiaco, ed è una sostanza innocente la cui somministrazione non può nuocere».

Sempre nel XVIII secolo si fa largo uso della polvere di cantaride (*Lytta vesicatoria*, insetto coleottero dalla lunghezza di circa 2 cm), ottenuta dai corpi essiccati o dalle sole ali e dotata di attività irritante e tossica. Il principio attivo della polvere è la cantaridina, capace di provocare, per la sua intensa azione irritante sul tratto urinario e sulla mucosa uretrale, una erezione riflessa e anche priapismo (erezione prolungata e dolorosa). Sia nel XIX sia ancora nel XX secolo la cantaridina ha goduto fama di afrodisiaco, e soltanto nel 1950 è stata classificata come un pericolosissimo veleno. Si racconta (Fisher 2003) che nel 1869 vari battaglioni di soldati francesi di stanza in Nord Africa riferirono al loro ufficiale medico



Vanilla planifolia

over centuries: food (fish, molluscs, beans, peas, artichokes, fennels, dates, eggs, red meats, fowl, and honey), or spices and herbs (garlic, onion, pepper, cinnamon), many vegetable products (seeds, roots, leaves, or flowers), or animals (spiders, lizards, Spanish flies), particular animal secretions and even earths and bituminous products obtained from the depths of the earth. Important vegetable products include mandragora (Mandragora officinalis), an herbaceous plant of the Solanaceae, which was highly regarded as an aphrodisiac since the Greek and Roman periods, probably due to fork-like appearance of the root that resembles the human body. For this reason, (theory of the 'signatura') it was believed suitable to strengthen the body and favour reproduction.

Other vegetable products whose shape resembled that of male organs, and animals' genitals were also used as aphrodisiacs. In the Eastern countries, aphrodisiac effects have always been attributed to the rhinoceros horn, tiger testicles, and shark fins.

In the 18th century, all hot food was considered a stimulant, as well as spices with an intense flavour such as nutmeg, cinnamon, and vanilla. In 1857, in his Nuovo Formulario Magistrale, Bouchardat reported some recipes containing various vegetable substances such as cinnamon, vanilla, and others.

The Formulario reads: «vanilla is a general agreeable stimulant, used to spice food. It enjoys good reputation as an aphrodisiac, and is an innocent substance whose administration is harmless».

In the same period, the powder of cantharides (Lytta vesicatoria) was widely used.

RECIPES OF APHRODISIACS

These are some of the recipes for aphrodisiacs in the Nuovo Formulario Magistrale by Bouchardat (1857): «stimulating Powder made of sugar with vanilla essence, cinnamon, nutmeg, ambergris; Virey tablets made of mastic in drops, oriental saffron powder, musk powder, ginger powder, ambergris powder, carnation powder, sugar, infusion of bitter teucium (an herbaceous plant of the family Labiatae)».



FARMACI IMPIEGATI NEL RINASCIMENTO E NEL XVIII SECOLO

Pastiglie a base di cantaride
XVIII secolo
Erlangen, Martius-
Pharmakognosie Sammlung

Cantharides-based tablets
18th century
Erlangen, Martius-
Pharmakognosie Sammlung

RIMEDI A BASE DI CANTARIDINA

Il *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci (1892) riporta le seguenti ricette a base di cantaridina: «*Pomata di cantaridina*. Cantaridina, gr. 0,05; Lardo lavato, gr. 25,00; Cera bianca, gr. 5,00, Alcole a 90°, q.b.. Sciogliesi la cantaridina nell'alcole; aggiungesi l'eccepiante grasso e si tritura a lungo ed in maniera da ottenere un miscuglio perfettamente omogeneo. Questa pomata trova impiego come revulsivo cutaneo nelle affezioni dolorose dei nervi, dei muscoli, e nelle affezioni reumatiche. *Pomata di Dupuitren*. Midollo di bove, gr. 30,00, Balsamo nervale, gr. 30,00, Olio rosato, gr. 5,00, Estratto alcoolico di cantaridi, gr. 0,50. Sciogliesi l'estratto in piccola quantità d'alcole, e questo soluto si incorpora nei grassi liquefatti. La pomata di Dupuitren è prescritta come un eccitante del bulbo capillifero. Serve a fare mattina e sera delle frizioni, che ritengono atte ad arrestare, in conseguenza di certe gravi malattie, la caduta dei capelli. È inutile dire che questa pomata non vale a prevenire la calvizie che accompagna i progressi dell'età».

GRANULI DI STRICNINA

Ecco la ricetta riportata nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci (1892): «Stricnina polverizzata, gr. 0,10, Zucchero di latte polverizzato, gr. 4,00, Gomma arabica polverizzata, gr. 1,00, Mellito semplice, q.b.».

Panax ginseng

dolori allo stomaco ed erezioni permanenti. Risultò che avevano mangiato cosce di rane locali che si erano cibate di cantaridi, molto diffuse nella zona.

Ancora nel 1892, nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci, si riportano varie ricette a base di cantaridina. Afferma Pollacci: «la cantaride [...] chiamasi volgarmente anche 'canterella', o anche 'mosca di Spagna, benché erroneamente, perché gli stessi farmacisti spagnuoli la fanno venire dall'Italia, e specialmente dalla Sicilia, dove si raccolgono in abbondanza». Numerosi casi mortali di nefrosi emorragica hanno poi fatto cadere in disuso la cantaridina, che veniva assunta per bocca.

Nel XX secolo rivestono un ruolo, per la loro specifica capacità di rimuovere le inibizioni e di provocare stati di eccitazione psichica, farmaci psicotropi di sintesi, quali le amfetamine e la cocaina.

Tra le sostanze vegetali trova impiego il ginseng, radice di *Panax ginseng* (arbusto originario della Cina), a cui vengono attribuite attività toniche stimolanti e afrodisiache.

Un farmaco naturale, ritenuto, su basi non del tutto astratte, dotato di attività afrodisiaca, è la yohimbina. Questo alcaloide, proveniente da un albero della famiglia delle Rubiacee, originario del Camerun e del Congo, possiede un'azione vasodilatatrice periferica arteriolare, in particolare determina una maggiore dilatazione dei vasi sanguigni dei genitali; per questa attività, anche se il meccanismo preciso d'azione non è stato mai pienamente dimostrato, è considerata capace di migliorare l'erezione, oltre ad avere un'attività stimolante sul sistema nervoso. Il beneficio nella cura della disfunzione erettile è però complessivamente modesto. Sicura è la possibilità di eventi tossici per dosi di 1-2 mg per kg, caratterizzati da vomito, verti-



The powder was obtained from the dried bodies of the beetle, about 2 cm long, or from its wings, and had both irritant and toxic effects.

The active substance of the powder was cantharidin, which – due to its intense irritant action on the urinary tract and on the urethral mucosa – could induce a reflex erection and even priapism (a prolonged, painful erection).

In the 19th and 20th centuries, cantharidin was considered as an aphrodisiac. Only in 1950, was it classified as a very dangerous poison. It is said (Fisher 2003) that in 1869 various battalions

of the French army in North Africa reported of stomach pain and permanent erections to their medical officer. They found out that the soldiers had eaten the legs of local frogs, which had fed on cantharides that were very abundant in the area.

In 1892, in the Corso di Chimica Medico Farmaceutica by Pollacci, several cantharidin recipes were reported. Pollacci said: «in reality, Spanish flies are imported by Spanish pharmacists from Italy, especially from Sicily, where they are harvested in large quantities». Due to several fatal cases of hemorrhagic nephrosis, cantharidin, which was taken orally, was no longer used.

In the 20th century, an important role was played by synthetic psychotropic drugs, such as amphetamines and cocaine, owing to their specific capacity to remove inhibitions and cause states of physical arousal.

Vegetable substances included ginseng, the root of Panax ginseng (a shrub native of China), which was believed to have tonic, stimulant, and aphrodisiac effects. A natural drug believed to have aphrodisiac effects was yohimbine.

This alkaloid, extracted from a tree of the family Rubiaceae native of Cameroun and Congo, has a vasodilatory activity affecting peripheral arterioles in particular, causing a greater dilation of genital blood vessels, though the exact process never been proven.



gine, sudori freddi, insonnia, eccitazione psichica. Vengono riportati, per dosi di 15-20 mg, eventi mortali per paralisi respiratoria. In epoche più antiche la yohimbina veniva utilizzata come afrodisiaco, con grave pericolo, in associazione con la stricnina. Citiamo ancora il *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci (1892), che afferma: «A piccola dose la stricnina produce sovraccitazione, aumento dell'appetito e una specie di organismo muscolare, per le quali sue proprietà viene adoperata principalmente come stimolante nelle paralisi. Si dà per lo più in pillole, in presine da prendersi con le ostie, in tintura, ovvero in granuli; più raramente in collirio od in pomata. Si dà alla dose di gr. 0,005 a grammi 0,015 nelle 24 ore».

Nel XX secolo vengono proposti e utilizzati come afrodisiaci gli ormoni; viene divulgata e resa popolare l'idea dell'attività afrodisiaca del testosterone, ormone testicolare, che non si dimostra capace di costituire un rimedio della ridotta erezione nell'uomo. Il testosterone si rivela attivo solo nei casi di impotenza di origine testicolare e per trattamenti prolungati a piccole dosi.

Nel 1996 viene brevettato il Viagra ('sildenafil citrato'), la prima e rivoluzionaria molecola terapeutica valida per il trattamento della disfunzione erettile nell'uomo. Il farmaco, progettato e studiato per la terapia dell'*angina pectoris*, si rivela attivo sull'erezione maschile e poco efficace nella terapia dell'*angina*. Il sildenafil agisce sulle strutture vascolari (i corpi cavernosi) dell'organo maschile, favorendo un aumento dell'afflusso di sangue all'interno di essi, con conseguente potenziamento dell'erezione.

Per concludere, sembra opportuno citare Laurence (2001), secondo il quale l'afrodisiaco ideale dovrebbe essere dotato di queste caratteristiche: «1) essere attivo in dose singola, in modo affidabile, selettivo, rapido, reversibile, e in misura correlabile alla dose; 2) aumentare la spinta e la performance sessuale di entrambi i sessi per un periodo di 55 minuti; 3) essere assorbito rapidamente attraverso la mucosa orale o lo stomaco; 4) avere un affidabile antagonista competitivo; 5) venire inattivato istantaneamente dall'alcool *in vitro* o *in vivo*; 6) avere un sapore ben preciso cosicché non possa venire somministrato all'insaputa del beneficiario». Laurence conclude: «fortunatamente per la società tale farmaco non esiste».

It is considered able to improve erection, in addition to having stimulant effects on the nervous system.

The benefits in the treatment of erectile dysfunction are, however, quite modest overall. What is certain is the likelihood of toxic events at dosages of 1-2 mg per kg, characterized by vomit, vertigo, cold sweat, insomnia, and psychic excitement.

Fatalities, due to respiratory paralysis have been reported where dosages of 15-20 mg per kg have been used. In previous centuries, yohimbine had been used as an aphrodisiac in association with strychnine, with serious dangers to patients.

In the 20th century, hormones were suggested and used as aphrodisiacs; the idea was disseminated that testosterone – secreted in the testicles of males – had an aphrodisiac effect, yet it was not able to relieve symptoms linked to erection impairment in man. Testosterone proved to have some satisfactory benefits only in cases of impotence of testicular origin and after prolonged treatments in small doses.

In 1996, the drug Viagra ('sildenafil citrate') was patented. It was the first and revolutionary molecule with therapeutic validity for the treatment of erectile dysfunction in man.

This drug, designed and studied to treat angina pectoris, proved to be active in male erection and of little effect in treating angina.

Sildenafil acts on vascular structures (the cavernous bodies) of the male organ, favouring an increase in the flow of blood within them, with the consequent enhancement of erection.

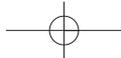
According to Laurence (2001), an ideal aphrodisiac should: «1) be active in a single dose, in a reliable way, but also selective, fast, reversible, and at an extent is linked to the dose; 2) increase the sexual urge and performance in both genders for 55 minutes; 3) be rapidly absorbed through the oral mucosa or the stomach; 4) have a reliable competitive antagonist; 5) be inactivated instantly by alcohol in vitro or in vivo; 6) have a definite taste, so that it cannot be administered without the knowledge of the beneficiary». Laurence concluded: «fortunately for society, such a drug does not exist».

REMEDIES WITH CANTHARIDIN

The Corso di Chimica Medico Farmaceutica (*Course of Medical Pharmaceutical Chemistry*) by Pollacci (1892) reports the following recipes with cantharidin: «Cantharidin ointment. Cantharidin, 0.05 grams; Washed lard, 25.00 grams; White wax, 5.00 grams, enough 90° Alcohol. Dissolve cantharidin in alcohol; add the fat excipient, and crush in a way as to obtain a perfectly homogeneous mix. This ointment is used as skin revulsant in painful diseases of nerves, muscles, and in rheumatic diseases. Dupuitren ointment. Ox marrow, 30.00 grams, Nerve balm, 30.00 grams, Rose oil, 5.00 grams, Alcoholic cantharides extract, 0.50 grams. Dissolve the extract in a small quantity of alcohol, and this solution shall be incorporated in liquefied fat. Dupuitren ointment is prescribed as a hair bulb excitant. Rub with it in the morning and evening to stop hair loss caused by certain serious diseases. It is useless to say that this ointment is not appropriate to prevent baldness due to age».

STRYCHNINE GRANULES

This is the recipe reported in the Corso di Chimica Medico Farmaceutica (*Course of Medical pharmaceutical Chemistry*) by Pollacci (1892): «Strychnine in powder, 0.10 grams, Milk sugar powder, 4.00 grams, Acacia gum powder, 1.00 grams, enough honey-sweetened syrup».



SITUAZIONE ALLA FINE DEL XVIII SECOLO

Nella seconda metà del XVIII secolo la chimica progredisce, raggiungendo, dopo avere abbandonato del tutto la confusa alchimia, le caratteristiche di scienza; comincia a interessarsi in modo più specifico e scientifico dei principi attivi dei medicinali e dà così inizio a quella branca che in seguito assumerà il nome di 'chimica farmaceutica'.

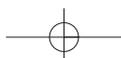
Contemporaneamente nasce la 'farmacologia sperimentale', che colloca come principio metodologico fondamentale la sperimentazione sistematica, sia *in vitro*, sia sugli organismi viventi. Questo approccio diretto permette agli stu-

THE SITUATION IN THE LATE 18TH CENTURY

*In the second half of the 18th century, chemistry made significant progress; after abandoning completely the confused alchemy, it finally reached the status of a science. Its practitioners started to take interest more specifically and scientifically in the active substances of medications, giving rise to the branch that would then be called 'pharmaceutical chemistry'. At the same time, 'experimental pharmacology' was born, whose main methodological principle was systematic experimentation, both *in vitro* and on living organisms. This direct approach*

Anonimo di scuola fiamminga
Una farmacia in Olanda
VIII secolo
New York, New York Historical Society

Dutch School Anonymous Artist
A Pharmacy in Holland
18th century
New York, New York Historical Society



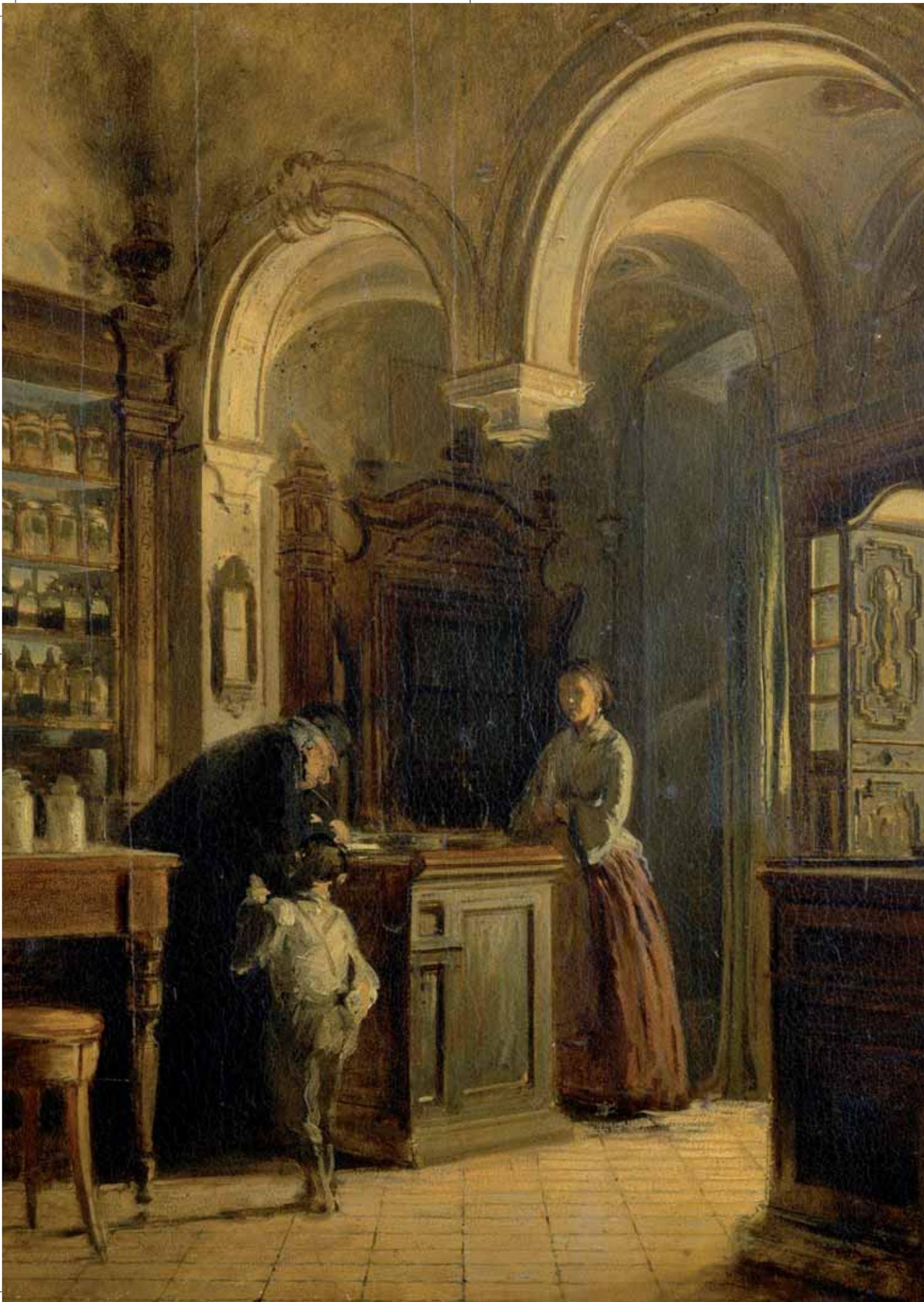


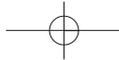
diosi sia di allargare le conoscenze e di riuscire a capire l'attività delle preparazioni in uso sia di mettere a punto procedimenti più accurati nella preparazione delle medicine.

allowed researchers to expand their knowledge and understand the activity of preparations being used, and also to set more accurate procedures in drug preparation.

Anonimo di scuola italiana
Interno di una farmacia, XVIII secolo
Bologna, Civico Museo
Bibliografico Musicale

Italian School Anonymous Artist
Interior of a pharmacy, 18th century
Bologna, Municipal Bibliographic
Musical Museum





IL XIX SECOLO

THE 19TH CENTURY

LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA COME DISCIPLINA SCIENTIFICA

Agli inizi del XIX secolo si comprende definitivamente che l'attività medicamentosa delle droghe vegetali è dovuta a uno o più principi attivi, sintetizzati dalla pianta secondo un ciclo biologico annuale o pluriennale, e concentrati nei semi, cortecce, foglie, fiori e radici.

Contemporaneamente si verifica un significativo sviluppo e della fisiologia sperimentale e della chimica. La fisiologia dà inizio a studi sperimentali per ampliare le conoscenze relative al funzionamento del corpo umano sia in condizioni normali sia in condizioni patologiche; queste conoscenze sono all'epoca troppo elementari e di conseguenza le basi per capire gli effetti dei farmaci sono del tutto assenti.

La chimica, definitivamente trasformata in scienza, inizia studi atti a isolare i 'principi attivi' dei semplici, vale a dire delle preparazioni ottenute da erbe e piante; più in generale da organismi del regno vegetale. Si isolano allo stato di purezza molti costituenti presenti nelle piante, come gli alcaloidi e i glucosidi.

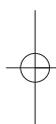
Gli alcaloidi, così chiamati da Karl Friedrich Wilhelm Meissner intorno al 1820, sono sostanze complesse con interessanti attività farmacologiche e terapeutiche. Più precisamente gli alcaloidi possono essere

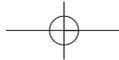
THE BIRTH OF PHARMACOLOGY AS A SCIENTIFIC DISCIPLINE

At the beginning of the 19th century, it was finally understood that the medicinal activity of vegetable drugs is due to one or more active ingredients, synthesised by plants according to an annual or multiyear biological cycle, and concentrated in seeds, barks, leaves, flowers, and roots. There was a significant development of experimental physiology and chemistry. The development of physiology instigated experimental studies to extend the knowledge about the functioning of human body in both normal and pathological conditions. The knowledge until then had been too elementary; therefore, the basis to understand the effects of drugs was totally absent. Chemistry was finally considered as a science and studies were established aimed at isolating the 'active ingredients' of preparations obtained from herbs and plants, and organisms of the plant kingdom in general. Many constituents of plants, such as alkaloids and glycosides were isolated into their pure states. Alkaloids – the name was given by Karl Friedrich Wilhelm Meissner around 1820 – are complex substances with notable pharmacological and therapeutic behaviour. More precisely, alkaloids can be defined

A FRONTE
Luigi Marchesi
*Interno della Farmacia
di San Giovanni*
Parma, Galleria Nazionale

OPPOSITE
Luigi Marchesi
Interior of Saint John's Pharmacy
Parma, National Gallery





FARMACOLOGIA E MATERIA MEDICA SECONDO TADDEI

Scrive Gioacchino Taddei nel 1837 negli *Elementi di Farmacologia*: «Se ora si cerca la provenienza e l'origine dei materiali, che formano il soggetto della farmacologia, trovasi che parte di essi appartengono alla natura organica, e parte agli esseri inorganici. Ne sono fertili i monti, ne abbondano le valli, ce ne somministrano i fiumi, i laghi, e i mari; e non vi ha insomma un solo angolo del nostro pianeta, che all'uomo non offra qualche prodotto medicamentoso o nutritivo, o utile insomma sotto di altro rapporto». E aggiunge: «Giovandosi poi delle nozioni, che può somministrare lo studio della materia medica, giunge il farmacologista non solo a distinguere gli uni dagli altri i farmaci naturali o semplici, ma acquista eziandio la cognizione delle proprietà loro medicamentose [...] non solo si occupa di conoscere, scegliere, e preparare opportunamente le tante sostanze, di cui la natura ci è prodiga per il sollievo dei nostri mali, ma c'insegna eziandio il modo di unirle e combinarle in mille guise fra loro, onde formarne diversi composti; e c'istruisce non meno sulle caratteristiche proprietà che sugli usi di essi».

definiti molecole organiche a reazione alcalina (da qui la loro denominazione) presenti soprattutto nei vegetali. I nomi degli alcaloidi – che posseggono proprietà terapeutiche o tossiche, in relazione al tipo e alla dose – terminano generalmente in -ina. Afferma Egidio Pollacci nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* del 1892: «la scoperta degli alcaloidi naturali è una delle più belle conquiste scientifiche della prima metà del XIX secolo; e può anche aggiungersi che questa conquista è di origine farmaceutica, perché gli alcaloidi più importanti sono usciti appunto, sul principiare di questo secolo, dai laboratori di Serturmer, Derosne, Pelletier e Caventou, i quali non erano che farmacisti. Si conoscevano, e da lungo tempo, le proprietà attive o venefiche dell'oppio, della china, dell'elleboro, dell'aconito, del tabacco, della cicuta, della fava di S. Ignazio, e d'un gran numero di altre droghe usate in medicina; ma i principi, cui tali proprietà sono dovute, sono rimasti fino al 1816 un segreto della natura».

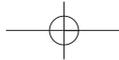
Agli alcaloidi si affiancano, nel corso del XIX secolo, i glucosidi o glicosidi, composti organici che, analogamente agli alcaloidi, sono presenti soprattutto nei vegetali. Vengono così chiamati perché scindendosi danno luogo a glucosio e a un composto denominato aglicone. Glucosidi sono la salicilina, isolata nel 1839 dal salice, e la digitalina, isolata negli stessi anni dalla *Digitalis purpurea*. A proposito della digitalina, si legge ancora in Pollacci 1892: «Designasi con questo nome il principio attivo delle foglie della *Digitalis purpurea*. Questo principio attivo però non ha un carattere bene definito e costante, ma varia a seconda dei metodi che seguonsi per prepararla. Indi non è da considerare come

as organic molecules with an alkaline reaction (hence, their name) and contained mostly in plants. The names of alkaloids usually end with '-in' and have therapeutic or toxic properties, related to their type and dose.

In his Corso di Chimica Medico Farmaceutica (Course of Medical Pharmaceutical Chemistry) published in 1892, Egidio Pollacci said: «the discovery of natural alkaloids is one of the best scientific progresses of the first half of the 19th century; furthermore, this progress is of pharmaceutical origin, as the most important alkaloids were obtained, at the beginning of this century, by Serturmer, Derosne, Pelletier, and Caventou, who were pharmacists, in their laboratories. The active or poisonous properties of opium, cinchona, hellebore, aconite, tobacco, hemlock, Ignatia bean, and a large number of other drugs used in medicine, were already known a long time before. However, the principles the properties are due to have remained a secret of nature until 1816».

During the 19th century, the alkaloids accompany glycosides, which are organic compounds mostly present in plants, just as alkaloids are. They are called alkaloids because they produce glucose and a compound called aglycone as a result of their breakdown. Salicilin, isolated in 1839 from willow (Salix), and digitalin, isolated in the same period from Digitalis purpurea are glycosides. As concerns digitalin, Pollacci wrote in 1892: «This name refers to the active ingredient of Digitalis purpurea leaves. However, this active ingredient does not have a well defined and constant character, but it varies in relation to the methods followed





Il XIX secolo / The 19th century



Karl Joseph Litschaur
Lo studente di chimica e farmacia
Hamm-Rhynern, Joseph Mensing
Gallery

Karl Joseph Litschaur
A Chemistry and Pharmacy Student
Hamm-Rhynern, Joseph Mensing
Gallery

una specie chimica; ma come una miscela di diverse specie chimiche, o contenute nella digitale stessa o prodottesi nel processo di preparazione. Possiamo pertanto distinguere nel commercio tre digitalina, che differiscono pei caratteri fisici, pei caratteri chimici e, ciò che più monta, per gli effetti fisiologici che ponno produrre, e sono: la digitalina cristallizzata di Nativelle, quella di Homolle e quella tedesca».

Nel corso del XIX secolo scompare definitivamente la *lectura simplicium* e a essa subentra l'insegnamento della materia medica, con un carattere non scientifico, ma pratico-applicativo.

La materia medica s'interessa fondamentalmente della preparazione artigianale di rimedi terapeutici, utilizzando prodotti di origine vegetale, minerale, animale e talvolta sostanze ottenute con reazioni chimiche all'epoca esistenti.

La preparazione di rimedi terapeutici operata da persone oggi definibili farmacisti,

for its preparation. Therefore, it should not be considered as a chemical species, but as a mix of various chemical species, either contained in the digitalis or produced in the preparation process. Three digitalins are available in the market, which differ in their physical and chemical characteristics, and mainly in the physiological effects they can produce: Nativelle's crystallized digitalin, Homolle's digitalin, and German digitalin».

During the 19th century, the lectura simplicium finally disappeared and was replaced by the teaching of 'medical matter' with a non-scientific, but practical-applicative character. The medical matter mainly deals with manual preparation of therapeutic remedies, using products of plant, mineral, and animal origin, and certain substances obtained through chemical reactions that existed at the time.

The production of therapeutic remedies,

PHARMACOLOGY AND MEDICAL MATTER ACCORDING TO GIOACCHINO TADDEI

In 1837, in his Elementi di Farmacologia, Gioacchino Taddei wrote: «If the origin of materials forming the subject of pharmacology is now searched, it is found that part of them belongs to the organic nature, and part of them to inorganic beings. The mountains are fertile with them; they are abundant in the valleys, and are administered by rivers, lakes, and seas. There is no place on our planet that does not provide any medicinal or nutritional product useful to man».

He added: «Through the notions administered by the study of the medical matter, a pharmacologist is not only able to discern natural or simple medications between them, but he also acquires the knowledge of their medicinal properties [...] he deals not only about knowing, selecting, and preparing substances appropriately, of which nature is generous to us to relieve our pains, but he also teaches us about the way to unite and combine them in a thousand ways between them, in order to form various compounds from them; and he also educates us on their typical properties and uses».





Eugène Isabey
L'alchimista
Digione, Musée Magnin

Eugène Isabey
The Alchemist
Dijon, Musée Magnin

erboristi, chimici, permette nei vari anni di ampliare le conoscenze e di comprendere sia la validità delle varie preparazioni in uso, sia di migliorarne i procedimenti di preparazione.

Gradualmente si comincia a riconoscere la relazione tra dose ed effetto e a individuare le relazioni esistenti fra struttura e attività farmacologica.

Per merito dello sviluppo della fisiologia e della chimica, la materia medica si trasforma gradualmente, nella prima metà del XIX secolo, nella farmacologia come disciplina scientifica. Il fondatore della farmacologia

prepared by people who can now be defined as pharmacists, herborists, or chemists, allowed the extension of knowledge and understanding of the effectiveness of the various preparations used and improvement of production procedures.

The connection between dose and effect was gradually recognised, and the existing relationship between structure and pharmacological behaviour was identified. As a result of the development of physiology and chemistry, the medical matter was gradually transformed,



come disciplina sperimentale indipendente è considerato Oswald Schmiedeberg. Egli non solo cerca di studiare in modo approfondito, per quanto possibile all'epoca, i composti più diversi, ma cerca di raggruppare assieme i composti capaci di esplicitare una azione farmacologica analoga, così da porre le basi per una classificazione scientifica dei farmaci.

La farmacologia viene definita la scienza che studia tutte le reazioni, d'interesse sia pratico sia non, dell'organismo vivente, indotte da agenti chimici. Conseguentemente, farmaco è definita una sostanza chimica capace di esplicitare: a) un effetto terapeutico, ovvero b) un effetto tossico, ovvero c) capace di rivelare funzioni e processi fisiologici attraverso le modificazioni funzionali indotte dalla sua azione. Proprio alla fine di questo secolo i farmaci vengono infatti impiegati anche per cercare di capire il 'funzionamento' dell'organismo vivente.

Ad esempio la nicotina, attraverso i suoi effetti sulla muscolatura scheletrica, consente di formulare l'ipotesi che le varie azioni di un farmaco dipendano dall'interazione con elementi specifici delle cellule, i cosiddetti recettori. Questa idea, più tardi sostenuta da Elhrich, il padre della chemioterapia («non esiste azione se non c'è legame»), sarà basilare non solo per capire il meccanismo di azione dei farmaci, ma anche per riuscire a capire il 'funzionamento' dell'organismo.

La farmacologia scientifica, nella sua globalità, racchiude la storia, l'origine, le caratteristiche fisiche e chimiche, gli effetti fisiologici e biochimici, i meccanismi di azione, l'assorbimento, la distribuzione, la trasformazione metabolica, l'eliminazione, gli impieghi, a scopo sia terapeutico sia

during the first half of the 19th century, into pharmacology as a scientific discipline. Oswald Schmiedeberg is considered as the founder of pharmacology as an independent experimental discipline. He tried not only to thoroughly study the compounds available at the time, but also tried to assimilate the compounds that are able to perform a similar pharmacological action, which laid the foundation for a scientific classification of drugs.

Pharmacology is defined as the science that studies all reactions – having a practical interest or not – of living organisms, induced by chemical substances. Therefore, a drug or medicine is a chemical substance with: a) a therapeutic effect, b) a toxic effect, or c) being able to reveal physiological functions and processes through functional changes induced by its action. At the end of the 19th century, drugs were also used to try and understand the 'functioning' of living organisms.

For example, nicotine, through its effects on the skeletal muscles, facilitated the formulation of the hypothesis that the various actions of a drug are dependent on the interaction with specific elements of cells, the so-called 'receptors'. This idea was subsequently supported by Elhrich, the father of chemotherapy («there is no action if there is no link») and became a basic reference not only to understand the action mechanism of drugs, but also to understand the 'functioning' of a living organism.

Scientific pharmacology, as a whole, includes the history, origin, physical and chemical characteristics, physiological and biochemical effects, action mechanisms, absorption, distribution,



William Douglas
L'alchimista, 1855
 Londra, Victoria & Albert Museum

William Douglas
The Alchemist, 1855
 London, Victoria & Albert Museum



non terapeutico, dei farmaci. Questa disciplina viene a rappresentare dunque il ponte tra la ricerca di base e la clinica in quanto, studiando le interazioni di ogni sostanza chimica su un sistema biologico, ovvero gli effetti fisiologici e biochimici indotti, identifica precise azioni farmacologiche e le indica, per applicazioni terapeutiche, al medico.

Verso il 1815 nasce la farmacognosia, disciplina che si occupa della morfologia (forma

metabolic transformation, elimination, and therapeutic and non-therapeutic uses of drugs. Therefore, the discipline is the bridge between basic and clinical research, it identifies precise pharmacological actions and reveals them to physicians for therapeutic application, through the analysis of the interaction of each chemical substance on a biological system, or induced physiological and biochemical effect.



e struttura) interna ed esterna delle piante 'medicinali' e del loro contenuto di principi attivi, così come presenti in natura e come vengono preparati e conservati dall'uomo.

Nel corso del XIX secolo, come già detto, cominciano a essere isolati allo stato puro i principi attivi presenti negli organismi vegetali; in particolare, nel 1806 Friedrich Wilhelm Serturner descrive l'isolamento dall'oppio di un alcaloide che nel 1817 chiama morfina in onore di Morfeo, il dio del sonno; vengono successivamente isolate, da altri vegetali, la caffeina (1819), l'atropina e la scopolamina (1823), la codeina (1832), la papaverina, (1848) e tanti altri principi attivi.

A proposito della caffeina, leggiamo in Pollacci 1892, che riferisce quanto afferma Runge: «È un fenomeno sorprendente che i più diversi popoli di tutte le parti del mondo, affatto indipendentemente gli uni dagli altri, hanno trovato la caffeina in diverse piante. Gli Arabi la possiedono nel caffè, i Chinesi nel tè, gli abitanti dell'Africa centrale nella noce di Cola, gli abitanti dell'Africa del Sud nelle foglie di una specie di *Cyclopia*, i nativi del Sud America (Paraguay) nell'*Ilex paraguayensis* e nei semi della *Paullinia sorbilis*, gl'Indiani del Nord America nelle Apalacentee, nelle foglie di molte sorte di *Ilex*. Questo fenomeno è tanto più meraviglioso che la caffeina non si può scuoprire, né per il suo odore, né per il suo sapore. Si aggiunga che questo alimento, tanto ricercato, è così affine ad un componente dei nostri tessuti. Sarà questo solo accidentale? O dobbiamo pensare che la molecola della caffeina, a cagione della sua costituzione, sia capace di penetrare negli stessi tessuti nei quali si trova la xantina, e quivi come tale, o modificata, eserciti un'azione eccitante?».

Pharmacognosy was born around 1815.

This discipline deals with the internal and external morphology (form and structure) and content of the active ingredients of plant-originated drugs, as they appear in nature and as they are prepared and preserved by man.

During the 19th century, the active ingredients present in plant organisms began to be isolated in their pure states.

In particular, in 1806, Friedrich Wilhelm Serturner described the isolation of an alkaloid from opium. In 1817, it was called morphine in honour of Morpheus, the god of sleep. Subsequently, caffeine (1819), atropine and scopolamine (1823), codeine (1832), papaverine (1848),

and many other active ingredients were isolated from plants. The book by Pollacci 1892 refers what Runge said about caffeine: «It is surprising that the most diverse peoples all over the world, independently from each other, have found caffeine in various plants. The Arabs in coffee, the Chinese in tea, the inhabitants of Central Africa in Cola nuts, the inhabitants of South Africa in the leaves of a Cyclopia species, the natives of South America (Paraguay) in Ilex paraguayensis and Paullinia sorbilis seeds, and American Indians in the leaves of many Ilex species. This phenomenon is even more astonishing due to the fact that caffeine cannot be discovered from its smell or its taste.

Furthermore, this sought-after food product is so similar to a component of human body tissues. Is this just accidental?

Or should we think that the caffeine molecule, by reason of its composition, is able to penetrate the tissues containing xanthine, and there as such, or modified, it performs an excitant action?».



*Papaver somniferum*

IL PAPAVERO DA OPIO

La conoscenza del *Papaver somniferum* o papavero da oppio risale a diverse migliaia di anni fa. Frutti (cassule) di questa pianta sono state trovate in Francia (Dordogna) in scavi archeologici riguardanti l'uomo di Cro-Magnon vissuto nel Paleolitico superiore e quindi databili tra ventimila e trentamila anni fa. Altri reperti di epoca neolitica sono stati scavati nell'Europa centro-occidentale; la credenza che la coltivazione e l'impiego del *Papaver somniferum* siano stati iniziati dai Sumeri, come ritenuto per molto tempo, non trova più consensi tra gli studiosi (rif. in Nencini 2004). È da ritenere che i Sumeri, quattromila anni fa, abbiano soltanto tramandato l'uso di questa pianta alle civiltà caldea e assiro-babilonese; quest'ultima la introdusse in Egitto verso il 1500 a.C.: un antico papiro egiziano ne consiglia l'utilizzo come sedativo. Oggi il *Papaver somniferum* è diffuso in Oriente, particolarmente nell'Asia Minore; nelle sue varietà è una pianta vigorosa, alta 1-1,5 metri, con fusto ben eretto e spesso, ben diversa dal comune papavero che cresce in Occidente. La parte contenente i principi attivi è costituita dal frutto immaturo, ancora verde, rappresentato da una grossa capsula o cassula ovoidale con vasi laticiferi, che s'intrecciano variamente tra di loro, contenenti un succo lattescente. Praticando delle inci-

OPIUM PAPAVER

The knowledge of Papaver somniferum or opium papaver goes back to several thousand years ago. Seed cases (fruits) of this plant have been found in France (Dordogne) in archaeological excavations concerning Cro-Magnon man (upper Palaeolithic period), dating back 20,000 to 30,000 years ago. Other Neolithic finds have also been revealed in excavations in central-western Europe. For a long time it was believed that the cultivation and use of Papaver somniferum started with the Sumerians, but this belief no longer finds consensus among experts (ref. in Nencini 2004). Four thousand years ago, the Sumerians handed down its use to the Chaldean and Assyrian-Babylonian civilisations. The Assyrian-Babylonian civilisation introduced it in Egypt around the year 1500 B.C.: an ancient papyrus recommends the use of opium as a sedative. The area of primitive 'intensive' cultivations corresponds to the eastern Mediterranean area, from Cyprus to Crete, from the coasts of Lebanon to the coasts of Syria, from Turkey to Greece. It is not known for sure when the use of opium, obtained by tapping immature papaver capsules and collecting seeping latex, started. However, it is known for sure that opium was already used during the 5th century B.C.



*Papaveri da oppio
Opium papavers*

Drugs utilized in the 19th century



Capsula di papavero da oppio con incisioni da cui sgorga il lattice

Opium papaver capsule with incisions from which latex flows

sioni sulla capsula ne cola un succo che si condensa sulla superficie del frutto. Il succo, addensatosi, viene successivamente riunito in masse costituendo i cosiddetti 'pani di oppio'. Questi pani all'inizio presentano una colorazione bruno-noce; successivamente assumono un colore decisamente nerastro. L'area delle primitive coltivazione 'intensive' è quella del Mediterraneo orientale, da Cipro a Creta, dalle coste del Libano a quelle della Siria, dalla Turchia alla Grecia.

Non si sa con certezza quando sia cominciato l'uso dell'oppio ottenuto dall'incisione delle cassule o capsule immature del papavero e dalla raccolta del lattice che ne trasuda. È certo tuttavia che nel V secolo a.C. l'oppio era già usato dai medici greci, che ne conoscevano le modalità di raccolta e di preparazione e le proprietà terapeutiche e stupefacenti.

Ippocrate chiama meconio (dal greco *mekónion*) un estratto ricavato da tutta la pianta del papavero e lo raccomanda come narcotico e costipante antidiarroico, dimostrando quindi di conoscere due delle sue principali attività farmacologiche. Teofrasto fa distinzione tra meconio e oppio (dal greco *ópos* = 'succo'), identificando l'oppio nel lattice ottenuto dall'incisione delle cassule immature. Notizie sull'oppio, sulla sua preparazione e sui suoi

by Greek doctors who knew how to collect and prepare it and of its therapeutic and narcotic properties.

Hippocrates referred to meconium as an extract obtained from the entire papaver plant and recommended it as a narcotic and an antidiarrhoeal constipating medicine. Hence he was aware of two of the plant's main pharmacological activities.

*Theophrastus made the difference between meconium (from Greek *mekónion*) and opium (from Greek *ópos*, 'juice'): meconium is an extract of the entire papaver plant, whereas opium refers to the latex obtained by tapping immature papaver capsules.*

The first references to opium, its preparation, and its use are found in Greek and Roman medical and botanic texts from the 4th century B.C. Two eminent scientists accurately described this soporific papaver: Pedanius Dioscorides and Pliny the Elder.

During the same period, Galen (around 150 AD) also included opium among the drugs that are able to 'freeze vital humours': if taken in small doses, it provokes sleep, stupefaction, and bowel constipation, whereas at higher doses, it blocks all body functions, and can cause death.



FARMACI IMPIEGATI NEL XIX SECOLO

impieghi iniziano a trovarsi nelle scritture mediche e botaniche – greche e romane – a partire dal IV secolo a.C. Due grandi studiosi descrivono in modo preciso il papavero sonnifero: Dioscoride Pedanio e Plinio il Vecchio. Galeno (150 d.C. ca.) colloca l'oppio tra le droghe capaci di raggelare gli umori vitali: se assunto a piccole dosi provoca sonno, stupore e costipazione dei visceri, mentre, a dosi più elevate, blocca tutte le funzioni dell'organismo fino a causare la morte.

Abulhassan-al-Tabari, nell'850 d.C., compila la prima 'enciclopedia' araba, nella quale è descritto anche il modo di preparare unguenti, pozioni e compresse a base di oppio; tra l'altro egli riporta una preparazione di oppio e cicoria per sedare il pianto dei bambini. Si ritiene che a quei tempi gli Arabi fossero a conoscenza dei rischi connessi all'uso dell'oppio, compresi l'avvelenamento acuto e la dipendenza. Avicenna, in particolare, si accorge che le quantità dei principi attivi contenuti nell'oppio proveniente da piante coltivate in regioni differenti possono essere molto diverse; pertanto fornisce precise istruzioni sul modo di standardizzare la coltivazione del papavero, la raccolta del lattice e la confezione dei pani. Egli, per regolare il dosaggio e la frequenza di assunzione delle dosi, crea, con quasi mille anni di anticipo, i granuli titolati. Le notizie che Avicenna riporta sull'oppio sono le più complete che ci siano state tra-

In the year 850 AD, Abulhassan-al-Tabari wrote the first Arab encyclopaedia, which included a description of the ways to prepare opium in unguents, potions, and tablets. Among other prescriptions, there is also a description of a preparation with opium and chicory to pacify a baby's cry. It is believed that the Arabs knew about the risks related to the use of opium at that time, including acute poisoning and addiction. Avicenna, in particular, realised that the quantities of active ingredients contained in opium harvested from plants cultivated in different regions may be very different. Therefore, he gave accurate instructions on the way to standardise papaver cultivation, latex collection, and preparation of opium cakes. Avicenna invented titrated granules almost one thousand years ago to regulate the dosage of opium. The information Avicenna compiled about opium is the most complete handed down to us from an ancient writer and shows how the Arab medicine made great progress by taking advantage of Greek-Roman knowledge.

In the treatises of the School of Salerno, opium is considered as a valuable and dangerous medicine used in several diseases: asthma, hydrophobia, dysentery, plague, and gout. Paracelsus, or Theophrastus von Hohenheim, considered opium as the best analgesic and narcotic; he suggested the mode of use and dosage, recommended its right use, and highlighted its risks. He made a simple preparation that he called 'laudanum', consisting of an aqueous opium solution, with the addition of cinnamon and orange juice. Initially, this medicine was not widely used, but it gained great prominence during the 17th century, thanks to Thomas Sydenham, and as a result became widely used.

Laudanum was administered in drops, including to children, as a painkiller and tranquillizer until the early 20th century. Between the 17th and early 18th century, scientists and doctors working with opium followed three lines of action: updated botanic notions to improve preparation, learning about its action processes, and the preparation of medications containing opium to be used more easily in treatment. Until the mid 18th century, in spite of research attempts, no significant progress was made, as there were not the appropriate physical, chemical, and physiological bases available,



Barattolo farmaceutico per conservare l'oppio grezzo XVII secolo

Pharmaceutical jar to keep unrefined opium 17th century

mandate da uno scrittore antico e dimostrano come la medicina araba, facendo tesoro delle conoscenze greco-romane, abbia potuto compiere grandi progressi.

Nei trattati della Scuola Salernitana l'oppio viene considerato un farmaco prezioso e pericoloso che trova applicazione nei più svariati mali: asma, idropsia, dissenteria, peste e gotta. Paracelso, ovvero Teofrasto von Hohenheim, considera l'oppio il migliore degli analgesici e dei narcotici: ne suggerisce il modo d'impiego e il dosaggio e ne raccomanda il giusto uso, sottolineandone i pericoli. Realizza un preparato semplice, che chiama 'laudano', costituito da una soluzione acquosa di oppio cui aggiungono cannella e altre spezie. Questa preparazione farmaceutica agli inizi è scarsamente usata, ma nel XVII secolo, per opera di Thomas Sydenham, conquista grande rinomanza e di conseguenza se ne fa largo uso; viene anche somministrato in gocce ai bambini come antidolorifico e tranquillante. Il laudano, chiamato anche 'tintura di oppio crocata' e costituito da oppio polveroso, zafferano, cannella, garofani, alcool a 60° e acqua (fatti macerare per sette giorni in vaso di vetro), trova impiego fino quasi alla fine del XX secolo.

Tra il XVII e l'inizio del XVIII secolo gli scienziati e i medici si occupano dell'oppio seguendo tre distinte linee di azione: aggiornare le nozioni botaniche per migliorare la preparazione, conoscere il meccanismo d'azione e preparare medicinali contenenti oppio da usare più facilmente in terapia. Tuttavia, fino alla prima metà del XVIII secolo, nonostante i tentativi di ricerca, non si fanno sensibili progressi perché non vi sono ancora le necessarie basi fisiche, chimiche e fisiologiche, né è disponibile una strumentazione adeguata. Si avanzano così fantastiche supposizioni, come quella che «l'oppio ingerito emana vapori caldi che vanno al cervello ostruendo la via degli spiriti nervosi così da procurare un sonno profondo» e che «se l'afflusso dei vapori caldi diventa eccessivo, si può avere un pericoloso eccitamento cerebrale».

In questo periodo nei Paesi asiatici si verifica un significativo sviluppo del consumo di oppio. In particolare in India, a partire dalla metà del XVI secolo, il papavero assume il ruolo di pianta economicamente e strategicamente importante, essendo il suo succo non solo d'interesse medico, ma principalmente un prodotto voluttuario.



Pipa cinese per oppio, avorio istoriato in argento, inizio XIX secolo

Chinese opium pipe, ivory with silver decorations, early 19th century

nor appropriate instruments. Therefore, imaginative suppositions were formulated, such as «ingested opium radiates warm vapours reaching the brain, obstructing the way of nervous spirits, and causing deep sleep», and «if the flow of warm vapours become excessive, a dangerous brain excitement may occur».

During the same period, papaver and opium consumption developed in Asian countries.

In India, in particular, around the mid 16th century, papaver became an economically and strategically important plant, as its juice was used not only for medical purposes, but also mainly as a luxury product.

Opium was taken orally in small globes of the size of a barley grain, dissolved in wine mixed with honey, or used as an ingredient in sweets. Opium taken orally is less harmful and causes less of an addiction as compared with its intake through smoking. For this reason, in India there were no major drug addiction problems, unlike those that affected China, where opium was mainly used through smoking.

The history of the spread of Papaver somniferum and opium in China is complex: it appears that there was no papaver plant or opium in antiquity, as it was not mentioned in available sources of literature. It is probable that, at the beginning of the 17th century, due to trade expansion, papaver was brought by merchants to northern China through the caravan routes running along the Gobi desert. In southern China, it arrived through the sea routes from Aden to Singapore and from there to the China Sea. Initially, the Chinese used papaver seeds to prepare teas and sedatives, as they did not know how



LA RICETTA DI UNO SICROPPO DI CODEINA

In un ricettario del 1890 si legge a proposito della codeina: «la codeina (scoperta nel 1832 dal Robiquet) è sedativa e produce sopore senza congestione. A dose però troppo forte produce stupore ed è tossica. Si usa come la morfina e alle stesse dosi; però, secondo le esperienze di Claudio Bernard, la codeina sarebbe, a peso uguale, più tossica della morfina. Essendo la codeina, fra gli alcaloidi dell'oppio, quello che meglio si scioglie nell'acqua, viene per ciò quasi sempre amministrata in istato di libertà, siasotto forma di pozione, sia sotto quella di siroppo, o di pillole. Formulazione di un siroppo di codeina: Codeina polverizzata, gr. 20, Alcole a 60°, gr. 5, Siroppo preparato a freddo, gr. 95. Sciogliasi la codeina nell'alcole ed aggiugesi il soluto al siroppo di zucchero».



*Friedrich Wilhelm Serturmer
stampa, XIX secolo*

*Friedrich Wilhelm Serturmer
print, 19th century*

L'oppio viene assunto per via orale sotto forma di piccole sfere della grandezza di un grano di orzo, o sciolto nel vino miscelato al miele, o usato come ingrediente di dolci. L'oppio per via orale è meno dannoso e dà minore dipendenza rispetto a quando è assunto attraverso il fumo. Per tale ragione in India non si hanno grossi problemi di tossicodipendenza, che invece colpiscono la Cina, ove l'oppio viene utilizzato principalmente fumandolo.

La storia della diffusione del *Papaver somniferum* e dell'oppio in Cina è abbastanza complessa: sembra che nell'antichità non fossero presenti né la pianta del papavero né l'oppio, non essendoci giunte citazioni in proposito. È probabile che all'inizio del XVII secolo, con l'espansione dei commerci, il papavero raggiunga la Cina del nord portato dai mercanti tramite le vie carovaniere che costeggiano il deserto di Gobi; nella Cina del sud arriva attraverso le rotte marittime che da Aden giungono a Singapore e da qui al Mare della Cina. All'inizio, non sapendo estrarre l'oppio, i Cinesi usano i semi e le cassule di papavero per preparare infusi e sedativi. Successivamente cominciano a coltivare papavero e a produrre oppio, e a manipolarlo per poterlo mangiare, bere e fumare, per cui ne incrementano l'importazione.

Tra la fine del XVIII e l'inizio del XIX si comincia a esaminare e analizzare le sostanze naturali presenti nelle varie piante e si giunge per tale via alla scoperta dei principi attivi in esse contenuti. Seguendo questa via molti ricercatori cercano di estrarre dal papavero i principi attivi dell'oppio e Serturmer nel 1804 isola il più importante degli alcaloidi contenuti nell'oppio: la morfina, così chiamata in onore di Morfeo.

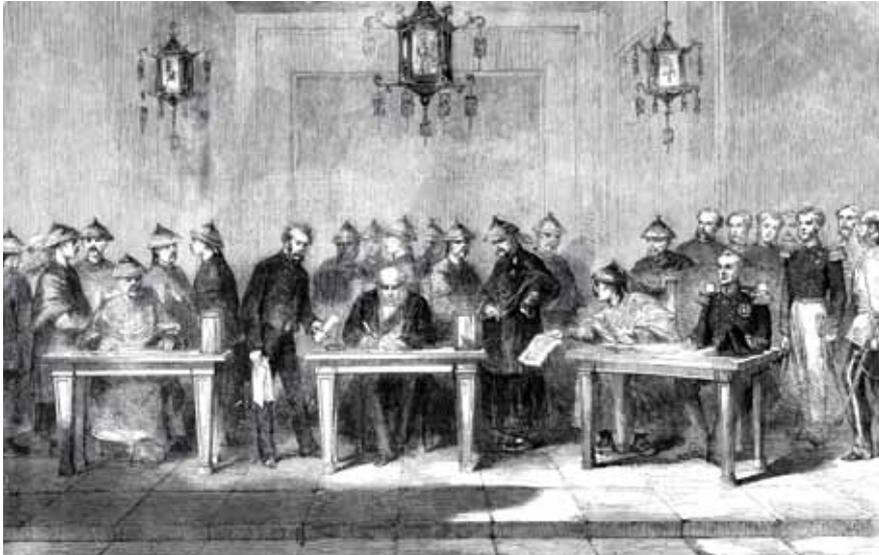
La scoperta della morfina apre la strada alla ricerca degli altri alcaloidi contenuti nell'oppio: vengono scoperte nel 1817 la narcotina e nel 1833 la codeina (detta anche metilmorfina, morfina-metina e codeinum). Nel 1832 viene cristallizzata la narceina e nel 1848 Georg Franz Merck scopre la papaverina. Nel XIX secolo, dunque, sono individuati tutti gli alcaloidi dell'oppio, che vengono suddivisi in due grandi famiglie: quella della morfina e quella della papaverina. L'isolamento dei vari principi attivi permette di comprendere la complessa attività farmacologica dei componenti dell'oppio, i cui diversi alcaloidi esplicano azioni differenti. La

to extract opium. Subsequently, they started cultivating papaver and producing opium and processed so that it could be eaten, drunk, and smoked and by doing so increased its importation.

Around the end of the 18th and early 19th century, researchers started examining and analysing the substances of natural origin and discovering the active ingredients they contain. Following this process, many researchers tried to extract the active ingredients from opium, and in 1804 Serturmer isolated the most important alkaloid contained in pure opium: morphine, so-called in honour of Morpheus.

The discovery of morphine opened up the path to research about the other alkaloids contained in opium: narcotine was discovered in 1817 and codeine narcotine was discovered in 1817, and codeine (also called methylmorphine, morphine-methine, or codeinum) in 1833. In 1832, narceine was crystallised and Georg Franz Merck discovered papaverine in 1848. During the 19th century, all opium alkaloids were identified and divided into two main families: morphine and papaverine.

The isolation of the various active ingredients allowed a greater understanding the complex pharmacological activity of opium components, whose various alkaloids perform different actions. Morphine has the main analgesic, narcotic, and stupefying properties, while papaverine has marked vasodilatory properties, and codeine acts specifically on the cough centre. It seems unlikely that the considerable spread of morphine was mainly facilitated by the development of hypodermic needle (1853), which allowed parenteral administration of morphine into the vein. Through this method of administration, morphine is able to develop its effect rapidly in both a positive or negative way. There are references about the use of morphine to reduce pain in injured soldiers, especially those shot with firearms, in many wars, both in Europe and in America: unfortunately, this route of administration can cause serious addiction. During the 19th century, the use of opium and its derivatives was greatly developed in pharmacology and medicine; however, unluckily, opium was widely used also as a luxury drug, due to its narcotic action. As a result of this use, there was the outburst of the so-called 'opium wars' between Great Britain (Inghilterra in italiano) and China.



Lord Elgin firma il Trattato di Tainjin che pone fine alla seconda 'guerra dell'oppio' stampa, 1858

Lord Elgin signs the Treaty of Tainjin, which ended the second 'opium war' print, 1858

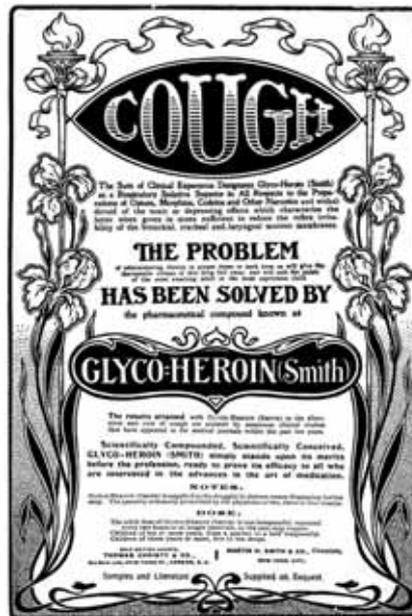
Poster pubblicitario di Glyco-Heroin Smith, farmaco antitosse prodotto con eroina stampa, XIX secolo

Advertising poster of Glyco-Heroin Smith, a cough medicine made with heroin print, 19th century

morfina ha maggiori proprietà analgesiche, narcotiche e stupefacenti, mentre la papaverina possiede spiccate proprietà vasodilatatrici e la codeina agisce in modo elettivo sul centro della tosse. È verosimile che la notevole diffusione della morfina sia stata favorita principalmente dalla messa a punto dell'ago per iniezione (1853) che consente la somministrazione in vena. Con questo tipo di somministrazione la morfina risulta capace di sviluppare il suo effetto in modo rapido in senso sia positivo sia negativo. Si ha notizia dell'uso della morfina per attenuare il dolore dei soldati feriti, specialmente da armi da fuoco, in molte guerre, sia in Europa sia in America: purtroppo tale somministrazione causa talvolta grave tossicodipendenza.

Nel XIX secolo l'utilizzo dell'oppio e dei suoi derivati ha un grande sviluppo sia in campo medico, sia, purtroppo, come droga voluttuaria, a causa della sua azione stupefacente. Proprio per questo ultimo uso si verificano le cosiddette 'guerre dell'oppio' tra Inghilterra e Cina. La prima guerra anglo-cinese (1839-1842) nasce dal divieto ai commercianti stranieri di introdurre oppio in Cina. La vittoria britannica apre le porte a una maggiore estensione dell'uso di oppio, a scopo voluttuario, in tutto il territorio cinese. La seconda guerra (1856-1860) ne determina un'ulteriore diffusione. Tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo l'oppio e i suoi derivati, specialmente la morfina, sono oggetto di pesanti critiche da parte di diversi medici, di sociologi e politici

The first Anglo-Chinese war (1839-1842) was caused by the prohibition imposed on foreign merchants to bring opium into China. The British victory opened the doors to a larger spread of opium, as a luxury product, all over the Chinese territory. The second war (1856-1860) provoked a further spread. At the end of the 19th century and early 20th century, the use of opium and its derivatives, especially morphine, in medical treatment was limited,



A CODEINE SYRUP RECIPE

In an 1890 recipe book, the following is written about codeine: «codeine (discovered by Robiquet in 1832) is sedative and produces drowsiness without congestion. However, an excessively strong dose produces stupor and is toxic. It is used like morphine and at the same doses; however, according to Claudio Bernard's experience, codeine should be, at the same weight, more toxic than morphine. As codeine, among opium alkaloids, is the one that best dissolves in water, it is almost always administered in a free status, as a potion, or syrup, or pills. Formulation of codeine syrup: Codeine powder, 20 grams, 60° alcohol, 5 grams, Cold prepared syrup, 95 grams. Dissolve codeine in alcohol and add the solution to sugar syrup».



FARMACI IMPIEGATI NEL XIX SECOLO

Poster pubblicitario dell'Elisir di oppio Mc Munn
litografia a colori, XIX secolo
New York, New York Historical Society

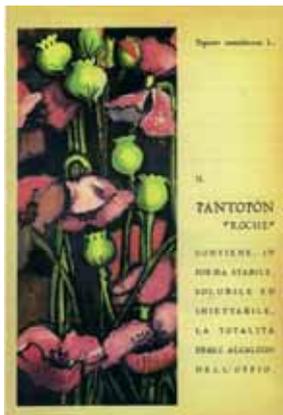
Advertising poster of Mc Munn opium Elixir, colour lithographic print, 19th century
New York, New York Historical Society



e anche dell'opinione pubblica. Le critiche, pur non negando le valide proprietà analgesiche della morfina, sottolineano che non è accettabile che molti pazienti, anche dopo un breve periodo di trattamento, non riescano più a fare a meno di questa sostanza. Le più qualificate ditte farmaceutiche, con i loro laboratori di ricerca, cercano dunque di sintetizzare un prodotto antidolorifico che agisca sul sistema nervoso centrale senza pericolosi effetti collaterali e di dipendenza.

Nel 1897 Felix Hoffmann, un chimico della Bayer, tenta, mediante acetilazione (combinazione con l'acido acetico), di rendere più attive quelle molecole che hanno un'azione farmacologica: acetila la morfina e ottiene così la diacetilmorfina, che viene all'epoca ritenuta più potente della morfina e priva di effetti collaterali e avversi; tale sostanza viene chiamata 'eroina' dall'aggettivo tedesco *heroisch* (= 'eroico'). L'eroina, al contrario delle previsioni, risulta molto più tossica della morfina e capace di indurre ancora maggiore dipendenza; ottiene però una ampia diffusione in molti Paesi anche per la propaganda che ne viene fatta. Tuttavia molti Stati, a causa del notevole aumento degli eroinomani – con le nefaste conseguenze che ciò comporta – vietano la produzione, l'importazione e l'uso di questo

and it was heavily criticised by several doctors, sociologists, and politicians and even by public opinion. The objectors – although they did not deny its very useful analgesic properties – claimed that its addictiveness to many patients, even after a short use, was not acceptable. Pharmaceutical companies, through their research laboratories, tried to synthesise an analgesic product, which acted on the central nervous system with no dangerous side effects. In 1897, Felix Hoffmann, a chemist working for Bayer, tried to make the molecules with pharmacological action more active through acetylation. He acetylated morphine and obtained diacetylmorphine, which was considered as more powerful than morphine at that time, with no side or adverse effects. This substance was called heroin, from the German word heroisch, meaning 'heroic'. Unlike the expectations, heroin was much more toxic than morphine and became widespread in many countries, due, in part, to the way it was promoted. Several Governments, including Italy and the United States, prohibited the production, importation, and use of this narcotic, due to the significant increase of the number of heroin addicts,



Opuscolo pubblicitario del Pantopòn Roche, preparazione a base di oppiacei

Advertising brochure of Pantopòn Roche, an opiate-base preparation

prodotto. Nello stesso anno (1925) viene firmata a Ginevra la Convenzione Internazionale dell'Oppio, alla quale partecipa la maggior parte degli Stati. Nonostante ciò, sfortunatamente, la diffusione dell'eroina non si arresta più fino a oggi, sia per il verificarsi di una estesa produzione clandestina, sia per la realizzazione di una imponente organizzazione criminale di distribuzione.

Dopo la seconda guerra mondiale, dagli anni Cinquanta in poi, riprendono gli studi e le ricerche sui derivati dell'oppio, e in particolare sulla morfina; questi studi portano alla scoperta dei recettori per gli oppioidi nelle cellule di alcune zone del cervello umano. Successivamente vengono scoperte le endorfine (1975), prodotti oppioidi endogeni – presenti in strutture del cervello – che hanno una attività analoga a quella della morfina. Queste scoperte aiutano a comprendere il complesso meccanismo d'azione della morfina e a chiarire l'impossibilità di separare l'attività antalgica da quella stupefacente.

with the related pernicious effects. In the same year (1925), the International Opium Convention was signed by most of the countries in Geneva. However, unhappily, the spread of heroin has not stopped since, because of large illegal production and powerful criminal distribution organizations.

After the second world war – from the 1950's – research restarted into opium derivatives, morphine in particular.

The research focused on the identification of analgesics that were able to act on the central and peripheral nervous system without causing troublesome and dangerous side effects and addiction. The studies discovered opioid receptors in the cells of some areas of human brain. Subsequently, endorphins – substances produced by the brain, whose activity is similar to morphine – were discovered in 1975.

These discoveries clarified the complex action mechanism of morphine and impossibility to separate the analgesic activity from narcotic activity.

LA MORFINA E IL MORFINISMO

In *La Tua salute. Enciclopedia medica per tutti* (Mondadori, Milano 1953) Peter Hiron e Martin Hermann scrivono a proposito degli effetti ambivalenti della morfina: «La natura ha fatto all'umanità sofferente un grande dono con il succo dell'oppio. Esistono tuttavia due facce di questa realtà: l'una è angelica, ed è quella dell'azione farmacologica benefica della morfina, che libera dai dolori più terribili e concede al corpo il riposo, con un sonno ristoratore; l'altra faccia è diabolica, ed è quella che incatena sempre più alla morfina il corpo e la mente di chi ne subisce l'influenza stupefacente. Il morfinomane appare consunto dall'avvelenamento interno e dai disturbi digestivi che lo

accompagnano, con il corpo coperto da un'infinità di punture prodotte dalle iniezioni, che in parte possono produrre infezione e dar luogo ad ascessi, data la diminuzione delle forze di difesa; egli è insensibile a qualsiasi sentimento d'amore e d'onestà, di dolore e di vergogna; diviene sempre più bugiardo e sfacciato, né indietreggia di fronte a falsificazioni di ricette e a tutti quegli stratagemmi che gli servono a procurarsi la droga; alla fine il malato, divenuto pericoloso, finisce in un ospedale e talora in carcere. L'abitudine alla morfina porta a un 'invincibile' bisogno del farmaco, all'impossibilità di smetterne l'uso e a gravi manifestazioni, quando venga sospesa bruscamente la somministrazione».

MORPHINE AND MORPHINISM

In *La Tua salute. Enciclopedia medica per tutti* (*Your health. Medical Encyclopaedia for all*; Mondadori, Milan 1953), Peter Hiron and Martin Hermann wrote the following about the ambivalent effects of morphine: «Nature has made a great gift to suffering human kind with opium juice. However, there are two sides of this aspect: one is angelic, related to the beneficial pharmacological action of morphine, which liberates from the most terrible pains and allows the body to rest with a reviving sleep; the other side is diabolic, as the body and mind of those suffering from the narcotic influence of morphine will be increasingly chained to it.

Morphine addicts appear exhausted due to internal poisoning and related digestion disorders, with their body covered with an infinity of injection punctures, which may cause infections and abscesses, due to reduced defence strength. They are insensitive to any love and honesty feeling, pain and shame. They become more and more liars and impudent and do not refrain from counterfeiting prescriptions and implementing any useful stratagems to procure the drug. Finally, the addicts become dangerous and end up in a hospital and sometimes in jail. Morphine addiction causes an 'invincible' need for this drug, the impossibility to stop using it, and serious manifestations, when its administration is abruptly stopped».



LE PIANTE MAGICHE

Per i popoli primitivi, alcune piante della famiglia delle patate, le Solanacee, presenti in tutto il mondo – tra cui l'atropa belladonna, lo *Hyoscyamus niger* o giusquiamo e la mandragora –, erano ritenute provviste di poteri magico-divinatori, capaci di mettere in contatto l'uomo con il mondo degli spiriti.

Le proprietà farmacodinamiche di queste piante vennero quasi sicuramente scoperte per caso in epoca preistorica e poi furono tramandate da guaritori-stregoni prima e da sciamani e sacerdoti poi.

La mandragora, la belladonna e il giusquiamo, chiamate da taluni anche 'solanacee allucinogene', contengono tutte, sia pure in proporzioni variabili, alcaloidi molto simili, tra i quali l'atropina, la iosciamina e la scopolamina, che vengono isolati per la prima volta nel 1823.

MAGIC PLANTS

For primitive people, some plants of the potato family, the Solanaceae, growing around the globe – such as Atropa belladonna, Hyoscyamus niger or hyoscyamus, and mandragora – were considered to possess magic-divinatory powers, able to put man in contact with the world of spirits.

The pharmacodynamic properties of these plants were almost certainly discovered by accident in the prehistoric age and then they were handed down by healers-sorcerer first and then by shamans and priests.

Mandragora, belladonna, and hyoscyamus, also called 'hallucinogen Solanaceae' by others, contain very similar alkaloids in variable proportions, such as atropine, hyoscyamine, and scopolamine, which were isolated in 1823 for the first time.



Influenza dei pianeti sulle piante
miniatura dal *Secretum*
Secretorum, 1327 ca.
Londra, British Library

Influence of planets on plants
miniature from the *Secretum*
Secretorum, around 1327
London, British Library



Atropa belladonna

È una pianta erbacea perenne, che può raggiungere anche l'altezza di un metro, e cresce spontanea nei luoghi freschi e ombrosi. Poiché le bacche dell'atropa belladonna, di colore rosso, assomigliano alle ciliegie, possono attirare l'attenzione dei bambini e, se ingerite, hanno effetti tossici, anche letali.

Preparazioni a base di belladonna sono usate in medicina da molti secoli. In età imperiale romana e nel Medioevo, l'atropa belladonna veniva impiegata in numerosi casi per provocare uno stato di avvelenamento, non riconoscibile, misterioso, con decorso spesso prolungato.

Il nome di atropa, assegnato alla pianta da Linneo nel 1753, deriva da quello della più anziana delle tre Parche, Atropos, alla quale spetta di tagliare il filo della vita, che le altre due sorelle Filano e Tessono. Il termine 'belladonna' deriva dall'antico uso, comune fra le donne, di instillarsi negli occhi gocce di estratto di questa pianta per dilatare le pupille (midriasi): l'effetto ottenuto è quello di perdere la capacità di accomodazione per la visione vicina (gli oggetti prossimi appaiono confusi), ma in compenso si ritiene di ottenere, con la dilatazione delle pupille, un aspetto più gradevole; di qui il nome di belladonna.

Nel range delle dosi terapeutiche l'atropina riduce la secrezione salivare, la secrezione bronchiale e la sudorazione, causa dilatazione della pupilla, aumento della frequenza cardiaca e inibisce la secrezione e la motilità gastrica.

A dosi elevate-tossiche, paragonabili a quelle descritte nell'antichità, gli alcaloidi di questa solanacea determinano visione confusa, irrequietezza, agitazione, eccitazione psichica, stati maniacali, disorientamento, allucinazioni e persino delirio.

Afferma Mattioli (rif. in Riva 1998): «Mangiandosi il suo frutto fa diventare gli uomini come pazzi e furiosi, simili agli spiritati, alle volte ammazza facendo dormire fino alla morte».

L'atropina riveste ancora oggi importanza terapeutica; essa, infatti, può essere usata come farmaco nella pre-anestesia per ridurre la secrezione salivare e bronchiale e in oculistica per la sua azione midriatica.

Atropa belladonna

This perennial herbaceous plant grows spontaneously in cool and shaded places up to one metre height. As the red berries of atropa belladonna look like cherries, they can attract children and, if ingested, they may have toxic and even fatal effects.

Preparations with belladonna have been used for many centuries in medicine. During the Roman Empire period and the Middle Ages, atropa belladonna was used in many cases to provoke a poisoning, which was unrecognisable, mysterious, and often with lingering death.

The name atropa was assigned to the plant by Linnaeus in 1753. It was inspired by the name of the oldest of the three Moirae, or fates. Atropos was in charge of cutting the thread of life that the other two sisters would spin and weave. The word 'belladonna' (pretty woman) derives from the old common habit of Italian women to put drops of extract of this plant in their eyes to dilate their pupils (mydriasis). The effect they obtained was to lose they lost the ability for near vision (nearby objects appear blurred), but they thought they obtained a more pleasant appearance through pupil dilation, hence the name of belladonna.

Used in therapeutic doses, atropine reduces salivary secretion, bronchial secretion, and sweating, it causes pupil dilation, an increase in heart rate, and inhibits gastric secretion and motility.

Used in high-toxic doses, comparable with the doses described in antiquity, the alkaloids of this plant of the Solanaceae family determine blurred vision, agitation, anxiety, psychic excitation, maniacal status, disorientation, hallucinations, and even delirium.

Mattioli says (ref. in Riva 1998): "When men eat its fruit, they become crazy and furious, like possessed; sometimes it kills, as people sleep to death".

Atropine still has a therapeutic importance. In fact, it can be used as a drug in pre-anaesthesia to reduce salivary and bronchial secretion and in ophthalmology for its mydriatic action.



Giusquiamo

(*Hyoscyamus niger*) È un'erba comune in tutta Europa. Le foglie, assai ampie, di odore forte e di sapore acre e amaro, contengono diversi alcaloidi tra i quali la iosciamina o giusquiamina e la ioscina o scopolamina, che svolgono azioni analoghe a quelli dell'atropina.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale sono più marcati e raggiungibili a dosi più basse. In piccole quantità la scopolamina combatte il mal d'auto e il mal di mare.

Hyoscyamus

Is a common herb all over Europe. Its leaves are quite broad, with a strong smell and sour and bitter taste. They contain several alkaloids, such as hyoscyamine and hyoscine or scopolamine, whose actions are similar to those of atropine.

The effects on the central nervous system are more marked and obtainable at lower doses. In small quantities, scopolamine helps fighting against carsickness and seasickness.



Mandragora

(*Mandragora officinalis*). È una pianta erbacea appartenente anch'essa alla famiglia delle Solanacee, presente nell'Asia minore e nei Paesi mediterranei, Italia compresa. Si presenta con grandi foglie ovali, rossastre, e con radice a fittone spesso forcuta e non di rado grossa quanto un braccio. L'aspetto forcuto della radice ricorda il corpo umano e per questo motivo, fin dai primordi della storia, la mandragora è stata considerata capace di fortificare il corpo e di favorire la riproduzione.

Questa pianta contiene una quantità importante di 'mandragorina', costituita da diversi alcaloidi atropino simili ed è capace di svolgere azioni simili su vari organi e sulla psiche. Per questi suoi effetti e per la teoria della 'firma', la mandragora è, dai tempi degli antichi Egizi e fin oltre il Medioevo, accompagnata da numerose credenze e superstizioni. Alle radici sono state attribuite proprietà narcotiche e afrodisiache e la capacità di 'sospendere le attività vitali', come riferito nell'episodio della 'morte' di Giulietta in *Romeo e Giulietta* di Shakespeare (cfr. Bruni-Nicoletti 2003).

Gli antichi Egizi utilizzano le bacche di mandragora quale vermifugo e il decotto della radice come afrodisiaco e per favorire il concepimento. In epoca greca e romana, questa pianta gode di un'importante considerazione come afrodisiaco e in quanto ritenuta capace di garantire una prole numerosa; entra inoltre, assieme all'oppio e ad altre solanacee, nella composizione di bevande soporifere.

Nel periodo greco-alessandrino prendono corpo fantasiose argomentazioni basate sulla differente forma delle varie radici tra 'mandragora maschio' e 'mandragora femmina'. Dioscoride al riguardo afferma che la 'mandragora femmina' va usata per eccitare le capacità amatorie, mentre la 'mandragora maschio' deve trovare impiego per l'anestesia e la narcosi. Nello stesso periodo nascono varie leggende; in particolare è famosa quella del grido mortale. Si racconta che la mandragora al momento dell'estirpazione getti un urlo terribile, capace di uccidere chiunque lo senta. Plinio, dando questa notizia, racconta il comportamento assunto dalle persone al momento della raccolta di questa radice: riferisce che i raccoglitori di questa pianta si limitano solo a scalzare la terra intorno alla pianta e a legare a questa un cane, che ha il compito di strappare la radice dal terreno, mentre il padrone sta lontano e con le orecchie tappate, così da non sentire il grido mortale.

Nell'Impero d'Oriente la mandragora fa parte dei farmaci della medicina ufficiale, mentre nell'Europa occidentale questa pianta compare nelle tradizioni magico-empiriche della medicina popolare. La mandragora acquisisce sempre più caratteristiche di 'essenza magica e diabolica', capace di procurare sia il bene sia il male, anche in funzione delle modalità e dei riti che l'accompagnano.

Nel Medioevo vengono usati unguenti preparati con mandragora, che spalmati sulla pelle, secondo racconti dell'epoca, producono allucinazioni. La mandragora in pratica mantiene molto a lungo, a differenza delle altre piante medicinali, l'immagine di 'oggetto' misterioso e magico.



La mandragora
miniatura
dal *Tacuinum*
sanitatis
in *medicina*
1390 ca.
Vienna,
Österreichische
Nationalbibliothek

Mandragora
miniature from
the *Tacuinum*
sanitatis in medicina
around 1390
Vienna,
Österreichische
Nationalbibliothek

Questa immagine favorisce l'opera dei ciarlatani che, oltre ad assegnare alla mandragora poteri sempre più strabilianti, ne lavorano le radici rendendole più simili a uomini e donne in miniatura, così da accrescere lo stupore e giustificare i racconti che accompagnano la somministrazione.

Solo verso la fine del XVI secolo questa pianta non riceve più credito dai 'medici' dell'epoca; la credulità popolare continua invece a crescere, così da favorire un sempre più vasto mercato delle radici.

Solo nel corso del XVIII secolo si assiste a un progressivo tramonto, e alla successiva totale scomparsa, della popolarità di questa pianta.

Mandragora

Is an herbaceous plant also belonging to the Solanaceae family, growing in Asia Minor and the Mediterranean countries. It has broad oval and reddish leaves, and a tap-root often in a fork shape and as big as an arm. The forked root is shaped like the human body and, for this reason, mandragora has been considered as being able to strengthen the body and facilitate reproduction since the beginning of human history.

*The plant contains a significant quantity of 'mandragorine', consisting of various atropine-like alkaloids and gives similar reactions on various organs and the psyche. Due to its effects and the 'plant signature' theory, mandragora has been associated with numerous beliefs and superstitions from the ancient Egyptians and until after the Middle Ages. Its narcotic and aphrodisiac properties and capacity to 'suspend vital activities' were referred to the roots, as in the episode of the 'death' of Juliet in *Romeo and Juliet* by Shakespeare (see Bruni-Nicoletti 2003).*

The ancient Egyptians used mandragora berries as a vermifuge and root decoction as an aphrodisiac and to facilitate conception. For the Greek and Roman civilisations, the plant had a high importance as an aphrodisiac, and was considered as being able to ensure a large family. With opium and other Solanaceae, it is also used in the composition of soporiferous drinks.

During the Greek-Alexandrian period, imaginative argumentations materialized, based on the different shape of the various roots between 'male mandragora' and 'female mandragora'. Referring to this, Dioscorides said that 'female mandragora' shall be used to excite amatory abilities, whereas 'male mandragora' shall be used for anaesthesia and narcosis. During the same period, various legends appeared; in particular, the legend of 'deadly scream' is famous. The legend says that mandragora lets out a terrible cry upon eradication, and this cry is able to kill anyone hearing it. Pliny tells of the behaviour of people when the root was harvested: he says that people harvesting the plant bared the plant roots and tied the plant to a dog, leaving it to eradicate the root from the ground, whilst the dog owners stayed a safe distance with their ears covered to avoid hearing the deadly scream.

In the Eastern Empire, mandragora was part of the drugs of official medicine, whereas the plant appeared in magic-empirical traditions of popular medicine in Western Europe. Mandragora increasingly acquired the reputation as being of 'magic and diabolic essence', able to cause both good and evil, combined with associated rituals.

During the Middle Ages, unguents prepared with mandragora were used, which produced hallucinations when they were smeared on the skin, according to the accounts of that time. In practice, the mandragora retained its image as a mysterious and magic 'object' for much longer than other medicinal plants.

This image facilitated the work of charlatans who bestowed the mandragora with increasingly miraculous powers and processed its roots to make them more comparable to the shape of miniature men and women. Based on this, they were able to increase amazement and justify their stories associated with it.

Around the end of the 16th century, the plant no longer received credit from the 'medical doctors' of that time. On the other hand, popular naivety sustained a developing and increasingly widespread root trade.

During the 18th century, there was a progressive decline in its popularity until the use of the plant totally disappeared.

I PRIMI FARMACI DI SINTESI

Nel corso del XIX secolo si registrano i primi tentativi volti a ottenere, attraverso la sintesi chimica, sostanze dotate di attività farmacologiche; si avvia, inoltre, il processo di industrializzazione per l'identificazione e la produzione di farmaci, processo che avrà il suo sviluppo naturale – e rilevante – nel secolo successivo.

La produzione di medicinali per sintesi chimica, vale a dire di composti creati artificialmente in laboratorio, non più quindi medicinali ricavati da sostanze vegetali o minerali, rappresenta senza dubbio una delle principali innovazioni del XIX secolo in campo farmacologico.

THE FIRST DRUGS FROM SYNTHESIS

During the 19th century, chemical synthesis was first attempted to obtain substances with pharmacological properties. An industrial process also began for the identification and production of drugs. This process was naturally – and significantly – developed during the next century.

One of the main innovations in pharmacology during the 19th century was the production of medications through chemical synthesis, i.e. compounds created artificially in laboratories. Medications were no longer obtained from substances of plant or mineral origin.

Distillatore, XIX-XX secolo

Distiller, 19th century

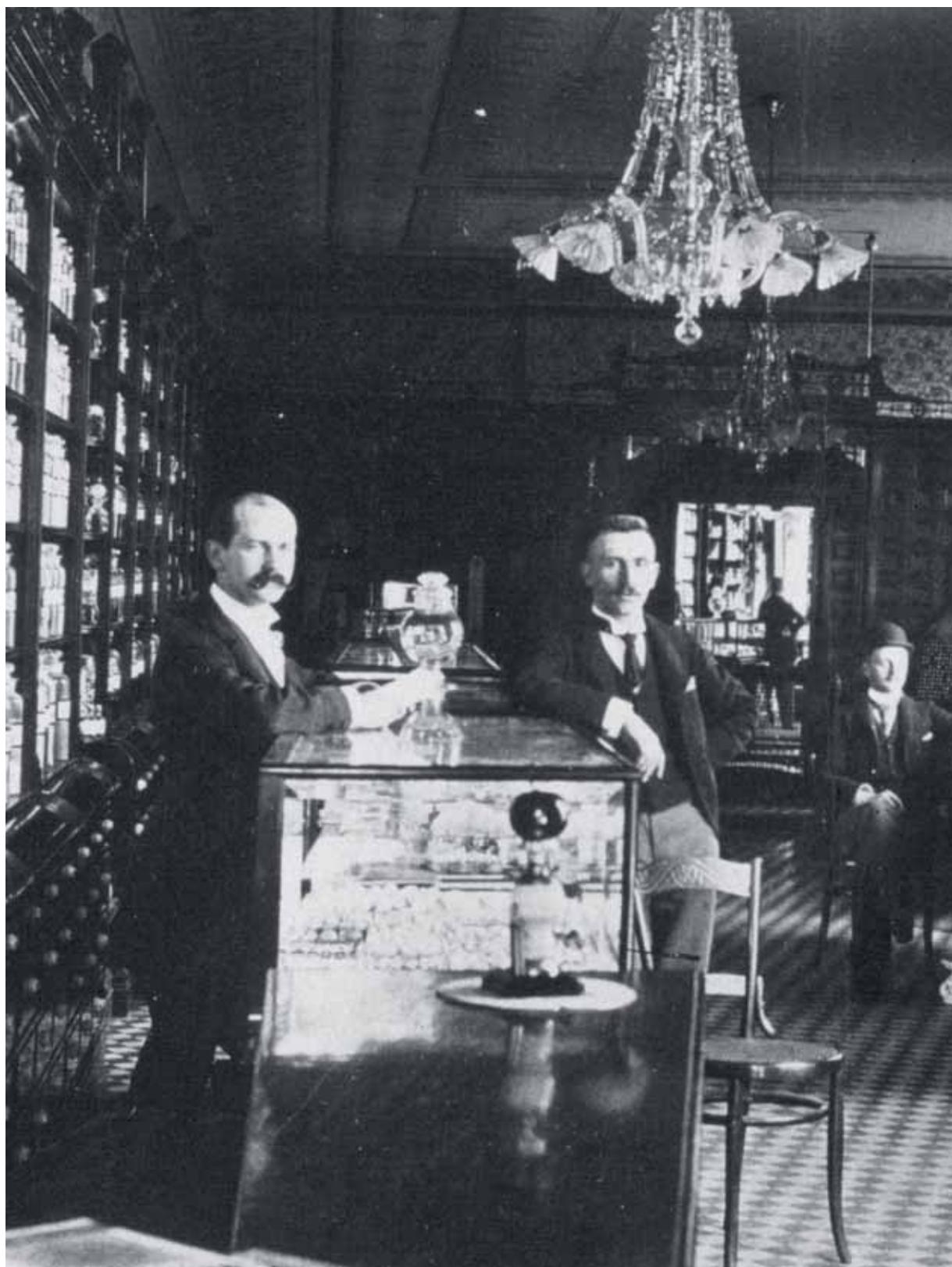


A FRONTE
*Interno di una farmacia
XIX secolo*

OPPOSITE
*Interior of a pharmacy
19th century*



Il XIX secolo / The 19th century





FARMACI IMPIEGATI NEL XIX SECOLO

L'ETERE ETILICO

L'etere etilico (o etere solforico o anche *Aether sulphuricus*) fu scoperto, secondo quanto riferisce Pollacci (1892), nel 1540 da Valerio Cordo, che lo chiamò 'olio di vetriolo dolcificato'. Afferma Pollacci «che ebbe questo nome, e quello di etere solforico, perché credevasi che esso fosse niente altro che un prodotto di trasformazione dell'acido solforico od olio di vetriolo, che serviva a prepararlo. Viene usato come anestetico locale, applicandolo coi comuni polverizzatori. Introdotto nelle vie digestive, produce eccitazione, cui succede la calma. È per questo che viene giornalmente prescritto contro la gastralgia e il crampo di stomaco, le epatalgie, ecc. Si prescrive sovente a gocce, unito con acqua edulcorata, ecc.; il 'liquore anodino dell'Hoffmann' non è altro che una miscela a parti uguali di etere e di alcol a 90 gradi centesimali di concentrazione. Se penetra nella circolazione per le vie respiratorie, produce dapprima dei fenomeni di ebbrezza, ai quali seguono ben presto la immobilità e uno stato di stupidimento; in capo a 6 od 8 minuti si ha l'anestesia generale».

Apparecchio per somministrare l'anestesia progettato da Raphael Dubois per il dottor Paul Bert XIX secolo
Parigi, Musée d'Histoire de la Medecine

Appliance to administer anaesthesia designed by Raphael Dubois for doctor Paul Bert
19th century
Paris, Musée d'Histoire de la Medecine

GLI ANESTETICI GENERALI

Una delle più importanti scoperte nella storia del farmaco è quella, avvenuta nel XIX secolo, degli anestetici generali, sostanze chimiche capaci di indurre una perdita totale della sensibilità e della coscienza, vale a dire una anestesia generale, consentendo così l'esecuzione di interventi chirurgici senza dolore. La scoperta è il risultato di una serie di favorevoli coincidenze.

Fino alla prima metà del XIX secolo, gli interventi chirurgici sono molto poco frequenti; vengono effettuati solo per situazioni d'emergenza, come l'amputazione di un arto o il drenaggio di un ascesso. Per poter procedere a un intervento chirurgico, in assenza di farmaci anestetici, all'epoca si è costretti a ricorrere all'impiego di uomini vigorosi, capaci di immobilizzare con la forza il paziente. Talvolta, per riuscire o meglio per tentare di effettuare un intervento chirurgico, si induce uno stato di non coscienza mediante un colpo inferto alla testa o mediante uno pseudo-strangolamento che induca uno stato asfittico.

Inizialmente vengono proposte e talvolta impiegate, per indurre una certa insensibilità e torpore durante un intervento chirurgico, sostanze come l'alcool, l'oppio, il giusquiamo, la mandragora, la cannabis. Questi farmaci non risultano essere significativamente efficaci, ma in compenso sono pericolosi in



GENERAL ANAESTHETICS

General anaesthetics were one of the most important discoveries in the history of medicinal products was made during the 19th century. General anaesthetics are chemical substances able to induce a total loss of sensibility and consciousness, i.e. general anaesthesia, and allow performing painless surgery. This discovery resulted from a number of favourable coincidences.

Until the first half of the 19th century, surgery was quite rare. It was only performed in emergency situations, such as limb amputation or drainage of an abscess.

At that time, to perform surgery without anaesthetics, strong men had to immobilise patients using their physical strength.

Sometimes, unconsciousness was induced by hitting the patient's head or through pseudo-strangulation inducing near-asphyxiation to be able, or rather try, to carry out surgery.

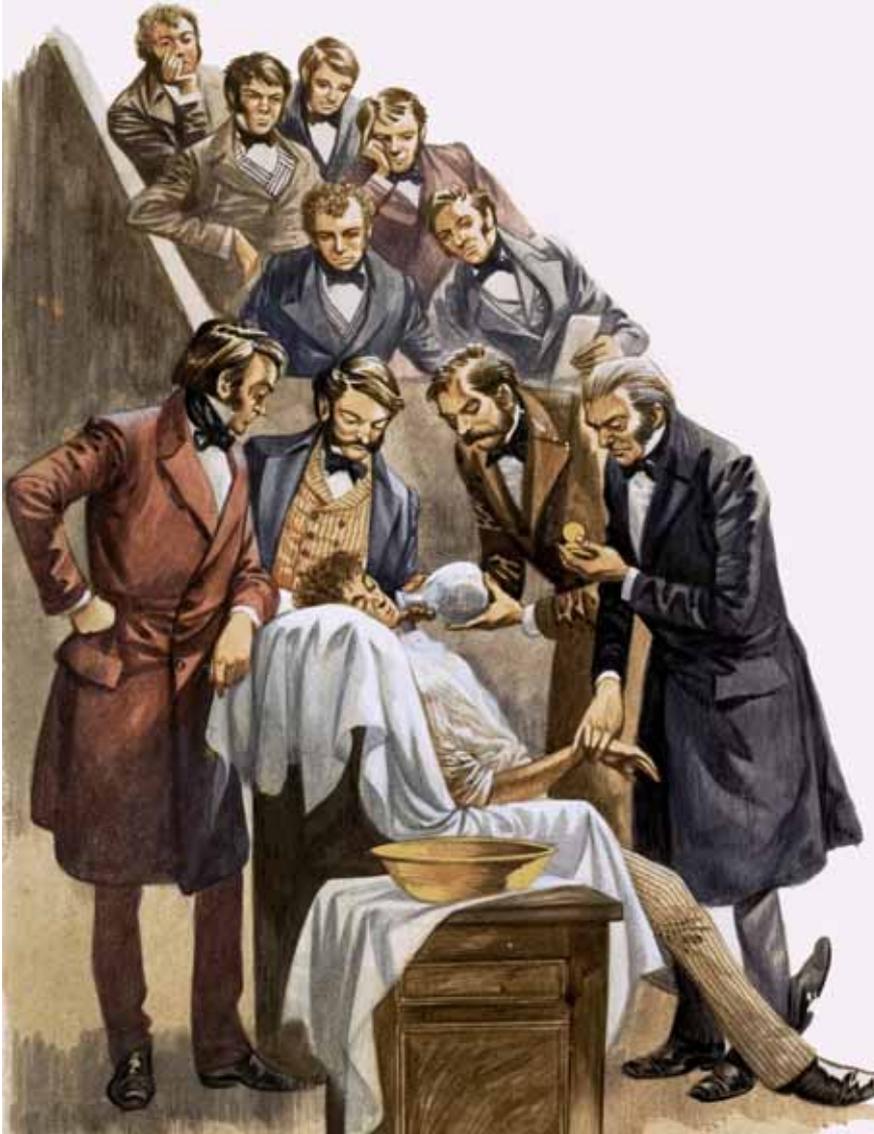
Initially, substances like alcohol, opium, hyoscymus, mandragora, or cannabis were prescribed and sometimes used to induce a certain insensibility level and somnolence during surgery. Those drugs were not significantly effective, but were dangerous in relation to the quantity required to be administered to obtain a minimum level of 'anaesthesia'.

After 1840, the first general anaesthetics – nitrous oxide and ether – were adopted in treatment, with subsequent addition of chloroform. The introduction of ether and chloroform in anaesthesia certainly solved many issues for the development of surgery. Both ethyl ether and nitrous oxide were already known. Nitrous oxide was discovered in 1775 and named 'laughing gas' in 1779, due to the uncontrolled movements and lightness of feeling it provokes.

It was used, along with ether, as an exhilarating substance in public entertainment shows (now, they would be called rave parties), certainly not in clinical contexts.

Dentists introduced ethyl ether and nitrous oxide into treatment, as they encountered patients suffering with pain more frequently than doctors. That is, in addition to the pain they caused through their profession! In 1844, a dentist, Doctor Wells, accepted the extraction of one of his teeth under the effect of nitrous

Drugs utilized in the 19th century



Peter Jackson
*Un medico somministra
gas esilarante come anestetico
gouache su carta
XX secolo*

Peter Jackson
*A doctor administers laughing
gas as an anaesthetic
gouache on paper
20th century*

rapporto alla quantità necessaria da somministrare per ottenere un minimo grado di 'anestesia'.

Dopo il 1840 vengono adottati in terapia i primi anestetici generali, il protossido di azoto e l'etere, cui successivamente si aggiunge il cloroformio. L'introduzione in anestesia dell'etere e del cloroformio è stata certo risolutiva per lo sviluppo della chirurgia.

Sia l'etere etilico sia il protossido d'azoto erano noti da tempo; il protossido d'azoto, scoperto nel 1775 e denominato nel 1779 'gas esilarante' per i movimenti scomposti e la

oxide; two years later, ether was used by Doctor Morton, another dentist, for tooth extraction. Both extractions were tolerable or totally painless.

However, there were problems in the production and management of ether, due to the fact it is highly flammable, easily explodes, and it is difficult to produce with precise and consistent quality characteristics, to avoid it becoming toxic for patients. On the other hand, it is relatively easy to administer, is available in a liquid state and easily volatilizes.

ETHYL ETHER

Ethyl ether (or Aether sulphuricus) was discovered, according to Pollacci (1892), in 1540 by Valerio Cordo, who called it 'olio di vetriolo dolcificato' (sweetened oil of vitriol). Pollacci wrote that «it was given this name, and the name of Aether sulphuricus, as it was believed that it was a transformation product of sulphuric acid or oil of vitriol, which was used to prepare it. It is used as a local anaesthetic through application with common nebulizers. Introduced in the digestive tract, it produces excitation, followed by calm. For this reason, it is daily prescribed against gastralgia and stomach cramps, hepatalgia, etc. It is often prescribed in drops, added to sweetened water, etc.; the 'painkilling Hoffmann's liqueur' is a mix with equal parts of ether and 90 per cent concentration alcohol. If it penetrates blood circulation through the respiratory tract, it produces first exaltation, soon followed by immobility and a stupefaction status; after 6 or 8 minutes, general anaesthesia is obtained».



IL GAS ESILARANTE

Bowman e Rand (1986) riportano la descrizione, presente in un volantino pubblicitario, di uno spettacolo a Hartford, Connecticut, dove è in programma l'utilizzazione del protossido di azoto.

La presentazione così recita: «Dodici giovani inalano volontariamente il gas (protossido di azoto) per cominciare lo spettacolo e otto uomini robusti sono presenti e vicini al fine di evitare che questi, sotto l'influenza del gas, possano farsi male o recare danno ad altri.

L'effetto del gas è tale che colui che lo inala ride, canta, balla, parla o combatte e così via, secondo il suo carattere.

Le persone a cui si somministra il gas sono persone di estrema rispettabilità, questo al fine di mantenere lo spettacolo entro i limiti del buon gusto».

sensazione di leggerezza che provoca, veniva utilizzato, assieme all'etere, come inebriante in spettacoli di intrattenimento pubblico (oggi forse si chiamerebbero *rave parties*), sicuramente non in ambienti clinici.

A introdurre nella terapia sia l'etere etilico sia il protossido di azoto sono i dentisti, che all'epoca vengono a contatto più frequentemente, rispetto ai medici, con persone sofferenti per il dolore, oltre a causare essi stessi dolore nell'esercizio della loro professione. È un dentista, il dott. Wells, che nel 1844 acconsente a farsi estrarre un dente sotto l'effetto del protossido di azoto; due anni dopo l'etere viene impiegato dal dott. Morton, altro dentista, per una estrazione dentaria. Ambedue le estrazioni risultano sopportabili, o del tutto indolori.

Tuttavia, per la produzione e la gestione dell'etere si presentano problemi, dato che esso è infiammabile, esplosivo con facilità ed è difficile produrlo con caratteristiche di qualità precise e costanti, così da non risultare tossico per il paziente. D'altra parte è relativamente semplice da somministrare, in quanto è disponibile allo stato liquido e si volatilizza facilmente.

Il cloroformio viene introdotto in terapia nel 1847 e trova immediatamente impiego sia

Chloroform was introduced in treatment in 1847 and immediately used for its more pleasant smell and because of its inflammable properties.

At the end of 1847, the British obstetrician James Young Simpson decided to breathe through a handkerchief soaked with chloroform.

Doctor Simpson fell unconscious and was found sound asleep on the floor. As soon as he regained consciousness, he declared chloroform:

«better and more active than ether»

(ref. in Laurence-Bennett 1981).

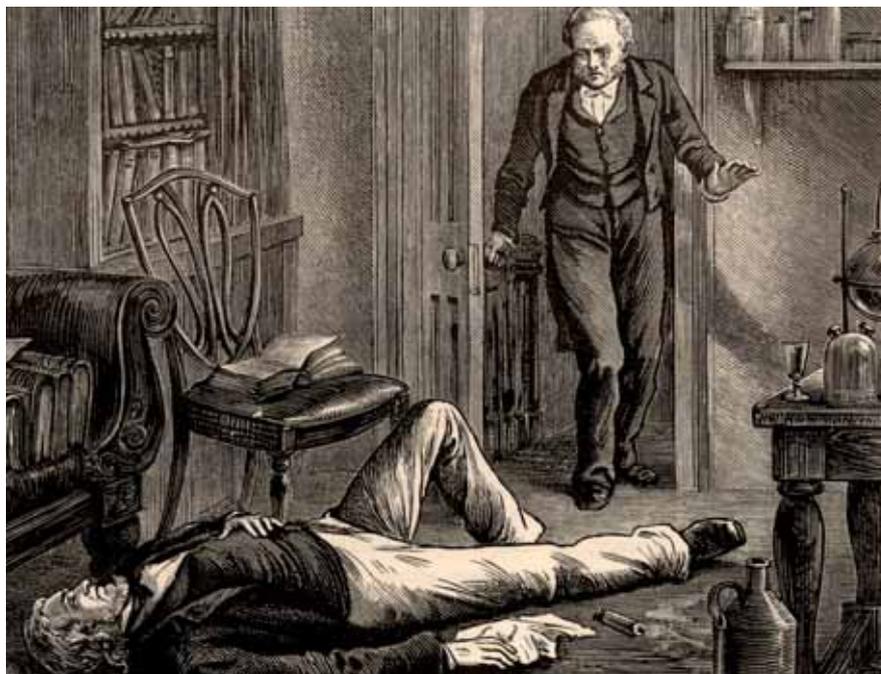
Doctor Simpson decided to use chloroform in his professional activity as an obstetrician-gynaecologist. However, this use was strongly opposed by the Church, as it did not want to accept the use of anaesthetics during delivery.

The use of this general anaesthetic spread in Great Britain after it was administered by Doctor Simpson to Queen Victoria in 1853 during the birth of her eighth child and again in 1857 for the birth of her ninth child (ref. in Bowman-Rand 1986).

During the 20th century, considerable progress was made through the discovery and introduction of new general anaesthetics and pharmaceuticals that were able to block muscular contraction in treatment. In 1929, the anaesthetic properties of cyclopropane were accidentally

Il dottor Simpson privo di coscienza dopo l'esperimento con il cloroformio, stampa XIX secolo

Doctor Simpson unconscious after the experiment with chloroform, print 19th century



per il suo odore più gradevole sia perché non infiammabile.

Alla fine del 1847 l'ostetrico inglese James Young Simpson decide di respirare attraverso un fazzoletto imbevuto di cloroformio. Simpson cade a terra privo di sensi e viene trovato sul pavimento profondamente addormentato. Appena riacquistata la coscienza, egli dichiara: «questo è migliore e più attivo dell'etere» (rif. in Laurence-Bennett 1981). Simpson decide di utilizzare il cloroformio nell'ambito della sua attività professionale di ostetrico-ginecologo; tale impiego riscuote però una forte opposizione da parte della Chiesa, che non vuole ammettere l'uso di anestetici durante il parto. L'utilizzo di questo anestetico generale si afferma in Gran Bretagna dopo la sua somministrazione (ostetrico è sempre Simpson) alla regina Vittoria nel 1853 durante la nascita del suo ottavo figlio e di nuovo nel 1857 per la nascita del nono (rif. in Bowman-Rand 1986).

Nel XX secolo si otterranno notevoli progressi con la scoperta e l'introduzione in terapia di nuovi anestetici generali e di farmaci capaci di bloccare la contrazione muscolare. Nel 1929 vengono identificate casualmente le proprietà anestetiche del ciclopropano, che diventa l'anestetico generale più usato nei successivi trenta anni. Nel 1935 viene scoperto il tiopentale, un barbiturico ad azione rapida che trova impiego anche come anestetico generale per via endovenosa. Negli anni intorno al 1940 vengono sintetizzati e utilizzati diversi derivati sintetici del curaro, capaci di rilasciare la muscolatura scheletrica per blocco neuromuscolare. Come è noto, il curaro veniva impiegato in tempi remoti dagli indigeni dell'America meridionale per avvelenare le punte delle frecce. Questi derivati del curaro trovano impiego nelle procedure anestesologiche in quanto consentono di effettuare interventi chirurgici a un livello di anestesia non elevato, con conseguente minore rischio di diminuzione della attività cardiovascolare e con un più rapido risveglio.

Nel 1956, poi, viene introdotto in terapia l'alotano, che migliora l'anestesia per inalazione dal momento che non è infiammabile, ha un'efficacia elevata ed è scarsamente irritante per l'apparato respiratorio, anche se può essere responsabile, nel caso di ripetute somministrazioni, di effetti tossici a livello epatico.



Agnes 'Anaesthesia' Carstares, la prima bimba nata da madre anestetizzata con cloroformio dal dottor James Young Simpson, ginecologo della regina Vittoria Edimburgo, Edinburgh University Library

Agnes 'Anaesthesia' Carstares, the first baby born from a mother anaesthetized with chloroform by doctor James Young Simpson, Queen Victoria's gynaecologist Edinburgh, Edinburgh University Library

identified, and it became the most widely used general anaesthetic during the next thirty years. In 1935, thiopental – a quick action barbiturate – was discovered and also used as a general anaesthetic through intravenous injection. During the years around 1940, several synthetic curare derivatives were synthesised and used to relax the skeletal musculature through neuromuscular block. Curare which had been used in ancient times by the indigenous populations of South America to poison their arrow tips was developed as curare derivatives, which were used in anaesthesiologic procedures. These allowed surgery to be performed at a lower level of anaesthesia, with corresponding lower risk of decreasing the cardiovascular activity ensuring quicker recovery. In 1956, halothane was introduced in treatment to improve anaesthesia through inhalation, as it is not flammable, has a high effectiveness, and is limited in the irritability of the respiratory apparatus, although it may result in hepatotoxic effects in the case of repeated administrations.



Il flacone di cloroformio utilizzato dal dottor Simpson Edimburgo, Edinburgh University Library

The chloroform bottle used by doctor Simpson Edinburgh, Edinburgh University Library

LAUGHING GAS

Bowman and Rand (1986) report the description in an advertising flier of a show in Hartford, Connecticut, where the use of nitrous oxide is in the programme. The presentation says: «Twelve young men will voluntarily inhale the gas (nitrous oxide) to start the show and eight strong men will be near there to avoid the young men may hurt themselves or other people under the influence of gas. The effect of gas is such that the person inhaling it will laugh, sing, dance, speak, or fight and so on, according to the person's character. The people the gas is administered to are extremely respectable, in order to keep the show within the limits of good taste».



Salix alba

I SALICILATI E L'ASPIRINA

Il regno vegetale ha offerto due sostanze per ridurre le febbri: la chinina, alcaloide contenuto nella corteccia di china, e la salicina, glucoside presente nella corteccia della *Salix alba* e di altre Salicacee. È interessante menzionare che i salicilati sono tra i più antichi rimedi che tuttora occupano un posto preminente in terapia. Infusi di corteccia di alberi appartenenti alla famiglia delle Salicacee venivano usati per scopi terapeutici già dagli antichi: la capacità del salice di combattere la febbre e attenuare il dolore era già nota ai Sumeri, agli antichi Egizi e agli Assiri, e alla medicina popolare in molte parti del mondo. Sia Ippocrate, circa 2400 anni fa, sia Galeno, già conoscevano le proprietà medicinali delle piante delle Salicacee. Ippocrate, in particolare, nel V secolo a.C., percepisce le proprietà medicamentose (capacità di alleviare il dolore e di abbassare la febbre) della corteccia e delle foglie di queste piante e ne consiglia l'uso, attraverso la preparazione di infusi, ai suoi pazienti afflitti dai più svariati dolori. Per secoli si trovano, in molte parti del mondo, riferimenti all'uso del salice per combattere mali di testa, febbri, reumatismi. Risulta che i nativi americani conoscono e usano estratti di salice per curare mal di testa, febbre, muscoli doloranti, reumatismi. Questo è uno dei tanti esempi di come popoli antichi con scarsi contatti tra loro facessero uso delle

SALICYLATES AND ASPIRIN

The plant kingdom has provided two substances to reduce fever: quinine, an alkaloid contained in cinchona bark, and salicin, a glucoside found in the bark of Salix alba and other Salicaceae. It is worthy of note that salicylates are among the oldest remedies still playing a significant role in treatment.

Teas made with the bark of trees belonging to the Salicaceae family were used for treatment by ancient civilisations: the willow's capacity to fight fever and reduce pain was already known to the Sumerians, ancient Egyptians, and Assyrians, and popular medicine in many parts of the world.

Both Hippocrates, around 2400 years ago, and Galen already knew the medicinal properties of plants of the Salix family, containing salicylates. In particular, Hippocrates, during the 5th century B.C., understood the medicinal properties (capacity to alleviate pain and reduce fever) of the bark and leaves of plants of the Salix family and suggested this to those of his patients affected by pain that they used tea of the bark of the tree as treatment.

For centuries, references for the use of willow to fight headache, fever, and rheumatism were found in many parts of the world.

For example, native Americans knew of and used willow extracts to treat headache, fever, painful muscles, and rheumatisms.

This is one of the many examples of how ancient populations with limited social contact used the same substances, or rather the same plants, to treat the same diseases.

The use of 'raw' extracts of the bark of trees of the willow family was practiced for very long time.

In 1758, in England, Reverend Edward Stone studied the healing properties of Salix alba bark in an attempt to find a cheaper substitute to the expensive cinchona bark.

At the time, the main therapy for treatment of fever was quinine, as it had antipyretic properties, as well as properties against malaria until the development of synthetic antipyretics between the end of the 19th and 20th century.

One of the popular stories concerning his research was that thanks to Divine Providence, there were remedies to be found for many diseases, where these diseases are more frequent.



Frontespizio de L'arte del ricettare di P. Breuil, Torino 1904

Title page of L'arte del ricettare by P. Breuil, Turin 1904

ASPICHININA
per la cura razionale del
raffreddore e dell'influenza

Il successo dell'ASPICHININA nello
curo dell'influenza, dei raffreddori, delle
nevralgie reumatiche è universalmente
confermato dalla prescrizione dei Medici
pratici e di Clinici illustri.

L'ASPICHININA previene e cura le
complicanze e l'astenia delle forme in-
fluenzali e reumatiche.

L'ASPICHININA non deprime, ma
sostiene il cuore.

**3 compresse prese insieme troncano
il raffreddore al primo insorgere.**

One Real Aspirin

Counterfeits and substitutes
may be ineffective, and even
harmful. Refuse them. Pro-
tect yourself by demanding

Bayer-Tablets of Aspirin

Every tablet and every package of genuine Aspirin bears
"The Bayer Cross Your Guarantee of Purity"

Pocket Boxes of 12, Boxes of 24 and Boxes of 30
The trademark "Bayer" (Bayer & Co. AG) is a guarantee that the composition is
of Aspirin in three tablets is of the genuine Bayer manufacture.

Bustina dell'Aspichinina, 1950 ca.

Aspichinine bag, c.1950

*Publicità dell'Aspirina
sul «New York Times», 1917*

*Advertisement of Aspirin
on the «New York Times», 1917*

stesse sostanze, o meglio delle medesime piante, per curare gli stessi stati morbosi. L'uso degli estratti 'grezzi' di corteccia di alberi della famiglia del salice viene praticato per moltissimo tempo; nel 1758, in Inghilterra, il reverendo Edward Stone studia le proprietà terapeutiche della corteccia di *Salix alba* allo scopo di trovare un sostituto più economico della costosa corteccia di china. Come si è visto, infatti, la principale terapia per il trattamento della febbre è all'epoca, e fino allo sviluppo degli antipiretici di sintesi tra la fine del XIX e il XX secolo, proprio la chinina, dotata di attività antipiretica oltre che di attività specifica per la febbre malarica. Stone impostò la ricerca di un sostituto della corteccia di china partendo da racconti e da varie credenze popolari. Secondo una di esse, grazie alla Divina Provvidenza i rimedi per molte malattie sono presenti, e possono quindi essere ritrovati, proprio dove queste malattie sono più frequenti. Dato che i dolori reumatici e le alterazioni febbrili sono abituali e frequenti nelle regioni a clima temperato-umido, dove è presente il salice, l'attenzione di Stone si rivolge a queste piante. Un secondo motivo della scelta si fa risalire al sapore molto amaro della corteccia del salice, che ricorda quello della corteccia della china, per cui, nell'opinione di Stone, le due sostanze dovevano essere dotate di proprietà simili. Stone inizia così a somministrare estratti acquosi di corteccia di *Salix alba* a soggetti con febbre. Scopre che la somministrazione ogni quattro ore di questo estratto acquoso determina una chiara azione antifebbrile. Con questo studio 'scientifico', che riferisce nel 1763 alla Royal

As rheumatic pain and febrile alterations are common and frequent in the regions with temperate-humid climate, where willow trees grow, Stone focused on these plants. A second reason for the choice is referred to the very bitter taste of willow bark, which is similar to the bitter taste of cinchona bark, which, in Stone's opinion, meant the two substances had to have similar properties. Stone started administering aqueous extracts of Salix alba bark to individuals with fever. He discovered that the administration of this aqueous extract every four hours determined a clear antipyretic action. Through this 'scientific' study which he presented to the Royal Society of London in 1763, he opened the path to the isolation of the active ingredient contained in willow plants. There are two fundamental steps



*Bustina dell'Aspirina
Aspirine bag*



FARMACI IMPIEGATI NEL XIX SECOLO

Mortaio di bronzo
Italia meridionale, 1803
Roma, Nobile Collegio
Chimico Farmaceutico

Bronze mortar
South Italy, 1803
Rome, Nobile Collegio Chimico
Farmaceutico

Society di Londra, apre la strada all'isolamento del principio attivo contenuto nelle piante di salice. Due sono le tappe fondamentali di questo percorso: l'estrazione dalla corteccia di salice del glucoside salicina (1828) e l'isolamento dalla salicina dell'acido salicilico.

L'acido salicilico, ottenuto dapprima per via estrattiva e successivamente per sintesi (1874), viene usato per la prima volta (1875) come salicilato di sodio per la terapia della febbre reumatica e come antipiretico. Poco dopo vengono scoperti i suoi effetti favorevoli sull'escrezione urinaria dell'acido urico e quindi la sua utilità nella terapia della gotta.

Nel 1897 Felix Hoffman, un chimico della ditta tedesca Bayer, in ricerche indirizzate a migliorare la tollerabilità di questo farmaco, combina l'acido salicilico con l'acido acetico (reazione di acetilazione) e ottiene l'acido acetilsalicilico (ASA) ovvero l'aspirina, uno tra i più celebri e diffusi farmaci. Nasce così una sostanza nuova, non una copia di una sostanza già esistente in natura, pur prendendo ispirazione da questa. Il nome di aspirina, con cui la Bayer mette in commercio nel 1899 questo composto, pare che provenga dall'unione del prefisso 'a', che sta per acetile, e dalla sillaba 'spir' derivante dal nome latino dell'olmaria, *Spiraea ulmaria*, pianta della famiglia delle Rosacee da cui veniva ricavato un tempo l'acido salicilico, ovvero l'aspirina (rif. in Goodman-Gilman 1992).

in this process: extraction of glycoside salicin from willow bark (1828) and isolation of salicylic acid from salicin.

Salicylic acid was first obtained through extraction and then through synthesis (1874) and used for the first time (1875) as sodium salicylate for treatment of rheumatic fever and as an antipyretic. Shortly after, its favourable effects on urinary excretion of uric acid and its usefulness in gout treatment were discovered.

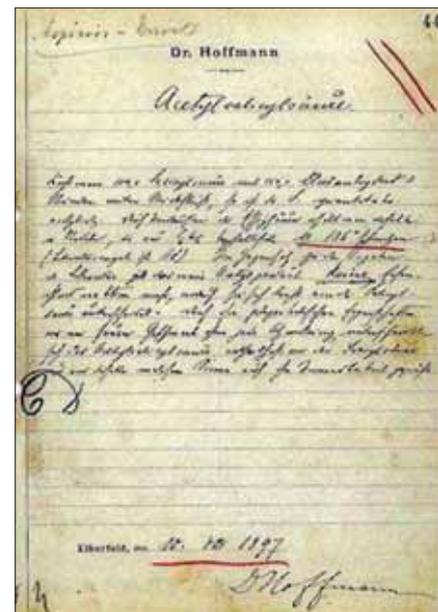
In 1897, in research aimed at improving the tolerability of this product, Felix Hoffman – a chemist working for the German company Bayer – combined salicylic acid with acetic acid (acetylation reaction) and obtained acetylsalicylic acid (ASA), i.e. aspirin, to become one of the most popular and common pharmaceuticals. That was the birth of a new remedy, not a copy of a remedy of natural existence, although inspired by nature.

*It seems that the name 'aspirin', used by Bayer to sell this product in 1899, comes from the combination of the prefix 'a', which stands for acetyl, and the syllable 'spir' coming from the Latin name of the meadowsweet, *Spiraea ulmaria*, a plant of the Rosaceae family, from which salicylic acid was obtained in the past (ref. in Goodman-Gilman 1992). Aspirin was sold in tablets containing 500 mg of acetylsalicylic acid (ASA), or Aspirin,*



Felix Hoffman e la nota di laboratorio in cui descrive l'acido acetilsalicilico, 1893

Felix Hoffman and laboratory note, where he describes acetylsalicylic acid, 1893





*Manifesto pubblicitario
dell'Aspirina (Italia anni Trenta)
litografia a colori
Collezione privata*

*Advertising posters
of Aspirin (Italy, 1930's)
colour lithographic print
Private Collection*

L'aspirina è commercializzata sotto forma di compresse contenenti 500 mg di acido acetilsalicilico; diventa uno dei primi medicinali a essere disponibile in un dosaggio standardizzato e inizia il suo cammino di successo. Oltre all'attività antipiretica, analgesica e antiflogistica negli anni Sessanta del XX secolo viene riconosciuta a questo farmaco un'attività profilattica antitrombotica. L'aspirina viene quindi proposta anche come farmaco preventivo dell'ictus e dell'infarto del miocardio. Il meccanismo di azione dell'acido acetilsalicilico viene chiaramente individuato soltanto negli anni Settanta, così come il dosaggio, molto basso, utile a questo scopo. Oggi probabilmente l'aspirina è uno dei farmaci più usati nel mondo: si stima che ogni anno si consumino oltre cento miliardi di compresse.

and became one of the first medicines available in a standardised dosage. The start of its success. In addition to its antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory properties, a preventive antithrombotic attribute was recognised in aspirin during the 1960's.

Aspirin was also proposed as a preventive medicine against ictus and myocardial infarction.

The action mechanism of acetylsalicylic acid was clearly identified only during the 1970's, as well as its dosage, which is very low, for this purpose.

Aspirin is probably one of the most common pharmaceuticals in use worldwide: it is estimated that more than one hundred billion tablets are consumed every year.



GLI ANESTETICI LOCALI



Erythroxylum coca

Gli anestetici locali, ivi compresa la cocaina, sono farmaci capaci, a basse concentrazioni, di produrre una transitoria e reversibile perdita della sensibilità in un'area circoscritta

dell'organismo, attraverso il blocco, sempre reversibile, della conduzione nervosa. L'anestesia locale provocata da vari estratti di piante era conosciuta da molti popoli primitivi; in particolare si ritiene che le proprietà anestetiche locali degli estratti delle foglie di *Erythroxylum coca*, contenenti come alcaloide la cocaina, fossero già note agli incas. L'*Erythroxylum coca* è un arbusto che cresce sulla catena delle Ande, il sistema montuoso più grande del mondo, a un'altitudine di 1000-3000 metri sopra il livello del mare, dove vive una popolazione il cui tenore di vita è molto basso perché l'occupazione principale è l'agricoltura, sia perché le terre coltivabili sono poche e poco fertili. In altre parole, le asperità del luogo, l'inclemenza del clima, gli scarsi raccolti, fanno sì che la vita sia una continua lotta per la sopravvivenza. Sembra che già 2500 anni a.C. ogni abitante della regione andina consumi o meglio mastichi durante il lavoro uno a due pugni di foglie di *Erythroxylum coca* al giorno per sopportare meglio la fatica derivante dall'enorme quantità di lavoro svolto. Le foglie di questo arbusto, mescolate in bolo con una pasta di calce e cenere, vengono masticate; attraverso la masticazione si verifica un lento assorbimento dei principi attivi contenuti nelle foglie, capaci di combattere la fame e la fatica e di dare un senso di forza, di agilità e di leggerezza, utilissime nei faticosi trasferimenti e per superare i ripidi pendii delle Ande. Antiche statue di San Augustin, in Colombia, datate al I millennio a.C., sono raffigurate con gote rigonfie, forse per la presenza in bocca di una certa quantità di foglie di coca, sotto forma di boli.

L'intera vita della popolazione andina è influenzata quindi dal consumo di coca, senza però che tale consumo venga a costituire un problema anche solo vagamente simile a quelli legati all'abuso di questa sostanza, la cocaina, nel nostro tempo. Si ritiene, a tale proposito, che la quantità di cocaina assunta sia, anche per il tempo impiegato nella masticazione, molto bassa, tale da non causare dipendenza.

LOCAL ANAESTHETICS

Local anaesthetics, including cocaine, are able to produce a transitory and reversible loss of sensibility in a limited area of the body at low concentrations, by blocking – always reversibly – nervous conduction.

The local anaesthesia provoked by various plant extracts was known by several primitive populations. In particular, it is believed that local anaesthetic properties of Erythroxylum coca leaf extracts, containing cocaine as an alkaloid, were already known by the Incas.

Erythroxylum coca is a shrub growing on the Andes mountain range, the biggest mountain system in the world, at an altitude of 1000-3000 metres above sea-level, where the local human populations have a very low standard of living this is because their main activity is agriculture, and there is sparse not very fertile farmland. In other words, due to the harshness of the place, inclemency of climate, and poor crops, life is a continuous fight for survival.

Around 2500 years B.C., each inhabitant of the Andes apparently consumed – or rather chewed – one or two handfuls of Erythroxylum coca leaves every day while working to enable them to cope with the effort of the enormous quantity of work they undertook. The leaves of this shrub, mixed in bolus with a paste of lime and ash, were chewed.

Through chewing, there is a slow absorption of the active ingredients contained in the leaves that are able to fight hunger and fatigue, and give a feeling of strength, agility, and lightness, which is useful on the tiring steep slopes of the Andes.

Ancient statues of San Augustin, in Colombia, dated 1st millennium B.C., exhibit swollen cheeks, probably due to the presence of a certain quantity of coca in boluses in their mouth.

The entire life of Andean populations is influenced by coca consumption.

However, this consumption does not cause all of the problems connected with the abuse of cocaine, nowadays. It is believed that the quantity of cocaine taken is very low and, considering the time taken to chew, does not cause addiction. The alkaloid cocaine was isolated in 1860; cocaine

L'alcaloide cocaina viene isolato nel 1860; si rileva che la cocaina ha un gusto amaro e produce un effetto particolare sulla lingua, intorpidendola e privandola quasi totalmente della sensibilità. Successivamente hanno inizio ricerche per valutare le proprietà anestetiche locali della cocaina, per determinarne 'l'azione stimolante' e per studiarne una possibile applicazione terapeutica.

Nel 1884 questo alcaloide viene introdotto in oftalmologia come anestetico locale e ha inizio così la storia dell'anestesia locale. Con l'applicazione della cocaina sull'occhio si desensibilizza la cornea, permettendo di effettuare interventi chirurgici senza provocare dolore e senza interessare il sistema nervoso centrale. L'uso della cocaina come anestetico locale si diffonde quasi subito anche in campo otorinolaringoiatrico; negli anni seguenti vengono fatti i primi tentativi di anestesia per iniezione; nel 1890 viene messa a punto la tecnica per infiltrazione. Tuttavia, la cocaina presenta numerosi inconvenienti, quali, tra l'altro, una breve durata d'azione.

Nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* del 1892 Pollacci scrive: «Sino a poco fa si riteneva essere la cocaina un medicamento tonico, stimolante, il quale, diminuendo il consumo organico, rendeva capaci di resistere a lunghe fatiche e a lunghi digiuni. Sono noti i masticatori di coca dell'America Meridionale. Più recenti ed accurati studi hanno dimostrato che gli effetti meravigliosi attribuiti a questa pianta sono dovuti solamente all'azione anestetica locale dell'alcaloide, che essa contiene. Woehler e Niemann furono i primi che, in una memoria pubblicata nel 1860, fecero nota la proprietà che ha la cocaina di rendere insensibile quella parte della lingua di cui sia rimasta a contatto. Koller di Vienna nel 1884 pensò di sfruttare di questa proprietà della cocaina per rendere insensibile la cornea. Oggi l'idroclorato di cocaina adoperasi largamente nella oculistica, per esempio nella operazione della cataratta, ed in altre operazioni chirurgiche di lieve durata, per produrre prontamente un'anestesia locale. Adoperasi anche nel dolore dei denti, nei dolori gastrici, nei mali di gola, nel mal di mare, ecc.».

Nel 1892 hanno inizio le ricerche di prodotti sintetici che possano sostituire la cocaina con un rapporto rischio-beneficio più favorevole; nel 1905 la ricerca porta alla sintesi della procaina, il prototipo degli anestetici locali. La

has a bitter taste and produces a special effect on the tongue, which gets numbed and almost completely loses its sensibility. Subsequently, researchers started to assess the local anaesthetic properties of cocaine, determine its 'stimulating action' and study a possible therapeutic use.

In 1884, this alkaloid was introduced in ophthalmology as a local anaesthetic and history of local anaesthesia started. When cocaine is applied on eyes, the cornea is desensitised. This allows surgery to be performed without provoking pain and without involving the central nervous system.

The use of cocaine as a local anaesthetic spread almost immediately also in otolaryngology. During the following years, the first attempts of anaesthesia through injection were made; in 1890, infiltration anaesthesia technique was perfected. However, cocaine has several problems, such as a short action duration.

In his Corso di Chimica Medico Farmaceutica (Course of Medical Pharmaceutical Chemistry) published in 1892, Pollacci wrote: «Until recently, it was believed that cocaine was a tonic, stimulating medication, which reduces organ consumption and allow people enduring long efforts and long fasting. Coke chewers from South America are well-known.

More recent and accurate studies have shown that the marvellous effects referred to this plant are only due to the local anaesthetic action of the alkaloid it contains. Woehler and Niemann were the first who, in a note published in 1860, informed about cocaine's property to make insensitive the part of the tongue it remained in contact with.

In 1884, Koller from Vienna tried to take advantage of this property of cocaine to make cornea insensitive. Cocaine hydrochloride is now widely used in ophthalmology, for example in cataract surgery, and in other short surgeries, to produce immediate local anaesthesia.

It is also used for toothache, stomach ache, sour throat, seasickness, etc.».

In 1892, researches on synthetic products that could replace cocaine with a better risk-benefit ratio started and in 1905



procaina mostra una notevole somiglianza strutturale con la cocaina, senza tuttavia presentare, accanto ad alcune similitudini e differenze, molti degli effetti della cocaina a carico del sistema nervoso centrale. Attualmente i farmaci di questa classe più largamente usati sono la lidocaina, la bupivacaina e la tetracaina.

Uso della cocaina come droga ricreazionale

La cocaina conosce la massima diffusione – senza ovviamente considerare quanto avviene ai giorni nostri – tra il 1880 e il 1900. In questo periodo viene utilizzata come stimolante psichico dagli intellettuali, come energetico dagli sportivi e come ricostituente e tonico in moltissimi stati di malattia, quali la tubercolosi o la malaria.

Negli USA, proprio in questo stesso periodo, nasce una bevanda analcolica destinata a diventare il prodotto più famoso degli Stati Uniti: la Coca-Cola. Essa viene creata da un farmacista sull'onda dell'entusiasmo che in quel momento accompagna i preparati della *Erythroxyton coca*. Questa bevanda, come indica il nome, oltre a contenere estratti di coca, contiene anche estratti di semi di *Kola*. La *Kola* è una pianta della famiglia delle Sterculiacee, i cui semi, dal sapore amaro, contengono caffeina e vengono ancora oggi utilizzati per la preparazione di tonici e bibite rinfrescanti.

Nel 1887 il medico F. Ring riporta la prima descrizione o meglio l'autodescrizione dell'abuso di cocaina (cocainismo). La patologia da abuso viene individuata quando la maggior parte dei medici riconosce che questa sostanza non è di alcuna utilità e beneficio in alcuna malattia, anzi è capace di sviluppare una grave dipendenza. I primi provvedimenti contro l'utilizzo indiscriminato della cocaina in quanto sostanza socialmente pericolosa si registrano negli Stati Uniti, nel 1914. Questa sostanza viene assoggettata a severe limitazioni d'uso, analoghe a quelle degli oppiacei. Queste limitazioni determinano, tra l'altro, l'ovvia esclusione della cocaina dalla ricetta della Coca-Cola.

A partire dal 1950, la cocaina viene progressivamente meno impiegata in terapia. Oggi una non piccola, anzi sicuramente elevata quantità di droga di cocaina alimenta il mercato clandestino in Europa e nell'America settentrionale, dove i consumatori di cocaina sono presenti in misura elevata.

the synthesis of procaine, the prototype of local anaesthetics, began. Procaine has a considerable structural similarity with cocaine, without many of the effects of cocaine on the central nervous system, beside some similarities. At present, the most commonly used pharmaceuticals in this category are lidocaine, bupivacaine, and tetracaine.

Use of cocaine as a recreational drug

Cocaine had its maximum spread between 1880 and 1900. During that period, it was used as a psychic stimulant by intellectuals, as an energizer by sportsmen, and as an invigorating product and tonic in many disease conditions, such as tuberculosis or malaria.

In the USA, in that same period, a soft drink that would become the most famous product of the United States was invented: Coca-Cola. It was created by a pharmacist following the enthusiasm towards Erythroxyton coca preparations at that time. The drink, as its name indicates, contains coca extracts and extracts of Kola seeds.

Kola is a plant of the Sterculiaceae family, whose bitter seeds contain caffeine and are still used for preparation of tonics and refreshing drinks.

In 1887, doctor F. Ring reported the first description, or rather the self-description of cocainism. This abuse pathology was identified when most of the physicians confirmed that the substance was not useful or beneficial for the treatment of diseases; on the contrary, it could result in severe dependency. The first measures against the indiscriminate use of cocaine as a socially dangerous substance were implemented in the United States, in 1914.

This substance was subjected to strict use limitations, similar to opiates. Those limitations also caused the obvious exclusion of cocaine from the recipe of Coca-Cola.

From 1920, cocaine and its derivatives progressively disappeared from the legal market. A significantly large quantity of cocaine is now sold in the illegal market: in Europe and North America, the number of cocaine consumers is quite high.



Cola acuminata

A FRONTE
Manifesto pubblicitario
della Coca-Cola, litografia
a colori, 1900

OPPOSITE
Advertising poster
of Coca-Cola, colour
lithographic print, 1900



LA SCOPERTA DELLA DIGITALE

La digitale, appartenente alla famiglia delle Scrophulariacee, è una pianta erbacea diffusa in tutta Europa; nell'antichità essa era conosciuta più per le sue caratteristiche ornamentali che per gli usi terapeutici. Il nome digitale deriva dal fatto che il fiore rosso della *Digitalis purpurea* ricorda la forma di un dito; delle numerose piante esistenti hanno interesse in terapia la *Digitalis purpurea* e la *Digitalis lanata*.

Sembra, secondo alcune leggende, che estratti di digitale e di altre piante contenenti principi attivi analoghi siano stati usati dagli indigeni di diverse parti del mondo come veleno per frecce e per riti magici. In epoche più recenti la digitale (purpurea e lanata) è stata usata dalla medicina popolare per la cura delle più disparate malattie, dall'epilessia alle ulcere cutanee.

La *Digitalis purpurea* è una pianta dell'Europa centrale e occidentale; cresce spontanea in Italia in diverse luoghi, particolarmente in Sardegna. Questa pianta, dai fiori colore rosso porpora, viene coltivata anche a scopo ornamentale nei giardini. È una pianta biennale e fiorisce da maggio a luglio.

La *Digitalis lanata* cresce spontaneamente in vari Paesi dell'Est europeo come l'Ungheria e la Romania; a differenza della *Digitalis pur-*



Digitalis purpurea

THE DISCOVERY OF DIGITALIS

Digitalis belongs to the Scrophulariaceae family. This herbaceous plant is common throughout Europe. In ancient times, it was known more for its ornamental characteristics, than for its therapeutic use. The name digitalis comes from the fact that the red flower of Digitalis purpurea reminds one of the shape of a finger; among the numerous existing plants, Digitalis purpurea and Digitalis lanata are interesting for treatment.

According to legend, extracts of digitalis and other plants containing similarly active ingredients would have been used by indigenous populations in several parts of the world as a poison for arrows and magic rituals. More recently, digitalis (purpurea and lanata) has been used as a popular medicine to treat a large number of diseases, from seizures to skin ulcers.

Digitalis purpurea grows in central and western Europe. In Italy, it grows wild in a variety of locations, especially in Sardinia. The plant has purple red flowers and is cultivated also for ornamental purposes in gardens. It is a biennial plant and blooms from May to July. Digitalis lanata grows spontaneously in various eastern European countries, such as Hungary and Romania; unlike Digitalis purpurea, the calyx of its flowers is covered with a lanate layer. The leaves of both plants have a high content of active ingredients called glycosides and must be harvested during the second year of life of plants, before blooming.

Like alkaloids, glycosides can be found in plants. They originate from the combination of glucide molecules (sugar) with substances of a different kind, called genine or aglycone. The main differences between the various glycosides are related to their rapidity and duration. For a long time, leaves have been used to prepare digitalis infusion. Their use was stopped some time ago, as individual pure glycosides obtained through synthesis were available and because the tea rapidly perishes and its active ingredient composition may vary in relation to the leaves used. Digitalis – or rather its glycosides – have a specific indication in the treatment of heart failure or decompensation. In this situation, the heart is no longer able to keep an appropriate blood flow for body's needs and as a consequence, the person suffers from swollen legs (oedema, i.e. fluid accumulation in body tissues), heart dilatation, respiratory difficulties (dyspnoea),

purea, i suoi fiori hanno il calice coperto di un rivestimento lanoso. Le foglie di ambedue le piante sono ricche dei principi attivi chiamati glucosidi e devono essere raccolte durante il secondo anno di vita delle piante, prima della fioritura.

I glucosidi, analogamente agli alcaloidi, sono composti presenti nelle piante e hanno la caratteristica, come già indicato, di derivare dall'unione di molecole di glucidi (zuccheri) con sostanze di natura diversa, dal nome di genina o aglicone.

Le principali differenze tra i vari glucosidi digitalici riguardano la rapidità e la durata di azione. Le foglie sono state a lungo impiegate per preparare un infuso; da tempo non vengono più utilizzate tal quali sia per la disponibilità dei singoli glucosidi puri ottenuti per sintesi, sia perché l'infuso si altera rapidamente e la sua composizione in principi attivi può variare in rapporto alle foglie utilizzate.

La digitale, o meglio i suoi glucosidi, hanno una precisa indicazione nel trattamento del cuore insufficiente o scompensato; il cuore, in questa situazione, non è più capace di mantenere una gittata di sangue adeguata ai fabbisogni dell'organismo; come conseguenza il soggetto presenta gonfiore (edema, ovvero raccolta di liquidi nei tessuti del corpo) agli arti inferiori, dilatazione cardiaca, difficoltà respiratorie (dispnea) e colorazione bluastra (cianosi) della pelle. La somministrazione di glucosidi digitalici determina un aumento della velocità e della forza di contrazione del muscolo cardiaco, di modo che il cuore 'lancia' in circolo più sangue senza – fattore importantissimo – determinare un contemporaneo aumento del consumo di ossigeno necessario alla contrazione. Dopo trattamento digitalico si ha generalmente, entro pochi giorni, il ristabilimento di una condizione di riequilibrio e il paziente può ritornare, con qualche cautela, alle sue normali attività.

La digitale ha un indice terapeutico (rapporto tra dose efficace e dose tossica) molto basso e può essere controindicata in alcune situazioni, come l'ipopotassiemia e l'ipercalcemia (rispettivamente bassi livelli di potassio e alti livelli di calcio nel sangue).

La scoperta delle attività terapeutiche della digitale si deve al medico inglese William Whitering, che nel 1775 identifica nelle foglie della *Digitalis purpurea* il componente



Il dottor William Withering, membro della Linnean Society

Doctor William Withering, member of the Linnean Society

and bluish skin colour (cyanosis).

The administration of digitalis glycosides determines an increase in the speed and contraction force of the cardiac muscle, so that the heart 'launches' more blood in circulation without, importantly, causing an increase in oxygen consumption required for contraction at the same time.

Usually, after treatment with digitalis, a balanced condition is re-established within a few days, and the patient can restart normal activities with some precautions.

Digitalis has a very low therapeutic index (relation between effective dose and toxic dose), and it can be contraindicated in some situations, such as hypokalaemia and hypercalcaemia (respectively, low potassium levels and high levels of calcium in blood).

*The therapeutic properties of digitalis were discovered by the English doctor William Whitering, who identified the active ingredient of a mix of twenty or more herbs in the leaves of *Digitalis purpurea*, in 1775. The mix was used as a tea by the relatives of an old lady in Shropshire who was affected by 'hydrops' (this word, which is now totally outdated, refers to generalized oedema). This story is quite unusual: Doctor Withering was travelling to Stafford hospital; his coach stopped to change horses, and he was asked to check the old lady. At the end of his examination, he said that there was no possibility for her to recover. Later, Doctor Withering was informed that the patient had recovered. He thought it would have been*



Digitalis lanata



Manifesto pubblicitario della 'Digitaline Nativelle', farmaco per il cuore litografia a colori, 1935 ca.

Advertising poster of 'Digitaline Nativelle', a heart medicine colour lithographic print, around 1935

cardioattivo presente in una miscela di 20 e più erbe, utilizzata sotto forma di infuso, da parenti di un'anziana signora della contea di Shropshire affetta da 'idropisia' (questo termine, oggi del tutto desueto, sta a indicare l'edema generalizzato). La storia della sua scoperta è singolare: si racconta che Withering, durante un suo trasferimento verso l'ospedale di Stafford, nel corso di una sosta della carrozza per il cambio dei cavalli, viene pregato di visitare la signora e che al termine della visita dichiara che non c'è alcuna possibilità di guarigione. In seguito viene a sapere che la paziente è guarita. Ritiene allora interessante studiarne le cause ed essendo un esperto botanico si convince che la guarigione debba essere attribuita alle foglie di digitale presente negli infusi di erbe somministrati alla paziente. Studia quindi a fondo l'azione della digitale nella 'idropisia', che ancora non è riconosciuta come una manifestazione di cattivo funzionamento del cuore, vale a dire come indice di uno scompenso cardiaco.

Nel 1785 Withering pubblica un lavoro dal titolo *An account of the digitalis and some of its medical uses: with practical remarks on hydrops and other diseases* (Descrizione della digitale e di alcuni suoi usi terapeutici: osservazioni pratiche sulla idropisia e su altre malattie), in cui comunica che la digitale è utile in certi casi di 'idropisia' per un sua attività diuretica; in pratica egli non correla l'effetto diuretico alle proprietà 'cardiotoniche' della digitale, anche se ipotizza l'esistenza, in questi pazienti edematosi, di un stato patologico cardiaco. Come riferito in Goodman-Gilman 1992, Withering scrive: «La digitale ha la capacità di influenzare la motilità cardiaca in un modo che non ha l'eguale nelle altre medicine, e questa sua proprietà potrebbe essere sfruttata a fini terapeutici».

Negli anni successivi la terapia digitalica non raggiunge un rilevante sviluppo, anzi cade in discredito; questo sia perché il farmaco viene impiegato fuori delle indicazioni terapeutiche, ristrette ma corrette, di Withering, sia perché viene somministrato a dosaggi inadeguati (troppo bassi o troppo elevati e quindi tossici) e infine perché vengono con molta probabilità utilizzate preparazioni inattive: non esiste, infatti, la possibilità di titolare e saggiare l'efficacia degli infusi di digitale.

Fino al 1880 ca. la digitale viene quindi impie-



interesting to study the case and as an expert botanist thought that recovery was due to digitalis leaves being used in the herb teas administered to the patient. He thoroughly studied the action of digitalis in 'hydrops', which was not then considered as an indication of bad heart function, i.e. as an indication of cardiac decompensation. In 1785, doctor Withering published the book An account of the digitalis and some of its medical uses: with practical remarks on hydrops and other diseases, in which he wrote that digitalis is useful in certain cases of 'hydrops' for its diuretic activity. In practice, he did not correlate the diuretic effect of digitalis with the 'cardiotonic' properties of the substance, although he postulated about the existence, in these oedematous patients, of pathological cardiac status. As referred in Goodman-Gilman 1992, Withering wrote: «Digitalis has the capacity of influencing cardiac motility in a way that it is not matched in the other medicines, and this property might be used for therapeutic purposes». During the following years, treatments with digitalis did not significantly develop. On the contrary, it fell into disrepute, due to the fact that the product was not used in the context of Withering's limited but accurate therapeutic suggestions, and because it was administered in inappropriate doses (too low or too high

gata in modo generalizzato, spesso a dosaggi tossici e per una ampia varietà di stati morbosi; il risultato è che acquista una cattiva fama e praticamente non viene più utilizzata. Sono necessarie decine di anni per valutare esattamente la digitale e per precisare il corretto impiego del farmaco, impiego fondamentale indirizzato al trattamento della insufficienza cardiaca e delle aritmie. Contemporaneamente si riesce a isolarne i principi attivi e a individuarne la struttura chimica.

Attorno al 1930 cominciano a apparire lavori scientifici su altre piante contenenti glucosidi cardioattivi. Si scopre così che piante come il mughetto (*Convallaria majalis*), la scilla (*Urginea maritima*), lo strofanto (*Strophantus gratus*, *Strophantus kombé*) e la secrezione cutanea di alcune specie di rospi contengono sostanze simili ai glicosidi digitalici e conseguentemente capaci di esplicare effetti farmacologici analoghi.

Le prime notizie riguardanti lo strofanto, pianta della famiglia delle Apocynaceae, giungono in Europa nel 1860; nel 1890 viene segnalata la sua attività cardiaca di tipo digitalico sulla base degli effetti di alcuni veleni per frecce ricavati dagli indigeni del Congo dai semi di questa pianta.

Vengono successivamente isolati allo stato puro diversi principi attivi, tra cui la K-strofantina e la G-strofantina, detta anche ouabaina, che trovano applicazione come glucosidi cardioattivi. Le azioni farmacologiche sul cuore da parte dello strofanto sono analoghe a quelle dei glucosidi della digitale; se ne differenziano per la più rapida insorgenza d'azione e per la minore durata d'azione.

La *Scilla maritima*, detta anche *Urginea maritima*, è una pianta della famiglia delle Liliacee; viene anche chiamata, per la sua forma, 'cipolla di mare'; contiene nel suo bulbo carnoso diversi glucosidi cardioattivi. Questa pianta era conosciuta come medicamento già dagli antichi Egizi: si trova menzionata, infatti, nel Papiro di Ebers (1500 a.C. ca.) e sembra che sia stata usata in medicina anche dai Romani per trattare gli stati edematosi e come cardiotonico.

Per quanto riguarda il rospo (*Bufo vulgaris* e *Bufo maritimus*) è noto che preparazioni di polvere di cute di rospo sono state impiegate nella medicina popolare, sino alla sua sostituzione con la digitale, per il trattamento degli stati edematosi.

and hence toxic). Finally, because inactive preparations were probably used. In fact, it was not possible to titrate and test the effectiveness of digitalis infusions. Until around 1880, digitalis was used with general purposes, often with toxic doses and for a large variety of disease statuses; it resulted in it acquiring a bad reputation and, in practice, it was no longer used. A few decades were necessary to study digitalis accurately and specify the proper use of this product, which was mainly focused on the treatment of heart failure and arrhythmia. At the same time, it was possible to isolate its active ingredients and identify its chemical structure. Around 1930, scientific results were published about other plants containing cardioactive glycosides. It was discovered that plants like muguet (*Convallaria majalis*), scilla (*Urginea maritima*), strophantus (*Strophantus gratus*, *Strophantus kombé*), and skin secretion of some toad species contain substances similar to digitalis glycosides and are able to produce similar pharmacological effects.

The first indications regarding strophantus, a plant of the Apocynaceae family, reached Europe in 1860. In 1890, its digitalis-like cardiac activity was reported, based on the effects of arrow poisons made by the indigenous populations of Congo from the seeds of this plant. Subsequently, several pure active ingredients were isolated, such as K-strophanthin and G-strophanthin, also called ouabain, which were used as cardioactive glycosides.

The pharmacological actions on the heart of strophantus are similar to the actions of digitalis glycosides. Their differences are more rapid action and shorter action duration.

Scilla maritima, also called *Urginea maritima*, is a plant of the Liliaceae family. Due to its shape, scilla is also called 'sea onion'. It contains several cardioactive glycosides in its fleshy bulb. This plant was already known as a medication by the ancient Egyptians. In fact, it was mentioned in the Papyrus of Ebers (around 1550 B.C.), and it seems it was used also by the Romans in medicine to treat oedematous conditions and as a cardiotonic product.

As concerns the toad (*Bufo vulgaris* and *Bufo maritimus*), it is known that preparations with toad skin powder were used in popular medicine, until it was replaced with digitalis, for treatment of oedematous conditions.



Strophantus kombé



IL XX SECOLO

THE 20TH CENTURY

I FARMACI DELLA PRIMA METÀ DEL XX SECOLO

Tra la fine del XIX e i primi anni del XX secolo, nascono, particolarmente in Germania, Istituti scientifici autonomi, con la denominazione dapprima di 'materia medica' e poi di 'farmacologia', i quali si distaccano completamente dalle Cliniche e attuano ricerche, senza diretti contatti con l'ammalato, indirizzate a individuare sull'animale gli effetti di nuove sostanze.

La farmacologia, con il rapido sviluppo della chimica di sintesi e la nascita della chemioterapia, comincia ad avere a disposizione molte molecole; diventa scienza che studia e indaga sia sugli effetti funzionali indotti da queste sostanze, ovverossia dai farmaci, sia sulle modifiche che il farmaco subisce in un organismo vivente.

Nei primi decenni del XX secolo i farmaci sono rappresentati sia da prodotti ottenuti per sintesi chimica, sia da preparati naturali di origine vegetale, animale e minerale. Si ricerca la conferma dell'azione astringente e caustica di alcuni sali di metalli pesanti, dell'azione antisettica e disinfettante del manganese, del mercurio, dello iodio, del cloro e dell'azione purgativa di soluzioni concentrate di solfato di sodio e di magnesio, il famoso 'sale inglese'. Vengono altresì valutati farmaci derivanti dai sette metalli – oro, argento, piombo, rame, stagno, ferro e mercurio –,

THE DRUGS OF THE FIRST HALF OF THE 20TH CENTURY

Between the end of the 19th and early 20th century, independent scientific Institutes were established particularly in Germany. Initially, they were referred to as 'medical matter' Institutes and later as 'pharmacology' Institutes. The institutes, which were completely separated from Clinics, performed researches with no direct contacts with patients, and focused on identifying the effects of new substances on animals. Through the rapid development of synthesis chemistry and the birth of chemotherapy, pharmacology had a large number of molecules available. Pharmacology became a science that studied and investigated the functional effects induced by these substances, i.e. drugs, on the changes drugs undergo in a living organism. During the first few decades of the 20th century, drugs were products obtained through chemical synthesis from natural preparations of plant, animal, and mineral origin. Researches focussed on the confirmation of the astringent and caustic action of some heavy metal salts, the antiseptic and disinfecting action of manganese, mercury, iodine, chlorine, and purgative action of sodium sulphate and magnesium concentrated solutions, such as the famous 'Epsom salt'.

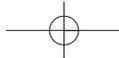


Una confezione di 'sale inglese' in vendita in Inghilterra nei primi decenni del XX secolo

A box of 'English salt' sold in England during the first decades on the 20th century

A FRONTE
Ethel Leontine Gabain
Sir Alexander Fleming
Londra, National Portrait Gallery

OPPOSITE
Ethel Leontine Gabain
Sir Alexander Fleming
London, National Portrait Gallery



Charles-André Igounet de Villers
*La farmacia dell'ospedale militare
olandese di Parigi, 1917*
Parigi, Musée du Val de Grace

Charles-André Igounet de Villers
*The pharmacy of the Dutch
military hospital of Paris, 1917*
Paris, Musée du Val de Grace

corrispondenti secondo alcune leggende ai sette corpi celesti. I farmaci naturali sono spesso costituiti da materiale grezzo, come offertoci dalla natura, altre volte da prodotti, sempre di origine naturale, privi però, in quanto lavorati in officine farmaceutiche, di impurezze e di sostanze inerti. I trattamenti di laboratorio permettono di eliminare da questi prodotti gli effetti indesiderati legati alle impurezze, nonché di calcolare con precisione la dose e il rapporto dose ed effetto. Si arriva, inoltre, all'identificazione dell'origine (carenza di vitamine) di alcuni stati morbosi come lo scorbuto, il rachitismo, la pellagra, che per secoli avevano colpito l'uomo, e alla scoperta della causa, di origine ormonale, del diabete mellito. Come prodotti di sintesi vengono introdotti cinque importanti

Drugs originating from the seven metals – gold, silver, lead, copper, tin, iron, and mercury – corresponding to the seven celestial bodies, according to some legends, were also studied. Natural drugs often consisted of raw materials, as they were found in nature; sometimes of products of natural origin but free from impurities and inert substances, because they were processed in pharmaceutical workshops. Laboratory-based treatments removed the undesirable effects of these products due to impurities, as well as facilitating the precise calculation of the dose and its effects. The origin (vitamin deficiency) of diseases such as scurvy, rickets, and pellagra that had affected man for centuries was also identified, and the cause, of hormonal origin, of diabetes mellitus was discovered.



medicamenti: la Novocaina, primo anestetico locale di sintesi (1901), il Veronal, primo barbiturico (1903), il Salvarsan, primo antisifilitico di sintesi (1906), e infine il Prontosil Rosso, capostipite dei sulfamidici (1934).

La farmacologia imposta studi riguardanti gli effetti dei farmaci, di sintesi e naturali, sulle funzioni di un organismo vivente: dai processi metabolici alla funzionalità del cuore e dei muscoli, dalla funzionalità dell'apparato renale a quella dell'apparato digerente e dell'apparato riproduttore, dagli effetti dei farmaci sul sistema nervoso centrale a quelli sul sistema nervoso autonomo (SNA) simpatico e parasimpatico, che controlla le attività automatiche del-

Five important medications were introduced as synthetic products: Novocain, the first synthetic local anaesthetic (1901), Veronal, the first barbiturate (1903), Salvarsan, the first synthesized anti-syphilis product (1906), and finally Prontosil Rubrum, the ancestor of sulphonamides (1934).

Pharmacology organised studies concerning the effects of synthetic and natural drugs on the functions of living organisms. These ranged from metabolic processes to heart and muscle functions, from the function of the kidney apparatus to the function of the digestive and reproductive systems, from the effects of drugs on the central nervous system to the effects on the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous

Marc Chagall
Farmacia a Vitebsk, 1914
Mosca, Collezione Valerij Dudakov

Marc Chagall
Pharmacy in Vitebsk, 1914
Moscow, Valerij Dudakov
Collection



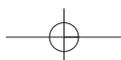


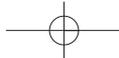
IL FARMACO, 7000 ANNI DI STORIA / DRUGS, 7000 YEARS OF HISTORY



*Un laboratorio chimico-farmaceutico
nei primi anni Quaranta*

*A chemical-pharmaceutical laboratory
during the early 1940s*





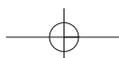
l'organismo come la frequenza cardiaca e la respirazione. Questi studi mirano a comprendere e a spiegare non solo gli effetti di un farmaco, ma anche i meccanismi di funzionamento dei vari organi e apparati e, quando possibile, la fisiopatologia di svariate malattie.

Il numero delle entità chimiche, farmacologicamente attive e terapeuticamente valide è, fino agli anni Cinquanta, limitato, e si può dire anche poco rilevante. Tuttavia, il numero delle preparazioni farmaceutiche in vendita non è insignificante; vengono presentate pillole e compresse dai colori allettanti, accompagnate da foglietti illustrativi enormemente 'bugiardi' (forse da qui il nome di 'bugiardino' ancora oggi utilizzato popolarmente per il foglietto illustrativo dei medicinali), capaci nella maggior parte dei casi solo di un effetto placebo. Le documentazioni cliniche degli effetti sull'uomo di questi medicinali sono in realtà solo 'testi elogiativi' basati sull'impressione e sull'entusiasmo del medico curante. Si ritiene che questa situazione in parte si verificò perché il farmacologo, occupato nella ricerca di una metodologia attenta, esatta, capace di identificare le azioni dei farmaci sull'animale, non partecipa agli studi o meglio ai rilievi dei loro effetti quando vengono somministrati all'uomo.

L'introduzione in terapia, nella prima metà del secolo, degli arsenobenzoli e dei sulfamidici rappresenta sicuramente un passaggio fondamentale nella riduzione dei tassi di mortalità, riduzione che assumerà una notevole e significativa entità nella seconda metà del secolo, con la scoperta di farmaci di importante valore terapeutico come gli antibiotici, gli antitumorali, gli antipertensivi, gli antiulcera, gli psicofarmaci.

system (ANS). The latter controls the automatic activities of the body, such as heart rate and breathing. These studies were aimed at understanding and explaining not only the effects of a drug, but also the processes of the various organs and apparatuses and, whenever this is possible, the physiopathology of various diseases. The number of pharmacologically active and therapeutically valid chemical entities was limited and not very significant until the 1950s. However, the number of pharmaceutical preparations sold was not insignificant; pills and tablets with attractive colours were abundant, with the patient information slip containing immense misinformation (this is probably the reason why the popular name 'bugiardino' – the liar – is still used in Italy to refer to drug patient information slips), which could only have a placebo effect in most of the cases. The clinical documentations of the effects of these drugs on man are in reality just 'appreciative texts' based on the impression and enthusiasm of a doctor. It is believed that this situation was partly due to the fact that pharmacologists were busy researching a careful and accurate methodology to identify the actions of drugs on animals, and did not participate in studies or rather surveys of drug effects when they were administered to humans.

During the first half of the 20th century, the introduction of arsenobenzols and sulphonamides in treatments was certainly a fundamental step in reducing mortality rates. This reduction became significant during the second half of the century, through the discovery of drugs with important therapeutic values, such as antibiotics, antitumour agents, antihypertensives, anti-ulcer, and psychotropic drugs.





FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO



L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI SECONDO SEMMOLA

È interessante quanto Giovanni Semmola scrive nel 1853 sull'argomento da lui chiamato 'Cagioni onde varia l'assorbimento (dei farmaci)': «Tutti i mutamenti di luogo che si son favellati variano per molte cagioni; val dire che non sempre i farmaci sono assorbiti dagli organi e al grado medesimo. Ciò talune volte dipende dalle qualità, dalle forme, e da altre condizioni proprie del farmaco, e altre volte deriva dalla qualità, e dalle condizioni in cui ritrovasi l'organismo. Or essendo l'assorbimento un fatto dal quale gli effetti e le virtù de' farmaci tengon gran dipendenza, egli è indispensabile farne conveniente disamina. Le condizioni per che un farmaco può essere diversamente assorbito riguardano: 1° la natura chimica; 2° la solubilità; 3° le forme di un medesimo farmaco; 4° il modo di applicarlo; 5° la unione con altri farmaci. Le condizioni dell'organismo per cui varia l'assorbimento sono il sito, la nettezza, gli umori, lo stato, il moto, la quiete, il morbo».

Schema dell'assorbimento di un farmaco (blu) dal piccolo intestino al flusso sanguigno.

A schematic view of the absorption of a drug (blue) from the small intestine to the blood stream.

NASCITA DELLA FARMACOCINETICA

Tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo hanno inizio e prendono corpo gli studi sull'assorbimento, sulla biotrasformazione, sulla distribuzione e sulla eliminazione dei farmaci; nasce così la farmacocinetica, la branca della farmacologia che studia il percorso dei farmaci nell'organismo, fino alla loro eliminazione. È importante ricordare che già nella metà del XVIII secolo si ipotizza che non solo i farmaci modificano le funzioni dell'organismo, ma anche che l'organismo modifichi i farmaci.

Il medicamento è, infatti, per l'organismo un corpo estraneo e come tale viene sottoposto, in quel prodigioso laboratorio chimico che è il nostro corpo, a diversi e profondi processi di trasformazione. Fatta eccezione per i medicamenti che agiscono localmente, vale a dire nel punto di applicazione, un farmaco, dopo la somministrazione, entra nel circolo sanguigno (torrente circolatorio) e giunge al fegato, dove subisce i principali processi di metabolizzazione, ovvero di biotrasformazione; raggiunge quindi i vari distretti corporei, compresi gli organi deputati all'eliminazione. D'altra parte il farmaco, come ha la possibilità di raggiungere i tessuti, ha anche la possibilità di abbandonarli, ritornando nel circolo sanguigno. Si ha quindi un fluire e un defluire verso e dai tessuti, con il raggiungimento di un equilibrio per tutto il tempo in cui il farmaco stesso è presente nell'organismo.

Il farmaco, poi, può ripartirsi uniformemente in tutti i liquidi e tessuti, oppure può presentare una particolare preferenza per alcuni liquidi, tessuti e apparati. La ripartizione di un farmaco nell'organismo non è sempre la stessa, ma può diversificarsi a seconda dell'età, della via di somministrazione, dello stato di salute o di malattia.

Le biotrasformazioni che un farmaco subisce in un organismo sono dirette principalmente ad aumentarne la solubilità, allo scopo – costituendo esso per l'organismo un corpo estraneo – di eliminarlo più velocemente. In alcuni casi il prodotto della biotrasformazione risulta farmacologicamente più attivo della molecola somministrata; questo significa che si è in presenza di un profarmaco, un composto chimico inattivo che necessita di una atti-

THE BIRTH OF PHARMACOKINETICS

Between the end of the 19th and the beginning of the 20th century, studies about absorption, biotransformation, distribution, and elimination of drugs began and developed.

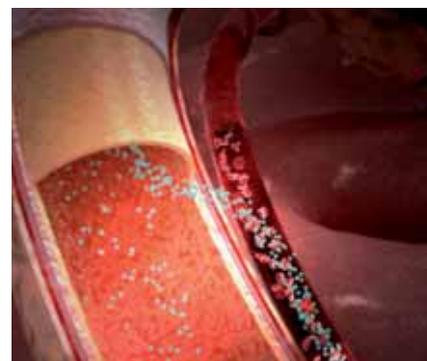
This was the beginning of pharmacokinetics, a branch of pharmacology studying the pathways followed by drugs in the body, up to their elimination.

Back in the mid 18th century, the hypothesis was formulated that not only drugs modify body functions, but also the body modifies the drugs.

In fact, medications are foreign substances for the body and as such they undergo – in the prodigious chemical laboratory that is our body – various and profound transformation processes.

Except for medications acting locally, i.e. in the point of application, a drug enters the blood circulation (circulatory torrent) after administration and reaches the liver, where it undergoes the main metabolising processes, i.e. biotransformation; then the drug reaches the various body districts, including the organs for its elimination. A drug has the possibility to reach tissues, but also the possibility to leave them, going back into blood circulation. Therefore, there is an inflow and outflow to and from tissues, reaching a balance during the time the drug is in the body.

A drug can spread uniformly in all liquids and tissues, or may show a particular preference for some fluids, tissues, and organs. The spreading of a drug in the body is not



Drugs utilized in the 20th century



vazione da parte dell'organismo. L'attività del Prontosil Rosso, ad esempio, è dovuta alla formazione nell'organismo della sulfanilamide o sulfamide.

La farmacocinetica ha verificato che i farmaci si eliminano per diverse vie: con l'urina, con le feci, con il latte materno, con le lacrime, con l'aria espirata, attraverso la pelle e per altre vie ancora. Alcuni farmaci, poi, possono raggiungere il feto: conseguentemente occorre accertare che sostanze somministrate a scopo terapeutico alla madre non esercitino un'azione tossica sul feto.

Non si può identificare l'azione specifica di un farmaco con la sua concentrazione in un organo: infatti, una maggiore quantità in un determinato organo non sempre determina un maggiore o più preciso effetto farmacologico su quell'organo. Per dare origine a una azione farmacologica può essere sufficiente, a parità di concentrazione, una maggiore reattività o numerosità di alcuni elementi cellulari, recettori presenti nell'organo.

La conoscenza dei valori di farmacocinetica ha condizionato notevolmente lo sviluppo dei medicinali; in particolare, ha portato alla realizzazione di specifiche preparazioni farmaceutiche come le forme retard e allo sviluppo di dispositivi che consentono al farmaco di raggiungere distretti dell'organismo altrimenti inaccessibili.

Grazie alla farmacocinetica, inoltre, è possibile stabilire il numero delle dosi giornaliere da prescrivere al paziente e l'intervallo di somministrazione tra le dosi; in altre parole, è possibile determinare in qual modo raggiungere il giusto effetto, l'appropriato livello di intensità nel momento e per la durata più opportuna, e con il minore rischio possibile. I risultati terapeutici possono essere assenti, oltre che per cause farmacocinetiche, anche per le caratteristiche farmacodinamiche del medicamento.

always the same, but it can be diversified in relation to the age, way of administration, and health or disease status.

The biotransformation a drug goes through in the body is mainly aimed at increasing its solubility, for the purpose of eliminating it more quickly – as it is a foreign matter for the body. In some cases, the product of biotransformation is pharmacologically more active than the administered molecule; this means that there is a prodrug, i.e. an inactive chemical compound that needs activation by the body. The activity of Prontosil Rubrum, for example, is due to formation of sulphanilamide or sulphamide in the body.

Pharmacokinetics has proven that drugs are eliminated through various ways: urine, stools, mother's milk, tears, exhaled air, skin, and through other ways. Some drugs can reach the foetus; therefore, it has to be checked that substances administered for therapeutic purposes to a pregnant mother do not have a toxic action on the foetus.

It is not possible to identify the specific action of a drug with its concentration in an organ: in fact, a higher quantity in a given organ does not always determine a higher or more accurate pharmacological effect on that organ. To originate a pharmacological action, a higher reactivity or number of some cellular elements, receptors in the organ, can be sufficient with the same concentration.

The knowledge of pharmacokinetics values has significantly influenced the development of medications; in particular, it allowed the production of specific pharmaceutical preparations, such as retard forms, and the development of devices that allow drugs reaching areas of the body, which would be otherwise inaccessible.

Through pharmacokinetics, it is also possible to set the number of daily doses to be prescribed to patients and administration interval between doses; in other words, it is possible to determine how to reach the right effect, the appropriate level of intensity at the most appropriate time and for the most appropriate duration, and with the lowest risk possible.

The therapeutic results may be absent, due to pharmacokinetic causes and the pharmacodynamic characteristics of the medication.

Una fiala di Prontosil in vendita in Spagna negli anni Trenta

A Prontosil phial sold in Spain during the 1930s

ABSORPTION OF DRUGS ACCORDING TO SEMMOLA

The text written by Giovanni Semmola in 1853 on a subject he called 'Reasons for the variations of the absorption (of drugs)' states that: «All location changes described vary for many reasons; this means that drugs are not always absorbed by the organs and at the same level. Sometimes, this is due to the quality, shape, and other specific conditions of the drug, and sometimes due to the quality and conditions of the body. As the absorption is a factor the effects and virtues of drugs are highly dependent on, it is indispensable to operate an appropriate analysis. The conditions under which a drug can be differently absorbed are concerned with: first its chemical nature; second its solubility; third the various forms of the same drug; fourth the way it is applied; and fifth its combination with other drugs. The conditions of the body that cause absorption variations are the location, neatness, humours, status, motion, quietness, and disease».



Girolamo Fracastoro, incisione
XVI secolo

Girolamo Fracastoro, print
16th century

LA SCOPERTA DI FARMACI CONTRO LA SIFILIDE

Verso il 1500, in Europa si comincia a diffondere con grande velocità una malattia nuova e sconosciuta, ritenuta responsabile di formare vesciche, pustole e ascessi, ricoprendone tutto il corpo. Si tratta di un morbo, o come definito all'epoca un 'flagello', a trasmissione sessuale ovvero 'venerea', spesso mortale.

Nel 1530 il medico italiano Girolamo Fracastoro battezza questo morbo 'sifilide' descrivendolo su un personaggio di fantasia dal nome Syphilus. Nel poema in latino *Syphilis sive de morbo gallico*, infatti, il celebre medico narra la storia di Sifilo, giovane e bellissimo pastore che, avendo offeso Apollo, viene da questi punito con una terribile malattia ulcerosa (la sifilide, appunto), che ne deturpa irrimediabilmente l'aspetto.

L'origine della malattia è stata oggetto di lunghe polemiche e controversie; secondo studiosi dell'epoca il primo focolaio di sifilide si manifesta nel 1494 a Napoli e successivamente la malattia viene diffusa in Francia dalle truppe di Carlo VIII; secondo altri studiosi sono invece i soldati francesi a trasferirla a Napoli. Da qui nascono le definizioni popolari di 'mal napoletano' da parte dei francesi e di 'morbo gallico' o 'mal francese' da parte degli italiani, tedeschi e inglesi.

Alcuni storici, in contrasto però con altri, sostengono la cosiddetta 'tesi colombiana', correlano cioè l'origine di questa malattia con il ritorno dal nuovo mondo di Cristoforo Colombo e dei suoi marinai (1492). Un famoso medico spagnolo dell'epoca, nel *Tractado contra el mal serpentino* (così chiama la sifilide), afferma di aver curato parecchi marinai di Colombo che avevano avuto rapporti sessuali con donne indigene di Haiti, sofferenti a livello dei genitali di lesioni cutanee ulcerose (serpigne corrosiva, da cui il nome 'serpentino') e bubboni. A ogni modo questo morbo, complici lo spostamento di eserciti per le guerre e lo sviluppo dei commerci, dilaga con grande virulenza e ben presto si diffonde nel resto del mondo.

I medici riescono a ogni modo a comprendere la contagiosità della malattia e le modalità di trasmissione. Le lesioni ulcerose dei genitali sono la prima manifestazione, a cui fa seguito la comparsa di bubboni, pustole, bolle e di gravi lesioni ulcerative. Il rischio maggiore è

THE DISCOVERY OF DRUGS AGAINST SYPHILIS

Around the year 1500, a new and unknown disease started spreading very rapidly in Europe, which formed blisters, pustules, and abscesses, covering the entire body. The disease – or 'scourge' as it was defined at that time – was sexually spread, i.e. a 'venereal' disease, and often fatal. In 1530, the Italian physician Girolamo Fracastoro baptised this disease 'syphilis', as he described it from an imaginary character called Syphilus. In the Latin poem Syphilis sive de morbo gallico, the famous doctor told the story of Syphilus, a young and handsome shepherd who had offended Apollo and was punished by the god with a terrible ulcerous disease (syphilis), which irremediably disfigured his body. The origin of this disease has been the subject of long polemics and controversy. According to the scientists of the 16th century, the first syphilis outbreak appeared in 1494 in Naples and subsequently the disease was brought to France by the troops of Charles VIII; according to other scientists, the French soldiers brought the disease to Naples. This is the origin of the popular definitions of 'Neapolitan disease' by the French and 'Gallic disease' or 'French disease' by the Italians, Germans, and the English. Some historians, in contrast with others, substantiated the so-called 'Colombian thesis', as they correlate the origin of this disease with the return of Christopher Columbus and his sailors from the new world (1492). A famous Spanish doctor of the time, in his Tractado contra el mal serpentino (Treaty against the snake disease, as he called syphilis), said he had treated several Columbus' sailors who had had sexual intercourses with indigenous women from Haiti and suffered from ulcerous skin lesions (corrosive skin eruptions, or 'serpigo', the name 'serpentino' derives) and buboes on genitals. The disease was quickly widespread with high virulence in the rest of the world, due to the movements of armies and development of trade. The physicians were able to understand the contagiousness of the disease and its spreading modes. The ulcerous lesions of genitals are the first evidence, followed by the appearance of buboes, pustules, blisters, and severe ulcerative lesions. The main risk was due to the appearance, years or even decades after the appearance of the infection, of serious cardiovascular and nervous lesions. The appearance of impressive dementia is particularly tragic.

costituito dal manifestarsi, dopo anni o anche decenni dalla comparsa dell'infezione, di gravi lesioni cardiovascolari e nervose. Tragico è soprattutto il comparire di impressionanti quadri demenziali.

Tutti sono assolutamente impreparati a una infezione di tale gravità, per la quale non si conosce alcuna terapia valida. Il rimedio ritenuto più efficace è il mercurio – sostanza molto tossica – sotto forma di unguento o pomata, rimedio che l'antica medicina araba utilizzava per la cura della lebbra e delle malattie cutanee in genere. Il mercurio, oltre che sotto forma di unguento (frequentemente chiamato 'unguento napoletano'), viene impiegato anche sotto forma di fumigazioni, di pozioni, di brodi, di pillole e addirittura di clisteri. L'obiettivo di questo trattamento è quello di riuscire a espellere, attraverso le feci – quasi sempre rese diarroiche dal trattamento –, il sudore e la saliva, il 'veleno' della malattia.

L'unguento napoletano viene ottenuto miscelando accuratamente in un mortaio il mercurio metallico con sostanze grasse; si riesce così a ottenere una minuta suddivisione e una completa incorporazione di questo metallo nella componente grassa. Questa incorporazione rende il mercurio invisibile a occhio nudo e la massa grassa assume un color grigio plumbeo; per questo motivo la pomata così ottenuta viene chiamata anche 'unguento cinereo'. Successivamente per la terapia di questo morbo, chiamato anche lue, si utilizzano anche altri composti mercuriali, come ad esempio l'ossido di mercurio giallo e l'ossido di mercurio rosso.

Per quanto riguarda le pillole di mercurio, sono state proposte moltissime preparazioni con le più varie posologie e tempi di somministrazione. Nel *Formulario Magistrale* di Bouchardat (1857) vengono riportate le seguenti formulazioni: «Pillole maggiori d'Hoffmann: Sublimato corrosivo (Cloruro di mercurio); Midollo di pane, Acqua distillata. Assumere 1 pillola mattina e sera nelle affezioni sifilitiche. Pillole anti-sifilitiche di Dupuytren: Sublimato corrosivo (Cloruro di mercurio); Estratto d'oppio, Estratto di guaiaco. Pillole mercuriali di Chomel: Sublimato corrosivo (Cloruro di mercurio) Estratto gommoso d'oppio».

Come pozione si usa il liquore di Van Swieten, soluzione di bicloruro di mercurio

*Nobody was ready to face such a sever infection and no effective therapy was known. The remedy considered as the most effective was mercury – a highly toxic substance – used as unguent or ointment. This remedy was used by the ancient Arab medicine to treat leprosy and skin diseases in general. Mercury was used in ointments (frequently called 'Neapolitan ointment') and also in fumigations, potions, broths, pills, and even enemas. The purpose of this treatment was to be able to expel the 'poison' of the disease through stools – which became almost always diarrhoeal because of the treatment – sweat, and saliva. The 'Neapolitan ointment' was obtained by carefully mixing metallic mercury with greasy substances in a mortar; a fine subdivision and the mercury fully incorporated in the grease component was obtained. Due to the incorporation, mercury became invisible to the naked eye and the colour of the grease mass was lead grey; for this reason, the ointment obtained was also called 'cinereous unguent'. Subsequently, other mercurial compounds, such as yellow mercury oxide and red mercury oxide were used to treat this disease, also called lues. Many preparations were proposed for the production of mercury pills with different posology and administration time. In the *Formulario Magistrale* by Bouchardat (1857) the following formulations are reported: «Major Hoffmann's pills: Corrosive sublimate (Mercury Chloride); Bread crumb, and Distilled water. Take one pill in the morning and evening in syphilis diseases. Dupuytren's anti-syphilis pills: Corrosive sublimate (Mercury Chloride); Opium Extract, and Guaiacum Extract. Chomel's mercurial pills: Corrosive sublimate (Mercury Chloride) and Gummy Opium Extract». As a potion, Van Swieten's liqueur was used: mercury dichloride solution (corrosive sublimate) in water and alcohol (10%); the 'liqueur' shall be taken a couple of hours after the meal, in order to avoid excessively disturbing the digestive activity and to allow the mercury to combine with food. In the 16th century, therapy through fumigations was added to oral and cutaneous treatment. Naked or half-naked patients had to inhale the fumes produced by the combustion of mercury sulphide on a charcoal brazier; the patients often fainted. At the end of the 18th century, a barrel, transformed into a fumigation chamber, was used. The entire patient's body – except the head – was introduced into the barrel, and the fumes*



Statuetta di argilla che rappresenta un uomo afflitto da sifilide, cultura inca

Clay statuette representing a man affected by syphilis, Inca culture



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

(sublimato corrosivo) in acqua e in alcool (10%); il 'liquore' deve essere assunto un paio di ore dopo il pasto al fine di non disturbare eccessivamente l'attività digestiva e di permettere al mercurio di combinarsi con gli alimenti.

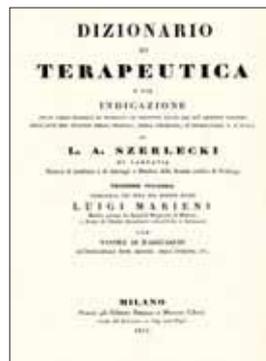
Al trattamento per via orale e per via cutanea si aggiunge nel XVI secolo la terapia sotto forma di suffumigi. Al malato, nudo o seminudo, si fanno inalare i fumi prodotti dalla combustione, su un braciere di carbone, del solfuro di mercurio; spesso il paziente sviene. Alla fine del XVIII secolo viene impiegata una botte, trasformata in camera fumigatoria, dove si introduce tutto il corpo del paziente,

of cinnabar combustion, i.e. mercury sulphide, were developed. In this case, there is a penetration of mercury vapours through the skin and partly through the respiratory tract.

The most important and difficult problem to solve in anti-syphilis treatments with mercurial products was to administer sufficient, but not toxic, therapeutic doses to patients. For this purpose, mercurial treatments were dosed in relation to the appearance of excessive saliva secretion (sialorrhoea) and an inflammatory process of the oral mucosa (stomatitis). In practice, the physicians expected the secretion of at least 200-300 grams of saliva every day and stomatitis – often combined with this sialorrhoea, which

L'UNGUENTO MERCURIALE

Nel *Dizionario di Terapeutica* (1844) di Ladislaw Alfred Szerlecki è riportata una descrizione minuziosa e suggestiva del modo d'impiego dell'unguento mercuriale: «La cura propriamente detta si fa applicando l'unguento mercuriale sulle membra e sul dorso. La dose dell'unguento che deve adoperarsi si divide in due parti eguali, colle quali si eseguiscano le fregagioni, per alcuni minuti, su ciascuna gamba; indi si fanno vestir le calzette, senza aver riguardo all'unguento rimasto sulla pelle. In generale, è meglio che le fregagioni siano fatte dall'infermo, colle mani alquanto calde, dopo aver rasi i peli. Dopo due giorni, si fa la seconda fregagione sulle cosce, indi sulle braccia, e per ultimo sul dorso e sulle natiche, ecc.; poscia si fanno di nuovo sulle gambe, e si continua coll'ordine medesimo annunciato di sopra, frapponendo sempre tra un'unzione e l'altra



l'intervallo di uno, e anche di più giorni. La salivazione d'ordinario compare dopo la terza o la quarta fregagione, e ben di rado prima; ma una volta che siasi manifestata, si diminuirà il numero delle zuppe, aumentando i brodi, e il decotto ordinario, o si darà qualche infusione tieforme, e si raccomanderà all'infermo di fare frequentemente dei gargarismi con liquidi demulcenti, e gli si inietteranno almeno due clisteri al giorno, sciogliendo in essi qualche sostanza stimolante, se tardassero a provocare le scariche alvine. Tra il 12° ed il 15° giorno, l'infermo viene preso da ansietà, la respirazione

gli si rende più difficile, il polso pieno, la lingua carica, il ventre si tumefa, sopravvengono coliche, palpitazioni di cuore, e il sonno è inquieto. Questi sintomi persistono finché le secrezioni cutanee, e quelle del canale intestinale e delle vie urinarie, da poco abbondanti che erano, non si facciano abbondantissime. Allora cessa l'inquietudine, e l'infermo comincia a provare un benessere tale, che gli fa presagire vicina la sua guarigione. In una parola, durante questo stadio, succede una vera crisi, e il medico, anziché contrariare gli sforzi salutari della natura, deve cercare studiosamente di assecondarli. In queste circostanze, sopravviene d'ordinario un sudore abbondante, che dura 4-8, e anche 12, e perfino 24 ore; e in questo tempo l'infermo deve avere grandissima cura di evitare il benché minimo raffreddamento, rimarrà a letto, e prenderà qualche bevanda tiepida. Mentre dura il sudore, o subito dopo che è cessato, l'infermo vien preso da dolori al basso ventre, e da borborigmi, perde l'appetito, e la lingua

si copre d'un intonico giallastro: allora è il tempo di provocare le scariche alvine; ma per non disturbare la crisi cutanea, continuando colle fregagioni, o amministrando intempestivamente i purganti, si attende che i sintomi del gastricismo si rendano più gravi e allora (ciò che d'ordinario avviene nel 16° giorno) si fa un'altra fregagione la sera, onde potere la mattina dell'indomani amministrare un purgante. Senza una necessità assoluta, non si debbono aprire né le porte né le finestre; e per meglio evitare ogni raffreddamento si proibirà all'infermo di lavarsi; e per pulirsi le mani lorde d'unguento, si consiglierà di strofinarle sul suo corpo medesimo. Inoltre non cambierà la biancheria, coprendosi sempre colle stesse vesti, finché la cura sarà ultimata. Allora gli si farà lavare tutto corpo, e lo si porrà entro un letto colle lenzuola nette, e situato, se è possibile, in un'altra stanza. Se verso la fine della cura l'infermo trovasi indebolito di forze, gli si può accordare un poco di vino generoso».

con esclusione della testa, e si fanno sviluppare i fumi della combustione del cinabro, ovvero solfuro di mercurio. In questo caso si ha una penetrazione dei vapori di mercurio attraverso la cute e in parte attraverso le vie respiratorie.

Il problema più importante e difficile da risolvere delle terapie antisifilitiche a base di prodotti mercuriali è quello di somministrare al paziente una dose terapeutica sufficiente, ma non tossica. A questo scopo i trattamenti mercuriali vengono dosati in rapporto alla comparsa di una secrezione esagerata di saliva (scialorrea) e alla comparsa di un processo infiammatorio della mucosa orale (stomatite).

frequently had an ulcer-necrotic character and provoked teeth loss.

An alternative treatment, supported by many physicians, is guaiacum, the so-called 'holy wood'.

The treatment, also called 'wood therapy', consisted of a potion with guaiacum sawdust base. The 'four-wood tea' was also used: guaiacum, sassafras, sarsaparilla, and sandalwood.

Paul Ehrlich found the first real remedy to treat syphilis. In 1906, after long and patient laboratory researches, he was able to synthesise an arsenical compound, Salvarsan (a gold yellow powder).

Being the compound number 606 of a long list of products analysed (called 'arsenobenzols', as they originated from arsenic) it was also called

Albrecht Dürer
Il 'mal francese', incisione su legno a colori, realizzata in occasione di un'epidemia di sifilide, 1484
Berlino, Staatliche Museen, Kupferstichkabinett

Albrecht Dürer
The 'French disease', print on wood with colours, made during a syphilis outbreak, 1484
Berlin, Staatliche Museen, Kupferstichkabinett

MERCURIAL UNGUENT

The Dictionary of Therapeutics (1844) by Ladislaw Alfred Szerlecki provides a detailed and fascinating description of the way the mercurial unguent was used:

«For the actual treatment, apply the mercurial unguent on the limbs and back. The dose of unguent to be used is divided in two equal parts to massage each leg for a few minutes; then, wear socks, without caring for any unguent left on the skin. In general, it is preferable that friction is made by the ill person, with warm hands, after shaving the hair. After two days, make the second friction on thighs, then on the arms, and finally the back and buttocks, etc.; then, again on the legs, and follow the same order described above, with intervals of one or more days between inunctions. Salivation usually appears after the third or fourth friction, rarely earlier than that; once it appears, the number of soups shall be

reduced, and broths and normal decoction shall be increased, or tea-like infusion shall be given, and it should be recommended to the ill person to do frequent gargles with demulcent liquids; at least two enemas per day shall be injected, dissolving any stimulating substance in them, if they do not immediately provoke intestinal discharges. Between the twelfth and fifteenth day, the patient is affected by anxiety, difficult breathing, high-tension pulse, and swollen tongue; the belly tumefies; colic and heart palpitations appear; and sleep becomes restless. These symptoms persist until skin secretions – and intestinal and urinary tract secretions, which were not abundant – become very abundant.

At that point, unrest stops, and the patient starts feeling so well that healing is felt close. In one word, during this stage, a real crisis occurs, and physicians should not contrast the healthy efforts of nature, but try to support them with care.

In these circumstances,

abundant sweating usually appears, which lasts four to eight, up to twelve, and even 24 hours; during this time, the patient must very carefully avoid any cold, stay in bed, and have warm drinks. While sweating, or right after sweating stops, the patient has pain in the low belly area, and borborygms, loses appetite, and the tongue



is covered with a yellowish daub:

then, it is time to provoke intestinal discharges. However, to avoid disturbing the skin crisis, continue with massage or administer purgatives, wait until the symptoms of gastricism become more serious, and then (usually around the sixteenth day) make another friction in the evening, to be able to administer a purgative on the next morning. If there is no absolute need, do not open doors or windows; to avoid any cold, the patients shall avoid washing themselves; to clean the patients' hands from unguent, they should rub them on their own body. Also, do not change linen, and the patients shall keep the same clothes, until treatment has been completed.

Then, wash the patient's entire body, and put the patient in a bed with clean blankets, in a different room, if possible. If patients are weak at the end of the treatment, you can give them some robust wine.»



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO



Paul Ehrlich insieme a Sabachiro Hata, suo collaboratore, a Francoforte, alle ricerche che portarono alla messa a punto del Salvarsan

Paul Ehrlich with Sabachiro Hata, his collaborator, in Frankfurt, working on researches to develop Salvarsan

I medici, in pratica, richiedono l'eliminazione di almeno 200-300 grammi di saliva al giorno e la stomatite, che si accompagna a questa scialorrea, assume spesso un carattere ulcero-necrotico e frequentemente provoca la caduta dei denti.

Una cura alternativa, sostenuta da molti medici, è quella del guaiaco, ovvero 'legno santo': tale terapia, chiamata anche 'terapia del legno', consiste in una pozione a base di segatura di guaiaco; è usata anche la 'tisana di quattro legni': guaiaco, sassofrasso, salsapariglia, sandalo.

Dobbiamo a Paul Ehrlich il primo vero rimedio per la cura della sifilide. Nel 1906, dopo prolungate e pazienti ricerche di laboratorio, egli riesce a sintetizzare un composto arsenicale, il Salvarsan (una polvere di color giallo oro), che essendo il composto 606 di una lunga serie di prodotti esaminati (chiamati, in quanto derivati dall'arsenico, 'arsenobenzoli') viene denominato anche 'Salvarsan 606' o semplicemente '606'. Il Salvarsan si dimostra dotato, oltre che di effetti tossici accettabili per l'uomo, di elevata attività distruttiva nei confronti dell'agente microbico, il *Treponema pallidum*, responsabile dell'infezione sifilitica. Dopo prove cliniche controllate, il Salvarsan viene messo in commercio nel 1910.

Anche se i benefici terapeutici ottenuti sulla sifilide dagli arsenobenzoli si dimostrano non eccezionali (anche in confronto ai risultati ottenuti successivamente dalla penicillina), tuttavia

'Salvarsan 606' or simply '606'. Salvarsan showed acceptable toxic effects for man and high destructive activity against the microbial agent – Treponema pallidum – causing the syphilis infection. After controlled clinical tests, Salvarsan was sold on the market in 1910.

Although the therapeutic benefits obtained through arsenobenzols on syphilis were not excellent (as shown in comparison with the results obtained later with penicillin), Ehrlich's ideas and studies were a crucial step forward in the progress of pharmacology.

Ehrlich is universally considered as the father of chemotherapy, not only as he made arsenobenzols, the only active drugs against syphilis, until penicillin was discovered, but also for the clear and right intuition of the concept of 'receptor' («corpora non agunt nisi fixate»). Ehrlich believed that the synthesis of chemical substances was possible, and if those chemical substances were introduced in an ill body, they were able to recognise and bind with pathogenic germs through their chemical affinity, and destroy them without damaging other organs. Chemotherapy is the use of harmful drugs for infecting microorganisms, but inoffensive for the hosting body. The consequence was the idea that a 'sterilisation magna' may exist through 'magic bullets', i.e. drugs that are able to kill just the microorganisms causing infectious diseases. In this sense, Salvarsan shall be considered as the first chemotherapeutic drug: the 'magic bullet' reaching its target against the bacteria causing syphilis.



MERCURIO E SIFILIDE NEL 1947

Ancora nel 1947, nel *Compendio di terapia delle malattie interne*, Mariano Messini e Vittorio Meccoli raccomandano l'uso di preparati a base di mercurio per la cura della sifilide: «È uno dei più vecchi e attivi rimedi antiluetici e può essere somministrato per varie vie. Frizioni mercuriali. Metodo antico e molto efficace, ha il difetto di non consentire un esatto apprezzamento della quantità di mercurio

somministrata e il danno (comune ai preparati insolubili per via intramuscolare) che non è possibile impedire un ulteriore assorbimento di mercurio dal momento in cui compaiono i primi segni di intolleranza. Si prescrive l'unguento mercuriale o unguento cinereo o pomata mercuriale (mercurio g 30, grasso con benzoino g 50, lanolina g 20). Unguento mercuriale F.U. 6a ed., g 5. Per 1 carta cerata. D.t.n. 15. S. Per frizione. Se ne faccia una ogni sera prima di

andare a letto, scegliendo le regioni glabre (faccia anteriore degli avambracci, faccia interna delle cosce, parete laterale del torace) dopo aver lavato con sapone la pelle ed averla asciugata. La frizione non va ripetuta sulla stessa regione, se non dopo molti giorni. Può essere fatta dal malato stesso o da un infermiere provvisto di guanto di pelle o di gomma o di una stecca di legno. Si fanno 15-20 frizioni e, se non compaiono segni d'intolleranza, anche 30-40; dopo sei frizioni, un giorno di sosta».

le idee e gli studi di Ehrlich rappresentano una tappa fondamentale per il progresso della farmacologia.

Ehrlich è universalmente considerato il padre della chemioterapia, non soltanto in quanto realizza gli arsenobenzoli, i soli farmaci, fino alla scoperta della penicillina, attivi contro la sifilide, ma anche per la chiara e corretta intuizione del concetto di 'recettore' («*corpora non agunt nisi fixata*»). Ehrlich ritiene possibile la sintesi di sostanze chimiche che, introdotte nell'organismo malato, sono in grado di riconoscere e legarsi, per affinità chimica, ai germi patogeni e di distruggerli senza danneggiare altri organi: la chemioterapia è l'uso di farmaci dannosi per i microrganismi infettanti ma inoffensivi per l'organismo ospite. Ne consegue l'idea che possa esistere una *sterilisatio magna* attraverso 'proiettili magici', cioè farmaci capaci di uccidere solo i microrganismi responsabili delle malattie infettive. In questo senso il Salvarsan deve essere considerato il primo chemioterapico: è il 'proiettile magico' che va a bersaglio contro l'agente batterico della sifilide.

Nel 1914 viene sintetizzato un nuovo composto, particolarmente attivo contro questa malattia, il novarsenobenzolo o Neosalvarsan. Negli anni Cinquanta gli arsenobenzoli vengono sostituiti dalla penicillina, con cui si ottengono risultati terapeutici strabilianti: dosi bassissime, oggi addirittura definibili ridicole, risolvono completamente le lesioni sifilitiche (sifilodermi).



Manifesto di propaganda per la prevenzione della sifilide

A propaganda poster for syphilis prevention

In 1914, a new compound, particularly active against this disease, was synthesised: novarsenobenzene or Neosalvarsan.

During the 1950s, arsenobenzols were replaced with penicillin, through which truly amazing therapeutic results were obtained: very low doses, which would now be defined as absurd, completely solved syphilis lesions (syphiloderma).

MERCURY AND SYPHILIS IN 1947

As late as 1947, in their Compendio di terapia delle malattie interne (Compendium for treatment of internal diseases), Mariano Messini and Vittorio Meccoli recommended the use of mercury preparations to treat syphilis: «It is one of the oldest and most active anti-syphilis remedies and can be administered through various ways. Mercurial frictions: the defect of this ancient

and very effective method is that it does not allow an accurate appreciation of the quantity of mercury administered and the harm (common to insoluble intramuscular preparations) is that it is not possible to avoid any further absorption of mercury, when the first signs of intolerance appear. Prescribe mercurial unguent or cinereous unguent or mercury ointment (mercury 30 g, grease with benzoin 50 g, and lanoline 20 g). Mercurial unguent F.U. 6a ed., g 5. For one waxed paper. D.t.n.

15. S. for friction. Make one friction every evening before going to bed on glabrous areas (frontal face of forearms, internal face of thighs, side walls of chest) after washing the skin with soap and drying it. The friction shall not be repeated on the same area, before an interval of many days. The friction can be made by the patient or a nurse wearing a leather or rubber glove, or a wooden slat. Make 15-20 frictions and, if no intolerance signs appear, even 30-40; after six frictions, one day without».



RECCETTORI E SOSTANZE ENDOGENE

Per più di vent'anni i farmacologi si sono domandati se i recettori fossero presenti nelle strutture cellulari per reagire con sostanze endogene o fossero «in attesa dei farmaci del XX secolo». Questa domanda ha trovato una risposta, forse parziale, con la scoperta degli oppioidi endogeni (endorfine), sostanze 'fabbricate' dall'organismo, capaci di inibire la percezione del dolore (rif. in Furlanut 2005).



Paul Ehrlich
Parigi, Archivi Larousse

Paul Ehrlich
Paris, Larousse Archives

IL MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI: LA SCOPERTA DEI RECCETTORI

Il concetto di recettore viene proposto da John Langley nel 1878 e quasi contemporaneamente da Paul Ehrlich, scopritore degli arsenobenzoli (v. *supra*) e padre della chemioterapia. Il recettore, o sito recettoriale, è la struttura legandosi alla quale i farmaci producono un effetto biologico, come una contrazione muscolare o una secrezione. Famose (1913) sono, a questo proposito, alcune affermazioni di Ehrlich: se in chimica è vero che «*corpora non agunt nisi liquida*», così in chemioterapia è vero il principio che «*corpora non agunt nisi fixata*».

Il concetto di recettore per i farmaci s'impone verso la metà del XX secolo; si scopre che un farmaco esercita i suoi effetti legandosi, in modo generalmente reversibile, ad alcuni costituenti cellulari (recettori) presenti nell'organismo vivente e correlati a una determinata attività. L'interazione di un farmaco con il recettore (attivazione) dà origine a una catena di eventi biochimici che portano al verificarsi degli effetti farmacologici e tossici osservabili per quel determinato farmaco. In breve, i recettori sono responsabili della selettività dell'azione farmacologica e della relazione tra dose del farmaco ed effetto farmacologico. Fino a pochi decenni fa, l'esistenza dei recettori per un farmaco poteva essere, sia pure su basi scientificamente valide, soltanto ipotizzata; ora molti recettori sono stati isolati e caratterizzati. La natura e le funzioni del recettore possono essere svariate (enzima, canale ionico e altre); le proteine, come numerosità, costituiscono la classe più importante di recettori dei farmaci.

L'attivazione del recettore si verifica per l'attività 'agonista' di un farmaco; la capacità di un farmaco di legarsi a un numero ristretto di recettori – preferibilmente di un solo tipo – è definita selettività. I farmaci possono agire anche come 'antagonisti' recettoriali. Antagonisti sono i farmaci che si legano a un recettore e impediscono a questo di legarsi – ed essere attivato – a molecole presenti naturalmente nell'organismo, come gli ormoni. Questa attività antagonista determina quindi il blocco delle azioni delle sostanze endocrine o di altre sostanze prodotte nell'organismo. Molti farmaci impiegati nella pratica medica sono antagonisti farmacologici. Interessanti e curiosi sono alcuni modi, proposti in tempi non recenti, di rappresentare il fun-

THE ACTION MECHANISM OF DRUGS: THE DISCOVERY OF RECEPTORS

The concept of receptor is proposed by John Langley in 1878 and almost at the same time by Paul Ehrlich, the scientist who discovered arsenobenzols (see above) and father of chemotherapy. The receptor, or receptor site, is the structure binding with which the drugs produce a biological effect, such as muscle contraction or a secretion. In this respect, some statements by Doctor Ehrlich are famous (1913): if it is true in chemistry that «corpora non agunt nisi liquida», the principle is equally true in chemotherapy that «corpora non agunt nisi fixata».

The concept of receptor for drugs is imposed around the mid 20th century; it was discovered that a drug applies its effects by binding, usually reversibly, with cellular constituents (receptors) in living organisms and correlated with a specific activity. The interaction of a drug with the receptor (activation) originates a chain of biochemical events leading to pharmacological and toxic effects that can be observed for a specific drug. In short, the receptors are the cause for the selectivity of pharmacological actions and the connection between drug dose and pharmacological effect. Until a few decades ago, the existence of receptors for a drug could only be assumed, although on scientifically solid bases; now, many receptors have been isolated and characterised. There may be several characteristics and functions of receptors (enzymes, ion channel, and others). Proteins, considering their number, are the main class of drug receptors. The activation of receptors occurs because of the 'agonist' activity of drugs – i.e. the capacity of a drug to bind with a limited number of receptors – preferably of one type only, which is defined as selectivity. The drugs can also act as receptor 'antagonists'. Antagonist drugs are those drugs binding with a receptor and preventing it from binding – and being activated – with molecules naturally present in the body, such as hormones. This antagonist activity blocks the actions of endocrine substances or other substances produced in the body. Many drugs used in medical practice are pharmacological antagonists.



Il laboratorio dell'azienda farmaceutica May and Bakers di Dagenham, anni Quaranta-Cinquanta

The laboratory of the pharmaceutical company May and Bakers of Dagenham, 1940s-1950s anni Quaranta-Cinquanta

zionamento del legame farmaco-recettore. Un primo modo paragona l'azione di un farmaco su un recettore a quella di una chiave in una serratura. L'immagine, anche se grezza, semplifica adeguatamente il concetto. In primo luogo, come la chiave apre una precisa serratura, così il farmaco genera una precisa risposta farmacologica; in secondo luogo, la stretta correlazione tra chiave e serratura è paragonabile alla specificità di un farmaco verso un determinato recettore, specificità presente nei farmaci chimicamente molto simili, appartenenti cioè alla stessa classe. In terzo luogo, la serratura può essere bloccata, così come avviene con i farmaci 'antagonisti' che, bloccando un recettore, inducono una risposta farmacologica. Un secondo modo, più fantasioso, creativo e brillante, è quello in cui il recettore viene immaginato come una «bellissima donna, ma, ahimé, lontana. Il farmacologo le invia una montagna di lettere (i farmaci) e riceve molto precise risposte (gli effetti farmacologici); in base a queste risposte il farmacologo immagina come sia fatta questa bella signora, ma non può sostenere di averla vista veramente; può sostenere però, come sta accadendo in questi ultimi anni, di poterla presto incontrare» (rif. in Laurence-Bennett 1981). Oggi, con l'applicazione delle tecniche di biologia molecolare si è arrivati alla 'dissezione' del recettore e all'individuazione di vari sottotipi. Si spera di riuscire a caratterizzare al massimo i recettori, così da essere capaci di programmare nuove molecole, dotate di azione farmacologica più mirata e di un minor numero di effetti avversi e collaterali.

Some recently proposed procedures to represent how the drug-receptor link works are both interesting and unusual. A first procedure compares the action of a drug on a receptor with the action of a key in a lock. This approximation properly simplifies the concept. First, like a key opening a specific lock, a drug generates a specific pharmacological response; secondly, the close correlation between a key and a lock is comparable with the specificity of a drug towards a given receptor, specificity found in chemically very similar drugs, i.e. belonging to the same class. Thirdly, the lock can be blocked, as it is the case with 'antagonist' drugs, which block a receptor and induce pharmacological response. A second more imaginative, creative, and exceptional procedure is the one in which the receptor is imagined like a «beautiful woman, who is, alas, faraway. A pharmacologist sends a lot of letters (drugs) to her and receives very precise answers (the pharmacological effects); based on these responses, a pharmacologist imagines what this beautiful woman is like, but he cannot say he has really seen her; however, he can say – as it is the case during the last few years – he can soon meet her» (ref. in Laurence-Bennett 1981). Through the implementation of molecular biology techniques, it is now possible to do a 'dissection' of the receptor and identify various subtypes. The hope is that it will be possible to characterise the receptors as much as possible, in order to be able to plan new molecules provided with a more targeted pharmacological action and less adverse and side effects.

RECEPTORS AND ENDOGENOUS SUBSTANCES

For more than twenty years, pharmacologists have wondered whether receptors were included in the cellular structures to react with endogenous substances, or were "waiting for 20th century drugs." This question found an answer, probably partial, with the discovery of endogenous opioids (endorphins), substances 'fabricated' by the body, which are able to inhibit pain perception (ref. in Furlanut 2005)



TENTATIVI DI CURA DELLA POLMONITE

Nel 1894 il dottor Perus Kidd sostiene l'utilità della stricnina nella cura della polmonite. La stricnina eserciterebbe una azione a livello cardiaco quando «nei casi di pneumonite si abbia un difetto di funzione cardiaca come espressione di un esaurimento dei centri nervosi, dovuto alla influenza esercitata dalle tossine. L'efficacia della stricnina in simili casi è dovuta alla sua azione sull'apparecchio nervoso eccitomotore del cuore e sul centro respiratorio». Il dottor Kidd «preferisce le iniezioni ipodermiche o nei muscoli glutei del medicamento, alla dose di un milligrammo o un milligrammo e mezzo per iniezione.

La stricnina, egli dice, deve essere adoperata tutte le volte che il polso si fa piccolo e frequente o quando è presente un affievolimento dei movimenti respiratori. L'azione della stricnina nell'accrescere la tensione ed ampiezza del polso e nel rinvigorire i movimenti respiratori, si manifesta spesso in 10-15 minuti. Ove un tale risultato non sia duraturo, possono ripetersi ogni due ore, per tre o quattro volte, le iniezioni ipodermiche alla dose indicata, per poi continuarle a più lunghi intervalli. In generale si dovrà insistere per 12-24 ore con queste iniezioni».

Scuola italiana
Ritratto di Gerhard Domagk,
premio Nobel per la medicina
nel 1939 grazie alla scoperta
e alla sperimentazione
del Prontosil
Collezione privata

Italian school
Portrait of Gerhard Domagk,
Nobel Prize for medicine in 1939
for his discovery and testing
of Prontosil
Private collection

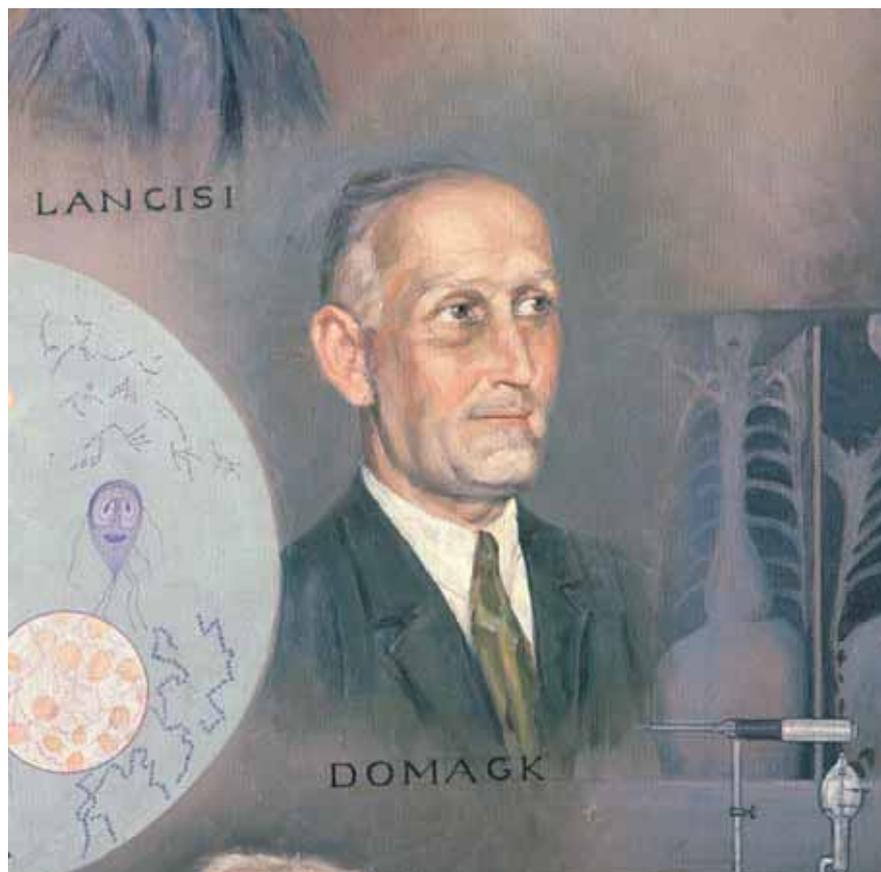
I SULFAMIDICI

Nei primi anni del XX secolo compare una nuova rivoluzionaria classe di farmaci, i sulfamidici, i primi veri medicinali efficaci in gran parte delle malattie infettive. La storia dello sviluppo dei sulfamidici rappresenta uno dei più affascinanti capitoli della ricerca farmacologica. Sebbene la sulfanilamide, o sulfamide, sia stata sintetizzata già nel 1908, la sua attività farmacologica e il suo valore terapeutico vengono evidenziati solo molti anni più tardi.

Alla scoperta dell'attività antibatterica dei sulfamidici si arriva nella seconda metà degli anni Trenta, a seguito di ricerche su alcuni coloranti. In questo periodo in Germania diversi studiosi cercano di individuare su animali da laboratorio, in base alle idee e ai risultati delle ricerche di Ehrlich, eventuali effetti antibatterici di alcuni coloranti industriali contenenti gruppi sulfamidici, coloranti che hanno la proprietà di fissarsi in modo intenso e selettivo alle fibre di lana e

SULPHONAMIDES

During the first years of the 20th century, a new revolutionary class of drugs appeared: sulphonamides, the first real effective medications in most of infectious diseases. The history of the development of sulphonamides is one of the most fascinating chapters in pharmacological research. Although sulphanilamide, or sulphamide, was synthesised in 1908, its pharmacological activity and its therapeutic value were highlighted many years later. The antibacterial activity of sulphonamides was discovered in the second half of the 1930s, after research was carried out on dyes. During this period several researchers in Germany tried to identify any antibacterial effects of industrial dyes on laboratory animals, based on the ideas and results of Ehrlich's researches. The dyes have the property of fixing themselves intensely and selectively in wool and silk fibres of tissues and containing



di seta dei tessuti. Gerhard Domagk, ricercatore della Bayer, identifica (1934) l'attività antibatterica, verso le infezioni da streptococchi, di un colorante rosso (la p-sulfanilicrisoidina) cui viene dato il nome di Prontosil Rubrum (Prontosil Rosso). Esso si rivela capace anche di bloccare la crescita di batteri come lo pneumococco, responsabile della polmonite, lo streptococco e il meningococco. Il farmaco salva una bambina, in condizioni gravissime per una grave forma setticemica. Per gli scienziati tedeschi della scuola di Ehrlich il Prontosil Rosso è efficace in quanto colorante tuttavia essi non riescono a spiegarsi perché sia efficace *in vivo*, ma completamente inattivo *in vitro*, vale a dire su microrganismi sviluppati in piccoli contenitori rotondi e piatti di vetro (capsule di Petri). Ricerche successive chiariscono il 'mistero': dimostrano che il Prontosil Rosso *in vivo*, vale a dire dopo somministrazione, viene biotrasformato nell'organismo in una sostanza, la sulfanilamide (p-aminobenzensulfonamide) incolore, ma attiva come antibatterico sia *in vitro* sia *in vivo*: il Prontosil Rosso è il profarmaco della sulfanilamide. Da questa sostanza nasce il nome di sulfamidico, assegnato come denominazione generale a tutte le centinaia di composti con struttura chimica simile.

La scoperta dell'esistenza di composti inattivi che si trasformano nell'organismo vivente, in quanto profarmaci, in composti farmacologicamente attivi, avrà interessanti e notevoli sviluppi nel corso del XX secolo. Successivamente si scopre che il meccanismo dell'azione antibatterica dei sulfamidici è dovuto al blocco della formazione dell'acido folico, essenziale per le funzioni vitali dei microrganismi: senza questo elemento il batterio va incontro a morte. I sulfamidici, quindi, svolgono un'azione antibatterica determinando l'arresto dell'attività riproduttiva del germe (azione batteriostatica); essendo batteriostatici, agiscono sui batteri in fase attiva di moltiplicazione. In ogni modo, per la completa scomparsa dell'infezione, sono indispensabili i meccanismi di difesa umorali e cellulari dell'ospite. Poiché l'uomo non ha bisogno di sintetizzare l'acido folico, in quanto lo assume già preformato attraverso la dieta, non subisce l'azione 'tossica' dei sulfamidici.

I sulfamidici sono stati i primi farmaci usati in modo preciso e continuo per prevenire e curare le infezioni batteriche, consentendo di debellare infezioni gravi e gravissime e di ottenere così una netta riduzione della morbilità e della mortalità da malattie infettive.

sulphanilamide groups. Gerhard Domagk, a researcher at Bayer, identified (1934) the antibacterial activity against streptococcus infections of a red dye (p-sulfonil-chrysoidine) named Prontosil Rubrum. It showed it was also able to stop the growth of bacteria, such as pneumococcus – causing pneumonia –, streptococcus, and meningococcus. This drug saved a young girl in very bad conditions, suffering from serious septicaemia. For the German scientists of Ehrlich's school, Prontosil Rubrum is effective as it is a dye; however, they could not understand why it is effective in vivo, but completely inactive in vitro, i.e. on microorganisms developed in small round and flat glass containers ('Petri dish'). Subsequent researches clarified this 'mystery': they showed that Prontosil Rubrum in vivo, i.e. after administration, undergoes biotransformation in the body and becomes a colourless substance, sulphanilamide (p-aminobenzensulfonamide), which is active as an antibacterial substance both in vitro and in vivo: Prontosil Rubrum is the prodrug of sulphanilamide. The name of sulphonamide comes from this substance; it is assigned as a general name to hundreds of compounds with a similar chemical structure. The discovery of the existence of inactive compounds being transformed in a living organism, as prodrugs, into pharmacologically active compounds, had interesting and considerable developments during the 20th century. Later, it was found that the mechanism of the antibacterial action of sulphonamides is due to blocking of folic acid formation, which is essential for the vital functions of microorganisms: without this element, bacteria will die. Therefore, sulphonamides perform an antibacterial action, stopping the germ's reproductive activity (bacteriostatic action); as they are bacteriostatic, they act on the bacteria during active multiplication. In any case, the host's humoral and cellular defence mechanisms are indispensable for complete disappearance of the infection. As humans do not need synthesising folic acid, as they intake it already preformed through diet, they do not undergo the 'toxic' action of sulphonamides. Sulphonamides have been the first drugs used precisely and continuously to prevent and treat bacterial infections, and allowed eradicating serious and very serious infections and obtaining such a net reduction of morbidity and mortality from infectious diseases.

ATTEMPTS TO TREAT PNEUMONIA

In 1894, doctor Perus Kidd claims the usefulness of strychnine in treating pneumonia. Strychnine would perform an action at the cardiac level when «in the cases of pneumonia, there is a heart function defect as the expression of nervous centre breakdown, due to the influence of toxins. The effectiveness of strychnine in these cases is due to its action on the nervous excite-motor apparatus of the heart and on the respiratory centre». Doctor Kidd «prefers hypodermic or gluteal injections of the medication, at the dose of one milligram or one and a half milligram per injection. Strychnine, he says, should be used every time faint and racing pulse appears, or when respiratory movements are weakened. The action of strychnine in increasing the pulse tension and amplitude and in strengthening the respiratory movements often appears within 10-15 minutes. If this result is not long-lasting, hypodermic injections at the indicated dose can be repeated every two hours, three or four times, and then continued at longer intervals. In general, it should be necessary to insist for 12-24 hours with these injections».



David Loggan
Thomas Willis, stampa, 1675 ca.
Collezione privata

David Loggan
Thomas Willis, stampa, 1675 ca.
Collezione privata

LA SCOPERTA DELL'INSULINA

Il diabete è una malattia metabolica cronica estremamente grave, in cui il pancreas, in individui di età generalmente al di sotto dei trenta anni, non produce in quantità sufficiente un ormone: l'insulina.

I primi accenni a una malattia riconducibile al diabete compaiono in scritti egizi databili intorno al 1500 a.C. In tempi successivi il medico greco Areteo di Cappadocia, nel I secolo d.C., per la prima volta descrive dettagliatamente la malattia; la parola 'diabete' risale al termine da lui stesso coniato dal greco *diabàinein* ('attraversare'), con riferimento all'eccessiva quantità di urine prodotte dal malato.

Il nome completo della malattia, 'diabete mellito', ha origine nel XVII secolo: l'inglese

THE DISCOVERY OF INSULIN

Diabetes is an extremely serious chronic metabolic disease, in which the pancreas of individuals whose age is usually below thirty does not produce a hormone, insulin, in a sufficient quantity.

The first indications about a disease referable to diabetes are found in Egyptians inscriptions from around 1500 BC. More recently, during the 1st century AD, the Greek doctor Aretaeus of Cappadocia, described the disease in detail for the first time; the word 'diabetes' refers to the term he coined from Greek diabàinein ('to cross'), with reference to the excessive quantity of urine produced by individuals affected by diabetes.

The full name of the disease, 'diabetes mellitus', dates back to the 17th century: Thomas Willis from England added the adjective 'mellitus'

LA TERAPIA DEL DIABETE NEL XIX SECOLO

È interessante e curioso quanto riportato nei *Principj di patologia e terapia medica speciale per uso accademico* (de Raimann 1843) sulla terapia del diabete: «La terapia del diabete, sin qui molto incerta, non puossi stabilire, che dietro esatta considerazione in ciascun caso delle cagioni eccitanti e della condizione della malattia, dell'intera costituzione individuale dell'ammalato, ed in specie dello stato universale delle forze vitali e degli umori. Appoggiate a queste circostanze indicanti si giugne a definire i casi in cui potrà fornire utile effetto il trattamento ed il regime antiflogistico, e soprattutto le abbondanti flebotomie, le sottrazioni sanguie locali, e l'applicazione del freddo; quelli in cui si converranno le norme suggerite per la

cura della nefrite e della cistite; – in cui avrà luogo opportuno il metodo diaforetico; l'antiartritico, l'eccoprotico, e l'antispasmodico interno ed esterno; – in cui corrisponderanno allo scopo i rimedj eccitanti, irritanti, astringenti; in cui goveranno i tonici stomatici, gli antiacidi, specialmente la magnesia calcinata a grandi dosi colla dieta animale, l'ammoniaca solforata col vitto puramente animale senza qualsiasi bevanda fermentata; quelli finalmente in cui sarà necessario combinare diversi metodi soprattutto il diaforetico coll'antispasmodico usando la canfora, l'oppio, la polvere del Dower, l'alcali volatile, i bagni e gli epispastici, specialmente i vescicanti. Quando non vi abbia dubbio intorno all'isanabilità della malattia, ogni scopo della cura consiste nell'alleggerirne

e limitarne per quanto è possibile i sintomi, e nel procrastinare la vita, e una parte importante di questa cura, che non puossi giammai omettere, si è la psichica. La convalescenza debb'essere promossa giusta i principi generali, e in pari tempo, mentre si porta assidua e grande considerazione alla somma facilità alle recidive, nulla si ometta di cure e di fatica per evitarle, e tante maggiormente in quanto che le recidive fanno giustamente temere che la malattia riesca ostinata e anco insanabile». Alla fine del XIX secolo, nella «Semaine Médicale» del 5 giugno 1895, il dottor Grube sostiene l'utilità, nel trattamento del diabete, dell'ingestione di gusci di uovo polverizzati. Il medico riferisce di avere «avuto l'occasione di osservare tre individui affetti da diabete grave, i quali migliorarono grandemente per l'ingestione di questa

polvere, da lui chiamata polvere di calce. Il primo, di 25 anni, era ritornato in buonissime condizioni di salute e pieno di vigore e senza alcun disturbo subbiottivo di diabete. Questa modificazione favorevole nello stato generale del paziente s'era cominciata a verificare dopo che il paziente pigliava giornalmente un cucchiaino da caffè di gusci di uovo polverizzati, i quali gli erano stati consigliati a Londra da un operaio diabetico, il quale a sua volta era migliorato anche lui. Le urine però contenevano sempre zucchero e acetone». Il dottor Grube riferisce altresì di «uguali effetti benefici sullo stato di generale salute e sui disturbi subbiottivi in altri due casi di diabete grave, trattati con i gusci di uovo. Tutti e due aumentarono molto in peso, nonostante una glicosuria ed un'acetonuria persistente».

Thomas Willis aggiunge al termine, ormai da tempo latinizzato, di *diabètes* l'aggettivo *mel-litus* (dal latino *mel*, 'miele'), a causa del sapore dolce riscontrabile nel sangue e nelle urine dei malati.

Nonostante quindi il diabete sia per circa due millenni una malattia ben nota ai medici e a molti pazienti, fino agli ultimi anni del XIX secolo la sua causa rimane sconosciuta; inoltre, non si conosce alcuna terapia efficace: si sa soltanto che le urine e il sangue dei diabetici sono ricchi di zucchero.

Alla fine dell'Ottocento si intuisce che il diabete è provocato dalla mancanza di una sostanza che proviene dal pancreas. All'epoca viene proposta come terapia solo una dieta fortemente ipocalorica e ipoglicidica. I bambini sono praticamente ridotti alla fame e spesso muoiono per denutrizione.

(from Latin mel, 'honey') to the term diabètes, which had been Latinised along time before, due to the sweet taste of the blood and urine of individuals affected by diabetes.

Although diabetes had been a disease well known by doctors and many patients for approximately two millennia, its cause remained unknown until the very end of the 19th century.

Moreover, no effective treatment was known: it was just known that urine and blood of diabetic people had high sugar content.

At the end of the 19th century, there was the perception that diabetes is provoked by the lack of a substance produced by the pancreas.

At that time, a very low-calorie and low-carbohydrate diet was proposed as the only therapy. Diabetic children were practically starving and often died because of malnutrition.

DIABETES THERAPY DURING THE 19TH CENTURY

The description of diabetes therapy given in Principi di patologia e terapia medica speciale per uso accademico (Principles of pathology and special medical therapy for academic use - de Raimann 1843) is interesting and quite odd: «The therapy of diabetes, which has been very uncertain so far, can only be through an accurate consideration of the exciting reasons and disease condition, entire individual constitution of patients, and especially the universal status of vital forces and humours in each case. Based on these indicative circumstances, the following cases will be defined: cases in which the treatment can provide a useful effect and anti-inflammatory process, and especially abundant phlebotomies, local blood

withdrawal, and cold applications are defined; cases in which the procedures suggested for treatment of nephrite and cystitis will be agreed; – cases in which the diaphoretic method will be appropriate; antiarthritic, eccoprotic, and internal and external antispasmodic; – cases in which the excitant, irritant, and astringent remedies will correspond to the purpose; cases in which stomatic tonics, antacids, especially high dosage of calcined magnesia with animal diet, sulphuretted ammonia with purely animal food with no fermented drink will be of help; finally, cases in which it will be necessary to combine various methods, especially the diaphoretic method with antispasmodic using camphor, opium, Dover's powder, volatile alkalis, baths and epispastics, especially vesicants. When there is no doubt

about the incurability of the disease, any purpose of the treatment consists of alleviating and limiting the symptoms as much as possible, and prolonging life, and an important part of this treatment, which can never be omitted, is the psychiatric part. The convalescence should be promoted according to the general principles, and at the same time nothing should be omitted in the care and effort to avoid recurrence, as recurrence will rightly cause the fear that the disease is obstinate and incurable. At the end of the 19th century, in the «Semaine Médicale» published on 5 June 1895, Doctor Grube claimed the usefulness, in treatment of diabetes, of eggshell powder ingestion. The doctor reported that he «had the opportunity to observe three individuals affected by serious diabetes, who greatly improved

with the ingestion of this powder, that he called lime powder. The first 25-year old individual recovered excellent health conditions and full strength and with no diabetes disorder. This favourable change in the general condition occurred after the patient had started taking a coffee spoon of eggshell powder daily, which had been recommended to him in London by a diabetic worker, who had also improved. However, his urines still contained sugar and acetone». Doctor Grube also reported about «equal beneficial effects on the overall health conditions and on disorders in two other cases of severe diabetes, treated with eggshell powder. Their body weight significantly increased, in spite of persistent glycosuria and acetonuria».



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

Charles Best e Frederick Banting sulla terrazza della Facoltà di Medicina dell'Università di Toronto, nell'estate del 1921, con il primo cane curato con l'insulina

Charles Best and Frederick Banting on the terrace of the Faculty of Medicine of the University of Toronto, summer 1921, with the first dog treated with insulin

LA TERAPIA DEL DIABETE IN ITALIA NEL 1930

Scrive Pietro Favari ne *Il medico di se stesso* (1930): «Il diabete può esistere per assai tempo senza l'individuo sospetti d'essere malato. Un esame chimico casuale dell'urina da parte del medico lo può svelare constatando la presenza dello zucchero [...] Esso – di solito – produce gran sete, gran fame, e notevole dimagrimento [...] La cura esige una pazienza e coraggio da certosini [...] La cura carnea è il trattamento per eccellenza del diabete. Sulla medesima finora la scienza fonda le sue speranze. Ma non molti la tollerano, ed è qui che il coraggio del paziente e la pazienza del medico hanno un largo campo per esercitarsi. Non dar pane e minestra a chi ne ha l'abitudine inveterata, è imporre una pena di Tantalo. Ma ciò è condizione *sine qua non* della cura. Serve bene per favorire la digestione e come stimolante delle energie nervose la soluzione di stricnina a gocce. La cura deve continuare parecchi mesi con esame costante dell'urina per saggiare l'evoluzione dello zucchero; e fino a sei nove mesi nei casi gravi [...] Crediamo dovere nostro aggiungere che il diabete conferisce una tale fralezza organica, che la minima piaga, ferita, stenta infinitamente a guarire; e che le infezioni varie (tra le quali la furunculosi e la tubercolosi) trovano nel medesimo un terreno propizio».

Le isole di Langerhans nel pancreas umano

Islets of Langerhans in human pancreas



La via della scoperta dell'insulina viene tracciata nel 1889; nel corso di studi indirizzati a identificare il ruolo svolto dal pancreas sulle funzioni digestive, alcuni ricercatori, asportando il pancreas a un cane, si accorgono nei giorni seguenti che un nugolo di mosche si aggira sulle urine, molto abbondanti, eliminate da questo animale. Analizzano le urine e scoprono che sono ricche di zucchero, analogamente a quelle di un malato di diabete. Ipotizzano che il pancreas produca qualche 'sostanza' assolutamente necessaria per regolare l'utilizzo dello zucchero e quindi suppongono che la causa del diabete nell'uomo debba essere attribuita a un difetto di funzionamento di questo organo. Gli estratti pancreatici, somministrati tal quali, ovvero grezzi, risultano assolutamente privi di una qualsiasi attività sui valori della glicemia.

Il pancreas, come si scopre parecchi anni dopo, è un organo con una doppia attività secretoria: una relativa alla secrezione di enzimi pancreatici che, immessi nel tubo digerente, attraverso i dotti pancreatici, 'demoliscono' i cibi ingeriti, e una prettamente ormonale, che si versa direttamente nel circolo sanguigno e regola il metabolismo degli zuccheri. Nel 1902, alcuni ricercatori dimostrano che la legatura dei dotti pancreatici impedisce l'immissione degli enzimi pancreatici nel tubo digerente, ma non determina la comparsa del diabete; essi concludono dunque che solo una parte del pancreas è responsabi-

The way to discover insulin was identified in 1889; in the course of studies aimed at identifying the role played by pancreas on the digestive functions, a group of researchers excised a dog's pancreas and realised during the following days that a swarm of flies was around the urine, which was very abundantly produced by the dog. They analysed the urine and found out it had high sugar content, like patients affected by diabetes.

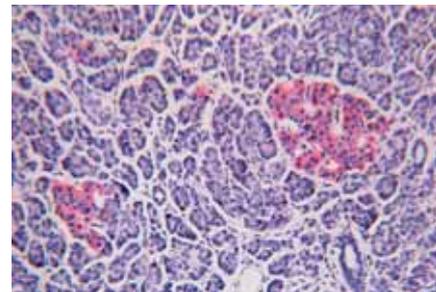
They formulated the hypothesis that the pancreas produces a 'substance', which is absolutely necessary to regulate the use of sugar; therefore, they supposed that the cause of diabetes in humans should be related to a defect in the function of this organ. Pancreatic extracts administered as such, i.e. raw, had absolutely no activity on glycaemia values.

Many years later, it was discovered that pancreas is an organ with double secretory activity: one is related to the secretion of pancreatic enzymes, which 'demolish' ingested food when they are entered into the alimentary tract through the pancreatic ducts; the other secretory activity is specifically hormonal, which flows directly in the blood circulation and regulates sugar metabolism.

In 1902, researchers showed that the ligation of pancreatic ducts prevents pancreatic enzymes from entering the alimentary tract, but it does not determine the appearance of diabetes.

Therefore, they concluded that just part of the pancreas produces a hormonal secretion containing the antidiabetic ingredient.

In 1920, Frederick Banting – a Canadian doctor – and Charles Best – a medicine student – were able to isolate a substance, which is able to bring excess sugar in the blood (glycaemia) and urine (glycosuria) back to normal, if administered to dogs that were made diabetic. The isolation of this active ingredient was successful, as Banting started from the hypothesis that the previous





Laboratori della Genentech per la produzione intensiva di insulina umana, nel 1980

Genentech laboratories for intensive production of human insulin, in 1980

le di una secrezione ormonale contenente il principio antidiabetico.

Nel 1920, Frederick Banting, medico canadese, e Charles Best, studente di medicina, riescono a isolare una sostanza che, somministrata a cani resi diabetici, risulta capace di riportare alla normalità lo zucchero presente in eccesso nel sangue (glicemia) e nelle urine (glicosuria). L'isolamento di questo principio attivo riesce perché Banting parte dall'ipotesi che i fallimenti precedenti erano dovuti al fatto che gli enzimi digestivi del pancreas distruggevano quella parte di tessuto pancreatico (denominato insule/isle pancreatiche o isole di Langerhans, dal nome dello scopritore) deputato alla produzione del principio attivo, ancora sconosciuto, capace di controllare la glicemia.

Per dimostrare questa ipotesi i due ricercatori nel 1921 distruggono nel cane, attraverso la legatura dei dotti pancreatici, le cellule produttrici di enzimi digestivi. Il procedimento di legatura determina, da una parte, la distruzione della parte di pancreas responsabile della secrezione di questi enzimi, dall'altra determina la salvaguardia delle 'insule' deputate alla secrezione del principio attivo antidiabetico.

La cronaca racconta che il 27 luglio 1921 Banting somministra l'estratto di pancreas da lui ottenuto a una cagnetta diabetica quasi morente, che dopo qualche minuto si riprende e comincia a salterellare qua e là e a scodinzolare.

failures were due to the fact that pancreas digestive enzymes destroyed that part of pancreatic tissue (called pancreatic islets, or islets of Langerhans from the name of their discoverer) producing the active ingredient, which was still unknown, and able to control glycaemia.

To demonstrate this hypothesis, in 1921, the two researchers destroyed the cells producing digestive enzymes in dog, through the ligation of pancreatic ducts. The ligation procedure determined, on one hand, the destruction of the part of pancreas responsible for the secretion of these enzymes; on the other hand, it determined the protection of the 'islets' secreting the antidiabetic active ingredient. It was said that on 27 July 1921, Banting administered pancreas extract he obtained to a dying small diabetic bitch, and after a few minutes, she recovered and started jumping here and there and wagging her tail. As the pancreatic extract obtained by Banting was first produced from pancreatic islets, it was initially called 'isletin' and later 'insulin'. In January 1922, in Toronto, insulin extracted from bovines was administered for the first time to a terminally ill 14-year old diabetic boy.

The boy had an emaciated and somnolent look and expelled between three and five litres of urine per day and his blood sugar content was very high, in spite of a rigorous diet of 450 calories per day. The result was, to say the least, miraculous: the boy recovered, glycaemia was reduced and glycosuria disappeared; without insulin, that young patient would have died

DIABETES TREATMENT IN ITALY IN 1930

In Il medico di se stesso (The doctor of yourself, 1930), Pietro Favari wrote: «Diabetes may exist for a long time with no suspicion of the individual having the disease. An accidental chemical analysis of urine by a physician may reveal diabetes through the presence of sugar [...] It – usually – produces great thirst, hunger, and significant loss of weight [...] The treatment requires painstaking patience and courage [...] Meaty sustenance is the treatment par excellence for diabetes, and science has based its hopes on it until now. However, it is not tolerated by many patients, and this is when the patient's courage and physician's patience have a broad field to be exercised. Avoid giving bread and soup to a person having an incurable habit means imposing a Tantalus punishment. But this is a condition sine qua non of treatment. Strychnine solution in drops is good to facilitate digestion and as stimulant of nervous energy. The treatment should continue for several months with constant analysis of urine to check for sugar evolution; and up to six to nine months in the serious cases [...] We believe we should say that diabetes causes such a frailty of organs, that any ulcer or wound can hardly heal; and various infections (such as furunculosis and tuberculosis) find a favourable ground to develop».



L'estratto pancreatico ottenuto da Banting, in quanto è prodotto dalle isole pancreatiche, viene chiamato inizialmente 'isletina' e successivamente 'insulina'.

Nel gennaio 1922, a Toronto, per la prima volta viene somministrata l'insulina, estratta da bovini, a un ragazzo diabetico di 14 anni, in fase terminale. Il ragazzo, oltre ad avere un aspetto emaciato e sonnolento, elimina da 3 a 5 litri di urina al giorno e ha un contenuto di zucchero nel sangue elevatissimo, pur se sottoposto a una dieta rigorosa di 450 calorie giornaliere. Il risultato è, a dir poco, miracoloso: il ragazzo si riprende, la glicemia si riduce e la glicosuria scompare; senza l'insulina il giovane paziente sarebbe morto dopo pochi mesi.

Toronto diventa così la città della speranza per milioni di diabetici; la notizia della scoperta dell'insulina fa immediatamente il giro del mondo e nel 1923 a Banting viene assegnato il premio Nobel per la medicina.

La scoperta dell'insulina è stata certamente un evento fondamentale nella storia del diabete; infatti, pur non essendo un farmaco capace di guarire la malattia, ha salvato la vita a milioni di persone.

In anni più recenti sono state individuate molte altre sostanze da utilizzare per la terapia del diabete mellito; in particolare, eventi importanti sono stati la scoperta delle sulfaniluree e delle biguanidi (antidiabetici attivi per via orale) e l'individuazione di due tipi di diabete: il diabete di tipo 1 o giovanile, insulino-dipendente, e il diabete di tipo 2 dell'età adulta, non insulino-dipendente. Il primo è legato a un'insufficiente produzione di insulina a causa della riduzione/perdita di cellule delle isole di Langerhans; nel secondo tipo è presente una diminuzione degli effetti dell'insulina (insulino-resistenza). L'organismo, specialmente se obeso, presenta una riduzione della disponibilità e dell'efficacia, in varia combinazione, dell'insulina. Per il diabete di tipo 2 attualmente si utilizzano farmaci attivi per via orale, come quelli sopra citati, le sulfaniluree e le biguanidi.

A differenza dell'insulina, il cui isolamento è stato il risultato di ampi studi sistematici, le sulfaniluree vengono scoperte per caso. Nel 1942, alcuni ricercatori notano che alcune sulfonamidi provocano una riduzione della glicemia negli animali da laboratorio.

Queste osservazioni vengono estese e presto si arriva alla sintesi della carbutamide, prima

after a few months. Toronto became the city of hope for millions of diabetics; the news about the discovery of insulin immediately spread around the world, and in 1923 Banting received the Nobel Prize for medicine.

The discovery of insulin was certainly a crucial event in the history of diabetes; in fact, the drug was not able to treat the disease, but it has saved life to millions of people.

More recently, many other substances to be used in the treatment of diabetes mellitus have been identified; in particular, important events were the discovery of sulphonylureas and biguanides (orally active antidiabetics) and the identification of two types of diabetes: Type 1 or juvenile insulin-dependent diabetes and Type 2 non-insulin-dependent adult diabetes. Type 1 diabetes is due to insufficient insulin production because of the reduction/loss of cells from the Langerhans islets; the second type was characterised by a reduction of insulin effects (insulin-resistance).

The body, especially in obese patients, showed a reduction of insulin availability and effectiveness, in various combinations. For Type 2 diabetes, orally active drugs – like the ones mentioned above – were used: sulphonylureas and biguanides.

Unlike insulin, whose isolation was the result of broad systematic studies, sulphonylureas were discovered by accident. In 1942, researchers noticed that some sulphonamides provoked glycaemia reduction in laboratory animals. These observations were extended and Carbutamide – the first sulphonylurea used for treatment of diabetes – was soon synthesised; however, it was later withdrawn from the market because of the serious adverse effects it caused. In 1946, it was shown that the action of these sulphonamide derivatives depends on the integrity of the pancreatic tissue; therefore, they were useful for Type 2 diabetes.

In the 1950s, Tolbutamide – the first real drug of this group – was synthesised, with a widespread use in treatment. The sulphonylureas carried on their antidiabetic action by stimulating insulin release from pancreas (beta) cells, reducing glucagon (endogenous insulin-antagonist compound) concentration in blood and increasing insulin receptor sites in the organs. A short time after the introduction of sulphonylureas, a second class of oral hypoglycaemic drugs, biguanides, was discovered.

sulfonilurea impiegata per il trattamento del diabete; tuttavia, essa verrà successivamente ritirata a causa dei gravi effetti avversi che determina.

Nel 1946 si dimostra che l'azione di questi derivati sulfonamidici dipende dall'integrità del tessuto pancreatico e quindi essi risultano utili per il diabete di tipo 2.

Negli anni Cinquanta viene sintetizzata la tolbutamide, primo vero farmaco, con larghissimo impiego in terapia, di questo gruppo. Le sulfaniluree esplicano la loro azione antidiabetica stimolando la liberazione di insulina dalle cellule (beta) del pancreas, riducendo la concentrazione nel sangue di glucagone (composto endogeno, antagonista dell'insulina) e aumentando, negli organi, i siti recettoriali per l'insulina. Poco tempo dopo l'introduzione delle sulfoniluree, viene scoperta una seconda classe di ipoglicemizzanti orali, le biguanidi. Le biguanidi – tra queste la più diffusa è la metformina – riducono l'assorbimento intestinale dei carboidrati e migliorano l'utilizzazione del glucosio, in presenza però di insulina secreta dall'organismo.

Dal primo estratto attivo di pancreas, si è oggi arrivati alle insuline ad azione prolungata, a insuline sempre più purificate e, negli anni Ottanta del XX secolo, all'insulina umana, tutte indispensabili per il trattamento del diabete di tipo 1. Oggi con gli antidiabetici orali si dispone di farmaci di sintesi attivi nel diabete di tipo 2.

All'inizio del XXI secolo altri farmaci antidiabetici, attivi per via orale, si sono aggiunti alle sulfoniluree e alle biguanidi; sono i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone), capaci di ridurre l'insulino-resistenza a livello cellulare; ultimamente sono stati però posti in discussione non essendo privi di particolari effetti avversi. Di recente sono entrati in commercio farmaci di una nuova classe, attivi anche essi per via orale. Questi (Sitagliptin, Vildagliptin) inibiscono la distruzione di due ormoni, chiamati incretine, che sono secreti dalle cellule intestinali al momento dell'assunzione del cibo.

Le incretine hanno il compito di attivare la secrezione di insulina, di ridurre i livelli di glucagone (antagonista endogeno dell'insulina) e di ritardare lo svuotamento gastrico. La mancata distruzione delle incretine determina un riequilibrio del metabolismo glicidico.



Dispositivo elettronico per l'automisurazione della glicemia

Electronic device for self-measurement of glycaemia

The biguanides – among which Metformin is the most common – reduce the intestinal absorption of carbohydrates and improve the use of glucose, but with insulin secreted by the body.

From the first active pancreas extract, prolonged-acting insulin, increasingly purified insulin, and human insulin during the 1980s – all indispensable for treatment of type-1 diabetes – are now available. With oral antidiabetics, active synthesis drugs are now available for Type 2 diabetes.

At the beginning of the 21st century, other orally active antidiabetic drugs have been added to sulphonylureas and biguanides: the Glitazones (Rosiglitazone and Pioglitazone), which are able to reduce insulin-resistance at cellular level.

However, they have been recently challenged, as they are not free from specific adverse effects. Drugs of a new class, which are also orally active, have been recently put on the market.

These drugs (Sitagliptin, Vildagliptin) inhibit the destruction of two hormones called incretins, which are secreted by the intestinal cells upon food intake.

The role of incretins is to activate insulin secretion, reduce the levels of glucagon (an endogenous antagonist of insulin), and delay gastric emptying.

The missed destruction of incretins determines a rebalancing of glycidic metabolism.



LE VITAMINE

Fra le scoperte più significative e imprevedibili del Novecento si distingue quella delle vitamine, composti essenziali per il normale funzionamento dell'organismo e per il mantenimento dello stato di salute. La parola vitamina, che deriva dalla fusione delle parole 'vita' e 'am(m)ina', è stata scelta proprio per far risaltare l'indispensabilità di questi composti per la vita.

Le vitamine vengono assunte con gli alimenti, nella forma attiva o come provitamine; quando il loro apporto risulta insufficiente – a causa di alimentazione difettosa o per alterazione dell'assorbimento intestinale – si manifestano forme morbose con caratteristiche tipiche per ogni singola vitamina. È proprio a partire dalla constatazione che una dieta a base di soli carboidrati, lipidi, proteine, sali minerali e priva di vitamine determinava sia nell'uomo sia negli animali da laboratorio stati morbosi e disturbi dell'accrescimento, che nel primo Novecento sono state scoperte le vitamine.

I più significativi stati patologici da carenza vitaminica, che per secoli hanno imperversato in tutto il mondo, sono rappresentati dallo scorbuto (dovuto a carenza di vitamina C), dalla pellagra (carenza di vitamina PP), dal rachitismo (carenza di vitamina D), dalla xeroftalmia e cheratomalacia (carenza di vitamina A) e dal beriberi (carenza di tiamina, o vitamina B1).

Le vitamine sono classificate in due principali gruppi: le solubili in acqua, o idrosolubili (vitamine B, C, H e PP), e le solubili nei grassi, o liposolubili (vitamine A, D, E, K). Le vitamine idrosolubili, dopo l'assorbimento, vengono escluse dal rene, cosicché malattie da carenza si manifestano, quando la dieta è povera di queste vitamine, in brevissimo tempo. Al contrario, malattie da carenza di vitamine liposolubili si verificano più frequentemente in soggetti, particolarmente bambini, a dieta carente per lungo tempo; le vitamine liposolubili, infatti, a differenza di quelle idrosolubili, si depositano nell'organismo, soprattutto nel fegato.

Le vitamine si comportano come farmaci: hanno infatti la capacità di prevenire e guarire forme morbose o disturbi dell'accrescimento, provocabili anche sperimentalmente in animali sottoposti a diete particolari.

VITAMINS

Among the most significant and unexpected discoveries of the 20th century is the discovery of vitamins, essential compounds for normal body functions and to maintain the health status.

The word vitamin comes from merging of the words 'vita' (life) and 'am(m)ina' (amine). It was chosen to highlight how indispensable these compounds are for life.

Vitamins are taken with food, in their active form or as provitamins; when their intake is insufficient – because of inappropriate food or alteration of intestinal absorption – diseases appear with typical characteristics for each vitamin.

Starting from the assumption that a diet based on carbohydrates, lipids, proteins, and mineral salts only and with no vitamins caused diseases and growth disorders in humans and laboratory animals, vitamins were discovered in the early 20th century.

The most significant pathological conditions from vitamin deficiency, which raged throughout the world for centuries, are scurvy (due to vitamin C deficiency), pellagra (vitamin PP deficiency), rickets (vitamin D deficiency), xerophthalmia and keratomalacia (vitamin A deficiency), and beriberi (thiamine, or vitamin B1, deficiency).

Vitamins are classified in two main groups: vitamins soluble in water, or water-soluble (vitamins B, C, H, and PP), and vitamins soluble in fat, or fat-soluble (vitamins A, D, E, K).

Water-soluble vitamins, after absorption, are excreted by kidneys, so that diseases from deficiency appear within a very short time when the diet has an inadequate intake of these vitamins.

On the other hand, diseases from deficiency of fat-soluble vitamins are more frequent in individuals, especially children, whose nutrition has been inadequate for a long time; in fact, fat-soluble vitamins, unlike water-soluble vitamins, accumulate in the body, especially in the liver.

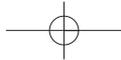
The vitamins behave like drugs: they are able to prevent and heal diseases or growth disorders, which can also be provoked experimentally in animals exposed to special diets.

A FRONTE

Poster pubblicitario dell'Ultravitamine, litografia a colori di scuola francese, 1947
Parigi, Bibliothèque des Arts Decoratifs

OPPOSITE

Advertising poster of Ultravitamins, French colour lithographic print, 1947
Paris, Bibliothèque des Arts Decoratifs





Il medico scozzese James Lind somministra agrumi ai marinai affetti da scorbutto, stampa XVIII secolo

The Scottish doctor James Lind administers citrus fruits to sailors affected by scurvy, print 18th century



La vitamina C

Lo scorbutto, malattia provocata dalla carenza di un determinato fattore alimentare (vitamina C), è stata forse la prima sindrome carenziale riconosciuta come tale.

Sembra che lo scorbutto sia stato rilevato per la prima volta dagli Egizi verso il 1515 a.C.; notizie successive si hanno ai tempi delle Crociate (XI e XII secolo), sempre in soggetti la cui alimentazione era per la maggior parte dell'anno carente di frutta e verdura fresche.

Dopo la scoperta dell'America, quando iniziano i lunghi viaggi transoceanici, le manifestazioni di scorbutto nei marinai sono molte numerose e gravi, con conseguenze spesso mortali. La sindrome clinica dello scorbutto è caratterizzata da manifestazioni emorragiche: le pareti dei vasi sanguigni si alterano e si rompono facilmente, dando origine a manifestazioni inizialmente emorragiche e poi ulcerose, prima a livello delle gengive e delle mucose orali e successivamente a livello di altri tessuti e organi.

Nel XVI secolo si comincia a supporre che tali manifestazioni siano legate all'esaurimento, a bordo delle navi, di frutta e verdura. Viene infatti osservato che i marinai, una volta a terra, quando riprendono un'alimentazione più varia rispetto a quella di bordo, guariscono. Di conseguenza, si pensa che lo scorbutto possa essere curato con la somministrazione di cibi freschi e alcuni comandanti di nave introducono nell'alimentazione, secondo alcuni

Vitamin C

Scurvy, a disease provoked by the deficiency of a specific nutritional factor (vitamin C), has probably been the first deficiency syndrome recognised as such.

Scurvy appears to have been identified by the Egyptians for the first time around the year 1515 BC; more recent indications have been found at the time of Crusades (11th and 12th centuries), also in individuals whose nutrition was lacking fresh fruits and vegetables for most of the year.

After the discovery of America, when the long transoceanic travels began, scurvy outbreaks in sailors were very common and severe, often with fatal consequences. The clinical syndrome of scurvy is characterised by haemorrhages: blood vessel walls are altered and break easily, causing haemorrhages initially followed by ulcers, first affecting the gums and oral mucosa and then other tissues and organs. During the 16th century, it was supposed for the first time that these problems were due to the exhaustion of fruit and vegetables on the ships. In fact, it was observed that as soon as sailors disembarked and restarted having more diversified food than on board, they recovered. Therefore, it was thought that scurvy could be treated through the administration of fresh food and stories were told that some ship captains introduced a fermented drink in the food.

racconti, una bevanda fermentata, impiegata dai pellirosse del Canada, a base di estratti di abete rosso e succo di limone. Con tale accorgimento si riesce a prevenire o a migliorare lo stato morboso.

Soltanto nel 1747 si arriva, attraverso una corretta sperimentazione, alla dimostrazione del legame tra insorgenza dello scorbuto e alimentazione; un medico della Marina britannica, James Lind, provvede alla somministrazione giornaliera a un gruppo di marinai di un determinato numero di agrumi e dimostra chiaramente che solo i marinai che li avevano mangiati non venivano colpiti dallo scorbuto o, se colpiti, guarivano rapidamente. Al riguardo esistono racconti precisi e drammatici: un marinaio che non era più capace di alzarsi dal letto, al sesto giorno di trattamento era pronto a ritornare a lavoro.

L'identificazione dell'agente che combatte lo scorbuto è possibile solo nel 1907, quando si scopre che, a differenza di altri mammiferi, l'uomo, altri primati e, fatto molto importante, il porcellino d'India (*guinea pig*), necessitano di un'alimentazione con vegetali freschi, pena la comparsa di manifestazioni scorbutiche. La possibilità di indurre sperimentalmente lo scorbuto nelle cavie permette di identificare le frazioni del succo degli agrumi capaci di combattere efficacemente questo stato morboso. Nel 1928 viene isolato il principio attivo, che è denominato vitamina C, o acido ascorbico per indicare il ruolo svolto nella prevenzione dello scorbuto. La sintesi della vitamina C viene realizzata soltanto nel 1934.

La vitamina PP

La pellagra (dall'italiano 'pelle aggra', ovvero 'pelle ruvida'), malattia da carenza di una vitamina, è presente nel XVIII secolo in America del Nord e, in Italia, nei paesi del Veneto dove la dieta, specialmente nelle popolazioni più povere, è costituita quasi esclusivamente da granoturco (mais). La pellagra, oltre a gravi alterazioni della pelle esposta al sole, è caratterizzata da disturbi neurologici che portano alla demenza e da disturbi gastroenterici con diarrea cronica che, se non trattata, può portare alla morte nel giro di pochi anni.

Solo alla fine del XIX secolo si intuisce che la pellagra è una sindrome da cattiva alimentazione; nel 1912 si accetta l'ipotesi che essa non è una malattia infettiva, ma, come lo scorbuto,



Joseph Goldberger, cui si devono importanti studi sulla pellagra, che egli classificò come malattia da carenza alimentare

Joseph Goldberger performed important studies on pellagra and classified pellagra as a disease caused by nutritional deficiency

The drink was used by Canadian Indians and made of red fir extracts and lemon juice. Through this solution, they were able to prevent or improve the health situation.

The link between scurvy and nutrition was not shown until 1747 through proper tests; a physician of the British Navy, doctor James Lind, administered a specific number of citrus fruits to a group of sailors on a daily basis and clearly showed that only the sailors who had eaten the fruits were not affected by scurvy or, if they were affected, they recovered rapidly. There are precise and dramatic stories about this, for example the case of a sailor who could no longer get out of bed, and six days after the treatment started, he was ready to go back to work.

The identification of the agent that fought scurvy was possible just in 1907, when it was discovered that, unlike other mammals, humans, other primates, and – very important – guinea pigs needed fresh vegetables in their nutrition, otherwise scurvy appeared.

The possibility of experimentally inducing scurvy in guinea pigs allowed identifying the fractions of citrus fruit juice that are able to effectively fight this disease. In 1928, the active ingredient was isolated, called vitamin C, or ascorbic acid to indicate the role played in scurvy prevention. Vitamin C was synthesised in 1934.



L'OLIO DI FEGATO DI MERLUZZO

Nel *Corso di Chimica Medico Farmaceutica* di Pollacci (1892) l'olio di fegato di merluzzo viene così descritto: «Quest'olio è estratto, non già dal fegato di un solo pesce, ma bensì da quello di diversi pesci del genere *Gallus*, e tra cui sono principalmente da ricordare il *Merluzzo*, il *Gallus morrhua*, il *Gallus callarias*, il *Gallus minutus*, il *Merlucius vulgaris*, il *Merlangus carbonarius*, il *Brosmius vulgaris*, ecc. Nel commercio distinguersi tre specie di olio di fegato di merluzzo:

1. *l'olio bruno*, ottenuto per la cottura dei fegati a fuoco mite, e che è di colore bruno carico, di sapore forte e un po' acre, di odore piuttosto disagiata; 2. *l'olio bianco*, il cui colore ricorda quello del vino di Malaga, o del siroppo di china, che è meno sapido e meno odorante del precedente; 3. *l'olio bianco*, che è appena ambrato, e che presenta il vantaggio di essere meno odorante e meno sapido dei precedenti, ma è forse anche meno attivo, provenendo per lo più dalla decolorazione dei precedenti; la quale suol essere operata agitandoli con acqua alcolizzata e filtrandoli di poi attraverso il carbone animale [...] L'olio di merluzzo ben preparato, qualunque sia il tono del suo colore, ha, come suol dirsi, colore franco, che ricorda quello delle acciughe, delle sardine e delle aringhe; non lascia al gusto sensazione acre o putrida. L'olio di merluzzo è medicamento ricostituente o trofico. Prescrivasi nel trattamento di diverse manifestazioni della scrofola, della tubercolosi e del rachitismo. Si dà a dose, che varia da 1 a 5 o 6 cucchiainate da bocca per giorno. La miglior maniera di amministrarlo, meno rarissime eccezioni, è quello di farlo prendere puro».

una malattia da carenza di elementi nutrizionali non conosciuti. Negli anni successivi al 1915 viene dimostrato che si può prevenire la pellagra aumentando l'apporto dietetico di carne fresca, uova e latte. Successivamente è messo a punto un modello animale di pellagra umana, la cosiddetta 'malattia della lingua nera del cane', e si trova che gli estratti di fegato sono molto efficaci sia per il trattamento della malattia della lingua nera del cane, sia per il trattamento della pellagra umana. Nel 1937 viene finalmente individuata la sostanza (nicotinamide, o amide dell'acido nicotinico) efficace per ottenere la guarigione delle situazioni morbose sopraindicate; essa viene chiamata vitamina PP (acronimo di *pellagra prevention*).

La vitamina B1

Grande interesse storico riveste la scoperta della vitamina B1 – detta anche tiamina –, che si rivela capace di prevenire la comparsa del beriberi, malattia caratterizzata clinicamente da polineurite (stato infiammatorio dei nervi periferici), edema e alterazioni del muscolo cardiaco (cardiomiopatia, insufficienza cardiaca). Nel XIX secolo, in Estremo Oriente, secondo alcuni racconti, è molto frequente il beriberi. Questa malattia si manifesta dove l'alimento principale, se non l'unico, è il riso raffinato o brillato, cioè privo della cuticola esterna. La disponibilità di questo alimento e il suo consumo nel XIX secolo aumentano in seguito all'introduzione dei mulini a vapore per la lavorazione del riso. Nel 1897 viene dimostrato da un medico olandese che soggiornava a Giava, Indie Olandesi, che i polli nutriti con riso brillato vanno incontro a una polineurite molto simile al beriberi, che guarisce aggiungendo alla dieta la pula del riso o suoi estratti acquosi. Si accerta quindi che anche nell'uomo questo stato morboso guarisce con un trattamento simile a quello utilizzato per i polli. La sostanza responsabile della guarigione viene in momenti successivi separata dalla pula, e chiamata vitamina B1. Nel 1926 viene isolata in forma cristallina, nel 1936 viene identificata la sua struttura chimica e realizzata la sintesi.

La vitamina A

In Egitto, intorno al 1500 a.C., viene descritta per la prima volta una forma di cecità notturna, o nictalopia, cecità che oggi sappiamo esse-

Vitamina PP

Pellagra (from Italian 'pelle agra', i.e. 'rough skin'), a disease from a vitamin deficiency, was affecting populations in North America and Italy during the 18th century. In the villages of the region of Venice (Italy), nutrition – especially of the poorest people – consisted almost exclusively of corn. In addition to severe alterations of the skin exposed to the sun, pellagra was also characterised by neurological disorders, causing dementia and gastroenteritis with chronic diarrhoea, which would cause death within a few years, if it was not treated.

Around the end of the 19th century, it was understood that pellagra is a syndrome caused by inappropriate nutrition; in 1912, the hypothesis that it is not an infectious disease but a disease, like scurvy, from deficiency of unknown nutritional elements was accepted. During the years following 1915, it was shown that pellagra can be prevented by increasing the intake of fresh meat, eggs, and milk. Subsequently an animal model of human pellagra was developed, the so-called 'dog black tongue' disease. It was found that liver extracts were very effective for treatment of the dog black tongue disease and for treatment of human pellagra. In 1937, the effective substance (nicotinamide, or nicotinic acid amide) to treat the above-mentioned disease conditions was finally identified; it was called vitamin PP (acronym of Pellagra Prevention).

Vitamina B1

The discovery of vitamin B1 – also called thiamine – has a great historical interest. It was found that it was able to prevent the outbreak of beriberi, a disease clinically characterised by polyneuritis (inflammatory status of peripheral nerves), oedema, and alterations of the cardiac muscle (cardiomyopathy, myocardial insufficiency). During the 19th century, beriberi was very frequent in the Far East, according to evidence. The disease appeared where the main, or the only, food was refined or polished rice, i.e. rice where the external cuticle is removed. The availability of this food and its consumption during the 19th century increased after the introduction of steam mills for rice processing. In 1897, it was shown by a Dutch physician living in Java, Dutch Indies, that chickens fed with polished rice were affected by polyneuritis, very similar to beriberi, which is treated by adding the rice husk or its aqueous extracts to the diet. It was confirmed that

re dovuta a carenza di vitamina A. All'epoca vengono consigliate applicazioni topiche di fegato, arrostito o fritto; Ippocrate, secoli dopo, consiglia di mangiare fegato di bue per curare questo stato morboso.

A metà del XIX secolo viene descritta per la prima volta, in Brasile e in Africa, un'affezione degli occhi, la xeroftalmia (secchezza della congiuntiva, con conseguente possibile perdita della vista per lesioni corneali) che colpisce in prevalenza gli schiavi denutriti. Nel 1887 viene osservata una nictalopia (cecità notturna) endemica tra i cattolici ortodossi russi che digiunano durante la Quaresima. In seguito viene anche osservato che i lattanti di madri che digiunano tendono a sviluppare una degenerazione spontanea della cornea. In tempi successivi vengono segnalate in diverse parti del mondo, compresi gli Stati Uniti, affezioni al livello oculare (cheratomalacia o degenerazione della cornea) dovute a difetti nutrizionali.

Nel 1913 si osserva che nei ratti alimentati con dieta priva di grassi si verificano alterazioni dell'occhio, come la cheratomalacia; l'aggiunta nella dieta di burro, tuorlo d'uovo e olio di fegato di merluzzo, impedisce tale degenerazione. Durante la prima guerra mondiale si accerta che la xeroftalmia nell'uomo è causata da una diminuzione della componente grassa del latte. Si riscontra, in questa componente del latte, la presenza di una sostanza specifica,

this disease is treated in humans with a treatment similar to that used for chickens. The healing substance was later separated from husk and called vitamin B1. In 1926, it was isolated in its crystalline form; in 1936, its chemical structure was identified and synthesis operated.

Vitamin A

In Egypt, around 1500 BC, a kind of night blindness, or nyctalopia, was described for the first time. It is now known that this blindness is due to vitamin A deficiency. At that time, topical applications of grilled or fried liver were recommended; a few centuries later, Hippocrates suggested eating ox liver to treat this disease. Around the mid 19th century, a disease affecting especially the eyes of malnourished slaves, xerophthalmia (dryness of the conjunctiva, with subsequent possible sight loss due to corneal lesions), was described for the first time in Brazil and Africa. In 1887, endemic nyctalopia (night blindness) was observed among Russian Orthodox Christians who fasted during Lent. It was later also observed that breast-fed children of fasting mothers tended to develop a spontaneous degeneration of the cornea. Subsequently, eye diseases (keratomalacia or cornea degeneration) due to nutritional defects were reported in various parts of the world, including the United States. In 1913, eye alterations like keratomalacia were

COD LIVER OIL

In the Corso di Chimica Medico Farmaceutica (Course of Medical Pharmaceutical Chemistry) by Pollacci (1892) cod liver oil is described as follows: «This oil is not extracted from the liver of one fish, but from various fish species of the Gallus genus, mainly Gallus morrhua, Gallus callarias, Gallus minutus, Merlucius vulgaris, Merlangus carbonarius, Brosmius vulgaris, etc. Three kinds of cod liver oil are available on the market: 1. Brown oil, obtained by cooking liver at mild fire; its colour is dark brown, taste is strong and slightly sour, and quite unpleasant smell; 2. Pale-yellow oil, whose colour reminds that of Malaga wine, or cinchona syrup; it is less sapid and less smelly than the previous one; 3. White oil, with a light amber colour and the advantage of being less smelly and less sapid than the previous kinds; however, it is probably less active, as it mostly comes from decoloration of previous oils. They are usually prepared by shaking them with alcoholized water and then filtered through animal charcoal [...] Well prepared cod liver oil, independently from its colour, has 'frank colour', which reminds the colour of anchovies, sardines, and herrings; it does not leave a sour or putrid taste. Cod liver oil is a tonic or trophic medication. It is prescribed in the treatment of scrofula, tuberculosis, and rickets. It is administered in doses varying from 1 to 5 or 6 spoons per day. The best way of administration, with very rare exceptions, is to be taken pure».



Un esperimento americano degli anni Venti per favorire la sintesi della vitamina A, in mancanza di esposizione al sole, mediante l'utilizzo di una lampada a raggi ultravioletti

An American test during the 1920s to facilitate the synthesis of vitamin A, when there is no exposure to sunlight, through the use of an ultraviolet lamp



Inserzione pubblicitaria dell'Emulsione Scott, ricostituente per bambini, litografia a colori, anni Venti del XX secolo

Advertisement of Scott Emulsion, tonic for children, colour lithographic print, 1920s

identificata come vitamina e chiamata vitamina A (1920).

L'isolamento, insieme con l'identificazione della struttura di questa vitamina, viene raggiunto nel 1931. Già nel 1930, tuttavia, si era individuato un pigmento vegetale, contenuto nelle carote e in altri vegetali, il carotene (beta-carotene), come precursore della vitamina A. La vitamina A è una vitamina liposolubile e si trova in natura sotto diverse forme (retinolo o vitamina A₁; deidroretinolo o vitamina A₂) o si forma nell'organismo a partire dai caroteni. Le principali fonti alimentari sono il fegato, il burro, il formaggio, il latte intero, il rosso d'uovo, l'olio di fegato di merluzzo e i pesci. Questa vitamina ha una funzione fondamentale nel processo della visione e la sua deficienza provoca xerofthalmia e cheratomalacia; risulta anche utile per i tessuti della cute, in quanto aumenta la resistenza alle infezioni. Assunta in eccesso attraverso prodotti medicinali o integratori alimentari, la vitamina A può indurre una ipervitaminosi, caratterizzata da particolari e gravi effetti tossici (epatopatia, cefalea, dolorabilità a livello di ossa e articolazioni).

La vitamina D

Il rachitismo (alterata mineralizzazione ossea, con modifiche della costituzione dell'osso in accrescimento e conseguenti alterazioni della funzionalità) è frequente nel XVII secolo. Nel 1890 viene ipotizzato che il rachitismo nei bambini sia correlato a un'insufficiente esposizione ai raggi solari, dato che esso è maggiormente presente nei Paesi del Nord Europa, dove a causa della lunga durata dell'inverno è difficile ricevere un valido irraggiamento solare; nel 1906 si ipotizza anche che la malattia sia causata da un'alimentazione non corretta, ovvero carenziale. Ambedue le ipotesi (1919) si rivelano corrette; l'aggiunta alla dieta di olio di fegato di merluzzo, che contiene vitamina D, e l'esposizione alla luce solare sono infatti in grado di prevenire o di curare il rachitismo. La vitamina D favorisce la deposizione di calcio nelle ossa e una sua carenza provoca nel bambino rachitismo e nell'adulto osteomalacia, ovvero demineralizzazione dello scheletro. Nei Paesi industrializzati il rachitismo, che era scomparso per una migliore alimentazione e per l'abituale frequente esposizione al sole dei bambini, è oggi una patologia riemergente e interessa in modo particolare i figli di immigrati.

observed in rats fed with a fat-free diet; the addition of butter, egg yolk, and cod-liver oil in diet prevented this degeneration.

During the First World War, it was found that xerophthalmia is caused by a reduction of the fat component of milk in humans. A specific substance, identified as a vitamin and called vitamin A, was found in the milk component (1920). The isolation, along with the identification of the structure of this vitamin, was obtained in 1931. However, a plant pigment contained in carrots and other vegetables, carotene (beta-carotene) had been identified in 1930, as a precursor of vitamin A. Vitamin A is a fat-soluble vitamin and is found under various forms in nature (retinol or vitamin A₁; dehydroretinol or vitamin A₂), or is formed in the body from carotenes. The main food sources are liver, butter, cheese, whole milk, egg yolk, cod liver oil, and fish. This vitamin plays a fundamental role in the vision process and its deficiency provokes xerophthalmia and keratomalacia; it is also useful for skin tissues, as it increases resistance to infections. If taken in excess quantities through medicinal products or functional foods, vitamin A may induce hypervitaminosis, characterised by specific and serious toxic effects (hepatopathy, headache, and bone and joint tenderness).

Vitamin D

Rickets (altered bone mineralisation, with changes in the bone structure during growth and related function alterations) was frequent in the 17th century. In 1890, it was supposed that rickets in children was correlated to insufficient exposure to sun rays, as this disease is more common in Northern European countries, where it is difficult to receive sufficient sun irradiation, because of long winters. In 1906, it was supposed that this disease is caused by inappropriate and vitamin-deficient nutrition. It was found (1919) that both assumptions were right. In fact, the addition of cod liver oil, which contains vitamin D, to the diet and exposure to sun light are able to prevent or treat rickets. Vitamin D facilitates calcium deposition in the bones and its deficiency provokes rickets in children and osteomalacia, i.e. skeleton demineralisation, in adult individuals. In all industrialised countries – where rickets had disappeared thanks to better nutrition and usual exposure of children to the sun – this pathology is reappearing and affects immigrants' children in particular.



I PICCOLI FAVORITI.

La bambina che riproduciamo dall'altra parte è un incantevole tipo di bellezza infantile, salute e robustezza. Essa stringe fra le rotondette braccia i suoi nuovi piccoli favoriti, sorridente della stizza del cagnolino che trova occupato il suo posto prediletto. È un bozzetto d'intimità domestica che rallegra molte famiglie fortunate. Quante madri di bimbi belli e forti (e quante li hanno malaticci) non contemplarono con ineffabile piacere delle scennette come questa! Cordialmente auguriamo a tutte che abbiano sempre a vedere i loro bambini in così florido stato. Ma con quanta prestezza non potrebbe la gioia cambiarsi in pianto! Come rapidamente una malattia può togliere alla creaturina fin l'ultimo vestigio della sua bellezza! Un forte raffreddore, o un disordine delle funzioni assimilative, o lo sviluppo d'un germe scrofoloso non sospettato, se non si cura in tempo, convertirà le guancie colorite e piene in pallide ed infossate, gli allegri e brillanti occhioni in tristi e semispenti, la pelle vellutata e morbida in rugosa e scolorita. Fortunatamente nessuna madre dovrà soffrire le angosce di un tale spettacolo mercè la nostra **Emulsione Scott d'olio puro di fegato di merluzzo con ipofosfiti di calce e soda**, così grata al palato come il latte e che fu universalmente accettata dalla Facoltà Medica e proclamata all'unanimità:

La **Preparazione più Razionale, perfetta ed efficace** che finora si sia presentata per la cura della **Tisi, Tossi croniche, Bronchiti, Raffreddori, Affezioni del Petto, della Gola e del Polmoni**. Le sue potenti proprietà toniche e ricostituenti si manifestano d'un modo rapido e sicuro nei casi di **Rachitismo, Marasmo, Scrofola, Estenuazione, Anemia, Clorosi, Emaciazione, Debolezza generale, Reumatismo e Malattie cutanee**.

L'**Emulsione Scott** si digerisce e s'assimila senza la minima fatica dello stomaco e perciò i bambini e le persone deboli possono continuarne l'uso anche nell'intera estate con notevole vantaggio e senza il più leggero disturbo.

Risulta da ripetuti esperimenti fatti in diversi Ospitali e lo confermano le testimonianze di migliaia di Medici, che i risultati che si ottengono con l'uso della **Emulsione Scott** sono tre volte maggiori che quelli che si hanno con l'uso dell'olio di fegato di merluzzo semplice.

L'**Emulsione Scott** è un meraviglioso ricostituente; per accertare questo fatto, raccomandiamo a quelli che la usano di pesarsi di quando in quando acciò possano notare l'aumento progressivo del loro peso. — Si abbia riguardo di acquistare la vera **Emulsione di Scott** le cui bottiglie sono fasciate in carta grossa color "salmon" satinata e portanti la nostra marca di fabbrica depositata, consistente in un triangolo ai cui lati esternamente vi sono le parole **Perfect-Permanent-Palatable**, sulle linee formanti i lati stessi la nostra ditta e nel centro le tre iniziali P.P.P. ombreggiate e coronate da un fregio.

L'**Emulsione Scott** è conosciuta in tutti i paesi del mondo civilizzato e trovasi in vendita presso tutte le Farmacie.

SCOTT & BOWNE - Nuova York e Londra.

*Melilotus officinalis*

I FARMACI ANTICOAGULANTI

Interessante e singolare è la storia dei farmaci che inibiscono la coagulazione del sangue, in particolare dei farmaci anticoagulanti indiretti. La scoperta di questi ultimi è legata alla comparsa di una moria epidemica emorragica nei bovini di allevamento. Si è nel 1924 e in alcune regioni degli Usa e del Canada viene segnalata la comparsa, durante l'inverno, di manifestazioni emorragiche in allevamenti di bestiame. Si percepisce che la causa di queste emorragie non è attribuibile a una malattia contagiosa, ma è dovuta a una sostanza presente nel foraggio conservato nei silos; con foraggio fresco, infatti, non si verificano manifestazioni emorragiche. Si appura che durante l'inverno i bovini di questi allevamenti vengono appunto alimentati con foraggio conservato in silos e ricco di erbe di meliloto (*Melilotus officinalis*), ovvero 'trifoglio odoroso'. Il meliloto appartiene alla famiglia delle leguminose e non possiede di per sé attività anticoagulante.

Solo negli anni Quaranta viene identificato l'agente responsabile di questi episodi emorragici; si tratta di un composto chimico, cui viene assegnato il nome di dicumarolo (bisidrossicumarina), che viene a formarsi per processi di decomposizione del *Melilotus officinalis* durante lo stoccaggio, non ottimale, nei silos (rif. in Moia 2003).

Nel 1948 viene sintetizzato e posto sul mercato un composto derivato dal dicumarolo, da utilizzare nella lotta ai roditori. Il composto, per la sua elevata attività anticoagulante, è capace infatti di determinare, per la comparsa di gravi emorragie interne, la morte di topi e ratti; questo composto viene chiamato Warfarin, acronimo derivante dal nome della ditta proprietaria del brevetto, la Wisconsin Alumni Research Foundation, più il suffisso -arin dall'inglese *coumarin* (rif. in Goodman-Gilman 1992).

Il topo e il ratto sono animali capaci di riconoscere e quindi di evitare veleni ad azione immediata, vale a dire quando il tempo intercorrente tra l'assunzione del veleno e la morte è breve; diffidano di bocconi di cibo, meglio definibili esche, quando vicino è presente il corpo morto di un animale della stessa specie. Il Warfarin, al contrario, agisce a distanza di qualche giorno e l'effetto letale avviene in un luogo lontano da quello dell'ingestione; è dif-

ANTICOAGULANT DRUGS

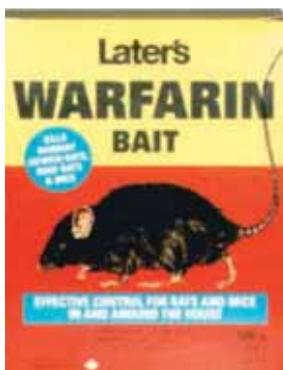
*The history of drugs inhibiting blood coagulation, indirect anticoagulant drugs in particular, is both interesting and curious. Their discovery is related to the outbreak of hemorrhagic epidemic mortality in cattle. This happened in 1924, and haemorrhages were reported during winter in cattle farms in some regions of the USA and Canada. It was understood that the cause of haemorrhages was not related to a contagious disease, but it was due to a substance contained in forage kept in silos; in fact, no haemorrhage occurred with fresh forage. During the winter, the cattle of those farms were fed with forage kept in silos, which had a high content of melilot family plants (*Melilotus officinalis*), i.e. 'sweet clover'. Melilot belongs to the leguminous family and has no anticoagulant property as such.*

*The agent causing these haemorrhages was identified during the 1940s. The chemical compound identified was formed through the decomposition processes of *Melilotus officinalis* during inappropriate storage in silos and was called dicoumarol (bishydroxycoumarin) (ref. in Moia 2003).*

In 1948, a compound originating from dicoumarol, to be used in the fight against rodents, was synthesised and sold on the market. In fact, through its high anticoagulant activity, this compound is able to cause the death of mice and rats, due to serious internal haemorrhages. This compound was called Warfarin, an acronym of the name of the company owning the patent, Wisconsin Alumni Research Foundation, plus the suffix -arin from coumarin (ref. in Goodman-Gilman 1992).

Mice and rats are able to recognise and avoid poisons with immediate action, i.e. when the time between poison intake and death is short; they are suspicious of food traps, or baits, when the dead body of a mouse or rat is in the area. On the contrary, Warfarin acts after a few days and the lethal effect occurs far from the ingestion location. Therefore, it is difficult for rats and mice to correlate death with the intake of this product. Warfarin became an effective and low-cost preparation to fight against rodents.

Initially, this compound was not used as anticoagulant agent in humans for the treatment of thromboembolic conditions, as it was considered as too dangerous; in the early 1950s, it was first used as oral anticoagulant drug in humans. According to chronicled evidences,



Una confezione di Warfarin, commercializzato come veleno per topi nel 1948

A box of Warfarin, sold as rat poison in 1948

ficile quindi per il ratto e il topo correlare la morte con l'assunzione di questo prodotto. Il Warfarin diventa un preparato efficace e a basso costo per la lotta verso i roditori.

Questo composto, all'inizio, non viene impiegato come agente anticoagulante nell'uomo per il trattamento degli stati tromboembolici perché ritenuto troppo pericoloso; solo nei primi anni Cinquanta è utilizzato come farmaco anticoagulante orale per l'uomo.

La svolta – raccontano le cronache – si verifica dopo che una recluta della Marina sopravvive senza gravi conseguenze all'ingestione a scopo suicida di dosi massicce di una preparazione di Warfarin. Inoltre, alla diffusione dell'uso del Warfarin come anticoagulante nell'uomo contribuisce l'intervento involontario di un personaggio assai famoso, il presidente degli Stati Uniti, Dwight Eisenhower, che nel 1953 ha una trombosi coronarica. Gli viene somministrato il farmaco ritenuto più attivo, il Warfarin, anche se si tratta di un veleno per topi, e la terapia ha successo (rif. in Moia 2003).

Da questo momento il Warfarin, pur restando un efficace veleno per topi, diventa anche un valido medicamento ed è ancora oggi di vastissimo utilizzo.

Il Warfarin e i farmaci a esso correlati appartengono alla classe degli anticoagulanti indiretti, che esplicano il loro effetto indirettamente, attraverso l'inibizione delle funzioni della vitamina K, e dopo molte ore (tempo di latenza) dalla loro somministrazione per via orale. Gli anticoagulanti diretti (eparina e eparinosimili) vengono somministrati, al contrario, per via iniettiva e agiscono direttamente e rapidamente (entro pochi minuti) sul processo coagulativo.

La scoperta dell'eparina ha luogo nel 1916, quando uno studente di medicina, mentre sta cercando di estrarre, per incarico del suo direttore, da vari tessuti (encefalo, cuore, fegato) sostanze tromboplastiche, vale a dire favorevoli alla coagulazione del sangue, scopre casualmente che taluni di questi estratti esplicano una certa attività anticoagulante.

Nel 1922, nello stesso laboratorio, si identifica la sostanza anticoagulante (glicosamminoglicano), che viene chiamata eparina per la sua abbondanza nel fegato.

Nel 1936 si mette a punto una eparina sufficientemente pura, così da poterla somministrare per il trattamento degli stati tromboembolici.



Il presidente americano Dwight David Eisenhower in un ritratto di Bachrach del 1952

The President of the United States Dwight David Eisenhower in a portrait by Bachrach in 1952

the turning point was the survival with no serious consequences of a Navy conscript who tried to commit suicide by ingesting a large quantity of a Warfarin preparation. The unintentional 'intervention' of the President of the United States, Dwight Eisenhower, also contributed to spreading the use of Warfarin as anticoagulant in humans. In 1953, President Eisenhower had a coronary thrombosis. The drug considered as the most active one: Warfarin, was administered to him, even if it was a rat poison, and the treatment was successful (ref. in Moia 2003). From that moment, Warfarin – in addition to being an effective rat poison – became an effective medication and it is still broadly used. Warfarin and the drugs related to it belong to the class of indirect anticoagulants, which perform their effect indirectly, through the inhibition of vitamin K functions, and many hours (lag time) after their oral administration. On the contrary, direct anticoagulants (heparin and heparin-like substances) are administered through injections and act directly and rapidly (within a few minutes) on the coagulation process. Heparin was discovered in 1916, when a medicine student was trying to extract thromboplastic (i.e. facilitating blood coagulation) substances from various tissues (brain, heart, liver) on behalf of his dean. He discovered by accident that some of those extracts had a certain anticoagulant activity. In 1922, in the same laboratory, the anticoagulant substance (mucopolysaccharide) was identified and called heparin due to its abundance in liver. In 1936, sufficiently pure heparin was developed, so that it could be administered for treatment of thromboembolic conditions.

I NUOVI FARMACI DELLA SECONDA METÀ DEL XX SECOLO

La scoperta del Salvarsan, prezioso per la cura della sifilide; dei sulfamidici, con conseguente disponibilità di una valida terapia per molte malattie infettive; dell'insulina, con conseguente sconfitta del diabete, e l'utilizzo di modelli sperimentali sugli animali e sull'uomo, conducono il mondo scientifico alla scoperta di medicinali, che ci sono oggi molto familiari. In breve, nel corso e dopo la seconda guerra mondiale, soprattutto a partire dagli anni Cinquanta, la farmacologia compie un balzo di portata straordinaria; ha inizio una serie di scoperte di nuovi farmaci, capaci di modificare in maniera radicale le modalità d'intervento terapeutico.

Vengono migliorati farmaci già introdotti in terapia e vengono scoperte nuove classi di sostanze, come i farmaci per l'ipertensione, gli psicofarmaci, antibiotici più potenti, gli analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antidiabetici orali, gli anticoagulanti cumarinici. Dalla 'materia medica' d'inizio Ottocento si giunge alla farmacologia e alla farmacoterapia della seconda metà del Novecento; in poco più di cento anni vengono raggiunti obiettivi di grandissimo rilievo. Si consolida altresì l'esigenza che i farmaci, prima dell'impiego nell'uomo, debbano essere studiati sull'animale, in particolare su modelli animali portatori di patologie vicine a quelle umane, così da riuscire a valutare le reali proprietà terapeutiche dei farmaci stessi.

È indubbio, infatti, che lo sviluppo di farmaci antibatterici sia stato facilitato dalla disponibilità di modelli *in vitro* e *in vivo* di

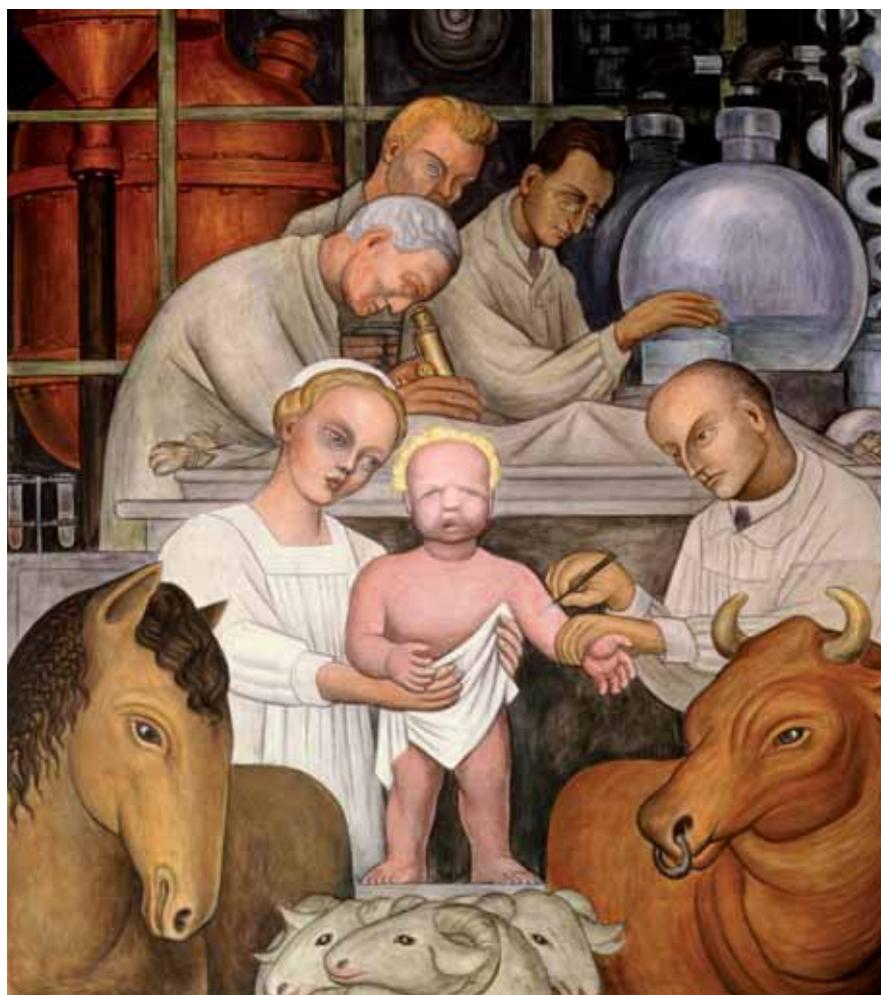
THE NEW DRUGS OF THE SECOND HALF OF THE 20TH CENTURY

The discovery of Salvarsan: a crucial drug in the treatment of syphilis, sulphonamides with the subsequent availability for the treatment of many infectious diseases, insulin that would subsequently defeat diabetes, and the use of experimental models on animals and humans, allowed the scientific world to discover medications, which are still very familiar to us. In short, during and after the Second World War, especially from the 1950s, pharmacology made extraordinary developments: many new drugs were discovered, which were able to change radically treatment procedures.

Those drugs already available for in treatment were improved and new classes of substances were discovered, such as drugs against hypertension, psychotropic drugs, more active antibiotics, analgesics, and Non-Steroidal Anti-inflammatories Drugs (NSAIDs), oral antidiabetics, and coumarin anticoagulants.

From 'medical matter' of the early 19th century to pharmacology and pharmacotherapy of the second half of the 20th century, very important objectives were achieved within a little more than a century. The need for drugs to be tested on animals - in particular on animal models being carriers of diseases similar to human diseases - before their use on humans was also consolidated, and the real treatment properties of drugs could be assessed.

*It is certain that the development of antibacterial drugs was facilitated by the availability of *in vitro* and *in vivo* models*



Diego Rivera
Detroit Industry, affresco (part.)
1933

Detroit, The Detroit Institute
of Arts

Diego Rivera
Detroit Industry, fresco (detail)
1933

Detroit, The Detroit Institute
of Arts

infezione batterica. Parallelamente appaiono chiare le difficoltà di studiare farmaci per malattie quali l'Alzheimer o per i disturbi del comportamento quali le psicosi e la depressione, per mancanza di modelli sperimentali che rappresentino in un animale le principali caratteristiche della malattia.

Gli anni Cinquanta e Sessanta sono caratterizzati anche da un forte impegno per identificare nuove molecole: vengono sintetizzate migliaia e migliaia di composti chimici, di cui, attraverso lo *screening* farmacologico, viene valutata l'attività in modelli *in vitro* (colture di batteri o cellule,

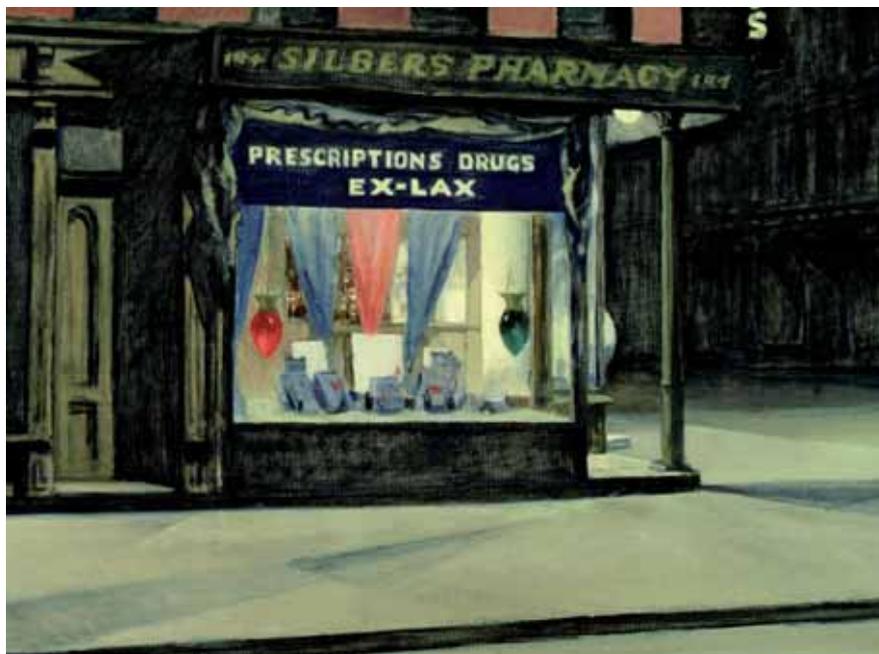
of bacterial infection. At the same time, the difficulties in studying drugs for diseases such as Alzheimer, or behavioural disorders such as psychosis and depression clearly appeared, due to the lack of experimental models representing the main characteristics of the disease in an animal.

The period of the 1950s and 1960s was also characterised by a considerable effort to identify new molecules: thousands of chemical compounds were synthesised, whose activity in vitro (bacteria or cell cultures, enzymes, isolated tissues and organs) and/or in vivo (laboratory



Edward Hopper
Drug Store, olio su tela, 1927
 Boston, Museum of Fine Arts

Edward Hopper
Drug Store, oil on canvas, 1927
 Boston, Museum of Fine Arts

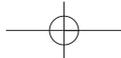


enzimi, tessuti ed organi isolati) e/o *in vivo* (animali da laboratorio), al fine di identificare composti appropriati da avviare allo sviluppo. Ha inizio così il *drug screening*, ovvero l'analisi sistematica e standardizzata di tutti gli effetti svolti su substrati biologici da moltissimi composti chimici sintetizzati dall'industria chimica. Sono molto pochi (l'uno per mille) i composti 'nuovi' che riescono a superare questo primo esame, vale a dire che riescono a dimostrare di possedere effetti di possibile interesse terapeutico e di valere il tempo e la spesa di ulteriori ricerche.

Il composto chimico, di origine naturale o di origine sintetica, che viene sottoposto allo *screening*, necessita ovviamente di una accurata identificazione affinché le osservazioni ottenute possano costituire una precisa base scientifica. Molto spesso accade che si riesca a identificare un composto che, pur avendo una interessante attività farmacologica, si dimostri troppo tossico oppure con tempo di assorbimen-

animals), to facilitate the identification of appropriate compounds to be developed. This was the beginning of drug screening, i.e. the systematic and standardised analysis of the effects performed on biological substrates by a large number of chemical compounds synthesised by chemical industry. Very few (one in a thousand) 'new' compounds were able to pass this fundamental test, to show they had the right possible therapeutic value and were worth the time and cost of further researches.

The chemical compounds of natural or synthetic origin undergoing the screening process certainly required an accurate identification, so that the observations obtained could provide a precise scientific base. Very often, compounds were identified with interesting pharmacological activity but which were too toxic, or had too long absorption time, or too fast elimination



to troppo lungo ovvero di eliminazione troppo rapida, perché sia possibile servir-sene come medicamento.

Di fronte a questi ostacoli, il farmacologo chiede la collaborazione del chimico farmaceutico, il quale dà inizio a una serie di azioni argutamente chiamata 'roulette molecolare': la molecola originale viene modificata aggiungendo un atomo di qua e togliendone un gruppetto di là, così che il composto conservi le proprietà farmacologiche positive e perda invece quelle negative. Questi metodi portano all'identificazione di parecchi prodotti chimici con precise attività farmacodinamiche: in particolare psicofarmaci, antipertensivi, anti-tumorali, antiulcera, anticolesterolemici, antiaggreganti piastrinici.

Cambiano i momenti della indagine farmacologica; si individuano dapprima la sede d'azione e le variazioni funzionali che il composto determina; si cerca poi di stabilire le trasformazioni che il farmaco subisce, prima nell'animale (farmacologia sperimentale o preclinica) e poi nell'uomo (farmacologia clinica).

Si sviluppano nuove discipline: la farmacologia clinica (valutazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche sull'uomo), la farmacoepidemiologia (valutazione dell'efficacia e della tollerabilità) e la farmacovigilanza (identificazione di possibili rapporti causali tra un farmaco e un evento tossico in una popolazione), la farmacoeconomia (valutazione del costo/beneficio terapeutico).

In particolare, la farmacologia clinica si occupa dello studio dei farmaci nell'uomo, allo scopo di valutare la farmacocinetica e l'attività terapeutica di un medicamento. Questa valutazione avviene attraverso sperimentazioni cliniche, chiamate *trials*, da realizzare dopo valutazioni farmacologiche

to be used as medications. Where such obstacles were identified, pharmacologists asked for the support of pharmaceutical chemists, who started a number of actions wittily called 'molecular roulette': the original molecule was modified by adding one atom here and removing a few atoms from there, so that the compound kept its positive pharmacological properties and lost its negative properties. These methods allowed the identification of several chemical products with specific pharmacodynamic properties: in particular, psychotropic drugs, anti-hypertensives, anti-tumor agents, anti-ulcer, anti-cholesterol drugs, and platelet antiaggregants. The steps followed in pharmacological investigation changed. The action location and functional changes determined by the compound were first identified; then, it was attempted to identify the changes the drug undergoes, first in animals (experimental or pre-clinical pharmacology) and then in humans (clinical pharmacology). New disciplines were developed: clinical pharmacology (pharmacodynamic and pharmacokinetic assessments in humans), pharmacoepidemiology (assessment of effectiveness and tolerability), pharmacovigilance (identification of possible causal relations between a drug and a toxic event in a population), and pharmacoconomics (assessment of treatment cost/benefit). In particular, clinical pharmacology studies the effects of drugs in humans, to assess the pharmacokinetics and therapeutic activity of a medication. This assessment is carried out through clinical trials, performed



e tossicologiche su animali da laboratorio. Gli studi di farmacologia clinica si propongono di collegare le proprietà del farmaco – e le trasformazioni da esso subite nell'organismo – con le caratteristiche dello stato morboso e con le trasformazioni che l'organismo subisce per intervento del farmaco stesso. Rientra nei compiti della farmacologia clinica anche l'identificazione delle interazioni con altri farmaci, quando vengono somministrati insieme.

Un'altra disciplina farmacologica, la farmacoepidemiologia, studia gli effetti dei farmaci sulle popolazioni, vale a dire identifica la variabilità degli effetti dei farmaci fra individui diversi di una stessa popolazione o fra popolazioni diverse. La variabilità tra individui o tra popolazioni influisce in modo non positivo sulla utilità di un farmaco, anche se il suo effetto sembra essere in media accettabile. Gli studi farmacoepidemiologici, inoltre, si propongono di valutare la *compliance* (ottemperanza allo schema terapeutico) del paziente e altri fattori che vengono a emergere quando il farmaco è utilizzato in situazioni di vita reale.

La farmacovigilanza si occupa di monitorare, dopo l'immissione sul mercato, gli effetti avversi di un medicinale. Occorre tenere sempre presente che ogni farmaco, accanto a un'azione terapeuticamente valida, ha anche un'azione dannosa e soltanto un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio può guidarne il corretto impiego clinico. Molte reazioni avverse e molti effetti collaterali di un farmaco possono essere evidenziati solo dopo una sua ampia, per numero di persone, utilizzazione in terapia; è di rilievo rammentare, inoltre, che talvolta proprio l'effetto collaterale di un farmaco si dimostra

after pharmacological and toxicological assessments on laboratory animals.

The purpose of clinical pharmacology studies is to connect the properties of drugs – and changes of drugs in the body – with the characteristics of the related disease status and the changes the body goes through due to drug action.

Clinical pharmacology is also tasked with identifying the interactions with other drugs, when they are administered together.

Another pharmacological discipline, Pharmacoepidemiology, studies the effects of drugs on populations, i.e. it identifies the variability of drug effects between different individuals in the same population or between different populations.

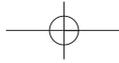
The variability between individuals or between populations influences the usefulness of a drug in a non-positive way, even if its effect seems to be acceptable on average.

Pharmacoepidemiology studies are also aimed at assessing the compliance (with treatment) of patients and other factors appearing when a drug is used in real life situations.

Pharmacovigilance undertakes the monitoring of the adverse effects of a medicinal product after its introduction onto the market.

Every drug, beside a therapeutically effective action, has a harmful action, and just a careful assessment of the risk/benefit ratio can guide its proper clinical use.

Many adverse reactions and side effects of a drug can be highlighted only after its broad use in treatment in number of patients. Sometimes, the side effect



Il XX secolo / The 20th century



Ton Leenarts
Pharmacie La Confiance
olio su tela, 1982
Collezione privata

Ton Leenarts
Pharmacie La Confiance
oil on canvas, 1982
Private collection

essere la sua proprietà terapeutica più importante.

Inoltre, verso la fine degli anni Ottanta si sviluppa un'altra branca della farmacologia, la farmacoeconomia, che tenendo conto delle risorse a disposizione si propone di migliorare l'impiego dei medicinali, studiando i rapporti tra il costo di un medicinale e il risultato terapeutico.

Diversi sono i tipi di analisi che questa nuova scienza adotta: costo/beneficio terapeutico (paragone di un tipo di trattamento contro un altro o contro nessuno), costo/utilità (trattamento meno costoso per ottenere un determinato risultato), costo/malattia (misura dei costi di una data malattia non sottoposta a cure farmacologiche) e costo/efficacia o *cost/effectiveness*, basato sulla qualità di vita, secondo la valutazione che di essa danno i pazienti trattati.

of a drug becomes its most important treatment property. Around the end of the 1980s, a new branch of pharmacology – pharmacoeconomics – was developed. This discipline takes into account the resources available and aims at improving the use of medications, studying the relations between the cost of a medication and therapeutic result. Several different types of analyses are adopted by this new science: cost/treatment benefit (comparison between a type of treatment and another, or none), cost/usefulness (least expensive treatment to obtain a given result), cost/disease (measurement of costs of a given disease not treated pharmacologically), and cost/effectiveness, based on quality of life, according to the evaluation given by treated patients about it.





FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

LA PENICILLINA E ALTRI ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono sostanze capaci di arrestare la moltiplicazione dei batteri o di distruggerli; il loro nome deriva dal greco *antibios* ('contro la vita') e generalmente sono prodotti da varie specie di organismi viventi come muffe, batteri, funghi. Questi prodotti sono sostanze che, pur essendo letali per certi microrganismi patogeni, non danneggiano le strutture e le funzioni dell'ospite; in altre parole sono innocui, non pericolosi o poco tossici per l'uomo.

La penicillina

Per alcuni studiosi, sin da tempi più remoti le muffe erano utilizzate a scopo terapeutico per curare lesioni superficiali della cute e delle mucose, come le formazioni cutanee, pustole e vescicole sierose, del carbonchio. Sembra che già i cinesi (2.500 a.C.) utilizzassero a questo scopo la muffa della soia, i maya le muffe di cereali.

Inoltre, la medicina popolare di ogni Paese, Italia compresa, ha spesso, nel passato, utilizzato per curare le ferite il muschio, le tele di ragno e la polvere, contenente probabilmente muffe, depositata sulle travi che un tempo sorreggevano il tetto delle abitazioni.

Nel 1877 Louis Pasteur e Jules Joubert osservano che nelle culture di batteri esiste spesso



Louis Pasteur

PENICILLIN AND OTHER ANTIBIOTICS

The antibiotics are able to stop the multiplication of bacteria or destroy them. Their name comes from Greek antibios ('against life'). They are usually produced from various species of living organisms, such as moulds, bacteria, and mushrooms. These substances are lethal for certain pathogenic microorganisms, without damaging the host's structures and functions; in other words, they are innocuous, not dangerous, or slightly toxic for humans.

Penicillin

According to experts, moulds had been used since ancient times to treat skin surface and mucosa lesions, such as skin formations, pustules, and serous blisters, caused by anthrax. Apparently, the Chinese (2500 BC) already used soy mould to this purpose and the Mayas cereal moulds.

In the past, popular medicine in every country has also often used moss, cobwebs, and dust, probably containing moulds, deposited on the wooden beams that supported the house roofs, to treat the wounds.

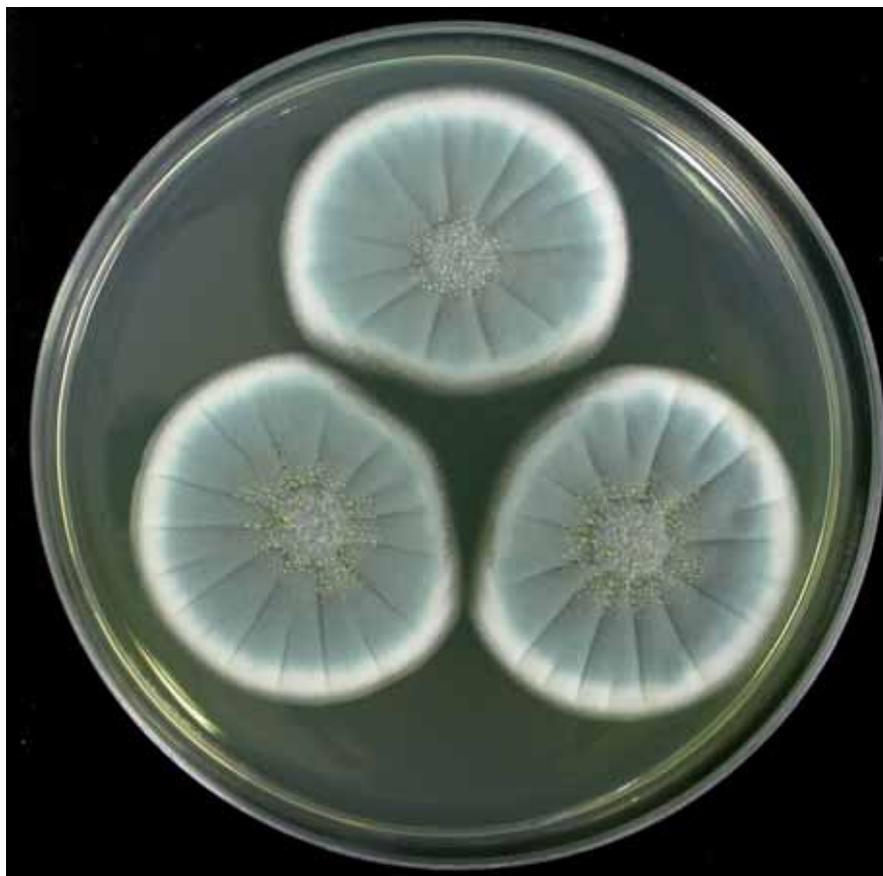
In 1877, Louis Pasteur and Jules Joubert observed that species are often incompatible between each other in cultures of bacteria and sometimes cultures of bacteria are destroyed by moulds or other microorganisms. The two scientists noticed that anthrax bacillus rapidly develops, if it is inserted in sterile urine, while if there is another species of bacteria in urine, it does not develop (bacteriostatic effect) or is destroyed (bactericidal effect).

One of Pasteur's students introduced the word 'antibiosis' to indicate the action of an organism aimed at destroying the life of another organism: life destroys life.

In the context of these scientific observations, one of the most fortunate and precious discoveries in the history of science was made: penicillin.

The official discovery of this antibiotic was ascribed to Fleming. In 1928, seven years before the discovery of sulphonamides, Fleming noticed that a mould had contaminated one of his cultures and caused the destruction of bacteria. However, it has been ascertained

Drugs utilized in the 20th century



*Coltura di Penicillium notatum
in capsula di Petri*

*Culture of Penicillium notatum
in Petri dish*

una incompatibilità tra una specie e l'altra e che talvolta le colture batteriche vanno incontro a distruzione per opera di muffe o di altri microrganismi. I due scienziati notano che il bacillo del carbonchio si sviluppa rapidamente se immesso in urine sterili, mentre, se nelle urine è presente un'altra specie batterica, non si sviluppa (effetto batteriostatico) o va incontro a distruzione (effetto battericida).

Uno degli allievi di Pasteur introduce la parola 'antibiosi' per indicare l'azione di un organismo diretta a distruggere la vita di un altro: la vita distrugge la vita.

Nel contesto di queste osservazioni scientifiche si verifica una delle scoperte più fortunate e preziose nella storia della scienza: quella della penicillina.

La scoperta ufficiale di questo antibiotico viene attribuita a Fleming, che nel 1928, sette anni prima della scoperta dei sulfamidici, nota che una muffa che aveva contamina-

that more than thirty years before Fleming, i.e. in 1893-1895, a doctor of the Italian Navy, Vincenzo Tiberio, postulated the hypothesis – supported by the results of experimental research he carried out – that some moulds release substances, which are able to inhibit the development of bacteria. This young physician understood the power of destruction of moulds on the bacteria and documented them in a study. He established the connection between the intestinal troubles that affected his neighbours in Arzano (Naples) and the removal of green moulds from the walls of a well just before those troubles appeared. In other words, he correlated the use of water – previously 'good' and potable – taken from the well where moulds had been removed, with the appearance of intestinal infections, which were sometimes serious, and ascertained the reduction of enterocolitis when moulds came back on the well walls.



Vincenzo Tiberio nel suo laboratorio

Vincenzo Tiberio in his laboratory



to una delle sue colture produceva la distruzione dei batteri. È stato tuttavia accertato che più di trenta anni prima di Fleming, vale a dire negli anni 1893-1895, un medico della Marina italiana, Vincenzo Tiberio, formula l'ipotesi, avvalorata poi dai risultati di ricerche sperimentali da lui condotte, che alcuni muffe liberano sostanze capaci di inibire lo sviluppo dei batteri.

Questo giovane medico intuisce, e documenta in uno studio, il potere di distruzione sui batteri da parte delle muffe. Mette in relazione i disturbi intestinali che colpiscono i suoi vicini di casa ad Arzano (Napoli) con l'asportazione da un pozzo delle muffe verdi che ne ricoprono le pareti. In altre parole, egli correla l'utilizzo dell'acqua prelevata dal pozzo ripulito dalle muffe, in precedenza 'buona' e potabile, con la comparsa d'infezioni intestinali, talvolta gravi, e accerta la diminuzione delle manifestazioni enterocolitiche in concomitanza al ricomparire delle muffe sulle pareti del pozzo. Tiberio ha l'intuizione che tra i due fenomeni esista un rapporto di causa ed effetto e formula l'ipotesi, avvalorata poi dai risultati di ricerche sperimentali da lui condotte, che alcuni muffe liberano sostanze capaci di inibire lo sviluppo dei batteri.

Nel gennaio 1895, Tiberio pubblica sugli «Annali di Igiene Sperimentale» un lavoro dal titolo *Sugli estratti di alcune muffe*, che ripor-

Tiberio understood that there was a cause and effect relation between the two phenomena and formulated the assumption, then supported by the results of experimental researches he carried out, that moulds release substances that are able to inhibit the development of bacteria.

In January 1895, Tiberio published an article titled Sugli estratti di alcune muffe ('About the extracts of moulds') on the «Annali di Igiene Sperimentale», reporting the results of his researches. His conclusion was straightforward: «In the cellular substance of moulds analysed, there are ingredients soluble in water, provided with bactericidal action». Through reasoning and not by accident, he discovered the existence of an antibiotic activity in a specific mould. It is interesting to observe, or rather focus on, the fact that from a mould, so once again from the plant kingdom, it is possible to obtain a product of significant therapeutic importance.

No importance was given to Vincenzo Tiberio's discovery. His conclusions about the antibacterial power of moulds were considered as a coincidence and his experimental work was filed in the Library of the Health Institute of the Royal University of Naples.

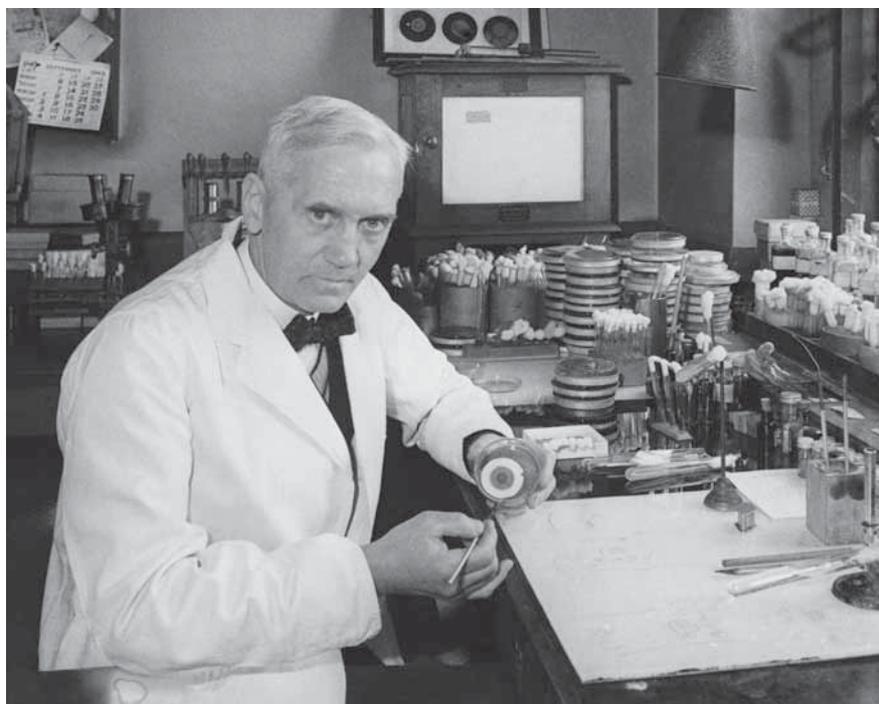
To explain the missed transition of Tiberio's discovery to a new treatment, at that time there was no appropriate way of thinking to understand the importance of Tiberio's observation and open new research perspectives. This was due to the lack of scientific knowledge in the domain of microbiology, biochemistry, and pharmacology.

Therefore, the discovery by this young doctor fell into oblivion and the name of Vincenzo Tiberio is still unknown to the general public. In 1947, the file of the «Annali di Igiene

Il frontespizio della rivista su cui fu pubblicato, nel 1895, lo studio di Vincenzo Tiberio Sugli estratti di alcune muffe

Cover page of the magazine where the study On the extracts of some moulds by Vincenzo Tiberio was published in 1895





Alexander Fleming

ta i risultati delle sue ricerche. La sua conclusione è lapidaria: «Nella sostanza cellulare delle muffe esaminate sono presenti dei principi solubili in acqua, forniti di azione battericida». Egli scopre dunque, per ragionamento e non per caso, l'esistenza di un'attività antibiotica in una ben definita muffa. È interessante osservare, o meglio richiamare l'attenzione, sul fatto che da una muffa, vale a dire ancora una volta da un organismo appartenente al regno vegetale, si ottenga un prodotto di notevole importanza terapeutica. Alla scoperta di Vincenzo Tiberio non viene data alcuna importanza. Le sue conclusioni sul potere antibatterico delle muffe sono considerate una coincidenza e il lavoro sperimentale viene archiviato nella Biblioteca dell'Istituto di Igiene della Regia Università di Napoli. A spiegazione del mancato passaggio dalla scoperta di Tiberio a una novità terapeutica, si deve ricordare che in quegli anni non esisteva, per carenza di conoscenze scientifiche nel campo della microbiologia, della biochimica e della farmacologia, un modo di pensare adatto a comprendere l'importanza dell'osservazione di Tiberio e ad aprire nuove prospettive di ricerca. La scoperta di questo giovane medico cade quindi nell'oblio, e ancora oggi il nome di

Sperimentale» containing Tiberio's report was discovered in the Archives of the Istituto di Igiene of the University of Naples and it was reprinted in 1955.

*Alexander Fleming, unlike Tiberio, discovered penicillin by accident, because a Petri dish inoculated with staphylococci had been contaminated by a mould. A mould had cleaned, or rather 'lysed', the bacteria around it; normal colonies of staphylococci could be found just at a certain distance from the mould. By cultivating that mould on a liquid cultural medium, Fleming realised that the mould, or more precisely its filtered cultural medium, killed or anyhow prevented the development of many human pathogenic germs. Fleming called that filtrate, i.e. the active ingredient of the liquid cultural medium, 'penicillin', as the mould belongs to the *Penicillium* genus. This shows that it does not have any toxic effect for animal body, or hinders organic defences. In 1929, Fleming published an article on the «British Journal of Experimental Pathology». His researches obtained little success among medical doctors and microbiologists; neglected also due to the enthusiasm for the discovery*



La capsula di Petri con la coltura di penicillina e stafilococco, utilizzata da Fleming

Petri dish with penicillin and staphylococcus culture, used by Fleming



Vincenzo Tiberio è sconosciuto ai più. Solo nel 1947 viene scoperto, nell'Archivio dell'Istituto di Igiene dell'Università di Napoli, il fascicolo degli «Annali di Igiene Sperimentale» contenente la relazione di Tiberio e nel 1955 si provvede a ristamparlo.

Alexander Fleming, contrariamente a Tiberio, scopre la penicillina casualmente, per inquinamento da parte di una muffa di una capsula di Petri inoculata con stafilococchi. Una muffa aveva ripulito, o meglio 'lisato', i batteri che si trovavano nelle sue immediate vicinanze; solo a una certa distanza dalla muffa erano presenti normali colonie di stafilococchi. Coltivando questa muffa su un terreno liquido, Fleming si accorge che la muffa, o più esattamente il suo terreno di coltura filtrato, uccide o comunque impedisce lo sviluppo di molti germi patogeni per l'uomo. Fleming chiama questo filtrato, vale a dire il principio attivo del brodo, 'penicillina' in quanto la muffa appartiene al genere *Penicillium*, e dimostra che esso non possiede alcun potere tossico per l'organismo animale, né ostacola le difese organiche.

Nel 1929 Fleming pubblica un articolo sul «British Journal of Experimental Pathology»; queste sue ricerche riscuotono scarso successo sia presso i medici sia presso i microbiologi; esse vengono trascurate anche per l'entusiasmo suscitato dall'avvento dei sulfamidici che proprio in quegli anni cominciano ad essere impiegati in terapia.

of sulphonamides, which began being used for treatment at the time.

Fleming tried for many years to isolate the substance having the antibacterial property he identified, but he failed.

The results of clinical trials on infected wounds to test the therapeutic effectiveness of penicillin cultural medium filtrates were not encouraging, because of the instability of the raw compound and low penicillin concentrations, as it is now clear.

The identification of poor stability as concerns filtrate activity led Fleming to assume that large scale production was not possible.

Other attempts to isolate penicillin were also soon abandoned, due to both inappropriate assessment of the potential importance of the discovery, and the existing difficulties in preparing appropriate quantities of material. However, some microbiologists used the cultural medium filtrate as 'sterilising' agent of the culture tools, where microorganisms were grown.

*Ten years later, Ernst Chain and Howard Florey, two researchers working at the Oxford University, transformed that simple bacteriological curiosity into a historically important drug. The two researchers understood the antibacterial properties of the cultural medium of *Penicillium notatum*, developed special extraction techniques, and were able to obtain a purified, stable, and very active product on many microorganisms.*

*In 1938, Chain and Florey isolated a sample of penicillin obtained from *Penicillium notatum* mould and were able for the first time to produce and extract a sufficient quantity of raw but rather concentrated active substance, so that they could perform pharmacological and toxicological experiments on rats and other laboratory animals.*

In May 1940, a raw penicillin preparation administered subcutaneously was able to protect rats from haemolytic streptococcus infections.

In 1941, the first clinical trial was performed. The first patient – probably a policeman from London who was affected by mixed staphylococcus and streptococcus bacteraemia – had a rapid and significant improvement, but died when the treatment stopped, due to the depletion of the available quantity of penicillin. This first clinical response clearly showed that this substance is a powerful

Fleming tenta per molti anni di isolare la sostanza dotata dell'attività antibatterica da lui riscontrata, senza però riuscire allo scopo. I risultati di prove cliniche su ferite infette per testare l'efficacia terapeutica dei filtrati di brodo di coltura della penicillina non sono incoraggianti, a causa, come ormai appare chiaro, sia dell'instabilità del composto grezzo, sia delle basse concentrazioni presenti di penicillina. L'accertamento di una scarsa stabilità per quanto riguarda l'attività del filtrato porta Fleming a concludere che la produzione su larga scala non sia possibile. Anche altri diversi tentativi per isolare la penicillina vengono presto abbandonati, sia per una inadeguata valutazione della potenziale importanza della scoperta, sia per le difficoltà esistenti nel preparare adeguate quantità di materiale. È singolare però che alcuni microbiologi usino il filtrato del brodo come agente 'sterilizzante' dei mezzi di coltura dove far crescere i microrganismi.

A trasformare quella che sembrava essere una semplice curiosità batteriologica in un farmaco di importanza storica sono, dieci anni più tardi, Ernst Chain e Howard Florey, due ricercatori che lavorano all'Università di Oxford.

antibacterial agent, with an incredible therapeutic potential.

After the outbreak of the Second World War, penicillin preparation on large scale was difficult; however, at the same time, it was understood that it could be an extraordinary tool to reduce morbidity and mortality of fighting soldiers through infections. Great Britain involvement in the war meant the country could not produce penicillin on large scale.

Therefore, they asked for support from the American government to continue their researches and increase production.

*In the USA, a great interest began for this drug, for its therapeutic importance in medicine and for possible repercussions on the infections of soldiers involved in the war. Several research programmes were promoted and financially supported; a new fermentation method was developed; and other *Penicillium* strains, which were capable of producing larger quantities of penicillin, were isolated. Apparently, one of the best strains was obtained from the culture of a mould isolated*

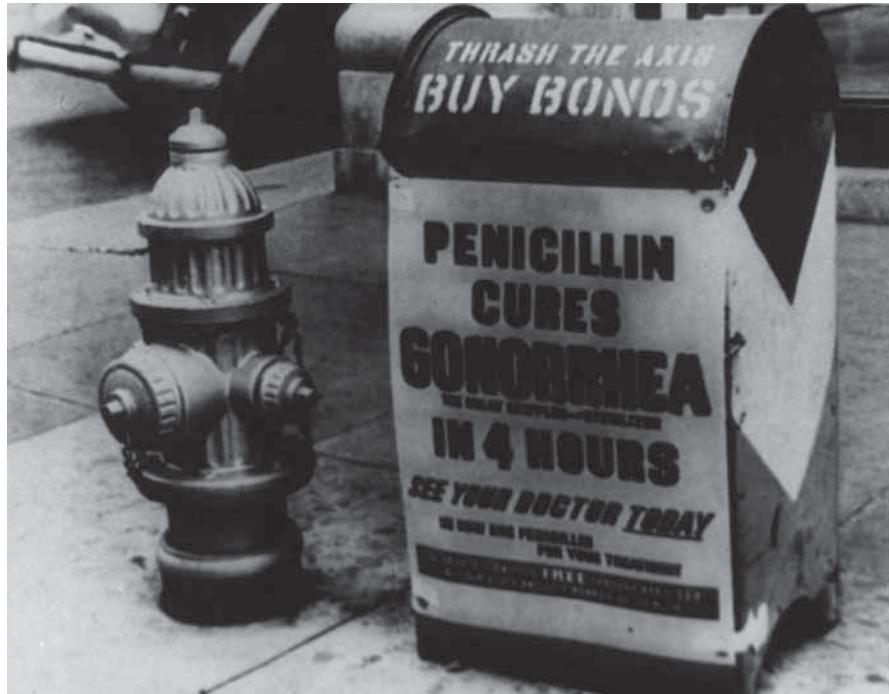


Ernst Chain



*Publicità della penicillina
negli anni Quaranta*

Advertisement of penicillin, 1940s



Resisi conto delle proprietà antibatteriche presenti nel liquido di coltura del *Penicillium notatum*, i due studiosi sviluppano particolari tecniche estrattive e riescono a ottenere un prodotto purificato, stabile, attivissimo su moltissimi microorganismi.

Nel 1938, Chain e Florey isolano un campione di penicillina derivato dalla muffa *Penicillium notatum*, e riescono per la prima volta a produrre e a estrarre una quantità sufficiente di sostanza attiva, grezza ma abbastanza concentrata, così da poter effettuare esperimenti di tipo farmacologico e tossicologico su topi e altri animali da laboratorio. Nel maggio del 1940 una preparazione grezza di penicillina, somministrata per via sottocutanea, risulta capace di proteggere i topi dalle infezioni da streptococchi emolitici.

Nel 1941 viene effettuata la prima sperimentazione clinica. Il primo paziente – sembra un poliziotto londinese affetto da batteriemia mista stafilococcica e streptococcica – ha un rapido e significativo miglioramento, ma muore quando il trattamento si interrompe per esaurimento della quantità disponibile di penicillina. Questa prima risposta clinica rende chiaro che questa sostanza è un potente agente antibatterico, con un incredibile potenziale terapeutico.

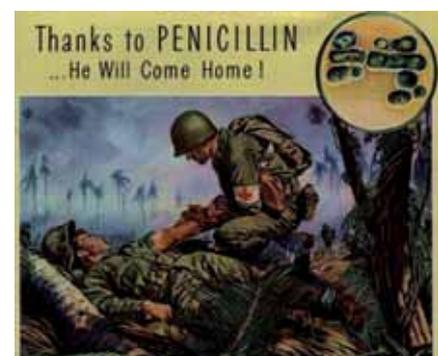
*in a melon bought in a fruit and vegetable market. It was found that the *Penicillium chrysogenum* was a source of larger penicillin quantity than the 'original' Fleming's *Penicillium notatum*.*

It was also possible to develop important purification processes; within a short time, penicillin was transformed from a raw product, such as the one that can be obtained in a laboratory, into a pure industrially produced preparation.

In fact, large quantities of antibiotic were required to treat several infections due to the War. In 1943, the Army Health Service

*Manifesto propagandistico
della penicillina durante
la seconda guerra mondiale*

*Advertising poster of penicillin
during the Second World War*





Produzione su larga scala di penicillina negli Stati Uniti nel 1944

Large scale production of penicillin in the United States, 1944

Intanto è scoppiata la seconda guerra mondiale e la preparazione su larga scala della penicillina risulta difficile; contemporaneamente, tuttavia, si capisce che essa potrebbe rappresentare un mezzo eccezionale per ridurre la morbilità e la mortalità delle infezioni dei soldati in guerra. Gli inglesi, impegnati nei combattimenti e sotto bombardamento, sono nell'impossibilità di produrre penicillina su larga scala; chiedono dunque l'attenzione e la collaborazione del governo americano per proseguire le ricerche e incrementare la produzione. Negli USA si genera un grande interesse per questo farmaco, sia per la sua importanza terapeutica in medicina sia anche per le possibili ripercussioni sulle infezioni dei soldati in guerra. Vengono promossi e incentivati numerosi programmi di ricerca, viene messo a punto un nuovo un nuovo metodo di fermentazione, vengono isolati altri ceppi di *Penicillium*, capaci di produrre quantità più elevate di penicillina. Sembra che uno dei migliori ceppi sia ricavato dalla coltura di una muffa isolata in un melone acquistato in un mercato ortofrutticolo. Si appura che il *Penicillium chrysogenum* rappresenta una fonte più ricca di penicillina che non l'originale *Penicillium notatum* di Fleming.

authorised the use of the antibiotic in a military hospital and penicillin was soon used by all military health services. The ineffectiveness of penicillin in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria, unlike the activity against gram-positive bacteria, was the main incentive for the research of new antimicrobial drugs.

Streptomycin

*Streptomycin was the second antibiotic being discovered. Stimulated by the discovery of penicillin, Waksman and his staff identified streptomycin, produced from a *Streptomyces griseus* strain, in 1943, in a framework of studies specifically aimed at discovering new antibacterial substances. This powerful second antibiotic, belonging to the aminoglycoside family, was considerably active against the pathogen of tuberculosis and, importantly, against many other microorganisms and several penicillin-resistant infections. Streptomycin was introduced in treatment in 1947. At that time, tuberculosis was a real social scourge and a specific treatment*



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

*Gruppo di studio sulla penicillina
all'Università di Oxford nel 1944*

*Penicillin study team at the
University of Oxford, 1944*

LA TUBERCOLOSI

Tra il XIX e la prima metà del XX secolo la tubercolosi (TBC) o tisi o 'mal sottile' (come era chiamata per la lenta azione debilitante sull'organismo), ha costituito un enorme problema. La tubercolosi colpiva ogni classe sociale ed era un flagello devastante, onnipresente e misterioso. Gli ammalati si spegnevano lentamente con febbricole e fuoruscite, sempre più frequenti, di sangue dalla bocca (emottisi). A volte la malattia sembrava arrestarsi, ma poi si ripresentavano emorragie improvvise e il morbo rapidamente uccideva. Scriveva Pietro Favari nel 1930, ne *Il medico di se stesso*: «La tubercolosi è una forma prodotta da un bacillo speciale sparso da per tutto, che tutti respiriamo, abbiamo nella bocca; ma che agisce solo quando cattive condizioni igieniche, strapazzi, lavori eccessivi, malattie esaurienti diminuiscono i poteri difensivi dell'organismo e gli aprono la strada per penetrare nel sangue e pullulare nei visceri [...] Giacché, se bastasse il contatto col bacillo tubercolare, questo è così diffuso per ogni dove, che tutti dovrebbero esserne contagiati. Perché io, che le sono sempre in mezzo, non prendo la tisi? Perché sono robusto, perché la mia mucosa bronchiale sana le oppone una barriera insuperabile. Ma supponete un po' ch'io sia un bronchitico abituale, o un deteriorato dalla pleurite, o uno scrofoloso, o un meschino esaurito da un lavoro improbo! Io non sarò più resistente, il nemico che sempre ci circonda penetrerà in me, s'impadronirà del mio corpo. La guerra quindi alla tubercolosi non si fa con specifici che finora non esistono [...] né coll'ostracismo ai poveri tisiaci che è veramente indegno d'una società progredita. Ma si fa promovendo nel popolo tutte quelle pratiche di pulizia, igiene, cura del proprio corpo, cura dell'ambiente in cui si vive. La tubercolosi polmonare, che è la più frequente, è sempre curabile. Ma è guaribile solo nel suo primo periodo. La cura non sta in un farmaco, ma nel sanatorio».



Si riesce inoltre a mettere a punto importanti processi di purificazione; in tempi brevi la penicillina si trasforma da prodotto grezzo, come quello ottenibile in un laboratorio, in un preparato, prodotto industrialmente allo stato puro. Come accennato, infatti, la guerra in corso richiede grandi quantitativi di antibiotico per curare molteplici infezioni. Nel 1943 il Servizio Sanitario dell'Esercito autorizza l'impiego dell'antibiotico in un Ospedale militare e ben presto la penicillina viene usata da tutti i servizi sanitari militari. D'altra parte, l'inefficacia della penicillina nel trattamento delle infezioni dovute a batteri gram-negativi, a differenza dell'attività verso i batteri gram-positivi, è stato lo stimolo principale per la ricerca di nuovi farmaci antimicrobici.

La streptomina

La streptomina è stato il secondo antibiotico a essere scoperto. Stimolati dalla scoperta della penicillina, Waksman e i suoi collaboratori individuano nel 1943, nell'ambito di studi indirizzati specificatamente alla scoperta di nuove sostanze antibatteriche, la streptomina, prodotta da un ceppo di *Streptomyces griseus*.

was found. A specific adverse effect of streptomycin is its ototoxicity, which appears mostly after long treatments and with progressive hearing reduction, up to complete deafness. Streptomycin is now limitedly used; it is used as second or third drug in treatment of tuberculosis and when no alternative drugs for specific infections are available or exist.

Cephalosporin

In 1948, Giuseppe Brotzu, Director of the Istituto di Igiene of the University of Cagliari (Italy), discovered and isolated a mushroom, Cephalosporium acremonium, from a mould he found in a sewage pipe discharging into the sea on the coast of Sardinia. It was discovered that the culture filtrates of this mushroom had antibiotic properties. The circumstances of the discovery of the mould are interesting. It is said that Brotzu was walking on the dock of the harbour of his town and saw that the wastewater discharged from the sewage formed a putrid spot spreading for about three hundred metres into the sea. The sea water was dirty near the sewage discharge pipe and became

Questo potente secondo antibiotico, appartenente alla famiglia chiamata degli aminoglicosidi, risulta notevolmente attivo verso l'agente patogeno della tubercolosi e inoltre, fatto non trascurabile, verso molti altri microrganismi e verso numerose infezioni resistenti alla penicillina.

L'introduzione in terapia della streptomicina avviene nel 1947. La tubercolosi, che rappresentava all'epoca una vera e propria piaga sociale, trova una sua specifica cura. Un particolare effetto avverso della streptomicina è rappresentato dall'ototossicità, che compare soprattutto dopo terapie prolungate e si manifesta con una diminuzione progressiva dell'udito, fino alla sordità completa. Oggi la streptomicina viene scarsamente utilizzata; trova impiego terapeutico come secondo o terzo farmaco nel trattamento della tubercolosi e quando non sono disponibili, ovvero non esistono, farmaci sostitutivi per alcune particolari e specifiche infezioni.

Le cefalosporine

Nel 1948 Giuseppe Brotzu, direttore dell'Istituto di Igiene dell'Università di Cagliari, scopre e isola da una muffa un fungo, il *Cephalosporium acremonium*, presente nel tubo di una fogna che scarica in mare sulla costa della Sardegna. I filtrati delle colture di questo fungo si dimostreranno dotati di attività antibiotiche. Interessanti sono le circostanze della scoperta di questa muffa. Si racconta che Brotzu, passeggiando sul molo del porto della città, osserva che le acque che defluiscono dalla fogna formano una macchia putrida che si estende nel mare per circa trecento metri. Le acque marine, tanto sporche in prossimità dello scarico fognario, diventano, oltre questa distanza, progressivamente pulite. Brotzu si chiede dunque cosa sia presente nell'acqua perché si verifichi questa pulizia, ovvero cerca di comprendere la causa dell'auto-depurazione dell'acqua del mare. Sulla base di questa osservazione, Brotzu dà inizio a esami al microscopio di campioni di acqua prelevati prima e dopo lo scarico. In queste acque scopre la presenza del *Cephalosporium acremonium* e accerta *in vitro* una inibizione dello sviluppo di batteri da parte di questo fungo. Lo studioso intuisce quindi come l'acqua di mare, torbida e inquinata dalle acque putride della fogna,



I diversi stadi di produzione della streptomicina

The various stages of streptomycin production

TUBERCULOSIS

Between the 19th and first half of the 20th century, tuberculosis (TB), also known as phthisis, or 'consumption' (as it was called due to its slow debilitating action on the body), has been a major problem. Tuberculosis affected any social class and was a devastating, omnipresent, and mysterious scourge. Sick persons faded away slowly with slight fevers, and increasingly frequent mouth bleeding (haemoptysis). Sometimes it seemed that the disease was stopping, but then sudden bleeding re-appeared and the disease rapidly killed. In 1930, Pietro Favari wrote the following in Il medico di se stesso: «Tuberculosis is a form produced by a special widespread bacillus that we all breathe and have in our mouth; however, it only acts when poor hygienic conditions, overexertion, excessive work, or exhausting diseases reduce the defensive power of the body and open the path for it to penetrate the blood and pullulate in the organs [...] In fact, if the contact with the tubercular bacillus was enough, it is so widespread everywhere, that everyone should be infected. I am never affected by phthisis, although I am always surrounded by it. Why? Because I am strong, because my healthy bronchial mucosa opposes an impassable barrier to it. But suppose that I am usually affected by bronchitis, or deteriorated by pleurisy, or scrofula sufferer, or a poor man exhausted by a hard work! I will no longer be resistant, the enemy continuously surrounding us will penetrate me, and seize my body. The war against tuberculosis is not fought with specific drugs that do not exist now [...], or boycotting the poor phthisical persons, as this is really shameful for a developed society, but through the promotion of hygiene practices, care for the body, and care for the environment where people live. Pulmonary tuberculosis, which is the most frequent, can always be healed during its early onset period. Treatment is not through a drug, but in a sanatorium».

progressively clean after that point. Brotzu wondered what cleaned the water, i.e. he tried to understand the cause of 'self-purification' of sea water. Based on this observation, Brotzu started microscope analyses of water samples taken before and after the sewage pipe. In those samples, he found Cephalosporium acremonium and identified in vitro an inhibition of bacteria development by this mushroom. Brotzu understood that turbid sea water polluted by the putrid sewage water became clean when the mushroom develops in sufficient quantities to be able to destroy the bacteria and clean the water. Brotzu immediately understood that his discovery could open new paths for treatment of infectious diseases. So, he moved on from experiments in vitro to tests on animals and obtained remarkable results, confirming the antibacterial activity of Cephalosporium acremonium. The results encouraged him to send a report of his studies and experience about this mushroom to London in 1949, to a medical officer in the British army he met during the Anglo-American occupation of Sardinia. The British doctor knew about Fleming's studies on penicillin, and worked to ensure experiments on Cephalosporium acremonium were started in England. Three compounds with antibiotic properties were identified and called cephalosporin and differentiated through letters



GRAM-POSITIVI E GRAM-NEGATIVI

Per individuare e distinguere al microscopio i diversi batteri si ricorre all'applicazione di speciali coloranti. Esistono metodi diversi di colorazione, uno in particolare comprende il trattamento con un liquido colorante detto di Gram. I batteri che non trattengono il colore sono detti gram-negativi, quelli che lo trattengono sono detti gram-positivi.

Ai batteri gram-positivi appartengono, insieme ad altri, gli stafilococchi e gli streptococchi. Gli stafilococchi hanno forma sferica e crescono a grappoli, rappresentano una frequente causa di infezioni della pelle, come gli ascessi, i foruncoli e l'orzaio; talvolta sono causa di gravi infezioni interne. Gli streptococchi, batteri sferici, si sviluppano come file di perline, sono tra i più comuni batteri patogeni per l'uomo, responsabili di diverse malattie tra le quali la tonsillite, l'otite, la polmonite e infezioni alle vie urinarie, oltre all'insorgenza della scarlattina. Appartengono ai batteri gram-negativi molte specie di salmonella (responsabili di malattie dell'apparato gastroenterico, tifo, paratifo, e di tossinfezioni intestinali), il vibrione del colera e il meningococco responsabile della meningite cerebrospinale.

diventi pulita quando il fungo si sviluppa in quantità sufficienti da riuscire a distruggere i batteri presenti e quindi a 'ripulire' l'acqua. Brotzu comprende subito che questa scoperta può aprire nuove strade per la cura di malattie infettive. Dagli esperimenti *in vitro* passa dunque a quelli sugli animali, ottenendo interessanti risultati di conferma dell'attività antibatterica del *Cephalosporium acremonium*. I risultati ottenuti spingono lo scienziato, nel 1949, a spedire un resoconto dei suoi studi e delle sue esperienze su questo fungo a Londra, a un ufficiale medico dell'esercito inglese da lui conosciuto durante l'occupazione anglo-americana della Sardegna.

Questi, che conosce gli studi di Fleming sulla penicillina, si attiva perché siano avviate sperimentazioni sul *Cephalosporium acremonium* in Inghilterra. Si giunge così a individuare tre composti ad attività antibiotica, che vengono chiamati cefalosporine e distinte da diverse lettere dell'alfabeto (P, N e C). La cefalosporina P risulta attiva contro i microrganismi gram-positivi, mentre la cefalosporina N e la cefalosporina C si mostrano efficaci (la C in misura minore) anche contro i batteri gram-negativi.

Cloramfenicolo, tetraciclina e altri antibiotici

Nel periodo 1946-1948, attraverso una sistematica analisi di campioni di terra, provenienti da diverse parti del mondo, vengono scoperti altri importanti antibiotici, come il cloramfenicolo e le tetraciclina.

Il cloramfenicolo (denominato anche cloromicetina, sia perché contiene cloro sia perché è ottenuto da un microrganismo appartenente alla famiglia degli actinomiceti) è individuato nel 1947 da colture di *Streptomyces*, presente in un campione di terra raccolto in Venezuela. Il cloramfenicolo si dimostra particolarmente attivo verso il tifo, il paratifo e il tifo esantematico, quest'ultimo caratterizzato dalla presenza di un'eruzione di tipo morbilloso. Il primo impiego terapeutico del cloramfenicolo si ha in occasione di una epidemia di tifo in Bolivia, durante la quale si utilizza la piccola scorta al tempo disponibile; i risultati sono estremamente positivi. Successivamente, il farmaco viene impiegato per il trattamento del tifo esantematico in Malesia.

Verso il 1950, tuttavia, emerge chiaramente

of the alphabet (P, N, and C). Cephalosporin P is active against gram-positive microorganisms, while cephalosporin N and cephalosporin C are effective (C less) also against gram-negative bacteria.

Chloramphenicol, Tetracycline and other Antibiotics

In the period 1946-1948, through a systematic analysis of earth samples, coming from various parts of the world, other important antibiotics were discovered, such as chloramphenicol and tetracycline.

Chloramphenicol (also called Chloromycetine, as it contains chlorine and is obtained from a microorganism belonging to the Actinomycetales family) was identified in 1947 from cultures of Streptomyces found in a sample of soil collected in Venezuela.

Chloramphenicol showed that it was particularly active against typhoid, paratyphoid, and epidemic typhus, which was characterised by morbillous eruptions.

Chloramphenicol was first used in treatment of a typhoid outbreak in Bolivia, when the small available stock was used.

The results were extremely positive. Subsequently, the drug was used for treatment of epidemic typhus in Malaysia.

However, around 1950, it became clear that chloramphenicol may provoke severe and even fatal haematic dyscrasia (quantitative alterations of blood cellular components).

For this reason, this drug is now limitedly used and reserved to patients with serious infections, such as typhoid and meningitis.

As concerns tetracycline, the first compound introduced in treatment (1948) was chlortetracycline (Aureomycin), produced from Streptomyces aureofaciens.

Two years later, oxytetracycline (Terramycin) obtained from Streptomyces rimosus became available, and finally in 1953, after the identification of the chemical structure of these drugs, tetracycline

(Achromycin), obtained by removing chlorine from chlortetracycline, was synthesised and made available in treatment.

All tetracycline antibiotics have a 'broad spectrum' of action, i.e. they are active against almost all gram-positive and gram-negative pathogenic germs.

che il cloramfenicolo può provocare discrasie ematiche (alterazioni quantitative dei componenti cellulari del sangue) gravi e anche mortali. Per tale motivo, questo farmaco è attualmente poco utilizzato e riservato ad alcuni pazienti con infezioni gravi, come il tifo e la meningite.

Per quanto riguarda le tetracicline, il primo composto introdotto in terapia (1948) è la clortetraciclina (aureomicina), prodotta dallo *Streptomyces aureofaciens*. Due anni più tardi diviene disponibile la ossitetraciclina (terramicina), ottenuta dallo *Streptomyces rimosus* e infine nel 1953, dopo l'identificazione della struttura chimica di questi farmaci, viene sintetizzata e messa a disposizione in terapia la tetraciclina (acromicina), ottenuta eliminando il cloro dalla clortetraciclina. Tutti gli antibiotici tetraciclinici hanno un 'ampio spettro' di azione, ovvero sono attivi verso la quasi totalità dei germi patogeni gram-positivi e gram-negativi.

Tra il 1950 e il 1970 vengono attuate numerose e ampie ricerche scientifiche indirizzate alla scoperta di nuovi antibiotici; le industrie farmaceutiche mettono a disposizione a questo scopo notevoli risorse sia finanziarie sia tecnologiche. Vengono isolati, e se possibile prodotti per sintesi, molti antibiotici, come l'eritromicina, attivo per via orale, prodotto dallo *Streptomyces erythreus*, raccolto in un campione di terra nell'arcipelago delle Filippine; la neomicina, antibiotico attivo localmente sia sulla cute sia verso la flora intestinale quando somministrato per via orale, prodotto dallo *Streptomyces fradice*; la vancomicina, antibiotico da somministrare per via endovenosa, prodotto dallo *Streptomyces orientalis* e isolato da campioni di terra dell'Indonesia e dell'India; e numerosi nuovi componenti della famiglia della penicillina, come la meticillina e l'ampicillina.

Attualmente, almeno il 30% dei pazienti ricoverati in ospedale viene trattato con antibiotici. Il largo impiego di questi farmaci ha consentito di guarire milioni di malati con infezioni potenzialmente letali, ma purtroppo, contemporaneamente, ha finito per determinare un uso scorretto.

Una conseguenza dell'ampio utilizzo dei farmaci antimicrobici è stata, infatti, l'insorgenza di germi patogeni antibiotico-resistenti e questa situazione ha generato, a sua volta, una necessità sempre maggiore di nuovi antibiotici.



Between 1950 and 1970, several and broad scientific researches aimed at discovering new antibiotics were implemented.

To this purpose, the pharmaceutical industries provided considerable financial and technological resources. Many antibiotics were isolated and produced through synthesis, if possible, such as erythromycin, orally active, and produced from Streptomyces erythreus, which was collected from a soil sample in the Philippines; neomycin, an antibiotic acting locally on the skin and intestinal flora, when orally administered, produced from Streptomyces fradice; vancomycin, an antibiotic to be administered through intravenous injection, produced from Streptomyces orientalis and isolated from soil samples from Indonesia and India; and several new components of the penicillin family, such as methicillin and ampicillin.

At present, at least 30% of hospitalised patients are treated with antibiotics. The wide use of these drugs has allowed healing millions of patients from potentially lethal infections. However, at the same time, they have been improperly used. In fact, a consequence of the wide use of antimicrobial drugs has been the appearance of antibiotic-resistant pathogens. In turn, this situation has generated an increasing need for new antibiotics.

GRAM-POSITIVES AND GRAM-NEGATIVES

To identify and differentiate the various bacteria under the microscope, special dyes are used. There are different dying methods: one in particular includes treatment with a liquid dye called Gram. The bacteria that do not retain the dye are called gram-negative, whereas those retaining the dye are called gram-positive.

Staphylococci and streptococci are gram-positive bacteria. Staphylococci have a spherical shape and grow in clusters.

They are a frequent cause of skin infections, such as abscesses, furuncles, and styes; sometimes, they cause serious internal infections.

Streptococci are spherical bacteria and develop like bead rows.

They are among the most common pathogenic bacteria for humans, as they cause several diseases, such as tonsillitis, otitis, pneumonia, and urinary tract infections, as well as scarlet fever.

Many salmonella species (causing diseases of the gastro-enteric apparatus, typhoid, paratyphoid, and intestinal toxoinfections), comma bacillus, and meningococcus causing cerebrospinal meningitis are gram-negative bacteria.



RIMEDI ANTICHINETOSICI

Nella «Semaine Médicale» del 24 luglio 1895 il dottor I. W. Chisholm «consiglia come mezzo più efficace per scongiurare il male di mare l'uso del solfato di morfina, in tavolette che ne contengono da 7 ad 8 milligrammi ciascuna, associato a eguale dose di cloridrato di cocaina. Nel corso della giornata si possono amministrare parecchie di queste tavolette, secondo il bisogno».

I FARMACI PER COMBATTERE IL 'MAL DI MARE'

L'identificazione di farmaci capaci di combattere il 'mal di mare' – i cosiddetti farmaci antichinetosici – è stata lunga e complessa, in quanto non esisteva, e non esiste, un modello sperimentale su cui saggiare l'attività di questi farmaci. Tuttavia, in occasione della seconda guerra mondiale vengono organizzate specifiche ricerche, in quanto questo disturbo (la chinetosi, appunto) assume un notevole rilievo da un punto di vista bellico. Come riferisce nel 1944 H. E. Holling (rif. in Laurence-Bennett 1981), «quando si deve fare uno sbarco dove ci si aspetta di trovare resistenza, è facile constatare come il mal di mare può diventare un grave handicap per le truppe».

Studi mirati vengono quindi progettati dal Medical Research Council e attuati dalle autorità militari britanniche; lo scopo è quello di stabilire con quali farmaci e a quale dosaggio è possibile prevenire il mal di mare senza interferire con lo stato comportamentale, vale a dire con l'efficienza fisica e mentale del soggetto. La scelta dei farmaci da saggiare si rivolge all'atropina e alla scopolamina, in quanto osservazioni non controllate effettuate nel passato avevano indicato una attività al riguardo. Il problema è riuscire a creare situazioni in cui il soggetto può manifestare i disturbi del mal di mare; si comincia a provocare un forte dondolio del soggetto in posizione seduta, ma questa condi-

DRUGS AGAINST 'SEASICKNESS'

The identification of drugs able to fight 'seasickness' was long and complex, as there was and there is no experimental model to test the activity of these drugs.

However, specific researches were organised during the Second World War, as this disorder (motion sickness) played a significant role during the war.

In 1944, H. E. Holling reported (ref. in Laurence-Bennett 1981): «upon a debarkation, when resistance is expected, seasickness may easily become a serious handicap for troops».

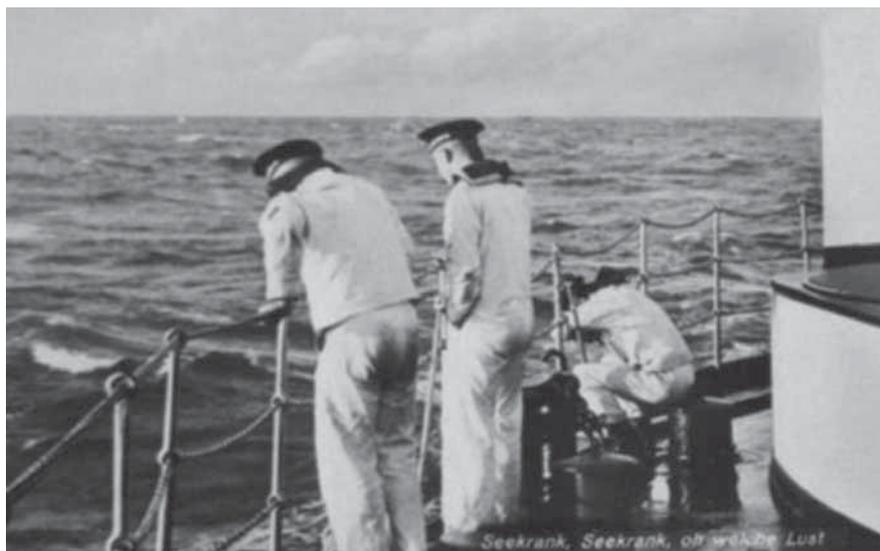
Therefore, targeted studies were designed by the Medical Research Council and implemented by the British military authorities. The purpose was to understand with which drugs and dosage it was possible to prevent seasickness without interfering with the behaviour, i.e. with the individual's physical and mental efficiency.

The choice of drugs to be tested focused on atropine and scopolamine, as non-controlled observations performed in the past had shown an activity in this respect.

The problem was being able to create situations where individuals can have seasickness symptoms; they started by provoking a strong rocking of individuals in seated position, but that experimental

Uomini della Marina tedesca in preda al mal di mare in una cartolina della seconda guerra mondiale

Men of the German Navy affected by seasickness in a postcard of the Second World War





Una confezione di farmaci per prevenire il mal di mare in dotazione alla Marina americana nella seconda guerra mondiale e un manifestino pubblicitario di un farmaco contro il mal di mare prodotto dalla Roach di Londra

A box of drugs to prevent seasickness provided to American marines during the Second World War and an advertising poster of a drug against seasickness produced by Roach of London

zione sperimentale non dà risultati soddisfacenti, in quanto coloro che stanno 'male' nella prova del dondolo non presentano poi gli stessi disturbi a bordo di un'imbarcazione.

I ricercatori ricorrono quindi a sperimentazioni che prevedono l'imbarco su scialuppe in condizioni di mare molto agitato. Purtroppo, riferiscono Laurence-Bennett (1981), «il dover dipendere da un elemento così mutevole per le condizioni sperimentali impone uno sforzo organizzativo di notevole rilievo». In pratica, ogni qual volta esiste la possibilità di un mare fortemente agitato, circa 70 soldati vengono fatti salire a bordo di piccole imbarcazioni e mandati in mare dopo aver loro somministrato il farmaco in studio o un placebo. Le scialuppe tornano a terra quando più del 40% dei soldati presenta forti sintomi di mal di mare. «In complesso, gli uomini si divertivano in questi viaggi»; alcuni di loro, tuttavia, pensavano che le pasticche venissero loro somministrate in quanto soldati, al solo scopo di farli vomitare, e altri «credevano fermamente nella efficacia delle compresse placebo». Si conclude che la scopolamina (0,6 mg o 1,2 mg) è il rimedio più efficace (rif. in Laurence-Bennett 1981).

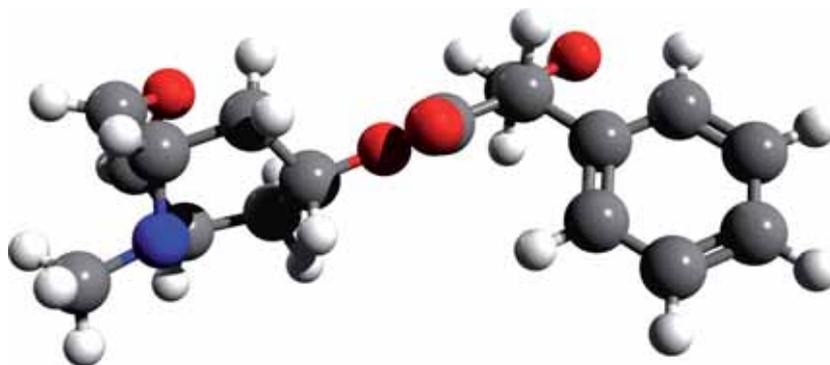
condition did not give satisfactory results, as individuals who are 'sick' in the rocking test do not have the same troubles on a boat. Then, the researchers decided to carry out tests on boats with very rough sea. Laurence-Bennett (1981) report: «being dependent on such a changing element for experimental conditions imposes a considerable organisation effort».

In practice, every time there was the possibility that the sea was going to be very rough, approximately 70 soldiers were brought on board small boats on the ocean, after the studied drug or placebo had been administered to them. The boats went back to the shore when more than 40% of soldiers had strong seasickness symptoms.

«As a whole, men enjoyed these journeys»; some of them, however, thought that tablets were administered to them as they were soldiers, just to make them vomit, and others «strongly believed in the effectiveness of placebo tablets». It was concluded that scopolamine (0.6 mg or 1.2 mg) was the most effective remedy (ref. in Laurence and Bennett 1981).

ANTIKINETOSIC REMEDIES

In «Semaine Médicale» of 24 July 1895, Dr. I. W. Chisholm «recommends the use of morphine sulphate, in tablets containing 7 to 8 milligrams each, associated with an equal dose of cocaine hydrochloride, as the most effective system to avoid seasickness. During the day, several of these tablets can be administered, according to requirement».



Struttura molecolare della scopolamina

Molecular structure of scopolamine



LE SCOPERTE RIGUARDANTI I FARMACI ANTIPERTENSIVI

Una elevata pressione arteriosa è stata per molti anni considerata una forma naturale di invecchiamento e fino a poco tempo addietro questi pazienti erano classificati come affetti da ipertensione primaria, benigna o 'essenziale'. Questo termine (ipertensione benigna o essenziale) era stato creato anche sulla base, erronea, che tale aumento della pressione non fosse pericoloso, dato che nella maggior parte dei soggetti non causava sintomi, anzi fosse necessario per assicurare una valida e adeguata perfusione degli organi e dei tessuti. In contrapposizione all'ipertensione 'benigna', veniva e viene ancora chiamata ipertensione 'maligna' l'ipertensione dovuta a cause specifiche, che sono presenti e quindi possono essere identificate solo in circa il 5% dei soggetti ipertesi. L'ipertensione benigna o 'essenziale' viene oggi ritenuta un fattore di rischio cardiovascolare (angina, infarto, insufficienza cardiaca, ictus, insufficienza renale) e conseguentemente è considerata un problema di rilievo medico-sociale; sono stati di conseguenza sviluppati interventi farmacologici antipertensivi, che svolgono fundamentalmente un ruolo preventivo nei riguardi della comparsa degli eventi cardiovascolari sopraindicati.

In base a questo contesto, il termine 'essenziale' oggi non è più usato; può solo indicare che la causa (eziologia) di questo tipo di ipertensione è 'essenzialmente' sconosciuta.

In passato, quando non esistevano farmaci capaci di interferire sui meccanismi regolatori della pressione, veniva proposta, per gli stati ipertensivi gravi, una dieta priva di sali minerali (la cosiddetta dieta Kempner, seguita da pochissimi pazienti perché estremamente ristretta e insipida), oppure un intervento chirurgico per recidere alcune terminazioni del sistema nervoso simpatico bloccando così la liberazione di adrenalina: un metodo riservato, vista la sua invasività, solo ai pazienti veramente gravi.

Successivamente, fino circa al 1950, per il trattamento dell'ipertensione si ricorreva al riposo a letto, alla somministrazione di purganti salini, dello ioduro di potassio, dei nitriti e, talora, degli alcaloidi del veratro. I farmaci sedativi e ipnotici, come i barbiturici, sono ritenuti talvolta efficaci e talvolta inutili.

THE DISCOVERIES CONCERNING ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

For many years, high blood pressure has been considered as a natural form of ageing and until not very long ago these patients were classified as affected by primary, benign, or 'essential' hypertension. This term (benign or essential hypertension) had also been created on the wrong basis that this pressure increase was not dangerous, considering that it caused no symptoms in most individuals; on the contrary, it was believed hypertension was necessary to ensure good and proper perfusion of organs and tissues.

In contrast to 'benign' hypertension, hypertension due to specific causes, which are present and can only be identified in approximately 5% of hypertensive individuals, was and is still called 'malignant' hypertension.

Benign or 'essential' hypertension is now considered as a cardiovascular risk factor (e.g. angina, infarction, heart failure, stroke, kidney failure), hence it is considered as a significant medical-social problem; therefore, pharmacological antihypertensive treatments have been developed, which play a crucial preventive role towards the appearance of the above-mentioned cardiovascular events.

Based on this context, the term 'essential' is no longer used; it can only indicate that the cause (aetiology) of this kind of hypertension is 'essentially' unknown. In the past, when there were no drugs able to interfere on blood pressure regulating mechanisms, a salt-free diet (the so-called Kempner diet) complied with by very few patients as it was extremely restricted and insipid) was proposed in the case of severe hypertension, or surgery to cut some terminations of the sympathetic nervous system, hence blocking adrenaline release: considering its invasiveness, this method was only reserved to patients in really severe conditions.

Subsequently, up until around 1950, bed rest, administration of saline purgatives, potassium iodide, nitrites, and occasionally veratrum alkaloids were used for hypertension treatment. Sedative and hypnotic drugs,

LA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE NELLA PRIMA METÀ DEL XX SECOLO

Nel *Compendio di Terapia* di Mariano Messini e Vincenzo Meccoli, del 1947, si propone, per combattere l'ipertensione arteriosa essenziale, una «terapia psichica, con allontanamento delle cause di preoccupazione, proibizione del lavoro mentale troppo intenso».

È consigliato anche «il riposo fisico interposto alle abituali occupazioni; ai grandi ipertesi si consiglia il riposo assoluto. L'alimentazione deve essere distribuita in pasti piccoli e frequenti (4-5 al giorno) e si consiglia un regime prevalentemente latteo-vegetariano, con poco sale; il vino solo in modica quantità». Viene altresì consigliato, per quanto riguarda i farmaci, «un uso quotidiano di blandi lassativi se l'alvo è stitico e ogni 10-15 giorni la somministrazione di un purgante salino».

È scritto inoltre che «alcuni malati si giovano di una dose quotidiana di un sale purgativo come il solfato di sodio o di magnesio», il cosiddetto sale inglese. Negli ipertesi è sempre utile «una terapia sedativa: gardenale, cratego, passiflora, valeriana, papaverina, bromuri». Viene riferito che «è molto usato lo iodio, per bocca o per iniezione». Gli autori concludono che è «difficile dare un giudizio sui farmaci ipotensivi attualmente in uso».

Riportano poi le seguenti due ricette galeniche: «Teobromina g 0,30; Gardenale g 0,01; Papaverina Cloridrato g 0,02. Per 1 cartina di tali n. 30; 3 al giorno prima dei pasti». Oppure: «Teofillina g 0,1; Calciodiuretina, g 0,4;

Luminale g 0,03; Nitrito di sodio g 0,01; Polvere di radici di valeriana g 0,2. Per 1 cartina di tali n. 30; 3 al giorno prima dei pasti». Nello stesso manuale gli autori propongono: «si facciano 10-12 iniezioni, tutti i giorni o a giorni alterni, di 10-15 cc di sangue appena prelevato dallo stesso malato o da altro soggetto giovane e sano». Affermano però che «i vantaggi non sono molto notevoli». Inoltre, «una certa azione ipotensiva pare spetti al vischio (*Viscum album*), alla lupanina, alla valeriana, ai rodanati». «Anche con la vitamina A (25.000-50.000 U.I. al giorno per iniezione o 200.000 per bocca) si sono ottenuti evidenti abbassamenti della pressione arteriosa».

Altri medicinali come «yohimbina, benzilbenzoato, aglio non costituiscono mezzi di cura sicuri e importanti dell'ipertensione arteriosa, tuttavia esistono casi nei quali qualche risultato è con essi dimostrabile».

Il salasso esercita un'azione ipotensiva scarsa e transitoria; può essere usato nei pletorici (cc 200-300) e costituisce un ottimo provvedimento d'urgenza, eseguito allora in quantità più abbondante, nelle crisi ipertensive».

«Efficace è anche il bagno idroterapico, da eseguirsi in stazioni termali specializzate».

Anche le applicazioni di fanghi si sono dimostrate utili nell'ipertensione arteriosa, specie in quella essenziale; è importante che nella zona di applicazione sia compresa la regione lombare».

Nel praticare fangature, stufe, grotte, dovrà essere accuratamente sorvegliata la funzione cardiaca».

HYPERTENSION TREATMENT DURING THE FIRST HALF OF THE 20TH CENTURY

The 1947 Compendio di Terapia by Mariano Messini and Vincenzo Meccoli proposes a «psychic therapy, with removal of the causes of concern, prohibition of excessively intensive mental work» to fight essential arterial hypertension.

The following was also suggested: «physical rest between usual activities; absolute rest is recommended to patients affected by high hypertension. Daily food intake shall be distributed in small and frequent meals (four to five per day) and a diet essentially based on dairy products and vegetables, with small salt quantity is recommended; wine just in small quantity».

The following is also recommended as concerns the drugs: «daily use of light purgatives, if the intestine is constipated and the administration of a saline purgative every ten to fifteen days».

It is also written that «a daily dose of a purgative salt, such as sodium or magnesium sulphate is helpful for some patients», i.e. the so-called English salt.

«A sedative therapy: gardenal, hawthorn, passion-flower, valerian, papaverine, and bromides» was considered as a useful treatment in patients with hypertension all the time.

It was referred that «iodine is broadly used, through oral intake or injection».

The authors concluded that it is «difficult to give a judgement on hypotensive drugs currently used».

They provided the two following galenic prescriptions: «Theobromine 0.30 g; Gardenal 0.01 g; Hydrochloride Papaverine 0.02 g. For 1 dose

of these 30; 3 per day before the meals».

Or: «Theophylline 0.1 g; Calcium-diuretin, 0.4 g; Luminal 0.03 g; Sodium Nitrite 0.01 g; Valerian root powder 0.2 g. For 1 dose of these 30; 3 per day before the meals».

In the same manual, the authors proposed: «give ten to twelve injections, every day or every other day, of 10-15 cc of blood just taken from the same patient or from another young and healthy individual». However, they said that «the advantages are not considerable».

Furthermore, «apparently, viscum album, lupanine, valerian, and rhodanates have a certain hypotensive action».

«Also with vitamin A (25,000-50,000 units per day through injection, or 200,000 orally) blood pressure has been significantly reduced».

Other medications, such as «yohimbine, benzyl benzoate, and garlic are not considered safe in the important treatments of arterial hypertension; however, there are cases when results can be shown through their use. Phlebotomy has a low and transient hypotensive action; it can be used in plethorics (200-300 cc) and is an excellent emergency measure, which has to be more abundant in hypertension crises».

«The hydrotherapeutic bath is effective and has to be performed in specialised bath stations. Mud applications have shown that they are useful in arterial hypertension, especially in essential hypertension; it is important that the lumbar area is included in the application area».

In practicing mud-baths, stoves, and caves, the heart function shall be accurately checked».



La pressione arteriosa sistemica è praticamente determinata dalla gittata cardiaca (la quantità di sangue inviato dal cuore al sistema circolatorio) e dallo stato funzionale (vasocostrizione e/o vaso-dilatazione) dei vasi sanguigni.

La principale struttura di sorveglianza della pressione arteriosa è il centro vasomotore del cervello (sede d'azione 2: cfr. fig. a p. 207); da questo centro parte il segnale per il raggiungimento e il mantenimento di un valore di pressione arteriosa, che attraverso le fibre nervose raggiunge i vasi sanguigni, il cuore e il rene. Il centro vasomotore del cervello non agisce in maniera autonoma: riceve gli stimoli, ovvero i messaggi, dai recettori della pressione arteriosa (barorecettori) presenti nell'aorta e nell'arteria carotide (sede d'azione 1: cfr. fig. a p. 207). I barorecettori, stimolati dallo stiramento o dal rilasciamento delle pareti dei vasi sanguigni, vale a dire dalla pressione arteriosa esistente, inviano messaggi al centro vasomotore del cervello, che si attiva aumentando o diminuendo la pressione arteriosa. Questo è un sistema di regolazione della pressione arteriosa; permette un rapido aggiustamento – istante per istante – della stessa, come in caso di passaggio del soggetto dalla posizione supina a quella eretta.

In sintesi, i valori di pressione arteriosa sono il risultato della cooperazione di diversi meccanismi regolatori, cui contribuisce in misura significativa anche l'apparato renale. Il rene, infatti, interviene con la produzione e l'eliminazione delle urine (diuresi) e regola il volume sanguigno circolante (sede d'azione 6: cfr. fig. a p. 207). Inoltre il rene, attraverso un sistema enzimatico (renina-angiotensina) controlla la vasocostrizione e la vasodilatazione delle arterie e delle vene (sede d'azione 7: cfr. fig. a p. 207).

I farmaci antipertensivi agiscono sulle strutture responsabili del mantenimento della pressione arteriosa; determinano di conseguenza un effetto antipertensivo, non agendo sulle cause – sconosciute – dell'ipertensione, ma interferendo sui meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.

Per la complessità dei meccanismi deputati alla regolazione pressoria, le ricerche nel corso degli anni vengono indirizzate verso differenti obiettivi. L'individuazione di farmaci capaci di ridurre la pressione arteriosa, con diversi meccanismi di azione, si verifica solo a partire dagli anni Cinquanta.

such as barbiturates, are considered as effective occasionally and useless at times.

The systemic blood pressure is practically measured by the cardiac output (i.e. the quantity of blood sent by the heart to the circulatory system) and functional status (i.e. vasoconstriction and/or vasodilatation) of blood vessels.

The main blood pressure control structure is the brain vasomotor centre (action location 2: see figure at page 207); signals are sent from this centre to reach and maintain a specific blood pressure rate, which reaches blood vessels, heart, and kidneys through nervous fibres.

The vasomotor centre of the brain does not act autonomously: it receives stimulations, i.e. messages, from blood pressure receptors (baroreceptors) in the aorta and carotid artery (action location 1: see figure at page 207).

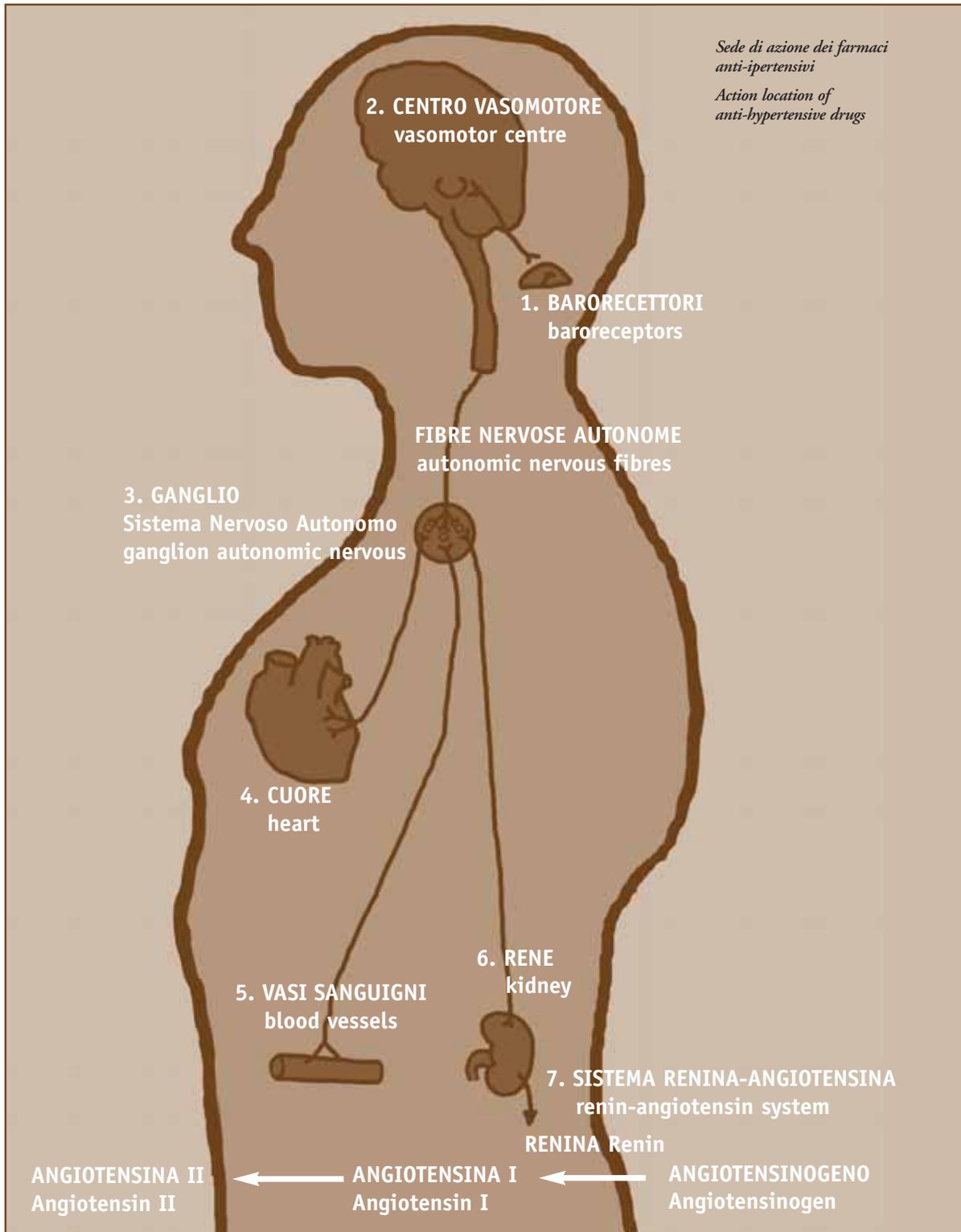
The baroreceptors – being stimulated by stretching or releasing of blood vessel walls, i.e. existing blood pressure – send messages to the brain vasomotor centre, which is activated by increasing or decreasing the blood pressure. This is a blood pressure regulation system; it allows rapid adjustment – instant by instant – of blood pressure, as in the case of a person moving from supine to erect position.

In summary, blood pressure values are the result of cooperation of various regulatory processes, with a significant contribution of the kidney system. In fact, kidneys produce and drain urine (diuresis) and regulate the circulating blood volume (action location 6: see figure at page 207).

Through an enzymatic system (renin-angiotensin), kidneys also control vasoconstriction and vasodilatation of arteries and veins (action location 7: see figure at page 207).

The antihypertensive drugs act on the structures responsible for maintaining blood pressure; therefore, they determine an antihypertensive effect, as they do not act on causes – which are unknown – of hypertension, but they interfere with blood pressure regulation processes.

Due to the complexity of blood pressure regulation mechanisms, researches through the years have focussed on various targets. The drugs able to reduce blood pressure, with different action processes, were only identified from the 1950s.





Sfigmomanometro



Farmaci attivi sui barorecettori carotidei

I farmaci capaci di agire sui barorecettori carotidei sono gli alcaloidi del veratro, che abbassano la pressione arteriosa modificando la sensibilità di questi recettori. I barorecettori, sotto l'effetto degli alcaloidi del veratro, inviano al centro vasomotore del cervello 'falsi segnali' indicanti un falso aumento della pressione arteriosa; di conseguenza il centro vasomotore del cervello interviene in maggior misura allargando i vasi sanguigni e determinando così un abbassamento della pressione. In pratica gli alcaloidi del veratro 'ingannano' il centro vasomotore, che reagisce ricalibrando il meccanismo di regolazione della pressione.

Gli alcaloidi del veratro vengono ricavati da alcune Liliacee, in particolare dal *Veratrum album* (Europa), dal *Veratrum viride* (Stati Uniti e Canada) e dal *Veratrum sabadilla* (America centrale e meridionale). Purtroppo questi farmaci, o meglio questi principi attivi, appaiono oggi di solo interesse storico-scientifico, perché determinano nel soggetto effetti terapeutici imprevedibili, talvolta tossici, non accettabili.

Farmaci attivi sul centro vasomotore del cervello

Nel 1963 vengono ottenuti per sintesi chimica (*drug screening*) e introdotti in terapia farmaci (metildopa e clonidina) dotati di attività sul centro vasomotore del cervello (sede d'azione

Drugs active on carotid baroreceptors

The drugs able to act on carotid baroreceptors are veratrum alkaloids, which reduce blood pressure and change the sensitivity of these receptors. Under the effect of veratrum alkaloids, the baroreceptors send 'false signals' to the brain vasomotor centre, indicating a false blood pressure increase; as a consequence, the brain vasomotor centre acts mostly by widening blood vessels, therefore decreasing the blood pressure.

In practice, veratrum alkaloids 'mislead' the vasomotor centre, which reacts by recalibrating the blood pressure regulation process.

Veratrum alkaloids are obtained from Liliaceae plants, in particular Veratrum album (Europe), Veratrum viride (United States and Canada), and Veratrum sabadilla (Central and South America). Unfortunately, these drugs, or rather these active ingredients, now have just a historical-scientific interest, as they determine unacceptable and unpredictable – at times toxic – therapeutic effects in patients.

Drugs acting on the brain vasomotor centre

In 1963, active drugs (methyldopa and clonidine) on the brain vasomotor centre (action location 2: see figure at page 207) with consequent reduction of nervous pulses reaching the blood

2: cfr. fig. a p. 207), con conseguente riduzione degli impulsi nervosi che raggiungono il sistema dei vasi sanguigni e il cuore. Oggi sono poco usati anche per gli effetti avversi, come vertigini, sonnolenza, cefalea, parkinsonismo, depressione, impotenza e disturbi della visione.

Farmaci attivi sui gangli del sistema nervoso periferico

Vengono identificati farmaci capaci di esercitare un'azione di blocco dei gangli del sistema nervoso autonomo (sede d'azione 3: cfr. fig. a p. 207), vale a dire capaci di ridurre la trasmissione degli impulsi nervosi dal cervello alla muscolatura della parete dei vasi sanguigni. Questi farmaci, definiti anche farmaci ganglioplegici (esametonio, mecamilamina, trimetafano), non sono ora praticamente più utilizzati per i loro effetti collaterali e avversi. Verso il 1950 si scopre che gli alcaloidi della *Rauwolfia serpentina* hanno un'attività antipertensiva. La *Rauwolfia serpentina* è un arbusto rampicante, della famiglia delle Apocinacee, che cresce in India e nei Paesi limitrofi. Preparazioni a base di *Rauwolfia serpentina* sono state usate in India attraverso i secoli per il trattamento di varie malattie. Il principale alcaloide dotato di attività antipertensiva – oggi pochissimo impiegato – è la reserpina, isolata nel 1952.

Negli anni Cinquanta-Sessanta vengono introdotti in terapia il brelilio e la guanetidina, che con meccanismo simile alla reserpina abbassano la pressione arteriosa con azione diretta (non attraverso i gangli) sulla trasmissione nervosa adrenergica, la struttura che libera adrenalina.

Farmaci attivi sul cuore e sui vasi sanguigni

Negli anni Sessanta vengono scoperti i beta-bloccanti, farmaci capaci di ridurre la pressione arteriosa attraverso la riduzione della forza di contrazione del cuore e la riduzione della frequenza dei battiti cardiaci (sede d'azione 4: cfr. fig. a p. 207).

Il capostipite di questa classe viene individuato durante la ricerca di una sostanza capace di bloccare l'azione dell'adrenalina per curare l'*angina pectoris*; il farmaco (propranololo) si dimostra significativamente capace, attraverso questo blocco, di abbassare la pressione arteriosa.

vessel system and heart, were obtained through chemical synthesis (drug screening) and introduced in treatment. They are now limitedly used also due to the adverse effects, such as dizziness, drowsiness, headache, parkinsonism, depression, impotence, and vision troubles.

Drugs acting on the ganglia of the peripheral nervous system

Drugs being able to block the ganglia of the autonomic nervous system (action location 3: see figure at page 207), i.e. able to reduce the transmission of nervous pulses from the brain to the muscles of the blood vessel walls were identified. These drugs, also called ganglion-blocking drugs (hexamethonium, mecamylamine, trimetaphan), are no longer used, due to their side and adverse effects.

Around 1950, it was discovered that Rauwolfia serpentina alkaloids have an antihypertensive action. Rauwolfia serpentina is a climbing shrub of the Apocynaceae family growing in India and surrounding countries.

Rauwolfia serpentina preparations have been used in India through the centuries for treatment of various diseases.

The main alkaloid provided with an antihypertensive action – which is now used in a very limitedly way – is reserpine, which was isolated in 1952.

During the 1950s-1960s, brelilium and guanethidine were introduced in treatment, which – through a process similar to reserpine – reduces blood pressure with a direct action (not through ganglia) on adrenergic nervous transmission, the structure releasing adrenaline.



Veratrum album

Drugs acting on the heart and blood vessels

During the 1960s, beta-blockers, i.e. drugs able to reduce blood pressure through the reduction of the heart contraction strength and reduction of the heart rate frequency (action location 4: see figure at page 207), were discovered.

The ancestor of this class was identified during the search for a substance able to block the action of adrenaline to treat angina pectoris; the drug (propranolol) showed it was significantly able, through this block, to decrease blood pressure. Around 1962, calcium-antagonists



Intorno al 1962 vengono introdotti in terapia i calcio-antagonisti (amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamil), che impedendo l'ingresso del calcio all'interno delle cellule muscolari dei vasi sanguigni (con conseguente dilatazione) e del cuore (principalmente con diminuzione della forza contrattile) riescono a ridurre la pressione arteriosa (sedi d'azione 4 e 5: cfr. fig. a p. 207).

Farmaci attivi sul volume ematico

I diuretici sono i primi farmaci realmente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa; messi in commercio a metà degli anni Cinquanta, hanno effetti collaterali meno pesanti e sono tuttora impiegati in diverse situazioni cliniche (sede d'azione 6: cfr. fig. a p. 207).

La scoperta della clorotiazide (il primo di una lunga serie di diuretici attivi per via orale) è particolare: nel 1949 un cardiologo somministra, per combattere un'infezione batterica, un sulfamidico a tre pazienti con grave scompenso cardiaco. Si verifica un aumento della quantità di urina emessa e, fatto importante, tutti e tre migliorano sensibilmente. Sulla base di questo risultato, un chimico modifica la formula della sulfonamide e realizza così la clorotiazide; questa, somministrata a dieci pazienti ipertesi, riporta la pressione arteriosa entro valori normali in pochi giorni.

A partire dalla clorotiazide, negli anni successivi vengono identificati altri diuretici dotati di un diverso, e più potente, effetto farmacologico: l'idroclorotiazide, l'acido etacrinico, la furosemide, e altri.

Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina

Nei primi anni Settanta vengono sintetizzati i cosiddetti farmaci ACE inibitori (ACE = *Angiotensin Converting Enzyme*), il captopril, l'enalapril e il lisinopril, capaci di bloccare la sintesi dell'angiotensina. In questi anni la ricerca scientifica identifica con precisione il ruolo del sistema renina-angiotensina nella regolazione della pressione arteriosa (sede d'azione 7: cfr. fig. a p. 207). L'identificazione del ruolo di questo sistema ha inizio nel 1898, quando viene scoperto che estratti grezzi di rene contengono un principio attivo capace di determinare ipertensione in animali da laboratorio. La scoperta resta trascurata fino al 1934, quando

(amlodipine, diltiazem, nifedipine, verapamil) were introduced in treatment.

By preventing that calcium enters the muscular cells of blood vessels (with subsequent dilatation) and the heart (mainly with reduction of the contractile strength) calcium-antagonists were able to reduce the blood pressure (action locations 4 and 5: see figure at page 207).

Drugs acting on the blood volume

Diuretics were the first drugs really effective in reducing blood pressure and were first sold on the market during the mid 1950s.

They have lighter side effects and are still used in various clinical situations (action location 6: see figure at page 207).

The discovery of chlorothiazide (the first of a long series of oral active diuretics) is quite unique: in 1949, a cardiologist administered a sulphonamide to three patients with a serious heart disorder to fight a bacterial infection. The quantity of urine produced increased and – important – all three improved significantly. Based on this result, a chemist modified the sulphonamide formula and created chlorothiazide. Then, chlorothiazide was administered to ten patients with hypertension, and blood pressure was brought back to normal values within a few days. Starting from chlorothiazide, other diuretics provided with a different and more powerful pharmacological effect were identified during the next years: hydrochlorothiazide, ethacrynic acid, furosemide, and others.

Drugs acting on the renin-angiotensin system

*During the early 1970s, the so-called ACE-inhibitor drugs (ACE = *Angiotensin Converting Enzyme*), captopril, enalapril, and lisinopril, able to block angiotensin synthesis were synthesised. During that period, the scientific research precisely identified the role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation (action location 7: see figure at page 207).*

The identification of the role played by this system started in 1898, when it was discovered that raw kidney extracts contained an active ingredient able to cause hypertension in laboratory animals. The discovery remained neglected until 1934,



si accerta con precisione l'attività ipertensiva di questa sostanza e si scopre che essa (che viene chiamata renina; sede d'azione 7: cfr. fig. a p. 207) non è di per sé dotata di attività pressoria, ma è un enzima che dà luogo alla formazione di una sostanza, chiamata, dopo l'identificazione della struttura chimica (1958), angiotensina o meglio angiotensina-1 (dotata di scarsa attività), che viene rapidamente trasformata in angiotensina-2 (fortemente ipertensiva).

Accanto ai farmaci capaci di inibire la trasformazione dell'angiotensina-1 in angiotensina-2 (ACE inibitori), negli anni Ottanta viene scoperta anche, sulla base della identificazione dei recettori dell'angiotensina-2, una nuova classe di farmaci, definiti antagonisti recettoriali dell'angiotensina-2, chiamati sartani (candesartan, irbesartan, losartan, eprosartan e altri).

In breve, oggi sono disponibili molti farmaci antipertensivi capaci di controllare adeguatamente la pressione arteriosa, in rapporto alle esigenze del singolo paziente.

Per concludere, è importante rimarcare che la ricerca farmacologica negli ultimi venti anni ha scoperto e messo a punto, grazie a complesse e ampie ricerche, non solo numerosi farmaci capaci di abbassare la pressione sanguigna, ma, fatto molto importante, ha contribuito, attraverso la diversità dei meccanismi di azione dei vari farmaci, all'identificazione dei siste-

when the hypertensive action of this substance (which is called renin; action location 7: see figure at page 207) was accurately ascertained, and it was discovered that it is not provided with pressure-control action, but this enzyme forms a substance, called – after the identification of its chemical structure (1958) – angiotensin, or rather angiotensin-1 (provided with poor activity), which is rapidly transformed into angiotensin-2 (highly hypertensive). Besides the drugs that are able to inhibit the transformation of angiotensin-1 into angiotensin-2 (ACE inhibitors), a new class of drugs, defined as receptor antagonists of angiotensin-2 and called sartans (candesartan, irbesartan, losartan, eprosartan, and others), was discovered during the 1980s, based on the identification of angiotensin-2 receptors. In short, many antihypertensive drugs able to properly control blood pressure, in relation to the needs of individual patients, are now available.

To conclude, it is important to notice that pharmacological research has discovered and developed numerous drugs able to reduce blood pressure during the last twenty years, through complex and broad researches. However, a very important result of pharmacological research is that it has contributed to the identification of blood pressure control systems, through the diversity of action mechanisms of the various drugs.



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

L'ARSENICO

Conosciuto come farmaco già da Greci e Romani, e poi – specialmente come antitumorale – anche in India, e in Cina fin dai tempi di Marco Polo, l'arsenico è una potente sostanza tossica e l'assenza di odore e sapore ne fa un veleno da 'delitto perfetto': la sua azione è infatti insidiosa, lenta e non caratterizzata da grossolane manifestazioni tossiche. Napoleone è stato ucciso forse tramite avvelenamento da arsenico: sembra che nei suoi capelli sia stata riscontrata una elevata concentrazione di questa sostanza. L'arsenico ha trovato impiego, durante la prima guerra mondiale, nella preparazione dei gas tossici usati come armi chimiche; inoltre fino al 1960 preparati di arsenico sono stati largamente usati come farmaci tonici, eutrofici e ricostituenti: il Liquore arsenicale di Fowler, di cui ogni farmacista aveva la sua formula, era ritenuto capace di curare, specialmente nei bambini, le anemie, le astenie fisiche e nervose, il basso peso corporeo e persino la malaria e la tubercolosi. Si è poi scoperto che gli effetti tonici dell'arsenico erano soltanto manifestazioni tossiche di questo elemento, che a piccole dosi determina una lieve inibizione dei processi ossidativi e una prevalenza dei fenomeni di biosintesi di accrescimento rispetto ai processi metabolici degradativi, con conseguente aumento del peso.



Un farmaco a base di arsenico in vendita intorno al 1900

An arsenic-base drug sold around 1900

I FARMACI ANTITUMORALI

I farmaci antitumorali, ovvero antineoplastici, sono farmaci capaci di bloccare, di ostacolare la crescita e la diffusione delle cellule cancerose. I primi tentativi di una terapia farmacologica del cancro sono stati probabilmente quelli di antichi abitanti dell'India che impiegavano paste arsenicali per la cura dei tumori cutanei. Nell'antica Cina, oltre che all'arsenico, venivano attribuiti effetti antitumorali a molte sostanze di origine vegetale; analogamente nei geroglifici e nei papiri egiziani sono descritti trattamenti contro malattie aventi le caratteristiche esteriori di un cancro, come erbe o pozioni, generalmente somministrate per via orale. Queste descrizioni hanno caratteri di 'leggenda' se non addirittura mitologici; in quei tempi, infatti, la professione 'medica' è agli albori e la stessa storia degli eventi viene tramandata in forme estremamente rudimentali.

Notizie più dettagliate sull'impiego di farmaci per combattere il cancro si hanno a partire dal XVII secolo; si racconta che all'epoca granchi vivi venissero applicati su tumori ulcerati e lasciati *in situ* finché morivano.

Nel 1850 viene proposto, o meglio riproposto, l'uso di paste arsenicali per il trattamento dei tumori cutanei, specificatamente per il cancro dello scroto degli spazzacamini. Nel 1860 entra in terapia la podofillina, resina del podofillo (pianta dell'America del Nord) per la terapia locale di lesioni cancerose della pelle. Nel 1865 viene utilizzato l'arsenito di potassio, primo farmaco antitumorale per via interna, per il trattamento della leucemia e più tardi della linfo-sarcomatosi (tumore linfoide maligno pluridistrettuale).

Nel 1893 trova impiego la tossina streptococcica, responsabile dello sviluppo della erisipela (infiammazione della pelle, accompagnata da cefalea, febbre e vomito, caratterizzata da chiazze rosse pruriginose sul viso, pustole e vesciche) e capace di determinare lesioni emorragiche e necrotiche nel tumore con – almeno così appare – guarigioni dei tumori ossei maligni (osteosarcomi). Ehrlich, il fondatore della chemioterapia, ha tra le mani, alla fine del XIX secolo, la mostarda azotata, sintetizzata nel 1854, il primo vero farmaco antitumorale, di cui tuttavia non nota le proprietà farmacologiche.

La mostarda azotata, chiamata anche gas mostarda per il suo odore simile a quello della senape, viene utilizzata come aggressivo chi-

ANTITUMOR DRUGS

Antitumor, or antineoplastic, drugs are able to block and prevent the growth and spreading of cancerous cells. The first attempts of a pharmacological cancer treatment have probably been those of the ancient inhabitants of India, who used arsenical pastes to treat skin tumours. In ancient China, antitumour effects were referred to many substances of plant origin; similarly, treatments against diseases having the appearance of cancer, such as herbs or potions usually orally administered are described in Egyptian hieroglyphics and papyruses. These descriptions have the features of 'legends' and even myths. In fact, at that time, the 'medical' profession was at its dawning, and events were handed down in a very rudimentary way. More detailed information regarding the use of drugs to fight cancer date back to the early 17th century; it is said that, at that time, live crabs were applied on ulcerated tumours and left in situ until they died.

In 1850, the use of arsenical pastes was proposed, or rather re-proposed, for treatment of skin tumours, specifically for chimney-sweep scrotum cancer. In 1860, podophyllin – resin from May-apple or podophyllum (a plant growing in North America) – was used in local treatment of cancerous skin lesions.

In 1865, potassium arsenite – the first internal antitumour drug – was used for treatment of leukaemia and later of lymphosarcomatosis (multiple malignant lymphoid tumour).

In 1893, the streptococcus toxin, leading to the development of erysipelas (skin inflammatory status – combined with headache, fever and vomiting – characterised by red itchy patches on the face and pustules and blisters) and able to cause hemorrhagic and necrotic lesions in the tumour with – at least apparently – healing of malignant bone tumours (osteosarcomas) was used.

At the end of the 19th century, Ehrlich, the founder of chemotherapy, had nitrogen mustard at his disposal. Nitrogen mustard was synthesised in 1854, and it was the first real antitumour drug. However, Ehrlich did not notice its pharmacological properties.

The nitrogen mustard, also called mustard gas due to its mustard-like smell, was used as an aggressive war chemical by the German army in 1917. During the night of 12 July 1917, the areas occupied by the British troops near Ypres, in

mico di guerra dai tedeschi nel 1917; nella notte del 12 luglio 1917 vengono bombardati con ordigni carichi di 'gas mostarda' i luoghi occupati dalle truppe britanniche vicino a Ypres, nelle Fiandre. Questo gas, chiamato successivamente iprite proprio da Ypres, determina la morte di circa 15.000 soldati. Nel 1919 si accerta che l'iprite esplica una azione distruttiva sul midollo osseo e sul tessuto linfatico e causa alterazioni su tutti gli organi caratterizzati da un rapido ricambio cellulare. Nell'animale da esperimento riproduce un danno simile a quello causato dalle radiazioni ionizzanti (raggi X).

Negli anni tra la prima e la seconda guerra mondiale vengono sintetizzate diverse mostarde azotate, ma solo pochi di questi composti, chiamati azotoipriti, si dimostrano più attivi delle molecole originali. Viene però posto il segreto militare sulle loro proprietà chimiche e biologiche.

Nel 1942, alla Yale University, si realizzano i primi studi clinici, dando così inizio all'era della chemioterapia antineoplastica. Il primo paziente trattato, che si trova in gravissime condizioni, riporta uno straordinario miglioramento. La remissione del quadro clinico è, tuttavia, di breve durata; i successivi cicli di trattamento si dimostrano molto meno efficaci.

Al termine della seconda guerra mondiale le azotoipriti vengono liberate dal segreto militare in quanto non più classificate come aggressivi chimici. Questi composti vengono chiamati anche agenti alchilanti in quanto inducono un effetto citotossico (morte cellulare), reagendo con strutture (i cosiddetti gruppi alchilici, da cui il nome) del nucleo delle cellule neoplastiche e delle cellule normali. Fanno parte di questi composti la ciclofosfamide, il clorambucil, il busulfan, il melfalan e altri.

Accanto allo sviluppo delle mostarde azotate occorre segnalare che negli anni Quaranta compaiono farmaci antiriproduzione cellulare; si fa strada anche la cura con ormoni estrogeni del cancro della prostata e la cura con ormoni androgeni del cancro della mammella.

Nel 1955 inizia un programma di ricerca di nuovi farmaci presenti in varie specie vegetali, come le pervinche (piante perenni sempreverdi, con fiori azzurri, diffuse nei Paesi mediterranei). Questa ricerca parte dall'osservazione, compiuta su animali, che estratti di una pervinca, la *Vinca rosea*, causano setticemia (infezione generalizzata da germi patogeni) dovuta

the Flanders, were bombed with bombs loaded with 'mustard gas'. This gas, later called yperite from Ypres, caused the death of approximately 15,000 soldiers. In 1919, it was found that yperite has a destructive action on bone marrow and lymphatic tissue and causes alterations on all organs characterised by a rapid cell replacement. In laboratory animals, it reproduces damage similar to the damage caused by ionizing radiations (X-rays).

During the years between the First and Second World War, several nitrogen mustards were synthesised, but just a few of these compounds were more active than original molecules.

However, their chemical and biological properties were classified as military secrets.

In 1942, the first clinical studies were carried out at the Yale University, and launched antineoplastic chemotherapy. The first patient treated, who was in very serious conditions, reported an extraordinary improvement.

However, the remission of the clinical picture was short; the next treatment cycles were much less effective.

At the end of the Second World War, the military secret classification was removed from nitrogen mustards, as they were no longer classified as aggressive chemicals. These compounds are also called alkylating drugs, as they induce a cytotoxic effect (cellular death), reacting with structures (the so-called alkyl groups, giving the name) of the nucleus of neoplastic cells and normal cells. These compounds include cyclophosphamide, chlorambucil, busulfan, melfalan, and others. Beside the development of nitrogen mustards, anti cell reproductive drugs appeared during the 1940s. Treatment of prostate cancer with oestrogenic hormones and treatment of breast cancer with androgens were also developed.

*In 1955, a research programme for new drugs from various plant species, such as periwinkle species (evergreen plants with blue flowers, growing in the Mediterranean countries) was launched. The research started from the observation made on animals that extracts from a periwinkle species, *Vinca rosea*, caused septicaemia (generalised infection from pathogenic germs), due to leucopenia (low white blood cell levels). Among the various alkaloids isolated from various periwinkle species, it was possible to identify four acting as antitumour agents: vinblastine, vincristine, vinleurosine, and vinrosidine.*



Vinca rosea

ARSENIC

Known as a drug to the ancient Greeks and Romans and subsequently – mainly as an antitumour substance – also in India and in China since the times of Marco Polo, arsenic is a potent toxic substance and its absence of odour and taste makes it a poison for a 'perfect murder'. Indeed, its poisonous action is insidious, slow and is not characterised by clear toxic signs. It is reported that Napoleon has been killed by arsenic poisoning: the analyses performed on his hair seem to have revealed high concentrations of the substance. Arsenic has been employed, during the first world war, in the preparation of toxic gases used as chemical weapons; furthermore, in the 20th century – until 1960 – arsenical preparations have widely been used as a tonic and eutrophic drug. It is famous the arsenical Fowler's liqueur, a preparation believed to be capable of curing, particularly in children, anaemia, physical and nervous asthenias, low body weight and even malaria and tuberculosis: each pharmacist had his own formula. Only later on, tonic effects of arsenic were found to be just toxic signs of the substance, that, indeed, at low doses is capable of slightly inhibiting the oxidative processes and of promoting to some extent biosynthetic as compared to catabolic processes, with a consequent body weight increase.



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

*Taxus brevifolia*

a leucopenia (bassi livelli di globuli bianchi). Tra i diversi alcaloidi isolati da varie pervinche si arriva a identificarne quattro attivi come antitumorali: la vinblastina, la vincristina, la vinleurosina e la vinrosidina. Due di questi, la vinblastina e la vincristina, trovano impiego in terapia: la prima per il linfoma di Hodgkin, la seconda, per lo più in combinazione con altri antitumorali, per il trattamento della leucemia linfocitica acuta nei bambini.

Sempre dal mondo vegetale viene isolata, a opera del National Cancer Institute degli USA, una nuova classe di agenti anticancerogeni: i taxani. A questa classe appartiene il taxolo, un composto estratto dalla corteccia del *Taxus brevifolia* (pianta conifera sempreverde con chioma espansa e folta, diffusa in Europa, Asia e America settentrionale) e di altre piante, attivo su alcuni tipi di tumori come il carcinoma mammario e il carcinoma ovarico.

Le principali classi di farmaci antineoplastici, fino agli anni Settanta, sono rappresentati dagli agenti alchilanti, da alcuni alcaloidi (vinblastina e vincristina), da taluni antibiotici come l'actinomicina D e la daunorubicina, e da svariati composti sintetici, incluso il cisplatino, che bloccano in differenti modi la moltiplicazione cellulare. Emerge da questa

Two of these, vinblastine and vincristine were used in treatments: vinblastine for Hodgkin's lymphoma and vincristine mostly in combination with other antitumour agents for treatment of acute lymphocyte leukaemia in children.

*The US National Cancer Institute isolated a new class of anticarcinogen agents, also from plants: taxans. Taxol, a compound extracted from the bark of *Taxus brevifolia**

(an evergreen coniferous tree with expanded and thick crown growing in Europe, Asia, and North America) and other plants, acting on some types of tumours, such as breast carcinoma and ovarian carcinoma, belongs to this class.

Until the 1970s, the main classes of antineoplastic drugs included alkylating drugs, alkaloids (such as vinblastine and vincristine), and antibiotics such as actinomycin-D and daunorubicin, and various synthetic compounds, including cisplatin, which block cellular multiplication in various ways. This classification shows that antineoplastic chemotherapeutic drugs can have any possible chemical structures.

No specific chemical structure provided with antitumour properties exists, or has been identified.

An important feature of antineoplastic chemotherapeutic drugs, with more or less



classificazione che i chemioterapici antineoplastici possono avere tutte le strutture chimiche possibili; non esiste, o meglio non viene identificata, una specifica struttura chimica dotata di proprietà antitumorale.

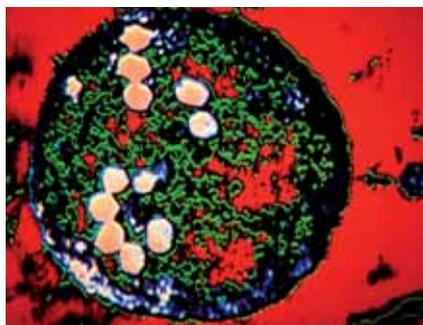
È importante indicare che i farmaci chemioterapici antineoplastici, agendo più o meno validamente sulla proliferazione cellulare, risultano attivi sia sui tumori, sia su tutti quegli organi e tessuti sani (come gli emopoietici – deputati alla formazione delle cellule del sangue –, le mucose delle vie gastrointestinali, e altri) dotati di una maggiore o minore attività proliferativa. Tale genericità rende questi farmaci responsabili di effetti collaterali-tossici a carico dei tessuti ‘normali’ a più alto indice replicativo, incluse le strutture tegumentali (di rivestimento) a rapida crescita come i follicoli piliferi: la caduta dei capelli è un esempio.

Dopo il 1980 compaiono i farmaci a bersaglio molecolare; questo in seguito al considerevole progresso delle conoscenze sulla biologia cellulare e molecolare dei tumori. Si arriva a identificare specifici bersagli presenti nelle cellule tumorali, responsabili della crescita del tumore e dello sviluppo di metastasi. Sulla base di queste conoscenze si sviluppa alla fine del secolo una nuova classe di agenti antitumorali capaci di colpire questi bersagli (specifiche proteine), quindi di eliminare in maniera selettiva le cellule tumorali. Sono farmaci a bersaglio molecolare (*targeted therapy*), chiamati in modo colloquiale ‘farmaci intelligenti’.

Un bersaglio è costituito anche dal recettore del fattore di crescita epidermico (EGF = *Epidermal Growth Factor*), presente sulla superficie di alcune cellule tumorali: il legame provoca l’arresto della crescita, della progressione e della diffusione del tumore.

Un altro bersaglio risulta essere il processo di neoformazione e sviluppo di vasi sanguigni (angiogenesi) in un tumore solido. Un congruo apporto di sangue è un elemento chiave per la crescita del tumore. Negli anni a cavallo tra il XX e il XXI secolo vengono progettati e ottenuti specifici farmaci biotecnologici capaci di bloccare il processo di neo-angiogenesi.

Lo scenario terapeutico per i prossimi decenni lascia prevedere uno specifico sviluppo di questi ‘farmaci bersaglio mirati’, con importanti ricadute su vastissimi settori terapeutici.



Cellule cancerose evidenziate alla termografia

Cancerous cells highlighted through thermography

effective action on cell proliferation, is that they are active on both tumours, and all healthy organs and tissues (such as haemopoietic organs – i.e. organs producing blood cells –, gastrointestinal mucous membranes, and others) having a higher or lower proliferative activity. Due to this generic feature, these drugs cause side-toxic effects on ‘normal’ tissues with higher replication index, including fast-growing integumental (i.e. coating) structures, such as hair follicles: hair loss is an example of this. After 1980, molecular target drugs appeared, following the considerable progress of knowledge on the cellular and molecular biology of tumours. Specific targets were identified in tumour cells, which cause tumour growth and metastasis development.

Based on this knowledge, a new class of antitumour agents which are able to hit these targets (specific proteins), thus selectively remove tumour cells, was developed at the end of the century. These are molecular target drugs (targeted therapy), colloquially called ‘intelligent drugs’.

A target is also the receptor of the Epidermal Growth Factor (EGF), found on the surface of a number of tumour cells: the link stops the growth, progression, and spreading of the tumour.

Another target is the neoformation process and development of blood vessels (angiogenesis) in a solid tumour. A significant blood input is a key element for tumour growth.

Between the 20th and 21st century, specific biotech drugs able to block the neo-angiogenesis process were designed and obtained.

The therapeutic scenario for the next decades shows a specific development of these ‘target drugs’, with important effects on very broad therapeutic sectors.



I FARMACI ANTIULCERA

Fino al 1974 non esisteva una vera ed efficace cura medica dell'ulcera gastro-duodenale. A causa della grande disparità di vedute sull'etiopatogenesi dell'ulcera, infatti, non veniva praticata alcuna terapia 'causale', ma esistevano soltanto una terapia sintomatica (farmaci antiacidi) e soprattutto la terapia chirurgica. Gli antiacidi erano capaci di tamponare, non di inibire, l'acidità gastrica e di combattere quindi solo gli aspetti sintomatici; inoltre, erano necessarie somministrazioni multiple giornaliere e vi erano diversi effetti collaterali.

Negli anni Sessanta fu identificato, sulla parete dello stomaco, un sottotipo selettivo di recettore dell'istamina, che viene denominato recettore H_2 . La sua scoperta nacque dall'osservazione che, essendo l'istamina un potente stimolante della secrezione acida dello stomaco, doveva esistere uno specifico recettore la cui attivazione, tramite l'istamina, determina una stimolazione della secrezione acida dello stomaco. Solo nel 1974, dopo dodici anni di ricerche, fu individuato e sviluppato un farmaco specifico, la cimetidina, capace di inibire direttamente la secrezione acida dello stomaco, tramite un legame, con il conseguente blocco dell'attività di questo specifico recettore H_2 .

I farmaci antistaminici esistenti all'epoca erano inefficaci per il trattamento dei disturbi dispeptici, in quanto capaci di legarsi solo ai recettori istaminici H_1 , attivi esclusivamente sulla muscolatura liscia e sulle variazioni di permeabilità dei capillari sanguigni.

Successivamente, attraverso un razionale processo di *drug design*, venne sviluppata e messa in commercio (1981) la ranitidina. Rispetto alla cimetidina, la ranitidina presenta un miglior profilo di tollerabilità (minore incidenza di effetti collaterali indesiderati, un tempo di azione più prolungato e quindi la necessità di un minor numero di somministrazioni giornaliere) e un'attività dieci volte maggiore, dovuta alla maggiore affinità tra il farmaco e il recettore H_2 .

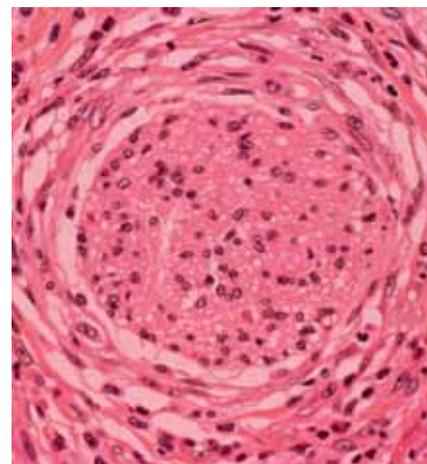
La ranitidina divenne presto, in molti Paesi del mondo, il farmaco più prescritto e mantenne questo primato fino al 1988. Successivamente, nel trattamento dell'ulcera peptica fu sostituita dal più efficace omeprazolo e dai suoi derivati, definiti inibitori della pompa protonica. La pompa protonica – che funziona in continuazione, anche a sto-

ANTIULCER DRUGS

Until 1974 there was no really effective therapy for gastro-duodenal ulcer. Actually, owing to different discordant views on ulcer aetiology and pathogenesis, only a symptomatic (antacid drugs) rather than a 'causal' therapy was practiced and surgery was the procedure of choice. Antiacids were able to buffer gastric acidity and not to inhibit it, thus simply counteracting the symptoms; also, repeated daily administrations were required with several side-effects.

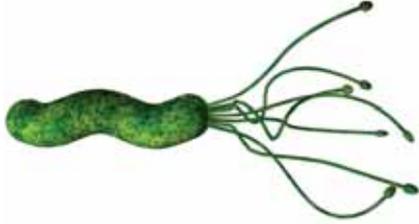
In the 1960s, a selective subtype of histamine receptor was detected on the gastric wall, the H_2 receptor. Its discovery derived from the belief that, being histamine a potent stimulant of the acid secretion of the stomach, a specific receptor should exist, the activation of which results, via histamine, in the stimulation of the gastric acid secretion. Only in 1974, after a twelve-year research, a specific drug, cimetidine, was identified and developed, which is capable of directly inhibiting the acid secretion by binding to and consequently blocking the activity of the specific H_2 receptor.

The anti-histamine drugs known at that time were ineffective in the treatment of dyspeptic disorders, as they were able to solely bind the histamine H_1 receptors exclusively active on the smooth muscle and on permeability variations of capillary blood vessels. Later on, in 1981, through a rational process of drug design, another compound



Tessuto di stomaco con lesione ulcerosa evidenziata al microscopio elettronico

Light micrograph of stomach ulcer



maco vuoto – rappresenta lo stadio finale del processo di secrezione acida dello stomaco. Con l'inibizione attuata grazie all'omeprazolo e ai suoi derivati (lansoprazolo, pantoprazolo) si riducono notevolmente sia la secrezione acida gastrica basale sia quella stimolata. Nell'ulcera duodenale, gli inibitori della pompa protonica favoriscono una remissione più rapida dei sintomi e una guarigione più rapida rispetto agli antagonisti dei recettori H_2 , sebbene entrambe le classi di farmaci risultino molto efficaci in questa patologia.

Tuttavia, la scoperta fondamentale per la eradicazione dell'ulcera gastrica e conseguentemente dello sviluppo dell'adenocarcinoma gastrico è stata l'identificazione dell'*Helicobacter pylori* (Hp), un batterio a forma di bastoncino che vive nello stomaco e nel duodeno (il tratto di intestino subito al di sotto dello stomaco). In precedenza si riteneva pressoché impossibile l'esistenza di un batterio a livello dello stomaco, sulla base della considerazione che il succo gastrico, composto da acido cloridrico ed enzimi digestivi ad alta concentrazione, era capace di sciogliere rapidamente i cibi più duri e dunque di uccidere quasi tutti i microrganismi. La scoperta dell'Hp da parte di scienziati australiani, nel 1983, modificò la convinzione che lo stomaco sia sterile. L'Hp, infatti, si immerge nello spesso strato di muco che ricopre, a scopo di protezione, la mucosa gastrica e, approfittando di questa protezione, vive e si moltiplica, anche perché le difese immunitarie naturali dell'organismo non possono raggiungerlo nella mucosa gastrica.

Attualmente il trattamento della gastrite e dell'ulcera gastrica e duodenale prevede l'eradicazione dell'Hp attraverso l'associazione di una terapia antibiotica (i regimi antibiotici da soli sono inefficaci) con la somministrazione di un inibitore della pompa protonica o di un antagonista dei recettori H_2 .

was developed and marketed: ranitidine. Compared to cimetidine, ranitidine has a better tolerability profile (lower incidence of unwanted side-effects, more prolonged action and, therefore, need of lesser daily administrations) and a ten-fold stronger activity as a result of its higher affinity to the H_2 receptor.

Ranitidine soon became the most prescribed drug in many countries and kept this primacy until 1988. Afterwards it was replaced in the treatment of peptic ulcer by the more effective omeprazole and its derivatives defined as proton-pump inhibitors.

The proton pump – a continuously running function even in the empty stomach – is the final step of the gastric acid secretion process. The inhibition achieved with omeprazole and its derivatives (lansoprazol, pantoprazol) reduces both basal and stimulated acid secretion. In duodenal ulcer, the proton-pump inhibitors promote a faster remission of symptoms and healing as compared to the H_2 receptor antagonists, although both classes of drugs are very effective in this disease.

*However, the fundamental discovery for eradicating gastric ulcer and consequently development of gastric adenocarcinoma was identification of *Helicobacter pylori* (Hp), a stick-shaped bacterium that lives in stomach and duodenum (the intestine segment just under the stomach). Previously, the presence of a bacterium in the stomach was believed almost impossible, considering that the gastric juice, composed of hydrochloric acid and digestive enzymes at high concentrations, is able to quickly dissolve the hardest foods and, therefore, to kill nearly all microorganisms. The discovery of Hp by Australian scientists in 1983, changed the conviction that the stomach is sterile. In fact, Hp is dipped in the thick mucus layer that covers as a protection the gastric mucosa and it avails of this protection to live and multiply, also because the immune defenses of the body cannot attack it in the gastric mucosa.*

At present, treatment of gastritis and gastric ulcer is based on eradication of Hp through association of antibiotic therapy (antibiotics alone are ineffective) with administration of a proton-pump inhibitor or an H_2 -receptor antagonist.

Helicobacter pylori



GLI PSICOFARMACI

Come già ampiamente riportato, l'uomo dell'antichità, ovvero l'uomo primitivo, impara a utilizzare alcune foglie, radici, bacche, funghi o altre sostanze vegetali al fine di indurre alterazioni dello stato mentale, dell'umore, della percezione dell'ambiente circostante. Secondo Aldous Huxley (rif. in Di Palma 1977), «l'uomo è stato probabilmente farmacologo prima di essere contadino, vale a dire ha imparato a servirsi di droghe vegetali mentre si trovava nello stadio di cacciatore, prima di fermarsi in un posto per iniziare la coltivazione dei campi e diventare contadino».

Così, fin dai tempi più antichi, l'utilizzo di sostanze psicoattive vegetali al fine di modificare il comportamento, l'umore e l'emozione, ha sempre suscitato un fortissimo interesse nell'essere umano.

L'uso di queste sostanze si è svolto lungo due indirizzi, tra loro collegati: il primo, per alterare lo stato mentale a fini rituali-religiosi, a scopi ricreativi e per liberare gli impulsi aggressivi nei conflitti bellici; il secondo, sviluppato per mitigare la sofferenza e per alleviare i disturbi mentali. Un esempio dell'utilizzo di droghe vegetali allo scopo di attivare gli impulsi aggressivi è rappresentato dall'uso da parte dei pirati vichinghi (IX- XI secolo) di mangiare alcuni funghi per prepararsi alla battaglia: «Questi pirati diventano rabbiosi, urlano come animali selvaggi e distruggono qualunque cosa incontrano, senza fare distinzione fra amici o nemici» (rif. in Di Palma 1977).

Il tipo di funghi e la relativa sostanza attiva non sono stati mai identificati, anche se sono state formulate diverse ipotesi, prive però di un valido riscontro oggettivo.

Funghi o altre droghe vegetali, dotati di attività psicoattive, sono stati utilizzati, attraverso riti magici e a fini religiosi e terapeutici, dagli 'sciamani' di tribù dell'area artica e siberiana. Anche gli indiani del Messico, allo scopo di entrare in contatto con la divinità, hanno usato un gruppo di funghi appartenenti alla famiglia delle Strofariacee, oltre ai cosiddetti 'bottoni di peyote', estremità secche di un piccolo cactus (*Lophophora williamsii*), contenenti mescalina. Gli effetti della mescalina, che hanno una durata di circa 4-8 ore, sono rappresentati da eccitazione, tremori, vivide allucinazioni (acustiche e visive), alterazioni

Lophophora williamsii

PSYCHOTROPIC DRUGS

Man of antiquity, i.e. primitive man, learned how to use leaves, roots, fruits, mushrooms, and other substances of plant origin to induce alterations of the mental status, mood, and perception of the surrounding environment. According to Aldous Huxley (ref. in Di Palma 1977), «man was probably a pharmacologist before being a farmer, i.e. humans learned how to use vegetable drugs when they were still hunters, before they stopped in a place, started cultivating fields, and became farmers».

So, since ancient times, the use of psychoactive vegetable substances to change behaviour, mood, and emotion has always raised a strong interest in human beings.

The use of these substances has followed two connected directions: the first, to alter the mental status for ritual-religious purposes, for recreational purposes, and to liberate aggressive drives in war conflicts; the second was developed to mitigate suffering and alleviate mental disorders.

An example of the use of vegetable drugs to activate aggressive drives is the habit of Viking pirates (9th-11th century) of eating specific mushrooms to get ready for the fight: «The pirates become furious, screaming like wild animals, and destroy anything they find, without differentiating between friend or foe» (ref. in Di Palma 1977).

The type of mushrooms and related active substance have never been identified, although several hypotheses have been formulated, however without a proper substantiation.

Mushrooms or other vegetable drugs, provided with psychoactive actions, were used, through magic rituals and for religious and therapeutic purposes, by 'shamans' of tribes in the arctic



del pensiero, e dalla sensazione di trovarsi a contatto con l'ignoto.

Nella medicina popolare cinese, composti ad azione stimolante, derivati dall'efedra, sono stati utilizzati per migliaia di anni. La sostanza estratta da questa pianta è l'efedrina, strutturalmente simile all'adrenalina. Oggi essa trova impiego come broncodilatatore e come decongestionante locale della mucosa nasale.

Conosciuto fin dall'antichità per la cura della pazzia è l'elleboro, una pianta erbacea molto velenosa appartenente alla famiglia delle Ranunculaceae. Esistono diversi tipi di elleboro, come l'*Helleborus niger*, l'*Helleborus albus*, l'*Helleborus viridis*. Erodoto racconta di una celebre guarigione dalla pazzia delle figlie di Preto, re di Tirinto, compiuta da un indovino dal nome Melampo. Proprio per richiamare il nome di questo indovino l'elleboro è conosciuto con il nome di 'melampodio' e rimane per molto tempo uno dei medicinali popolari più diffusi per la cura della pazzia. Plauto si sarebbe espresso in questi termini riguardo a un malato di mente: «tu sei fatto così che un campo intero di ellebori non sarebbe sufficiente a guarirti». Intorno al VI secolo si crede ancora che l'elleboro guarisca magicamente la pazzia grazie alle sue proprietà starnutatorie; all'epoca esiste infatti la convinzione che lo starnuto sia utile a cacciare via il demone che vive nel cervello.

Verso la fine del XIX secolo vengono isolati dalle radici di questa pianta diversi alcaloidi e glucosidi che presentano attività varie – sedativa, narcotica, purgativa (gastroenterite emorragica), emetica –, oltre a esplicare un'azione fortemente irritante sulla cute e sulle mucose. Questi gravi effetti determinano un lento e progressivo abbandono dell'utilizzo d'elleboro a scopo terapeutico.

Le bevande alcoliche

L'alcool deve ritenersi la più antica sostanza psicoattiva; l'uso di bevande alcoliche, sia pure con contenuto alcolico relativamente basso, risale infatti agli albori della civiltà.

Studi archeologici riguardanti alcune città dei Sumeri (IV millennio a.C.) offrono prove dell'esistenza, già a quei tempi, di una bevanda avvicinabile alla birra.

Per quasi diecimila anni bevande alcoliche ottenute per fermentazione di miele, grano, succo della palma da datteri, uva, sono consu-

and Siberian areas. The natives of Mexico used a group of mushrooms of the *Psilocybe* genus, in addition to the so-called 'peyote buttons' – i.e. dry tips of a small cactus (*Lophophora williamsii*) containing mescaline – to enter in contact with divinities.

The effects of mescaline, which last for approximately 4-8 hours, are excitation, tremors, vivid (acoustic and visual) hallucinations, alterations of thoughts, and sensation of being in contact with the unknown.

In Chinese popular medicine, compounds with a stimulating action, originating from ephedra have been used for thousands of years. The substance extracted from this plant is ephedrine, which is structurally similar to adrenaline. Ephedrine is now used as bronchodilator and local decongestant of nasal mucosa.

Hellebore, a very poisonous herbaceous plant belonging to the Ranunculaceae family, was known since ancient times for treatment of madness. There are several types of hellebore, such as *Helleborus niger*, *Helleborus albus*, and *Helleborus viridis*. Herodotus wrote about a famous healing from madness of Proetus' – king of Tyrinth – daughters by a soothsayer whose name was Melampus. To recall the name of this soothsayer, hellebore was known as 'melampodium' and remained for a long time one of the most popular medications to treat madness.

Plautus would have said the following referring a mentally ill person: «you are such that an entire hellebore field would not be sufficient to heal you».

Around the 6th century, it was still believed that hellebore magically heals madness through its sternutatory properties; in fact, at that time, it was believed that sneezing expels the devil living in the brain.

Around the end of the 19th century, several alkaloids and glycosides were isolated from the roots of this plant. Those alkaloids and glycosides had several actions – sedative, narcotic, purgative (hemorrhagic gastroenteritis), and emetic actions –, including a highly irritating action on the skin and mucous membranes. Because of these serious effects, the use of hellebore for therapeutic purposes was slowly and progressively abandoned.



Helleborus niger



Frontespizio del Liber de arte distillandi di Hieronymus Brunschwig Strasburgo 1512

Cover page of the Liber de arte distillandi by Hieronymus Brunschwig Strasbourg 1512

mate dalle civiltà antiche come gli Egizi, gli Assiro-Babilonesi, gli Ebrai, i Greci e i Romani. È molto probabile che il contenuto alcolico delle bevande dell'epoca fosse molto ridotto, così da provocare scarsi effetti indesiderati, ma ancora capace di indurre una blanda sensazione di benessere. Da allora l'alcool etilico o etanolo e specificatamente le bevande alcoliche sono le preparazioni ad attività psicotropa più diffuse in tutti i popoli, in particolare nel mondo occidentale.

Tra il XII e il XIV secolo si sviluppa in Europa la tecnica di distillazione e si ottiene l'*aqua vitae*, precursore della nostra odierna acquavite. Durante la peste del 1350 i medici prescrivono l'*aqua vitae* che, benché priva di qualunque utilità terapeutica, è gradita per la momentanea sensazione di calore e di benessere che è in grado di apportare. Nel XVI e XVII secolo, con il miglioramento delle tecniche di distillazione, la diffusione delle bevande alcoliche riceve un grande impulso e l'alcool è ritenuto l'elisir di lunga vita lungamente cercato; si arriva a dichiarare che l'alcool è un farmaco meraviglioso per malattie anche gravi, una emanazione del divino, forse una chiave alla vita eterna.

Gli effetti indotti dalle bevande alcoliche sullo stato comportamentale sono da mettere in

Alcoholic drinks

Alcohol should be considered as the oldest psychoactive substance. In fact, the use of alcoholic drinks, even with relatively low alcohol content dates back to the beginning of human civilisation.

Archaeological studies about a few Sumerian cities (4th millennium BC) provide evidences about the existence of a drink similar to beer. For almost ten thousand years, alcoholic drinks obtained through fermentation of honey, wheat, date palm juice, and grapes were used by ancient civilisations like the Egyptians, Assyrian-Babylonians, Jews, Greeks, and Romans. Most probably, the alcohol content of drinks at that time was very low and provoked limited undesired effects; however, they were able to induce a slightly pleasant feeling. Since then, ethylic alcohol or ethanol, and specifically alcoholic drinks have been the most popular preparations with psychotropic actions, especially in the western world. Between the 12th and 14th century, the distillation technique was developed in Europe, and the first aqua vitae was obtained. During the black plague epidemics in 1350, doctors prescribed aqua vitae. Although it gave no therapeutic advantage, it was pleasant for its temporary warm feeling

ATTIVITÀ PSICOTROPA DELL'ALCOOL

Semmola nel suo *Trattato di Farmacologia e Terapeutica Generale* (1853) scrive: «Si beva per esempio dell'alcool: questo liquore ecciterà le membrane della bocca, dell'esofago, e dello stomaco, e farà raccogliere in quest'organo molti umori composti di muco di saliva e di succhi gastrici che agevoleranno la digestione. L'eccitamento apportato su lo stomaco si diffonde per i nervi, e se ne avverte la diffusione dinamica: una porzione già se ne assorbe e vien trasportata

per tutto l'organismo, e aggiunge nuovo eccitamento negli organi, e una modificazione nel sangue. Il cuore e i vasi arteriosi ne restan concitati; il cervello più di ogni altro organo vien turbato nelle sue funzioni, e per l'impressione immediata delle particelle dell'alcool si genera coll'ubbrachezza una congestione cerebrale. I rognoni accelerano per lo più le loro funzioni. Adunque l'alcool ha suscitato una serie di alterazioni materiali e vitali [...] Tutti gli organi si ritrovano commossi da perturbazioni vitali che si diffondono da diversi punti, che s'incontrano e si

confondono in un sol movimento vitale eterogeneo e perturbatore».

THE PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF ALCOHOL

In his Trattato di Farmacologia e Terapeutica Generale (1853) Semmola wrote: «Drink, for example, alcohol: this liqueur will excite the membranes of the mouth, oesophagus, and stomach, and will collect many humours consisting of mucus, saliva, and of gastric juices in this organ, which will facilitate digestion. The excitement on the stomach spreads through the nerves, and its dynamic spreading is felt: a portion

is absorbed and transported through the entire body, and adds new excitement in organs, and changes in the blood.

The heart and arteries are excited; the brain more than any other organ is troubled in its functions; through immediate impression of alcohol particles, a cerebral congestion is generated by drunkenness. The kidneys usually accelerate their functions. Therefore, alcohol has generated a number of material and vital alterations [...] All organs are moved by vital perturbations, which spread from various points and meet and merge in one heterogeneous and perturbing vital movement».

FASULLO IL 'TEPORINO' DI UN WHISKY

Così descrivono gli effetti dell'alcool Walter Modell e Alfred Lansing ne *I farmaci* (Milano 1968): «Entrato in circolo, l'alcool provoca la dilatazione dei capillari della pelle, aumentandone così il flusso sanguigno. Irrorata di tepido sangue, si origina nella cute una sensazione di calore, ma come tutte le altre, anche questa impressione indotta dall'alcool è apparente, illusoria. Accade in realtà che la temperatura corporea cade, invece che aumentare, in quanto trasportatovi dalla circolazione sanguigna gran parte del calore dell'organismo viene ceduto all'esterno dall'epidermide, per cui se il cane di San Bernardo merita una certa fama non è tanto per il barilotto che porta appeso al collo, quanto per la straordinaria abnegazione, per la bravura con cui sa trovare l'alpinista rimasto sepolto dalla neve: l'alcool non ha mai salvato nessuno dal congelamento; nei climi più rigidi l'ha anzi favorito.

Per contro, può riuscire benefico, in quanto agevola la cessione all'esterno di calore da parte dell'organismo, nei climi torridi. Se i costruttori dell'impero britannico seppero mantenere quella flemma divenuta storica anche quando affrontavano il sole meridiano dei tropici, lo dovettero più che altro a tutti i *brandy peg*, ai *gin-and- tonic*, ai *Singapore sling* tracannati. L'abitudine di bere bevande alcooliche in quantità provoca la dilatazione, irreversibile, dei capillari cutanei, conferendo agli affezionati cultori di Bacco quel colorito e quel naso caratteristici. Quel personaggio umoristico della letteratura inglese, ch'era il colonnello in pensione dopo molti anni di servizio in India, doveva la sua particolare 'abbronzatura' anche al sole. Non meno spiccata l'azione svolta dall'alcool sui reni, poiché deprime un centro cerebrale che, in condizioni normali, rallenta l'attività escrettrice del rene. Il risultato è colto perfettamente dal buffo portiere del *Macbeth* di Shakespeare, quando dice

che il bere provoca soprattutto "naso rosso, sonnolenza e pisciarella".

THE FALSE 'WARMTH' OF A WHISKY

This is how Walter Modell and Alfred Lansing described the effects of alcohol in their I farmaci (Milan 1968): «After its gets into the blood stream, alcohol provokes the dilatation of skin blood vessels, increasing the blood flow. Supplied with warm blood, a feeling of warmth is originated in the skin; however, like all the others, this impression induced by alcohol is also apparent, illusive. In reality, the body temperature drops, instead of increasing, as most of the body heat is brought to the skin by blood circulation and released externally through the skin. Saint Bernard dog deserves a certain fame not so much for the small barrel hanging from its neck, but for its extraordinary self-denial and ability in finding alpinists buried under the snow: alcohol has never saved anybody from freezing.

On the contrary, freezing is facilitated by alcohol in cold climate. However, alcohol can be beneficial, as it facilitates heat release from the body, in hot climates. The builders of the British Empire were able to keep the legendary phlegm even under the tropical midday sun mostly due to all the brandy pegs, gin-and-tonics, and Singapore slings they sank. The habit of drinking large quantities of alcoholic drinks provokes the irreversible dilatation of skin capillaries, and tipplers and boozers develop a typical glow and nose. The humoristic character of English literature, the retired colonel after many years of service in India, must have had his special 'tan' also under the sun. The action of alcohol on kidneys is not less marked, as it depresses a brain centre, which slows down the excreting action of kidneys in normal conditions. The result is perfectly caught by the funny porter in Shakespeare's Macbeth, when he says that "Drink, sir, is a great provoker of three things: nose-painting, sleep, and urine".

relazione a un'azione deprimente sulle attività mentali, con conseguente blocco parziale dei meccanismi inibitori di controllo. L'apparente azione stimolante dell'alcool, che si manifesta con un comportamento disinibito, non è quindi dovuta a 'eccitazione' dei centri superiori del cervello. La perdita dei freni inibitori è stata così descritta da Ritchie (rif. in Caprino 2006): «la fiducia aumenta, la personalità diventa espansiva e vivace e il modo di parlare si fa eloquente e talora brillante».

Oppio e caffeina

Altre sostanze di origine vegetale impiegate come psicofarmaci sono state e sono tuttora l'oppio e la caffeina. La storia dell'uso della

and wellbeing. During the 16th and 17th centuries, with the improvement of distillation techniques, alcoholic drinks became widespread and alcohol was considered as the longed for elixir of life. It was declared that alcohol is a marvellous drug even for serious diseases, an emanation of the divine, and probably a key for eternal life.

The effects induced by alcoholic drinks on the behaviour shall be related to a depressing action on mental activities, which results to a partial block of control inhibitory mechanisms. The apparent stimulating action of alcohol, which appears with an uninhibited behaviour, is not due to the 'excitation' of upper brain centres. This is a description of the loss of inhibitory brakes by Ritchie



Manifesto pubblicitario della Cafiaspirina (Argentina anni Quaranta-Cinquanta) litografia a colori Collezione privata

Advertising poster of Cafiaspirin (Argentina 1940s-1950s) colour lithographic print Private collection



L'AVVELENAMENTO CRONICO DA CAFFÈ

Dell'avvelenamento cronico da caffè parla Gilles de la Tourette in una comunicazione fatta alla società medica degli ospedali di Parigi nella seduta del 12 luglio 1895 (pubblicata sulla «Semaine Médicale» del 17 luglio 1895): «I disturbi interessano particolarmente l'apparecchio digerente, il circolatorio ed il sistema nervoso; in generale però essi presentano molta analogia con quelli prodotti dall'alcool. La dispepsia da caffè somiglia molto alla gastrite alcoolica: vomito mattutino, dolore all'epigastrio con irradiazione alla regione dorsale, lingua saburrata, disgusto per gli alimenti solidi. L'apparecchio circolatorio è egualmente influenzato. Le palpitazioni sono rare: si osserva di frequente invece un rallentamento del polso. I disturbi più importanti però si hanno dal lato del sistema nervoso; il sonno sparisce o si accompagna a dei sogni spaventosi; quando il paziente si sveglia avverte una sensazione di vuoto alla testa e sovente delle vertigini. A questo periodo dell'avvelenamento esiste un tremore assai marcato negli arti superiori ed un tremore fibrillare delle labbra, che si può estendere a tutti i muscoli della faccia e della lingua. I disturbi del caffeismo sono molto meno tenaci di quelli dell'alcolismo. La soppressione del veleno è rapidamente seguita dalla scomparsa di tutti i sintomi».

caffèina è strettamente intrecciata con quella del caffè, del tè e di varie altre bevande contenenti xantine (caffèina, teofillina, teobromina). La teofillina, la caffèina e la teobromina sono tre alcaloidi strettamente simili, presenti in piante estesamente distribuite da un punto di vista geografico. Si ritiene che già l'uomo del Paleolitico avesse scoperto le piante contenenti caffèina e le avesse usate per preparare specifiche bevande.

La caffèina viene isolata in Germania nel 1820 dai semi verdi del caffè, ma si riesce a ottenere per sintesi chimica solo nel 1895. La teobromina viene isolata dai semi di cacao nel 1842 e la teofillina dalle foglie di tè nel 1888.

Tutte le xantine hanno effetti simili; differiscono tra loro principalmente per l'intensità, a parità di dose, degli effetti. Essenzialmente, queste sostanze stimolano il sistema nervoso centrale; determinano anche un rilassamento della muscolatura liscia, particolarmente dei piccoli bronchi e di alcune arteriole (da qui l'impiego come antipertensivi negli anni Cinquanta); una stimolazione della muscolatura cardiaca e scheletrica; e un incremento della diuresi. In pratica, per ingestione di 85-250 mg di caffèina, corrispondenti alla quantità contenuta in 1-3 tazzine di caffè, si manifesta un'azione di stimolo dell'attività mentale (rapidità e fluidità del pensiero), una maggiore attenzione e una riduzione del tempo di rea-

(ref. in Caprino 2006): «trust increases, personality becomes expansive and bubbly, and the way of speaking is eloquent and sometimes brilliant».

Opium and caffeine

Other substances of plant origin used as psychotropic drugs have been and still are opium and caffeine. The history about the use of caffeine is closely connected with the history of coffee, tea, and other drinks containing xanthines (caffeine, theophylline, theobromine). Theophylline, caffeine, and theobromine are three very similar alkaloids, which are found in geographically widespread plants. It is believed that Palaeolithic populations had already discovered the plants containing caffeine and used them to prepare specific drinks. Caffeine was isolated in Germany in 1820 from green coffee seeds; however, chemical synthesis was only obtained in 1895. Theobromine was isolated from cocoa seeds in 1842 and theophylline from tea leaves in 1888.

All xanthines have similar effects; they differ between each other mainly for the intensity of their effects with the same dose. Essentially, these substances stimulate the central nervous system; they also determine a relaxation of unstriated muscles, particularly of small bronchi and arterioles (hence, the use as antihypertensive products during the 1950s); a stimulation of heart and skeleton muscles; and diuresis increase. In practice, through the ingestion of 85-250 mg of caffeine, corresponding to the quantity contained in 1-3 cups of coffee, mental activity (rapidity and fluidity of thoughts) is stimulated, with better attention and reduction of reaction time; at times, easier wording. However, these doses can hinder some fine coordination activities of muscles and calculation processes. Doses of more than 300 mg (threshold dose) can cause, in some individuals, insomnia and anxiety, which may lead to fits of panic in susceptible individuals. The consumption of large quantities of xanthine-containing drinks can also cause blood pressure increase, facilitate the appearance of tachycardia, and cardiac arrhythmia in sensitive individuals. Caffeine is also contained in other industrially-made drinks, such as Coca-Cola: 360 ml of Coca-Cola contain 40-50 mg of caffeine.

zione; talvolta una maggiore facilità di parola. Queste dosi possono però ostacolare alcune attività di coordinazione fine della muscolatura e dei processi di calcolo. Dosi superiori ai 300 mg (dose soglia) possono determinare, in alcuni soggetti, insonnia e ansia che può sfociare, in individui predisposti, in episodi di attacco di panico. Un forte consumo di bevande xantiniche può determinare anche un aumento della pressione arteriosa, favorire la comparsa di tachicardia e, in soggetti sensibili, di aritmie cardiache.

La caffeina è presente anche in altre bevande preparate industrialmente come la coca-cola: 360 ml di coca-cola contengono 40-50mg di caffeina.

Le xantine, in particolare la caffeina, sono state utilizzate per molti anni per diverse indicazioni terapeutiche, per molte delle quali oggi si usano farmaci sicuramente più efficaci. Ad esempio, negli anni Cinquanta si verifica un ampio utilizzo della caffeina in associazione con l'aspirina (cafi aspirina). La caffeina, come successivamente confermato da numerosi studi clinici, riesce infatti a potenziare l'azione analgesica dell'aspirina e del paracetamolo.

Una storia a parte è quella dell'oppio. È stato usato per scopi terapeutici e non terapeutici fin dai tempi più antichi, diverse migliaia di anni fa. Per la storia dell'oppio e dei suoi effetti si rimanda al capitolo relativo al XIX secolo.

Farmaci psicotropi di sintesi

Solo con la scoperta e l'introduzione in terapia di specifici composti di sintesi si giunge a un uso appropriato, ovvero indirizzato al trattamento delle malattie mentali, dei farmaci psicoattivi. Lo sviluppo di questi farmaci ha inizio nel XIX secolo con l'introduzione del bromuro per il trattamento dell'insonnia, dell'ansia e dell'epilessia (1853) e con la scoperta e la sintesi dell'acido barbiturico (1864). Sembra che il nome di quest'ultima sostanza derivi dal fatto che è stata sintetizzata a partire dall'acido urico nel giorno di santa Barbara. La scoperta dell'acido barbiturico è importante perché conduce alla sintesi del barbitale (diethylmalonylurea), il primo vero farmaco ad attività sedativa e ipnotica. Il barbitale viene introdotto in Germania nel 1903 con il nome di Veronal. Non è mai stato chiarito con certezza se il nome derivi

The xanthines, caffeine in particular, have been used for many years for various therapeutic indications, for many of which more effective drugs are now used.

For example, caffeine was widely used in association with aspirin (cafi aspirin) during the 1950s.

In fact, caffeine, as subsequently confirmed by numerous clinical studies, strengthens the analgesic action of aspirin and paracetamol.

Opium has its own history, as it was used for therapeutic and non-therapeutic purposes thousands of years ago. For the history of opium and its effects, see the corresponding section in the 19th century chapter.

Synthesis psychotropic drugs

The appropriate use, i.e. focusing on the treatment of mental illnesses, of psychoactive drugs was only achieved through the discovery and introduction of specific synthesis compounds in treatment. The development of these drugs started during the 19th century with the introduction of bromide for treatment of insomnia, anxiety, and seizures (1853), and the discovery and synthesis of barbituric acid (1864). It seems that the name of this substance originates from the fact that it was synthesised from uric acid on Saint Barbara's day. The discovery of barbituric acid is important because it leads to the synthesis of barbital (diethylmalonylurea), the first real drug having a sedative and hypnotic action.

CHRONIC COFFEE POISONING

Gilles de la Tourette speaks about chronic coffee poisoning in a speech given to the medical society of Paris hospitals in the meeting of 12 July 1895 (published on «Semaine Médicale» of 17 July 1895): «The troubles affect particularly the digestive and circulatory apparatuses and the nervous system. However, in general, they present a significant analogy with troubles produced by alcohol. Dyspepsia caused by coffee looks a lot like alcoholic gastritis: morning vomiting, epigastric pain with irradiation to the dorsal region, coated tongue, and disgust for solid food. The circulatory apparatus is also influenced. Palpitations are rare: fainting pulse is frequently observed. However, the most significant troubles appear in the nervous system: sleep rest disappears or is accompanied by terrible nightmares; when patients wake up, they feel a sensation of emptiness in their head and often dizziness. At this point of poisoning, there is quite a marked tremor in the upper limbs and fibrillary tremor of lips, which may extend to all face and tongue muscles. The troubles caused by caffeineism are much less tenacious than alcoholism. The poison suppression is rapidly followed by the disappearance of all symptoms».



Flacone di cristalli di Veronal in vendita in Germania nei primi decenni del XX secolo

Veronal crystal bottle sold in Germany during the first decades of the 20th century



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

Bonnie MacLean
Manifesto per il concerto degli Yardbirds, dei Doors e di altri gruppi rock al Fillmore Auditorium di San Francisco, 25-30 luglio 1967
 Collezione privata

Bonnie MacLean
Poster of the concert of Yardbirds, Doors, and other rock bands at the Fillmore Auditorium of San Francisco, 25-30 July 1967
 Private collection



dal latino *verus*, poiché il farmaco rappresentava il 'vero' ipnotico, oppure dalla città di Verona, da dove giunge la notizia della avvenuta sintesi di questo composto (rif. in Di Palma 1977).

Nel 1912 viene introdotto in terapia il secondo barbiturico di grande successo, il fenobarbitale, a cui viene dato il nome di Luminal; da allora vengono sintetizzate più di 2000 molecole a struttura barbiturica, di cui circa 50 vengono poste in commercio. Il Luminal, oltre a possedere un effetto ipnotico, ha attività anticonvulsivante e per questo è stato il primo farmaco introdotto in terapia come antiepilettico.

Le ricerche condotte per individuare composti dotati di attività anticonvulsivante, ma privi di attività sedativa e quindi ininfluenti sullo stato di coscienza, portano alla scoperta della fenitoina, farmaco che fa seguito dunque al barbitale e al fenobarbitale per la terapia – ovviamente sintomatica – dell'epilessia.

Accanto a farmaci ad azione ipnotica sedativa, nel corso del XX secolo, vengono sintetizzate anche sostanze ad azione stimolante centrale, quali l'amfetamina, la metamfetamina e loro derivati, e sostanze allucinogene.

Tra queste ultime ha particolare rilievo l'LSD (LySergic acid Diethylamide); la storia racconta che questa sostanza, la dietilamide dell'acido lisergico, viene sintetizzata nel 1938. Gli effet-

Barbital was introduced in Germany in 1903 with the name Veronal. It has never certainly clarified whether the name comes from Latin verus, as the drug was the real hypnotic, or from the city of Verona (Italy), from where the news about the synthesis of this compound were spread (ref. in Di Palma 1977). In 1912, the second highly successful barbiturate, Phenobarbital called Luminal, was introduced in treatment; since then, more than 2,000 molecules with barbiturate structure have been synthesised, fifty of which have been sold on the market. Luminal has a hypnotic effect as well as anticonvulsant activity; for this reason, it was the first drug introduced in treatment as an antiepileptic. The researches carried out to identify compounds provided with anticonvulsant actions, though with no sedative action therefore not influencing the status of conscience, lead to the discovery of phenytoin. This drug followed barbital and Phenobarbital for – symptomatic – treatment of seizures. During the 20th century, beside drugs with hypnotic and sedative action, substances with central stimulating action, such as amphetamine, methamphetamine, and their derivatives, and hallucinogenic substances were also synthesised.

Among these substances, LSD (LySergic acid Diethylamide) is particularly significant. It is said that this substance, lysergic acid diethylamide, was synthesised in 1938. The psychodysleptic effects of LSD - i.e. appearance of psychic alterations - remain almost unknown until 1943, when a researcher deliberately ingested a very small quantity (250 micrograms) to test its action. After less than one hour, vivid hallucinations appeared with strange restlessness sensations: the items of the laboratory take unusual shapes and colours. Psychedelic properties were discovered (hallucinations, behavioural disinhibitions, panic outbursts, perceptive alterations, and others) of this compound, which can be considered as the most powerful existing hallucinogen. The ability to induce these effects attracted the attention of pharmacologists, psychologists, and neurophysiologists. In fact, it was believed that LSD was a tool to understand and treat many mental diseases, as it is able to determine psychic phenomena similar to those of a number of mental illnesses, schizophrenia in particular. However, the

TRANQUILLANTI MAGGIORI E TRANQUILLANTI MINORI

Accanto alla classificazione degli psicofarmaci in antipsicotici, antidepressivi e ansiolitico-sedativi, vengono utilizzati anche i termini di tranquillante minore e di tranquillante maggiore; il termine tranquillante secondo alcuni autori è una parola imprecisa, non scientifica, e quindi dovrebbe essere usata solo nel linguaggio comune. Seguendo questa terminologia, comunque, tranquillanti minori sono i farmaci con effetto calmante e rilassante da utilizzare negli stati di tensione nervosa, nella depressione di medio grado, nelle malattie psicosomatiche in genere, mentre sono tranquillanti maggiori i farmaci (detti anche antipsicotici) capaci di esplicare effetti terapeutici nei disturbi mentali più gravi.

ti psicodislettici – ovvero manifestazioni di alterazioni psichiche – rimangono pressoché sconosciuti fino al 1943, quando un ricercatore ne ingerisce deliberatamente una piccolissima quantità (250 microgrammi) per sperimentarne l'attività. Dopo meno di un'ora compaiono, accanto a strane sensazioni di irrequietezza, vivide allucinazioni: gli oggetti del laboratorio assumono forme e colori insoliti.

Vengono così scoperte le proprietà psichedeliche (allucinazioni, disinibizioni comportamentali, crisi di panico, alterazioni percettive e altre) di questo composto, che può essere considerato come il più potente allucinogeno esistente. La capacità di indurre questi effetti attira l'attenzione di farmacologi, psicologi, neurofisiologi: si ritiene infatti che l'LSD, essendo capace di determinare fenomeni psichici simili a quelli presenti in alcune malattie mentali, in particolare nella schizofrenia, possa rappresentare un mezzo per capire e curare molte malattie della mente. Ben presto, tuttavia, l'interesse scientifico verso questa sostanza viene meno: diventa, infatti, sempre più palese che LSD non può divenire un mezzo terapeutico, anzi può essere responsabile del manifestarsi di situazioni psichiche latenti e di stati di tossicodipendenza.

L'era moderna degli psicofarmaci, vale a dire la disponibilità di farmaci di sicura efficacia nel trattamento dei disturbi mentali, comincia nel 1950; tra il 1950 e il 1960 si verifica una vera e propria 'esplosione' di farmaci che funzionano in modo preciso sul sistema nervoso centrale. Vengono identificati e messi a punto, nel corso di questi anni, parecchi farmaci capaci di agire sui gravi disturbi mentali, di contrastare stati di depressione psichica e infine di combattere gli stati di ansia.

Questi psicofarmaci vengono ripartiti, in base alle loro caratteristiche farmacologiche, in tre classi principali.

1. Farmaci antipsicotici, o neurolettici, da utilizzare per la terapia dei disturbi mentali gravi (le psicosi); capostipite di questo gruppo è la clorpromazina.
2. Farmaci antidepressivi (sostanze che elevano l'umore), utilizzati per combattere i disturbi affettivi e le condizioni mentali affini; capostipite è l'imipramina.
3. Farmaci ansiolitico-sedativi, da usare per migliorare gli stati d'ansia; sono rappresentati dal meprobamato, dalle benzodiazepine e dai farmaci correlati.

scientific interest towards this substance was soon lost: it became clear that LSD could not become a treatment tool, but it may cause latent psychic situations and drug addiction.

The contemporary period for psychotropic drugs, i.e. the availability of effective drugs in the treatment of mental disorders, started in 1950. Between 1950 and 1960, there was a real 'explosion' of drugs precisely acting on the central nervous system. During that period, several drugs able to act on serious mental disorders, fight psychic depression statuses, and fight anxiety were identified and developed. These psychotropic drugs are divided, based on their pharmacological characteristics, into three main classes:

1. Antipsychotic, or neuroleptic, drugs to be used for treatment of serious mental disorders (i.e. psychosis); chlorpromazine is the originator of this class.

2. Antidepressing drugs (mood-improving substances) used to fight affection disorders and similar mental conditions; imipramine is the originator of this class.

3. Anxiolytic-sedative drugs to be used to improve anxiety conditions; this class consists of meprobamate, benzodiazepines, and related drugs.

The class of antipsychotic or neuroleptic drugs originates from the introduction of chlorpromazine and, partly, reserpine in treatment.

The use of chlorpromazine originated in France in 1950 from studies carried out on antihistamines with a chemical structure called phenothiazine structure. It was discovered that a phenothiazine derivative, promethazine, has antihistaminic properties as well as a sedative effect. Based on this observation, a chlorpromazine derivative (Largactil) was synthesised and sold on the market during the 1950s: it was the first real antipsychotic drug. Largactil does not treat the base disease, but it is able to control anomalous behaviour, i.e. dominate serious manifestations of schizophrenia and manic-depressive psychosis, without inducing excessive sedation.

The adverse effects were serious, but acceptable; the drug can cause the appearance of reversible extrapyramidal symptoms, i.e. involuntary movements of the face and limbs, tremors, and jerk and contortion movements.

Through this drug, it was possible, for the first time, to release psychiatric patients from their

MAJOR AND MINOR TRANQUILLIZERS

Beside the classification of psychotropic drugs into antipsychotic, anti-depressing, and anxiolytic-sedative drugs, the terms of major and minor tranquilizers are also used. According to some authors, the work 'tranquillizer' is an inaccurate non-scientific word. Therefore, it should only be used in every day language.

However, following this terminology, minor tranquilizers are the drugs with calming and relaxing effects to be used in the statuses of nervous tension, medium degree depression, and psychosomatic diseases in general; major tranquilizers are drugs (also called antipsychotic drugs) performing therapeutic effects in severe mental troubles.



La classe dei farmaci antipsicotici o neurolettici nasce, come accennato, dalla introduzione in terapia della clorpromazina e, in parte, della reserpina.

L'uso della clorpromazina ha origine in Francia nel 1950 grazie a studi condotti sugli antistaminici a struttura chimica definita fenotiazinica. Si scopre che un derivato della fenotiazina, la prometazina, presenta, accanto a proprietà antistaminiche, anche un effetto sedativo. Sulla base di questa osservazione viene sintetizzato un derivato della clorpromazina (Largactil), immesso sul mercato negli anni Cinquanta, che rappresenta il primo vero farmaco antipsicotico. Il Largactil non cura la malattia di base, ma risulta capace di controllare il comportamento anomalo, ovverosia di dominare le manifestazioni gravi di schizofrenia e di psicosi maniaco-depressive, senza indurre una sedazione eccessiva. Gli effetti avversi risultano seri, ma accettabili; il farmaco, infatti, può determinare la comparsa di sintomi extrapiramidali reversibili, vale a dire movimenti involontari del viso e degli arti, tremori e movimenti a scatto e di contorsione.

È grazie a questo farmaco che è possibile, per la prima volta, liberare malati psichiatrici dalle camicie di forza; successivamente, grazie ancora a questo farmaco, si giunge all'apertura dei reparti di isolamento degli ospedali psichiatrici (i cosiddetti manicomi) e a una progressiva dimissione dei pazienti.

Prima dell'ingresso in terapia della clorpromazina compare, nel 1931, una prima pubblicazione sull'uso della *rauwolfia serpentina* per il trattamento delle psicosi; tra la fine degli anni Quaranta e i primi anni Cinquanta gli estratti di *rauwolfia* vengono utilizzati come antipsicotici; successivamente viene utilizzato in terapia uno degli alcaloidi di questa pianta, la reserpina, isolata, caratterizzata e sintetizzata nel 1952.

L'uso terapeutico della reserpina è oggi completamente abbandonato, poiché gli effetti antipsicotici sono, rispetto agli attuali farmaci, deboli e accompagnati da gravi effetti avversi.

Per quanto riguarda i farmaci antidepressivi, ovvero i farmaci che elevano l'umore, verso la fine degli anni Cinquanta trova collocazione in terapia l'imipramina, un composto derivato anch'esso dalle fenotiazine, poco efficace nel calmare i pazienti psicotici agitati, ma capace di assicurare un notevole beneficio nel

strait-jackets; subsequently, also thanks to this drug, the isolation units of psychiatric hospitals (the so-called madhouses) were opened, and patients were progressively discharged.

Before the use of chlorpromazine began in treatments, the first information about the use of Rauwolfia serpentina for treatment of psychosis was published in 1931.

Between the end of the 1940s and early 1950s, Rauwolfia extracts were used as antipsychotic products. Subsequently, one of the alkaloids of this plant, reserpine, was isolated, characterised, and synthesised in 1952, and used in treatments.

The therapeutic use of reserpine has been completely abandoned, as its antipsychotic effects are weak and characterised by serious adverse effects, as compared with current drugs. Regarding antidepressing drugs, i.e. mood-raising drugs, imipramine was used in treatment around the end of the 1950s.

Imipramine is a compound originating from phenothiazines, not very effective in calming down troubled psychotic patients, but able to ensure considerable benefits in the treatment of depression. Numerous researches began from this drug and the results obtained with its use in treatment, leading to the synthesis of other drugs, the so-called tricyclic antidepressing drugs, which are still successfully used.

Around the 1990s, atypical antipsychotic drugs, olanzapine and risperidone, appeared on the market. As compared with the other drugs, these last drugs were easier to use and allowed treating, even at home, serious psychiatric

Max Simon

Paziente psichiatrico durante

la passeggiata mattutina

olio su tela, XIX secolo

Lione, Musée d'Histoire

de la Medecine et de la Pharmacie

Max Simon

Psychiatric patient during

morning walk

oil on canvas, 19th century

Lyon, Musée d'Histoire

de la Médecine et de la Pharmacie



trattamento della depressione. Da questo farmaco e dai risultati ottenuti con il suo uso in terapia prendono l'avvio numerose ricerche che conducono alla sintesi di altri farmaci, detti antidepressivi triciclici, ancora oggi utilizzati con successo.

Intorno agli anni Novanta fanno la loro comparsa sul mercato i farmaci detti antipsicotici atipici, olanzapina e risperidone. Rispetto agli altri farmaci questi ultimi risultano di più agevole utilizzo, consentendo di trattare, anche a domicilio, i pazienti psichiatrici gravi, come gli schizofrenici. Gli effetti collaterali sono minori – anche se sempre importanti e gravi – e, fatto molto importante, grazie agli antipsicotici atipici questi malati possono svolgere una normale vita di relazione e lavorativa.

Nel 1955, con la scoperta del meprobamato, inizia la serie dei farmaci ansiolitico-sedativi, che comprendono il meprobamato, le benzodiazepine e farmaci correlati. Il meprobamato, introdotto nel 1955 per trattare l'ansia e lo 'stress', esplicando anche un effetto sedativo e miorilassante, viene utilizzato anche oggi, seppure in forma ridotta, come sedativo ipnotico. Al meprobamato fanno seguito, come farmaci ansiolitico-sedativi, le benzodiazepine.

Il capostipite dei farmaci benzodiazepinici è il clordiazepossido (Librium), sintetizzato nel 1933, studiato nel 1957 e introdotto in terapia come farmaco ansiolitico nel 1960. Il clordiazepossido risulta possedere, insieme a un'ottima tollerabilità, un'alta capacità ansiolitica, un pronunciato effetto sedativo e un'attività muscolorilassante. Per studiare ed evidenziare l'attività di questo farmaco si ricorre alla sua somministrazione ad animali, di varie specie, molto aggressivi come le scimmie rhesus e le tigri. Il trattamento produce un effetto di 'ammansimento', fin al punto che gli animali si lasciano accarezzare, senza tuttavia addormentarsi.

Nel 1963 nasce una seconda benzodiazepina, il diazepam (Valium), e in rapida sequenza molti altri composti e derivati, fino ad arrivare, negli anni Settanta, al cosiddetto 'boom delle benzodiazepine'. Questa grande diffusione – che genera, d'altra parte, anche un consumismo immotivato – è in gran parte attribuibile alla capacità di tali farmaci di attenuare e abolire i sintomi dell'ansia, senza influire significativamente sulle funzioni cognitive e sullo stato di veglia.



Leo Sternbach, lo scopritore del Valium

Leo Sternbach, discoverer of Valium

patients, such as schizophrenics. Side effects are lower - although still significant and serious - and, very important, these patients can have a normal social and working life, thanks to atypical antipsychotic drugs.

In 1955, the discovery of meprobamate started the series of anxiolytic-sedative drugs, which include meprobamate, benzodiazepines, and correlated drugs. Meprobamate was introduced in 1955 in the treatment of anxiety and 'stress', including a sedative and muscle relaxant effect; it is still used, although limitedly, as a hypnotic sedative. Meprobamate was followed by benzodiazepines, as anxiolytic-sedative drugs. The originator of benzodiazepine drugs is chlordiazepoxide (Librium), which was synthesised in 1933, studied in 1957, and introduced in treatment as an anxiolytic drug in 1960. Chlordiazepoxide showed it had an excellent tolerability, high anxiolytic capacity, significant sedative effect, and muscle relaxant action.

To study and highlight the action of this drug, it was administered to very aggressive animals of various species, such as Rhesus monkeys and tigers.

The treatment produced a 'taming' effect, to the point that animals could be stroked, although they did not fall asleep.

In 1963, a second benzodiazepine, diazepam (Valium), was created, as well as many other compounds and derivatives, in a rapid sequence, up to the so-called 'boom of benzodiazepines' during the 1970s.

This major success - which also generated unreasonable consumption - was mostly referable to the ability of attenuating and removing the symptoms of anxiety, without significantly influencing the cognitive functions and wakefulness.



1962: Frances Oldham Kelsey della Food and Drug Administration statunitense riceve un premio dal presidente Kennedy per aver bloccato la vendita del talidomide negli USA

1962: Frances Oldham Kelsey from the US Food and Drug Administration receives an award from President Kennedy for stopping the sale of thalidomide in the USA

IL CASO DELLA TALIDOMIDE

Nel 1960 scoppia il 'caso talidomide', un farmaco ad azione ipnotica introdotto in commercio nel 1956, anche per limitare la tipica nausea dei primi mesi di gravidanza e facilitare il riposo. In modo inaspettato e incomprensibile, l'assunzione del farmaco nella donna gravida (ma non nelle femmine gravide del coniglio, specie su cui sono state effettuate le prove di tossicità prima della immissione in commercio) provoca gravi malformazioni.

Più precisamente, nel novembre del 1961 si diffonde la notizia di una esplosione di focomelia (dal greco *phoke*, 'pinna' e *melos*, 'arto'), cioè di bambini nati con le braccia così corte che le mani sembrano spuntare quasi direttamente dalle spalle, e si avanza il sospetto, durante un congresso di pediatria a Düsseldorf, di un legame con la somministrazione della talidomide.

Si accerta quindi che gli effetti avversi del farmaco sono, oltre alla focomelia (di norma estremamente rara) l'amelia (mancato sviluppo degli arti), difetti cardiaci, renali e gastrointestinali, sordità, ritardo mentale e autismo. In tutto il mondo circa 10.000 malformazioni fetali vengono imputate al consumo di talidomide; il farmaco, commercializzato in molti Paesi del mondo tra cui gli USA e molte nazioni d'Europa, Italia compresa, viene ritirato dal commercio.

Le dimensioni dell'evento incidono profondamente sulla coscienza popolare e costringono la comunità scientifica (farmacologi, clinici medici) e le autorità sanitarie a riesaminare gli schemi delle sperimentazioni precliniche su animali da laboratorio e a stabilire un maggiore e preciso controllo sui molteplici aspetti della immissione in commercio di un farmaco. Diventa evidente la necessità di sviluppare nuovi test per le sperimentazioni farmacologi-



Flaconi di talidomide sequestrati nel 1962 in seguito alla scoperta degli effetti teratogeni del farmaco

Thalidomide bottles seized in 1962 after the teratogenic effects of the drug were discovered

THE CASE OF THALIDOMIDE

In 1960, the 'thalidomide case' broke out. Thalidomide is a drug with hypnotic action introduced on the market in 1956, also to limit the typical nausea during the first months of pregnancy and facilitate rest. Unexpectedly and incomprehensibly, the intake of this drug by pregnant women (but not in pregnant female rabbits, the animal on which toxicity tests were performed before it was sold on the market) provokes serious malformations. More precisely, in November 1961, the news about an outbreak of phocomelia (from Greek *phoke*, 'fin', and *melos*, 'limb'), i.e. of children born with their arms so short that the hands seem sprouting directly from the shoulders, spread; during a paediatrics congress in Düsseldorf, a link with the administration of thalidomide was first suspected.

It was confirmed that the adverse effects of that drug are, in addition to phocomelia (which is usually extremely rare), amelia (non-development of limbs), cardiac, renal, and gastrointestinal defects, deafness, mental retardation, and autism. All over the world, approximately 10,000 foetal malformations were referred to thalidomide consumption, and the drug – sold in many countries in the world including the USA and many European countries – was withdrawn from the market. The extension of the event deeply marked people's conscience and forced the scientific community (pharmacologists, medical clinics) and health authorities to review the schemes of preclinical tests on laboratory animals, and establish more and more accurate checks on the multiple aspects of drug marketing. The need for developing new tests for pharmacological and clinical tests of drugs became evident, in order to ensure the absence of serious adverse effects. In particular, specific tests were developed to assess any teratogenic potential (from Greek *teras*, 'monster') of a drug.

It was discovered that, to identify any teratogenic effects, a drug has to be administered to laboratory animals (rabbits and rats) in two different tests: for the entire duration of pregnancy, as previously done in the case of thalidomide, as well as during precise pregnancy periods, as thalidomide has teratogenic effects on women, mainly between 35th and 50th day of pregnancy.

che e cliniche dei farmaci, onde garantire l'assenza di gravi effetti avversi. In particolare si mettono a punto test specifici per valutare l'eventuale potenzialità teratogena (dal greco *teras*, 'mostro') di un farmaco.

Si scopre che, per evidenziare effetti teratogeni, occorre somministrare il farmaco agli animali di laboratorio (coniglio e ratto) in due diverse sperimentazioni: oltre che per tutta la durata della gravidanza, come effettuato prima del caso della talidomide, anche durante precisi periodi della gestazione, poiché la talidomide esplica nella donna effetti teratogeni principalmente tra il 35° e il 50° giorno di gravidanza. Si comprende così che il caso talidomide è da addebitarsi a una sperimentazione tossicologica sugli animali insufficiente, fino ad allora ritenuta però del tutto completa ed esauriente.

Emerge inoltre in modo evidente che, nonostante i precisi metodi di ricerca farmacologica e clinica e di rilevazione degli effetti avversi dei farmaci nell'uomo, è possibile che, nelle prime fasi d'impiego, alcuni effetti avversi possano sfuggire all'attenzione, specialmente quando *a*) non prevedibili sulla base dell'attività farmacologica, *b*) molto rari, o *c*) non caratterizzati da una precisa e particolare manifestazione clinica (un mal di testa può essere un normale disturbo ovvero il disturbo dovuto a un farmaco).

Per quanto attiene all'impiego di farmaci in gravidanza, oggi ne viene comunque generalmente vietato o sconsigliato l'uso nel primo trimestre.

Successivamente si scopre che la talidomide è utile per il trattamento delle forme cutanee della lebbra. La scoperta di questo inatteso e incomprensibile effetto curativo della talidomide sui noduli sottocutanei della lebbra avviene nel 1965, quando, per alleviare i forti dolori neuromuscolari presenti in pazienti maschi malati di lebbra, si somministra loro la talidomide e, inaspettatamente, il quadro clinico regredisce in 8-48 ore.

Nei primi anni del XXI secolo, poi, viene scoperta un'attività terapeutica di questo farmaco su alcuni tipi di cancro. Questa scoperta è correlata all'identificazione di una spiccata attività anti-angiogenica della talidomide, ovvero della sua capacità di inibire la formazione e la crescita di nuovi vasi sanguigni all'interno del tumore, con il risultato di 'affamare' le cellule cancerose. Un tumore, per poter crescere, necessita infatti di 'nutrimento', che viene a mancare in assenza di vasi sanguigni.



Il genetista tedesco Widukind Lenz, che per primo lanciò l'allarme riguardo agli effetti teratogeni della talidomide

The German geneticist Widukind Lenz first launched an alert about the teratogenic effects of thalidomide

The case of thalidomide is to be related to insufficient toxicological testing on animals, which was considered as absolutely exhaustive and comprehensive.

The case clearly showed that – in spite of specific pharmacological and clinical research methods and studies on the identification of adverse effects of drugs in humans – some adverse effects may not be initially identified in the use of a substance, especially when

a) they are not foreseeable on the basis of the pharmacological activity, b) very rare, or c) not characterised by a precise and specific clinical effect (a headache can be a normal disturbance, or the disturbance due to a drug). As concerns the use of drugs during pregnancy, their use is now usually forbidden or not recommended during the first quarter. Subsequently, it was discovered that thalidomide is useful for treatment of skin leprosy.

This unexpected and incomprehensible healing effect of thalidomide on subcutaneous leprosy nodules was discovered in 1965, when thalidomide was administered to male patients affected by leprosy to alleviate their intense neuromuscular pain; unexpectedly, the clinical picture got better within 8-48 hours.

During the first years of the 21st century, a therapeutic action of this drug on some types of cancer was discovered. This discovery is correlated with the identification of a marked anti-angiogenic action of thalidomide, i.e. its capacity to inhibit the formation and growth of new blood vessels inside the tumour, with the result of reducing the cancerous cells 'to starvation'.

In fact, to grow, a tumour needs 'nutrition', which is lost if there are no blood vessels.

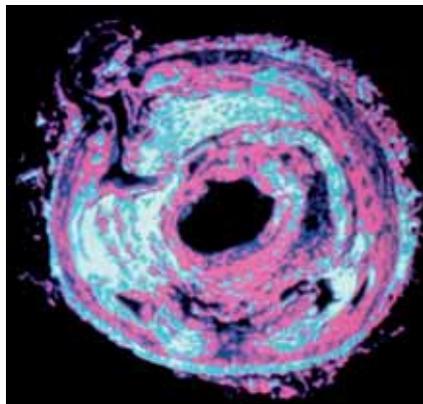


I FARMACI CONTRO IL RISCHIO DI MALATTIE Le statine e gli antiaggreganti piastrinici

Negli ultimi anni del XX secolo vengono messi in commercio farmaci il cui scopo non è di curare una patologia, ma di ridurre il rischio di comparsa di gravi patologie. Vengono realizzati, infatti, medicamenti da somministrare a milioni di persone in perfetto stato di salute, ma che presentano il rischio di andare incontro a eventi come infarto o ictus: si tratta dei farmaci capaci di ridurre i livelli elevati di colesterolo nel sangue e di diminuire la capacità aggregante delle piastrine, ovvero la capacità di questi elementi di formare coaguli (trombi) nei vasi sanguigni. Inoltre si trasforma un fattore di rischio, come una diminuita densità delle ossa, in una malattia vera e propria, l'osteoporosi. In pratica, si diffonde il concetto: 'cūrati adesso che sei sano'. Nel 1976 Henry Gadsen, all'epoca amministratore delegato di una grande multinazionale, in una intervista al settimanale «Fortune» dichiara: «Il mio sogno è produrre farmaci per le persone sane». L'interesse nei confronti dei livelli ematici del colesterolo nasce negli anni Cinquanta, quando lo Studio Framingham, che tiene sotto osservazione 5000 persone abitanti in una cittadina (Framingham) nel Massachusetts, scopre la relazione tra elevati valori di colesterolo nel sangue e rischio di infarto e ictus. Un'elevata colesterolemia, come è noto, deriva non solo da una scorretta alimentazione, ma anche da produzione diretta da parte dell'organismo umano.

Riduzione del lume di un'arteria per depositi di colesterolo

Lumen reduction of an artery due to cholesterol deposits



THE DRUGS AGAINST THE RISK OF DISEASES

The statins and platelet antiaggregants

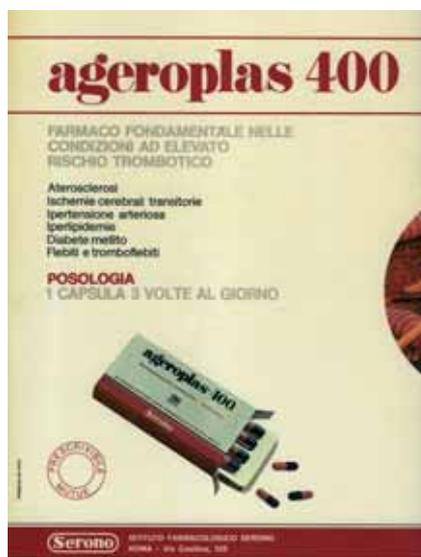
During the last years of the 20th century, drugs were sold, whose purpose was not to treat a disease, but to reduce the risk that serious diseases appear. In fact, medications were produced to be administered to millions of healthy people, but they had the risk of causing events like heart attacks or strokes, i.e. drugs reducing high cholesterol levels in the blood and reducing aggregating action of platelets, meaning their capacity of forming blood clots (thrombi) in blood vessels. Furthermore, a risk factor, such as reduced bone density, is transformed into a real disease: osteoporosis.

In practice, the concept of 'care of your health when you are healthy' spread. In 1976, Henry Gadsen, at that time Managing Director of a major multinational company, said: «My dream is to produce drugs for healthy people» in an interview to the weekly magazine «Fortune».

The interest for cholesterol levels in blood began during the 1950s, when Framingham Heart Study, which kept 5,000 people living in a small town (Framingham) in Massachusetts under observation, discovered the relation between high cholesterol levels in blood and heart attack and stroke risk. High cholesterol levels in blood are caused not only by inappropriate nutrition, but also direct production by the human body. The first molecules introduced in treatment were cholestyramine and gemfibrozil; during the 1970s, compounds inhibiting an enzyme (HMG-CoA reductase) responsible at the hepatic level of cholesterol synthesis were isolated from a mushroom, Penicillium citrinum, and subsequently synthesised. It was discovered that these compounds, usually called statins (atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin, and others), are able to significantly reduce the levels of cholesterol in blood in humans, but also to provoke, although not frequently, muscular damage. For this reason, in 2001, cerivastatin (Lipobay) was withdrawn from the market, as it was considered as highly responsible, in particular if associated with gemfibrozil, of 'flaking', i.e. breaking down (rhabdomyolysis),

Le prime molecole introdotte in terapia sono la colestiramina e il gemfibrozil; successivamente, negli anni Settanta, vengono isolati da un fungo, il *Penicillium citrinum*, e successivamente sintetizzati, composti che inibiscono un enzima (*HMG-CoA reductase*) responsabile a livello epatico della sintesi del colesterolo. Questi composti, dal nome generale di statine (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina e altre) risultano capaci nell'uomo di ridurre in maniera significativa i livelli di colesterolo nel sangue, ma anche di provocare, sia pure non frequentemente, danni muscolari. Per questo motivo, nel 2001, viene ritirata dal commercio la cerivastatina (Lipobay), in quanto ritenuta maggiormente responsabile, in particolare se in associazione con il già citato gemfibrozil, di 'sfaldamento', ovvero distruzione (rabbdomiolisi), del tessuto muscolare e conseguente comparsa di gravi lesioni renali, lesioni che sembrano avere causato, in particolare negli USA, diversi decessi.

Il primo farmaco a specifica attività antiaggregante piastrinica viene scoperto in Italia, a Roma: il ditazolo (Ageroplas); a questo seguono la ticlopidina e il clopidogrel. La somministrazione di questi farmaci, da soli o in associazione all'aspirina (dotata di un meccanismo antiaggregante diverso), si propone di ridurre l'incidenza di infarti e trombosi. Tuttavia, sia per quanto riguarda le statine sia per quanto riguarda gli antiaggreganti piastrinici, si devono trattare migliaia e migliaia di persone per proteggerne poche decine o centinaia, con la conseguenza non solo di costi elevati, ma anche della comparsa di effetti avversi spesso assolutamente non trascurabili. Non sono disponibili, infatti, test o esami capaci di identificare i soggetti che possono, per livelli elevati di colesterolo e per situazioni di iperaggregabilità piastrinica, andare incontro a eventi vascolari e cardiaci. Si prospetta però che con i progressi della genomica (v. il capitolo dedicato al XXI secolo) potrà trovare sviluppo la 'medicina predittiva', capace di identificare, in base alle caratteristiche genetiche del singolo individuo, l'effettivo rischio di sviluppare una determinata patologia; nel nostro caso, di identificare i soggetti con elevata probabilità o addirittura certezza di sviluppo di patologie, cardiache e circolatorie, legate ad alterazioni del metabolismo dei lipidi e della coagulazione del sangue.



Opuscolo pubblicitario dell'Ageroplas Serono

Advertising brochure of Ageroplas Serono

the muscular tissue and causing serious renal lesions, which may have caused several victims, especially in the USA.

The first drug with specific platelet antiaggregant action was discovered in Rome, Italy: ditazole (Ageroplas). This was followed by ticlopidine and clopidogrel. The administration of these drugs, alone or in association with aspirin (which has a different antiaggregant mechanism), is aimed at reducing the incidence of heart infarctions and thromboses. However, the use of statins and platelet antiaggregants, by treating thousands of people to protect just a few dozens or hundreds of them, results in high costs and the appearance of adverse effects, which are not to be neglected. In fact, no tests are available to identify the individuals who may be affected by vascular and cardiac events, due to high cholesterol levels and for situations of platelet hyperaggregability. However, 'predictive medicine' can be developed through the progress of genomics (see the chapter dedicated to the 21st century).

Predictive medicine should be able to identify the actual risk of developing a specific disease, based on the genetic characteristics of each individual. In our case, it should identify individuals with high probability or even certainty of developing cardiac and circulatory pathologies connected with alterations of lipid metabolism and blood coagulation.



L'INDUSTRIA FARMACEUTICA E LE NORME PER L'INGRESSO IN TERAPIA DI UN FARMACO

Nel XIX secolo, sotto la spinta della rivoluzione industriale, nasce l'industria farmaceutica. Il processo di industrializzazione mette – e metterà sempre più – a disposizione del medico, sotto forma di specialità farmaceutiche, farmaci innovativi e si verificherà un importante sviluppo commerciale in questo campo. Nascono, come precedentemente indicato, i medicamenti ottenuti per sintesi chimica, vale a dire composti costruiti artificialmente in laboratorio, non più costituiti da sostanze vegetali, animali o minerali.

Durante il periodo che va dal 1880 allo scoppio della prima guerra mondiale, l'industria farmaceutica si sviluppa particolarmente in Germania e in Svizzera, per diversi motivi, quali la presenza di una importante industria chimica, soprattutto quella dei coloranti, che determina la scoperta degli arsenobenzoli e dei sulfamidici, la disponibilità di rilevanti capitali e un concreto spirito imprenditoriale nei riguardi dello sviluppo dei farmaci.

Le prime aziende farmaceutiche vengono create da uomini d'affari, spesso in collaborazione con intraprendenti farmacisti che si dedicano alla ricerca, allo sviluppo e alla pro-

THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND RULES FOR USING A DRUG IN TREATMENT

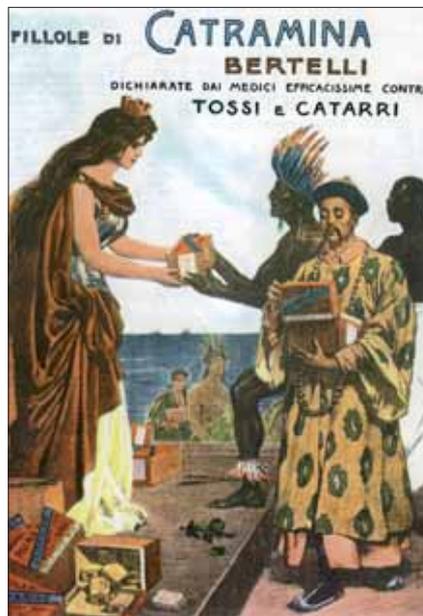
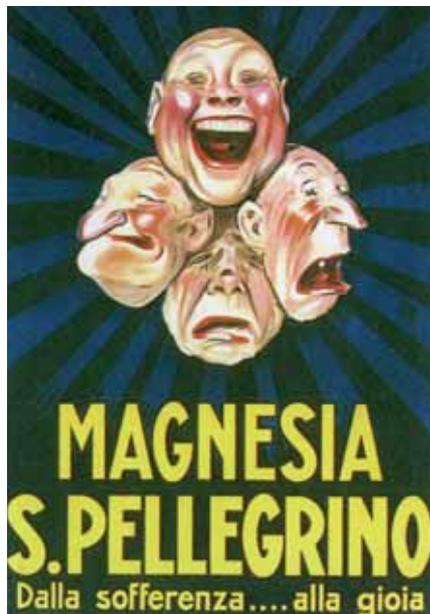
During the 19th century, the pharmaceutical industry was born as a result of the industrial revolution. The industrialization process provided – and will provide more and more – doctors with innovative drugs as pharmaceutical specialties, with a significant trade development in this field. The first medications obtained through chemical synthesis, i.e. compounds artificially constructed in laboratories and no longer consisting of substances of plant, animal, or mineral origin, were produced.

During the period from 1880 until the First World War, the pharmaceutical industry developed mostly in Germany and in Switzerland, for various reasons, such as the presence of chemical industries, manufacturing dyes in particular, which determined the discovery of arsenobenzols and sulphonamides, the availability of large sums of capital, and a real entrepreneurial spirit towards the development of drugs. The first pharmaceutical companies were established by businessmen, often in cooperation with resourceful pharmacists working on research, development, and production of pharmacologically active chemical substances.

Cataloghi della ditta farmaceutica Boehringer & Soehne di Mannheim e del laboratorio chimico-farmaceutico Attilio Tenca di Milano, primo decennio del XX secolo

Catalogues of the pharmaceutical company Boehringer & Soehne of Mannheim and the chemical-pharmaceutical laboratory Attilio Tenca of Milan, first decade of the 20th century





Manifesti pubblicitari della Magnesia S. Pellegrino (1921) e della Catramina Bertelli (1900)

Advertising posters of Magnesia S. Pellegrino (1921) and Catramina Bertelli (1900)

duzione di sostanze chimiche farmacologicamente attive. Alcune di queste realtà industriali diventeranno importanti aziende multinazionali tuttora esistenti. In Germania, il farmacista Henrich E. Merck (1794-1855) fonda nel 1827 la prima fabbrica per la produzione, con criteri ancora molto artigianali, della cocaina e della morfina.

In Italia e in Francia le industrie farmaceutiche nascono quasi sempre dalla trasformazione di laboratori presenti nelle antiche farmacie, o meglio nelle 'botteghe degli speziali'. Sorgono così piccoli laboratori farmaceutici a Torino (1823) a opera di Giovanni Battista Schiapparelli e a Milano a opera di Carlo Erba (1853), di Ludovico Zambelletti (1868) e di Roberto Giorgio Lepetit (1864).

I farmaci prodotti in questi laboratori 'industriali' sono rivolti a combattere e ridurre i sintomi più fastidiosi che accompagnano le malattie, come la febbre o il dolore.

Il primo farmaco di sintesi capace di ridurre la temperatura corporea e dotato altresì di attività analgesica è l'acetofenetidina o Fenacetina, precursore dell'odierno paracetamolo (1885) prodotto dalla Bayer di Leverkusen (Germania).

Il secondo importante farmaco di sintesi, commercializzato sotto il nome di Aspirina, è l'acido acetilsalicilico (1897), prodotto anch'esso dalla Bayer.

Some of these industries have become important multinational companies, which are still active. In Germany, in 1827, the pharmacist Henrich E. Merck (1794-1855) established the first factory for production of cocaine and morphine with still very artisanal criteria.

In Italy and France, almost all pharmaceutical industries originated from the transformation of laboratories in old pharmacies, or rather 'apothecary shops'. Small pharmaceutical laboratories were established in Turin (1823) by Giovanni Battista Schiapparelli and in Milan by Carlo Erba (1853), Ludovico Zambelletti (1868), and Roberto Giorgio Lepetit (1864).

The drugs produced in those 'industrial' laboratories were aimed at fighting and reducing the most disturbing symptoms of diseases, such as fever or pain.

The first drug of synthesis that was able to reduce the body temperature and having also an analgesic action is acetophenetidin or Phenacetin, the precursor of present paracetamol (1885) produced by Bayer from Leverkusen (Germany).

The second important drug of synthesis, sold with the name Aspirin, is acetylsalicylic acid (1897), also produced by Bayer.

Until the beginning of the 20th century, because of limited scientific knowledge, no drugs could be produced to fight and reduce



FARMACI IMPIEGATI NEL XX SECOLO

Ovviamente, a causa della scarsità di conoscenze scientifiche, fino all'inizio del XX secolo non vengono prodotti farmaci capaci di combattere e di ridurre le infezioni, che rappresentano la stragrande maggioranza delle manifestazioni patologiche in atto.

Lo sviluppo dell'industria farmaceutica si verifica sia grazie alla disponibilità di capitali economici sia grazie alla ricerca farmacologica portata avanti dagli scienziati nelle università e in altre istituzioni pubbliche e private.

Negli anni Venti vengono emanate leggi per regolamentare la registrazione e la commercializzazione di medicinali di sintesi. In particolare, in Italia, nel 1927, entra in vigore il Regio Decreto n. 478 (v. box), recante le norme per la produzione e il commercio delle specialità medicinali. Negli anni Trenta, con l'avvento dei sulfamidici e degli arsenobenzolo-

infections, which were the vast majority of pathologies.

The development of pharmaceutical industry was possible through both the availability of economic capitals and pharmacological research developed by scientists in the universities and other public and private institutions.

During the 1920s, laws were issued to regulate the registration and sale of medications of synthesis. In particular, in Italy, in 1927, the Royal Decree No. 478 (see box) came into force to regulate the production and sale of medicinal products. During the 1930s, with the discovery of sulphonamides and arsenobenzols, the pharmaceutical industry further developed through the stimulation of the Second World War. The after-war period was characterised by the birth of multinational

IL REGIO DECRETO ITALIANO 478/1927

Art. 1

Chi intende attivare un'officina per la produzione di specialità medicinali a scopo di vendita, deve chiederne l'autorizzazione al Ministero dell'Interno con domanda nella quale saranno indicati:

1. le specialità che intende produrre;
2. la sede dell'officina;
3. la pianta dei locali, le persone che intende impiegare e i mezzi tecnici di cui dispone;
4. il nome, cognome e titolo accademico del direttore tecnico responsabile dell'officina.

Art. 2

L'officina per la produzione di specialità medicinali deve rispondere alle seguenti condizioni:

1. essere provveduta di locali adatti e adibiti esclusivamente alla produzione di medicinali;
2. essere fornita di tutti

gli apparecchi e mezzi tecnici adeguati allo scopo;

3. essere diretta da persona con laurea in chimica, in chimica e farmacia o diploma in farmacia.

Art. 9

(riguardo alla registrazione delle specialità medicinali) Si considerano specialità medicinali:

1. qualsiasi prodotto terapeutico, semplice o composto, preparato a dose o forma di medicamento, secondo una formula prestabilita, contenuto in recipienti od involucri determinati pronti per la vendita e chiusi in modo che non sia possibile apportare al prodotto qualsiasi modificazione;
2. le preparazioni dietetiche, i prodotti per la cosmetica e quelli così detti igienici ed altri qualora siano ad essi, in qualunque modo, attribuiti effetti terapeutici;
3. i prodotti con indicazione terapeutica che, pur non essendo preparati a dose o forma di medicamento,

siano messi in commercio con nome speciale costituente marchio di fabbrica.

Art. 13

(riguardo ai dati che la domanda di registrazione della specialità medicinale deve contenere, oltre al nome, cognome e indirizzo del richiedente)

1. il nome di vendita della specialità;
2. l'indicazione qualitativa e quantitativa dei componenti la specialità denominati secondo la pratica medica, la forma della preparazione, l'uso al quale è destinata, e la dose di somministrazione;
3. le proprietà caratteristiche della specialità, che ne giustificano l'azione medicamentosa.

Art. 14

(riguardo ai documenti di corredo alla domanda di registrazione)

1. relazione sulle ricerche scientifiche eseguite o prescrizione sanitaria originale della specialità,

redatta, a seconda dei casi, da un medico o da un veterinario;

2. numero tre campioni della specialità;
3. numero tre esemplari dell'etichetta interna ed esterna;
4. numero tre esemplari di ciascuno degli stampati che verranno annessi alla specialità;
5. pubblicazioni scientifiche eventualmente intervenute e atte a dimostrare l'efficacia del medicamento, specie se questo contenga sostanza non ancora o raramente usata nella pratica medica.

Art. 15.

L'etichetta (interna ed esterna) della specialità medicinale deve contenere:

1. la denominazione della specialità;
2. l'indicazione qualitativa e quantitativa, a caratteri chiaramente leggibili, dei componenti,
3. una breve istruzione sull'uso del medicamento;
4. la dose di somministrazione.

li, si assiste a una crescita dell'industria farmaceutica, ulteriormente stimolata dalla seconda guerra mondiale. Nel periodo post bellico si assiste poi alla nascita delle multinazionali; è del 1958 la fusione delle due grandi aziende britanniche Glaxo e Allen & Hanbury, che in seguito inglobano altre aziende farmaceutiche minori. Questo fenomeno è tuttora in atto e sempre più si assiste alla nascita di 'colossi', sorti dalla fusione di industrie multinazionali.

Tuttavia, in questo apparentemente inarrestabile cammino di 'progresso' e di 'ottimismo' si verificano alcuni gravi episodi che determinano una pausa di riflessione sull'uso e sulla sicurezza dei farmaci. Infatti, negli anni Trenta una preparazione liquida ('elisir') di un sulfamidico, contenente, per solubilizzare il farmaco, un veicolo tossico, il glicole

companies. In 1958, the two big British companies Glaxo and Allen & Hanbury merged and subsequently incorporated other smaller pharmaceutical companies. This process is still in progress and more and more 'giants' have been established through merging of multinational industries.

However, in this apparently unstoppable 'progress' and 'optimism' process, a few serious events occurred, which caused a pause for reflection about the use and safety of drugs. In fact, during the 1930s, a liquid preparation ('elixir') of a sulphonamide, containing a toxic ingredient, diethylene glycol (the base compound of antifreeze liquids) and used to solubilize the drug, caused 107 victims in the USA, including many children; in 1960, the 'thalidomide case' broke out. Thalidomide is a drug with hypnotic action

THE ITALIAN ROYAL DECREE NO. 478/1927

Art. 1

Anybody intending to start a workshop to produce medicinal products for trade purposes shall ask for the authorization of the Ministry of Interiors with an application indicating the following:

- 1. The products to be produced;*
- 2. The address of the workshop;*
- 3. The layout of workshop facilities, workers, and technical equipment available;*
- 4. The name, surname, and academic title of the Production Manager in charge of the workshop.*

Art. 2

The workshop for production of medicinal products shall comply with the following conditions:

- 1. It shall be provided with appropriate facilities exclusively used for*

production of medicinal products;

- 2. It shall be provided with all appropriate appliances and equipment for the purpose of production;*
- 3. It shall be managed by a person having a degree in chemistry, pharmacy and pharmacy, or pharmacy certificate.*

Art. 9 (regarding the registration of medicinal products)

Medicinal products are considered as:

- 1. Any simple or composite therapeutic product, preparation with the dose or form of a medication, according to a preset formula, contained in specific containers or wrappings ready for sale and sealed, so that no change can be applied to the product;*
- 2. Dietary preparations, products for cosmetics and the so-called hygienic products, as well as any other products having any therapeutic effects;*

- 3. Products with therapeutic indications sold with a special name being a trademark, although they are not preparations in the dose or form of medication.*

Art. 13 (regarding the data that the registration request of the medicinal product shall contain, in addition to the name, surname, and address of the applicant);

- 1. The sale name of the medicinal product;*
- 2. The quality and quantity indications of components forming the product and denominated according to the medical practice, form of preparation, its use, and dose of administration;*
- 3. The specific properties of the product, which justify its medicinal action.*

Art. 14 (regarding the documents annexed to the registration application)

- 1. Report on scientific researches performed or original sanitary*

prescription of the product, written by a doctor or a veterinary, on a case-by-case basis;

- 2. Three samples of the product;*
- 3. Three specimens of the internal and external label;*
- 4. Three specimens of each of the leaflets provided with the product;*
- 5. Any scientific publications and aimed at showing the effectiveness of the medication, especially if it contains a substance, which is not yet or rarely used in the medical practice.*

Art. 15.

The internal and external labels of the medicinal product shall contain:

- 1. The name of the product;*
- 2. The quality and quantity indication of components, with clearly readable characters;*
- 3. Short instruction about how to use the medication;*
- 4. The dose of administration.*



dietilenico (composto base dei liquidi anti-congelanti), provoca negli USA la morte di 107 persone, fra cui molti bambini; nel 1960, poi, esplose il 'caso talidomide', farmaco ad azione ipnotica apparentemente sicuro ma che, assunto in gravidanza, determina nei nascituri una gravissima malformazione, la focomelia (v. *supra*).

Nel 1938, in una nota rivista americana (*J. Amer. Med. Ass.*, 1938, 111, 1567) appare (rif. in Laurence-Bennett 1981) la seguente considerazione: «Non esiste una scorciatoia che vada dal laboratorio di chimica al letto del malato senza passare pericolosamente vicino all'obitorio».

Diviene evidente la necessità di emanare nuove normative indirizzate a una corretta sperimentazione farmacologica e clinica dei medicinali, tale da garantire l'assenza di gravi effetti avversi e collaterali e la reale efficacia terapeutica dei medicinali messi in commercio.

Negli Stati Uniti d'America, il caso sopra citato dell'elisir di un sulfamidico, rivelatosi tossico, determina nel 1938 l'approvazione del *Federal Drug and Cosmetic Act*, con il quale per la prima volta viene richiesto alle industrie farmaceutiche di condurre studi di tossicità sugli animali per i nuovi farmaci e di sottoporre i dati al parere della Food and Drug Administration (FDA), per ottenere l'autorizzazione alla messa in commercio. In Giappone le norme per la registrazione dei prodotti medicinali sono in vigore dal 1950. In Europa il processo di armonizzazione e sviluppo della normativa inizia negli anni Sessanta. Pietra miliare nel cammino europeo è la direttiva 65/65CEE, con la quale si stabilisce che la documentazione da produrre per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco deve essere costituita dai risultati di prove fisico-chimiche, di prove biologiche, di prove farmacologiche e tossicologiche e di prove cliniche.

Attualmente, quindi, l'immissione sul mercato di un medicinale è preceduta da un processo autorizzativo durante il quale l'Autorità preposta ne valuta la qualità, la sicurezza e l'efficacia sulla base dei dati chimico-farmaceutici, degli studi farmaco-tossicologici e delle sperimentazioni cliniche rigorosamente controllate. L'iter registrativo, lungo e complesso, segue delle procedure ben definite, almeno per quanto riguarda i tre grandi raggruppamenti di nazioni a livello mondiale: Europa, America e Giappone.

and apparently safe. However, taken during pregnancy, it causes a very serious malformation in foetuses: phocomelia (see above).

In 1938, a well-known American magazine (J. Amer. Med. Ass., 1938, 111, 1567) published (ref. in Laurence-Bennett 1981) the following consideration: «There is no shortcut going from a chemical laboratory to a patient's bed without dangerously passing near the morgue».

It was clearly necessary to issue new laws aimed at ensuring appropriate pharmacological and clinical testing of medications and no serious adverse and side effects, as well as the real therapeutic effectiveness of drugs available on the market. In the United States of America, the above-mentioned case of the toxic elixir of a sulphonamide determined the approval of the Federal Drug and Cosmetic Act in 1938, through which pharmaceutical industries were requested for the first time to carry out toxicity studies on animals for new drugs and submit the data to the advice of the Food and Drug Administration (FDA), to obtain the authorisation for sale.

In Japan, the laws for registration of medicinal products were in force from 1950.

In Europe, the harmonisation and development process of the legislation began during the 1960s.

A cornerstone in the European process is the Directive 65/65 EEC, through which it was decided that the documentation to be produced to obtain the authorization for marketing of a drug shall consist of the results of physical-chemical tests, biological tests, pharmacological and toxicological tests, and clinical trials.

At present, the sale of a drug on the market is preceded by an authorisation process during which the competent Authority shall assess its quality, safety, and effectiveness, based on chemical-pharmaceutical data, pharmacological-toxicological studies, and rigorously controlled clinical trials.

The long and complex registration process shall follow well-defined procedures, at least as concerns the three main groups of nations worldwide: Europe, America, and Japan.

The evolution of the European legislation led to the creation of a central regulatory Agency, the EMEA (European Medicines Evaluation



L'evoluzione della normativa europea ha portato alla creazione di un'Agenzia regolatoria a livello centrale, l'EMA (European Medicines Evaluation Agency), dal 2005 denominata EMA (European Medicines Agency), e all'emanazione di un codice del farmaco condiviso da tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Come conseguenza, in vari Stati membri sono state istituite Agenzie regolatorie nazionali, che si interfacciano con l'EMA. Anche in Italia, nel 2004, nasce, sostituendosi alle vecchie autorità preposte al rilascio dell'Autorizzazione Immissione in Commercio (AIC) dei prodotti medicinali, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che autorizza la commercializzazione dei farmaci con procedura nazionale o europea secondo criteri di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalle normative comunitarie, recepite con il Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Molta strada è stata fatta, in particolare se si considera che nel processo normativo italiano del 1927 (Regio Decreto n. 478, art. 14) non era prevista alcuna dimostrazione di attività né alcuna valutazione della sicurezza del farmaco che si voleva mettere in commercio; era sufficiente corredare la domanda di registrazione con una semplice ricetta (ovvero una prescrizione sanitaria) di un medico o di un veterinario riportante il nome o la formula chimica del composto oggetto della richiesta di autorizzazione.

Agency), called EMA (European Medicines Agency) from 2005, and the emanation of a drug code shared by all European Union member States. Therefore, national regulatory Agencies have been established in various member States, which interface with the EMA.

Also in Italy, the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA - Italian Drug Agency) was established in 2004. The AIFA replaced all previous authorities responsible for releasing the Autorizzazione Immissione in Commercio (AIC - Sale Authorisation) of medicinal products. The AIFA authorises the sale of drugs through a national or European procedure according to the quality, safety, and effectiveness criteria set by the EU legislation, implemented in Italy through the Decree Law ('Decreto Legislativo') dated 24 April 2006, No. 219.

Significant progress has been made, especially considering that the Italian legislative process dated 1927 (Royal Decree No. 478, art. 14) did not provide for any demonstration of activity or any assessment of safety of the drug to be marketed. A simple prescription of a medical doctor or a veterinary indicating the name or chemical formula of the compound for which the authorisation request was submitted enclosed to the registration application was enough for approval.

QUADRO GENERALE ALLA FINE DEL SECOLO XX

Lo sviluppo della farmacologia nel corso del XX secolo è stato enorme; si è assistito infatti a una vera e propria esplosione di nuovi medicamenti, o meglio di nuove classi di farmaci.

I sulfamidici, la penicillina, l'insulina, le vitamine, gli anticoagulanti vengono scoperti nella prima metà del secolo, mentre negli anni successivi alla seconda guerra mondiale vengono introdotti in terapia, oltre a nuovi importanti antibiotici, farmaci per l'ipertensione arteriosa, farmaci per le malattie metaboliche-degenerative, quali l'aterosclerosi, e per le loro complicanze (trombosi coronariche e cerebro-vascolari), nuovi farmaci antitumorali, nonché farmaci per i disturbi mentali gravi come le psicosi. Vengono altresì scoperti i farmaci 'inibitori della pompa protonica', come l'omeprazolo, capaci di bloccare o ridurre la secrezione acida gastrica e quindi efficaci nella terapia dell'ulcera gastro-duodenale e dell'esofagite da reflusso. Il successo terapeutico di questi farmaci ha determinato una notevole riduzione degli interventi chirurgici previsti per la cura dell'ulcera gastrica.

Sul finire degli anni Ottanta viene introdotta la Zidovudina, un farmaco già sperimentato negli anni Sessanta, senza successo, nella terapia dei tumori. Questo ed altri analoghi, come la Didanosina (DDI) vengono utilizzati in monoterapia per combattere la grave infezione virale imperante in questi anni, l'AIDS (*Acquired Immune-Deficiency Syndrome*, ovvero 'sindrome da immunodeficienza acquisita'). Questa infezione comparsa all'inizio degli anni Ottanta e definita 'la peste del seco-

OVERALL SITUATION AT THE END OF THE 20TH CENTURY

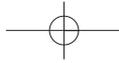
The development of pharmacology during the 20th century was remarkable.

In fact, there was a real explosion of new medications, or rather new classes of drugs.

Sulphonamides, penicillin, insulin, vitamins, and anticoagulants were discovered during the mid of the century, while drugs for arterial hypertension, drugs for metabolic-degenerative diseases, such as atherosclerosis and for its complications (i.e. coronary and cerebrovascular thromboses), new antitumour drugs, as well as drugs for severe mental disorders, such as psychoses, were introduced in treatments after the Second World War, in addition to new important antibiotics.

The 'proton pump inhibitor' drugs, such as omeprazole, were also discovered. These drugs are able to stop or reduce acid gastric secretion, thus they are effective in the treatment of gastro-duodenal ulcer and reflux oesophagitis. The therapeutic success of these drugs determined a significant reduction of surgery performed to treat gastric ulcer.

*At the end of the 1980s, Zidovudine, a drug already tested during the 1960s with no success, was introduced in cancer treatment. This and other drugs, such as Didanosine (DDI), were used in treatment against a serious viral infection widely spreading during that period: AIDS (*Acquired Immune-Deficiency Syndrome*). This infection appeared at the beginning of the 1980s and was defined as 'the plague of the century'. It is caused by a virus,*



Alexander Tsiaris
*Sistema endocrino di uomo,
donna e bambino,*
da *The human body revealed*
Washington, National Museum
of Health and Medicine

Alexander Tsiaris
*Endocrine system of a man,
woman, and child*
from *The human body revealed*
Washington, National Museum
of Health and Medicine

lo' è dovuta a un virus, l'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), che distruggendo progressivamente il sistema immunitario dell'organismo lo rende vulnerabile a molte patologie infettive (le cosiddette 'infezioni opportuniste'), che rappresentano la principale causa di morte delle persone affette da AIDS.

L'infezione da HIV si sviluppa attraverso la penetrazione del virus in una importante sottopopolazione di linfociti, chiamati CD4+, che il nostro sistema immunitario usa per difenderci dagli attacchi dei microrganismi patogeni. L'HIV si replica

HIV (Human Immunodeficiency Virus), which is able to destroy the human immune system and expose it to various infections (the so-called 'opportunistic infections'), which are the main cause of death in individuals affected by AIDS. HIV infection develops through virus penetration in an important lymphocyte sub-population, called CD4+, used by the human immune system to protect the body against pathogenic microorganisms. HIV replicates in these cells, through the action of specific viral enzymes, including 'reverse



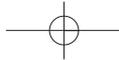
in queste cellule, attraverso l'intervento di specifici enzimi virali, tra cui la 'transcriptasi inversa', che permette al virus di inserirsi per sempre nel patrimonio genetico della cellula infettata. La cellula linfocitaria muore, non prima di aver prodotto altro virus, che può quindi infettare altri linfociti.

È opportuno ricordare che la particolarità di questa infezione è che subito dopo l'ingresso del virus e per molti anni, non sono presenti manifestazioni cliniche specifiche; queste compaiono in genere dopo circa 10 anni, anche se l'individuo infetto, durante questo tempo può trasmettere il virus ad altre persone, prevalentemente attraverso i rapporti sessuali.

I farmaci come la Zidovudina e Didanosina, i soli farmaci disponibili negli anni Ottanta, agiscono inibendo proprio quell'enzima necessario alla replicazione del virus e per questo motivo vengono chiamati inibitori della transcriptasi inversa. Con il loro impiego in monoterapia si ottiene purtroppo solo un parziale e transitorio recupero della funzione immunitaria e un leggero miglioramento clinico. Negli anni Ottanta l'AIDS si dimostra inevitabilmente mortale: migliaia di giovani continuano a morire, e per molti pazienti famosi, come Freddy Mercury, il cantante dei Queen, si riempiono le prime pagine dei giornali.

Verso la fine degli anni Novanta, grazie all'identificazione di altri enzimi essenziali per la replicazione virale, come le 'proteasi' (enzimi che scindono le proteine virali), possono finalmente essere sintetizzati e utilizzati in terapia altri farmaci (gli inibitori delle proteasi di HIV, come l'Indinavir e il Ritonavir) che, utilizzati in tripla combinazione (un inibitore delle proteasi e due inibitori della transcriptasi

transcriptase', which allows the virus to enter forever the genetic pool of infected cells. The lymphocyte cell dies, but not before it produces another virus, which can infect other lymphocytes. The peculiarity of this infection is that after virus contamination and for many years, no specific clinical manifestations appear, as they usually appear after approximately ten years. However, during this period of time, an infected individual can transmit the virus to other people, mainly through sexual intercourse. Drugs like Zidovudine and Didanosine, the only drugs available during the 1980s, act by inhibiting an enzyme required for virus replication, and for this reasons they are called 'reverse transcriptase inhibitors'. Their use in treatment allows obtaining only a partial and transient recovery of the immune function and slight clinical improvement. During the 1980s, AIDS was inevitably fatal: thousands of young people were dying, and front-page news was dedicated to many famous patients, like Freddy Mercury, the band Queen's vocalist. At the end of the 1990s, after the identification of other essential enzymes for viral replication, such as 'proteases' (enzymes that break down virus proteins), other drugs (HIV-protease inhibitors, such as Indinavir and Ritonavir) can finally be synthesised and used in treatment. Used in triple combination (one protease inhibitor and two reverse transcriptase inhibitors) – the so-called anti-HIV 'cocktail' – the new drugs radically changed the therapeutic approach



inversa) – il cosiddetto ‘cocktail’ anti-HIV – cambiano radicalmente l’approccio terapeutico a questa infezione, permettendo di ottenere una drastica riduzione della mortalità dovuta all’AIDS. Migliaia di giovani, che pensavano di dover inevitabilmente morire a causa della peste del secolo, tornano a vivere.

Negli anni 2000 vengono quindi sintetizzati nuovi farmaci, alcuni che impediscono l’ingresso dell’HIV nelle cellule-bersaglio (gli inibitori della fusione tra virus e cellula, gli inibitori di un altro recettore cellulare dell’HIV, chiamato dai virologi il CCR5) e farmaci che inibiscono un altro enzima fondamentale per la replicazione virale (gli inibitori dell’integrasi).

Grazie alla disponibilità di oltre venti farmaci diversi, si arriva progressivamente al controllo quasi totale dell’AIDS, sia pure attraverso una terapia cronica non scevra da effetti collaterali e malgrado la capacità del virus di diventare resistente a questi farmaci. La mortalità, che nei primi anni era del 90-100%, oggi si allinea al 5-10%. Sicuramente, in un futuro non troppo lontano, si riuscirà a ottenere farmaci o vaccini capaci di interrompere del tutto il ciclo vitale del virus HIV e di portare alla guarigione totale di questa terribile malattia infettiva.

Complessivamente, tutti i farmaci messi a disposizione dei medici nel corso del XX secolo contribuiscono a un notevole aumento della durata media della vita, che quasi raddoppia: infatti l’attesa di vita, che ammontava a circa 50 anni nei primi anni del Novecento, cresce fino a raggiungere circa 80 anni alla fine del secolo.

Le ricerche farmacologiche portate avanti nel corso del Novecento consentono,

to this infection. Their use allowed reducing mortality due to AIDS significantly. Thousands of young people who thought they were inevitably going to die because of the plague of the century, could return to life. In the years 2000s, new drugs were synthesised: some preventing HIV from entering target-cells (virus-cell fusion inhibitors, inhibitors of another HIV cellular receptor, called CCR5 by virologists) and drugs inhibiting another fundamental enzyme for viral replication (integrase inhibitors). The availability of more than twenty different drugs progressively allowed controlling AIDS almost totally, though through a chronic therapy not free from side effects and in spite of the virus capacity to become resistant to these drugs. The mortality rate was 90-100% during the first years and around 5-10% now. Certainly, in a not too remote future, it will be possible to obtain drugs or vaccines able to completely stop the HIV life cycle and ensure total healing from this terrible infectious disease.

All drugs provided by physicians during the 20th century contributed to significantly increase average life duration, which almost doubles: in fact, life expectancy was about 50 years in the early 20th century and increased up to approximately 80 years at the end of the century.

The pharmacological researches carried out during the 20th century also provided an understanding of the situations about which random assumptions previously circulated, giving a clear and accurate



inoltre, di comprendere situazioni riguardo alle quali precedentemente imperavano supposizioni casuali, e di ottenere così chiari e precisi risultati terapeutici; tali ricerche portano inoltre – fatto di grande importanza – a chiarire come condurre le prove per individuare nuovi farmaci, come misurare l'intensità d'azione di un medicamento, e come identificare farmaci che presentino i minori pericoli per l'uomo e la massima probabilità di successo.

Infine, negli ultimi due decenni sopraggiungono due eventi, entrambi di portata rivoluzionaria, che mutano, e muteranno ancor più nel futuro, la ricerca farmacologica. Il primo riguarda i farmaci biotecnologici, il secondo le scoperte concernenti il patrimonio genetico delle cellule. La farmacologia si indirizza verso lo studio degli effetti dei farmaci su base molecolare e delle possibilità di nuove terapie impostate sulle scoperte riguardanti il DNA (acido desossiribonucleico) delle cellule.

I polimorfismi, cioè le variazioni nella sequenza di DNA da un individuo all'altro, introducono il concetto di 'impronta digitale del DNA'; la scoperta che la maggior parte di questi polimorfismi è associata alle malattie o alla loro possibile concreta comparsa, crea i presupposti per attuare studi predittivi, capaci cioè di identificare il rischio reale di sviluppare una determinata patologia.

Si ritiene inoltre di poter valutare, in base alle varianti genetiche, la variabilità individuale della risposta farmacologica e tossicologica a un farmaco.

Con l'identificazione della relazione tra genotipo (costituzione genica di un individuo) e risposta terapeutica, si ritiene possibile anche migliorare l'uso dei farmaci e giungere a stabilire la terapia adatta

understanding of treatment results.

Importantly, these researches also provided an understanding of how tests should be performed to identify new drugs, how to measure the intensity of the action of a medication, and how to identify drugs with less risks for humans and the best potential for success.

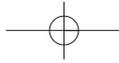
Finally, two revolutionary events occurred during the last two decades, which changed and will change pharmacological research further in the future. The first event was related to biotech drugs, the second about the discoveries concerning the genetic inheritance of cells.

Pharmacology focussed on studying the effects of molecular base drugs and possibilities of new treatments based on discoveries concerning the DNA (Deoxyribonucleic Acid) of cells.

The polymorphisms, i.e. the DNA sequence variations between individuals, introduced the concept of 'DNA fingerprint'; the discovery that most of these polymorphisms are associated with diseases or their possible actual disappearance, created the background to develop predictive studies, which were able to identify the real risk of developing a given pathology.

It was also believed it was possible to assess the individual variability of the pharmacological and toxicological response to a drug, based on genetic variants.

Through the identification of the relation between genotype (genic structure of an individual) and therapeutic response, it was believed it was also possible to improve the use of drugs and establish an appropriate treatment for each case, a real 'made-to-measure'



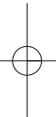
a ogni singolo caso, una vera e propria terapia 'su misura'. Infatti, studiando e conoscendo solo la malattia (e non il malato), così come è accaduto finora, si possono ottenere e utilizzare solo farmaci di massa, mai in grado di curare bene tutti i singoli pazienti.

Per quanto concerne i farmaci biotecnologici, questi nascono con la messa a punto di metodiche e tecniche che, utilizzando organismi viventi – quali batteri o funghi –, riescono a produrre, mediante la tecnica del DNA ricombinante (v. *infra*), precise sostanze da impiegare come farmaci.

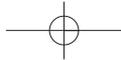
La tecnica del DNA ricombinante si basa sull'isolamento di geni umani contenenti le 'istruzioni' per la 'costruzione' di determinate molecole come gli ormoni, e sulla loro introduzione all'interno di organismi più semplici, come batteri, così da ottenere una sequenza artificiale di DNA capace di produrre queste molecole in modo autonomo e in quantità praticamente illimitata.

*treatment. In fact, through studying and knowing just the disease (and not the patient), as it was the case up to that moment, it is possible to obtain and use just mass drugs, which are never able to treat well all individual patients. Biotech drugs were created through the development of methods and techniques, which use living organisms – such as bacteria or mushrooms – to produce specific substances to be used as drugs through the Recombinant DNA technique (see *infra* the section dedicated to the 21st century).*

The Recombinant DNA technique is based on the isolation of human genes containing the 'instructions' for the 'construction' of specific molecules, such as hormones, and their introduction into simple organisms, such as bacteria, so as to obtain an artificial sequence of DNA, which is able to produce these molecules autonomously and in practically unlimited quantities.







IL XXI SECOLO

THE 21TH CENTURY

Nei primi anni del XXI secolo, una scoperta avviata nella seconda metà del secolo precedente rivoluziona il mondo scientifico: l'identificazione (1953) della struttura molecolare del DNA (*Deoxyribo-Nucleic Acid*, 'acido deossiribonucleico'), presente nel nucleo delle cellule di ogni organismo vivente.

Questa scoperta mette a disposizione le basi scientifiche per lo sviluppo di studi sul patrimonio genetico (genoma) di ciascun individuo e per la nascita e il progresso della biologia molecolare.

Gli studi sul genoma (genomica è il nome di questa nuova scienza) si propongono di acquisire conoscenze sul patrimonio genetico di un organismo vivente, vale a dire sul complesso dei geni dislocati all'interno del nucleo della cellula.

Il genoma umano può essere paragonato, secondo alcuni studiosi, a una enorme raccolta di libri contenente tutte le informazioni sul modo in cui è costituito l'organismo. Questo insieme di 'libri', contenuto nel nucleo di una cellula e della grandezza di una capocchia di uno spillo, dovrebbe avere, in forma immaginaria, le seguenti caratteristiche:

- essere composto da migliaia e migliaia di volumi, ognuno costituito da 500-1000 pagine;
 - contenere centinaia di miliardi di parole.
- In sintesi, il genoma è il patrimonio genetico, vale a dire il complesso delle

During the first years of the 21st century, a discovery launched in the second half of the last century created a revolution in the scientific world: the identification, in 1953 of the molecular structure of DNA (Deoxyribo-Nucleic Acid) found in the cell nucleus of all living organisms.

This discovery provided the scientific bases to develop studies on the genetic pool (genome) of each individual and gave birth to the progress of molecular biology.

The studies focussing on the genome (genomics is the name of this new science) aim at acquiring knowledge about the genetic pool of a living organism, i.e. the set of genes within the nucleus of cells.

The human genome may be considered, according to some researchers, as an enormous library containing all the information on the way a given organism is formed. In an imaginary form, the 'books' within the 'library', contained in the nucleus of any cell and as big as the head of a pin, should have the following characteristics:

- *Consist of thousands and thousands of books, each consisting of 500 to 1000 pages;*
- *Contain hundreds of billion words.*

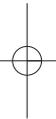
In summary, the genome is the genetic pool, i.e. the set of hereditary

A FRONTE

Una ricercatrice esamina una sequenza di DNA

OPPOSITE

A researcher analyses a DNA sequence



DNA E GENE

Il DNA o acido desossiribonucleico, è una lunga catena molecolare formata da una coppia di filamenti saldamente associati tra loro, nella quale sono registrate le informazioni che regolano tutte le attività della cellula e conseguentemente dell'intero organismo. I due filamenti si intrecciano e si saldano tra loro per formare una struttura definita 'a doppia elica'. I filamenti hanno una struttura esterna (scheletro) costituita da zucchero e fosfato, nel cui interno sono posizionate sostanze chiamate basi azotate, costituite da adenina, guanina, citosina e timina.

Il gene è sostanzialmente un segmento del DNA che codifica una particolare molecola, l'RNA (acido ribonucleico), che detta informazioni per la sintesi di proteine. Il gene, unità base dell'ereditarietà, contiene, in altre parole, le istruzioni per far produrre alla cellula determinate proteine responsabili delle funzioni fondamentali dell'organismo vivente. Ogni cellula umana contiene nel suo nucleo più di 50.000 geni diversi.

I geni, in sintesi, influiscono e dirigono lo sviluppo e il funzionamento di tutti gli organi e apparati del corpo umano; provvedono, attraverso un codice di istruzioni, alla crescita, alla permanenza in vita, alla riproduzione, e probabilmente all'invecchiamento e alla morte delle cellule dell'organismo.

I geni di un individuo vengono ereditati dai genitori; ogni genitore dota ciascun figlio di una 'miscela' dei propri geni; questo corredo genetico determina le differenze di aspetto e delle condizioni fisiche e psichiche esistenti tra fratelli e sorelle.

James Watson e Francis Crick, vincitori del premio Nobel 1962 per aver scoperto, nel 1953, la struttura a doppia elica del DNA

James Watson and Francis Crick, winners of Nobel prize in 1962 for their discovery, in 1953, of the double helix structure of DNA

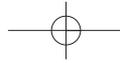


istruzioni ereditarie (geni) contenute in forma chimica all'interno del nucleo delle cellule, che determinano le attività delle cellule stesse e quindi lo sviluppo e il funzionamento dell'intero organismo. In altre parole, il genoma o corredo genico è responsabile, in un individuo, delle caratteristiche ereditarie, come ad esempio il colore degli occhi. Il gene è quindi l'unità base dell'ereditarietà; ogni gene racchiude le istruzioni per far produrre alla cellula una particolare proteina, che può essere un enzima con funzione fondamentale per le attività della cellula stessa o per l'organismo vivente.

Alla genomica fa seguito lo sviluppo della farmacogenomica e/o della farmacogenetica. La farmacogenomica si propone, sulla base delle conoscenze acquisite sul patrimonio genetico, di identificare e studiare la risposta ai farmaci legata a fattori genetici.

instructions (genes) contained in chemical form within the cell nucleus, which determine the activities of cells and the development and operation of the entire body. In other words, the genome or gene pool is the cause, in any individual, of hereditary features, such as the colour of the eyes. Therefore, the gene is the base unit of heredity; every gene contains the instructions for cells to produce a specific protein, which may be an enzyme with a fundamental function for the activities of the cell or the living organism.

Genomics was followed by the development of pharmacogenomics and/or pharmacogenetics. Based on the knowledge acquired on the genetic pool, pharmacogenomics aims at identifying and studying the response of drugs related to genetic factors.



Fin dal XIX secolo è noto che non tutti i soggetti rispondono nello stesso modo a un determinato farmaco. Si possono osservare, infatti, effetti terapeutici di diversa entità (o addirittura nulli in qualche caso) e reazioni avverse presenti in un caso e assenti nell'altro, somministrando la stessa dose di un farmaco a due individui. La variabilità della risposta ai farmaci tra soggetto e soggetto ha costituito e costituisce uno dei problemi più rilevanti della terapia farmacologica. Questa variabilità interindividuale veniva, nel passato, attribuita a cause quali la funzionalità del rene e del fegato, l'età, il sesso, lo stato nutrizionale, la dieta, l'uso/abuso di alcool e fumo, l'assunzione di altri farmaci e finanche gli inquinanti ambientali.

Nella seconda metà del XX secolo si scopre che in alcuni individui una diversa risposta farmacologica è legata a differenti processi di biotrasformazione del farmaco, mentre

Since the 19th century, it is known that not all individuals respond to a given drug in the same way. In fact, it is possible to observe diverse therapeutic effects (or even no effect in some cases) and adverse reactions can appear – in one case and not in another – after the administration of the same dose of a drug to two individuals. The variability of response to drugs between individuals has been and still is one of the most significant problems of pharmacological therapy. In the past, this variability between individuals was related to causes such as kidney and liver function, age, gender, nutritional status, diet, use/abuse of alcohol and smoking, intake of other drugs, and even environmental pollutants.

During the second half of the 20th century, it was discovered that in some

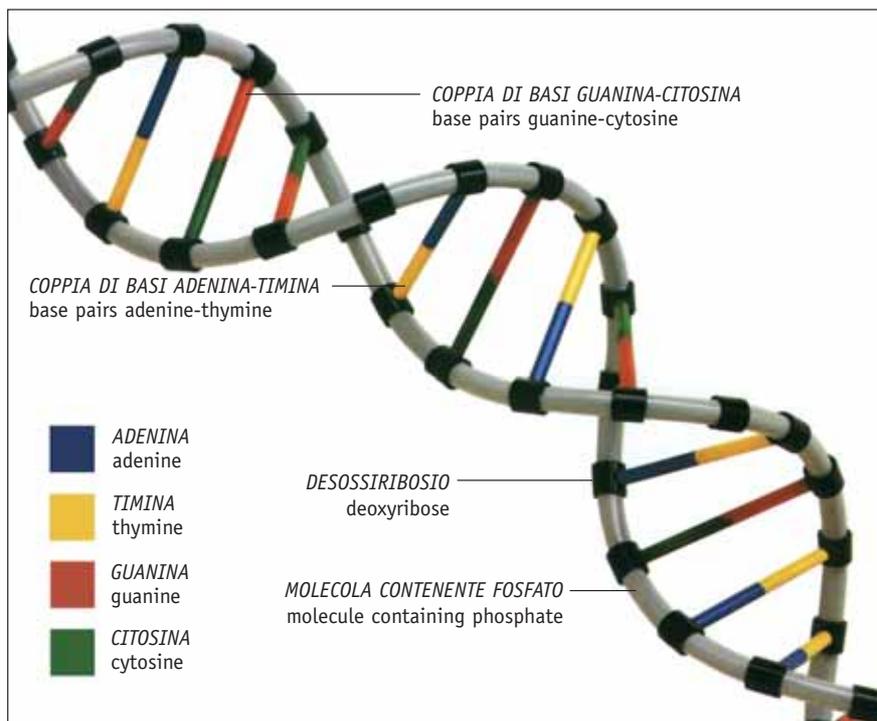
DNA AND GENE

The DNA, or Deoxyribo-Nucleic Acid, is a long molecular chain formed by a pair of filaments solidly connected with each other, in which the information regulating all the activities of cells and the entire organism are recorded. The two filaments entwine and are linked with each other to form a structure called 'double helix' structure. The filaments have an external structure (skeleton) consisting of sugar and phosphate, containing substances called nitrogenous bases, consisting of adenine, guanine, cytosine, and thymine.

The gene is substantially a segment of DNA encoding a specific molecule, RNA (Ribonucleic Acid), providing the information for protein synthesis. In other words, a gene, the basic unit of heredity, contains the instructions for cells to produce specific proteins regulating the fundamental functions of living organisms. Each human cell contains more than 50,000 different genes in its nucleus.

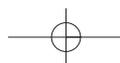
In summary, the genes influence and control the development and operation of all organs and apparatuses of the human body; through a code of instructions, they ensure the growth, permanence in life, reproduction, and probably ageing and death of body cells.

The genes of an individual are inherited from parents. Each parent provides each child with a 'mix' of her/his own genes; this genetic pool determines the differences of appearance and physical and psychic conditions between siblings.



Struttura di un tratto di doppia elica di DNA con la catena laterale di zucchero-fosfato e le coppie di basi guanina-citosina e adenina-timina

Structure of a double helix section of DNA with the lateral sugar-phosphate chain and guanine-cytosine and adenine-thymine base pairs



in altri risulta legata alla struttura dei recettori (le proteine cui i farmaci si legano per esplicare i loro effetti).

Sulla base di queste osservazioni i ricercatori cominciano a considerare l'ipotesi che la risposta individuale ai farmaci possa essere disciplinata, accanto ai fattori prima ricordati, anche da fattori genetici. Si cerca dunque, con l'aiuto della farmacogenomica, di identificare le caratteristiche genetiche di un individuo correlate alla risposta a un farmaco. Le ricerche appurano che il patrimonio genetico di un individuo controlla il metabolismo di un farmaco e la risposta dell'organismo al farmaco stesso, quindi anche la comparsa di una risposta anomala. Una risposta atipica (solitamente avversa) a un farmaco, in tempi precedenti l'avvento della farmacogenomica, era classificata come 'reazione idiosincrasica', vale a dire come una risposta non attesa e non descritta in individui 'normali', spesso grave e a volte mortale.

Con i test di farmacogenetica è oggi possibile, e ancor più lo sarà in futuro, individuare la struttura e le diversità dei geni responsabili dei processi di biotrasformazione di un farmaco, il tipo di funzionamento delle proteine trasportatrici del farmaco e/o le caratteristiche delle proteine (recettori) bersaglio dei farmaci. Un paziente con un metabolismo accelerato può ad esempio avere bisogno di dosi di farmaco più elevate e più frequenti per raggiungere adeguate concentrazioni terapeutiche; al contrario, per un soggetto con un metabolismo lento può essere necessario somministrare dosi più basse e meno frequenti per evitare effetti indesiderati. Nella scelta del farmaco e della dose, il medico potrà, quando avrà a disposizione

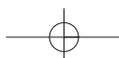
individuals a different pharmacological response is related to different biotransformation processes of a drug, whereas in other individuals it is related to the receptor structure (proteins the drugs bind with for their effects). Based on these observations, researchers considered the hypothesis that individual response to drugs may be influenced by genetic factors, in addition to the foregoing factors. Through the help of pharmacogenomics, researchers try to identify the genetic characteristics of an individual correlated to the response to a drug. Researches show that the genetic pool of an individual controls the metabolism of a drug and body response to the drug, hence also the appearance of an abnormal response. An atypical (usually adverse) response to a drug, before pharmacogenomics, was classified as 'idiosyncratic reaction', meaning an unexpected and non-prescribed response in 'normal' individuals, which can be serious and sometimes fatal.

It is now possible with pharmacogenetics tests, and will be even more so in the future, to identify the structure and diversities of genes involved in the biotransformation processes of a drug, the way the proteins carrying the drug operate, and/or the characteristics of drug target proteins (receptors). A patient with an accelerated metabolism may need, for example, higher and more frequent drug doses to obtain proper therapeutic concentrations; conversely, in an individual with slower metabolism, it may be necessary to administer lower and less frequent doses to avoid undesired side-effects.

*Mappa del genoma**Map of genome*

risultati di test farmacogenetici, evitare il processo di aggiustamento della terapia e il rischio di comparsa di reazioni anormale/tossiche. Al momento, la scelta di un farmaco per una specifica malattia avviene in molti casi per tentativi: si inizia a somministrare un determinato medicamento; se questo non funziona in modo ottimale si cambia farmaco fino a trovare il prodotto, vale a dire il trattamento terapeutico, adatto per quel soggetto. Tale modo di agire espone però il paziente al rischio di comparsa di effetti indesiderati. Il ricorso a opportuni test genetici porrà il medico in condizione di stabilire velocemente quale farmaco funziona meglio in quel particolare individuo. La variabilità individuale di risposta a un farmaco è rilevante nella terapia dei tumori, dato che questi farmaci hanno

In selecting the drug and dose, a physician can avoid the process of treatment adjustment and risk that abnormal/toxic reactions appear, when the results of pharmacogenetics tests will be available. At present, the choice of a drug for a specific disease in many cases is made by trial and error: treatment is started with a specific drug, which, if it is not the optimal treatment, is changed until the appropriate product, i.e. the therapeutic treatment, for that individual is found. However, this method exposes the patient to the risk of undesirable side-effects. The use of appropriate genetic tests will place the physicians in a position where they can quickly understand which drug is more effective in that particular individual. The individual variability of response



*Immagine di cromosomi
al microscopio elettronico*

*Picture of chromosomes
at electron microscope*



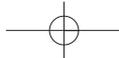
FARMACOGENOMICA E FARMACOGENETICA

Secondo alcuni studiosi, la farmacogenomica costituisce una branca della farmacogenetica; secondo altri, farmacogenomica e farmacogenetica sono due termini interscambiabili per indicare la medesima disciplina, il cui obiettivo, in ogni modo, è quello di giungere, attraverso la conoscenza precisa del profilo genetico (DNA) di un soggetto malato, a personalizzare le cure e ad assegnare a ciascun individuo la terapia adatta.

un *range* terapeutico particolarmente limitato, vale a dire presentano una differenza tra dose efficace e dose tossica minima; più esattamente, questi medicinali hanno una limitata specificità per il tumore rispetto ai tessuti sani normali e così spesso provocano effetti collaterali dannosi alle cellule non cancerogene. Modificazioni anche piccole nei processi di biotrasformazione di un chemioterapico antitumorale per variazioni genetiche possono determinare mutamenti rilevanti sull'effetto farmacodinamico, in termini sia di tossicità sia di efficacia. Questo evento si verifica spesso in quanto attualmente la posologia dei chemioterapici antineoplastici viene disposta dal medico oncologo sulla base di dati istologici del tumore e sulla base del peso e della superficie corporea del soggetto malato.

Inoltre, oggi appare svolgere un ruolo rilevante nella risposta ai farmaci antineoplastici non soltanto il genoma del paziente, ma anche quello del tumore:

to a drug is important in the treatment of tumours, considering that these drugs have a particularly limited therapeutic range, i.e. they have a fine balance between an effective dose and the minimum toxic dose. More exactly, these medications have a limited specificity for tumour in relation to normal healthy tissue; so they often provoke side effects that are harmful to non-carcinogenic cells. Any changes, even small, in the biotransformation processes of an antitumour chemotherapeutic drug, due to genetic variations, may cause significant changes on the pharmacodynamic effect, in terms of toxicity and effectiveness. This event often occurs as the posology of antitumoural chemotherapeutic drugs is decided by oncologists, based on the histological data of tumours and based on the patient's weight and body surface. Furthermore, it now seems that not only the patient's genome, but also the tumour's genome, plays a significant role in the response to antitumoural drugs. In fact,



risulta infatti che entrambi, regolando i processi di biotrasformazione e di eliminazione dei farmaci antitumorali, ne determinano il grado di penetrazione nel tessuto tumorale.

Si ritiene che si potrà presto stabilire, sulla base del patrimonio genetico del paziente, identificato attraverso test genetici di laboratorio, il farmaco migliore e si potrà personalizzare il dosaggio, attuare cioè un trattamento farmacologico *à la carte*. In breve, si potrà arrivare a una personalizzazione della terapia: 'il farmaco giusto, la dose giusta, al paziente giusto'. I benefici consisteranno non solo in una deciso miglioramento degli effetti terapeutici, ma anche in una riduzione degli effetti avversi e delle spese necessarie correlate.

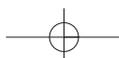
both regulate the biotransformation and antitumour drugs elimination processes, hence they should determine the degree of penetration in the tumour tissues.

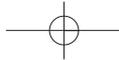
It is estimated that it will be possible in the near future for the proper drug and dosage to be established soon for each individual, based on the patient's genetic pool, which will be identified through genetic laboratory tests. This means that an 'à la carte' pharmacological treatment may be implemented in the future.

In a few words, it will be possible to personalize therapies: 'the right drug, in the right dose, to the right patient'. The benefits will be a significant improvement of therapeutic effects, and a reduction of adverse effects and related expenses.

PHARMACOGENOMICS AND PHARMACOGENETICS

According to some scientists, pharmacogenomics is a branch of pharmacogenetics; according to others, pharmacogenomics and pharmacogenetics are two interchangeable terms to indicate the same discipline, whose objective is to customize treatments and give each individual the appropriate therapy, through the precise knowledge of the genetic profile (DNA) of a patient.





BIOTECNOLOGIA TRADIZIONALE

L'uso di microrganismi viventi da parte dell'uomo risale con certezza agli antichi Egizi: microrganismi sono stati e sono utilizzati per produrre alimenti quali pane, formaggi, bevande alcoliche (birra e vino) o per lo smaltimento dei rifiuti. A questo impiego – cui viene attribuito il nome di 'biotecnologia tradizionale' – si contrappone oggi la 'biotecnologia avanzata o moderna', indirizzata a utilizzare i geni di microrganismi viventi per inserirli in altri organismi e indurli a produrre sostanze (proteine) in forma altamente purificata, da utilizzare, nel caso specifico, come farmaci.

DNA RICOMBINANTE

La prima fase della tecnica del 'DNA ricombinante' consiste nell'identificazione di un gene umano, contenente le 'istruzioni' per la produzione di una determinata proteina umana da utilizzare come farmaco.

Il passo successivo consiste nell'estrarre o sintetizzare questo gene e nell'inserirlo all'interno di un organismo vivente (coltivato in laboratorio) come un batterio o una cellula di mammifero.

I microrganismi o le cellule più adatte per questa modificazione genetica sono quelli che possono riprodursi rapidamente e in modo indefinito.

I tipi di organismi più usati sono l'*Escherichia coli*, un comune batterio intestinale, e diversi lieviti e muffe, oltre a diversi tipi di cellule, comprese le cellule cancerose umane. Questi organismi, modificati geneticamente attraverso l'introduzione di geni umani, diventano vere e proprie fabbriche (in gergo tecnico 'bioreattori') capaci di produrre in modo autonomo quantità notevoli della sostanza (proteina), identica a quella umana, da utilizzare in terapia.

La creazione di una molecola di DNA ottenuta 'combinando' il DNA di due differenti organismi si verifica nel 1972; per questa scoperta nel 1980 viene assegnato il Premio Nobel per la chimica a Paul Berg, Walter Gilbert e Frederick Ranger.

FARMACI BIOTECNOLOGICI

Con lo sviluppo degli studi sul patrimonio genetico individuale e della biologia molecolare si avviano ricerche per realizzare farmaci 'biotecnologici'; si mettono cioè a punto metodiche e tecniche indirizzate – utilizzando organismi viventi, come lieviti, batteri o cellule di mammiferi – alla ricerca e alla produzione di un farmaco.

Le ricerche di nuovi medicinali, con l'ausilio anche delle biotecnologie, vengono indirizzate, tra la fine del XX e l'inizio del XXI secolo, principalmente alla ricerca e alla realizzazione di: a) sostanze, farmacologicamente attive – già presenti nell'uomo – ma con problemi e difficoltà di una produzione industriale; b) farmaci per la terapia delle malattie tumorali; c) sostanze capaci di controllare i meccanismi immunitari, quando responsabili di malattie autoimmuni croniche; d) farmaci per malattie 'rare od orfane'.

I farmaci biotecnologici hanno origine con la nascita e lo sviluppo della ingegneria genetica, una scienza/tecnica che si propone, attraverso modificazioni del patrimonio genetico degli organismi viventi, di determinare la produzione di proteine – di vario tipo – da utilizzare in terapia. Nasce la tecnica del 'DNA ricombinante'. Con la locuzione di DNA ricombinante si intende la tecnica di combinare artificialmente geni di origine diversa e di inserirli all'interno di un microrganismo. Gli organismi così prodotti sono detti 'geneticamente modificati' e possono essere utilizzati per la produzione di proteine ricombinanti, necessarie per una terapia farmacologica e più in generale per la ricerca biomedica.

BIOTECH DRUGS

With the development of studies on the individual genetic pool and molecular biology, research has been developed to produce 'biotech' drugs.

This means that methods and techniques are developed – using living organisms, such as yeasts, bacteria, or mammal cells – both for research and the production of a drug.

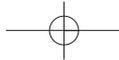
The search for new medications, with the support of biotechnologies, was mainly focussed, between the end of the 20th and beginning of the 21st century, on the research and production of:

a) pharmacologically active substances – already present in humans – but with underlying difficulties in industrial production; b) drugs for treatment of tumoural diseases; c) substances able to control immune mechanisms, when they cause chronic autoimmune diseases; d) drugs for 'rare or orphan' diseases.

The origin of biotech drugs is the birth and development of genetic engineering. The purpose of genetic engineering as a science or technique is to determine the production of proteins – of various kinds – to be used in treatment, through changes in the genetic pool of living organisms.

It was the birth of the 'recombinant DNA' technique. The term 'recombinant DNA' refers to a technique of artificially combining genes of different origin and inserting them into a microorganism. The organisms produced through this technique are called 'genetically modified' organisms and can be used to produce recombinant proteins, which are necessary for a pharmacological treatment and more





Queste sostanze (proteine), oltre a poter essere disponibili in quantità praticamente illimitate, presentano un minor rischio di indurre reazioni avverse, essendo prive di contaminanti allergenici o biologici e, fatto determinante, del tutto identiche a quelle prodotte dall'organismo umano.

La prima applicazione della tecnica del DNA ricombinante risale alla fine del 1970, quando, con l'inserimento del gene umano che presiede alla sintesi dell'insulina all'interno del genoma di un batterio, il batterio *Escherichia coli*, ospite abituale della flora intestinale degli animali e dell'uomo, si riesce a produrre l'insulina umana, l'ormone che regola il livello degli zuccheri nel sangue. Prima che si riuscisse a ottenere insulina umana, i pazienti diabetici assumevano insulina estratta da maiali, meno sicura in quanto non del tutto identica a quella 'fabbricata' naturalmente dall'uomo.

Dunque il primo vero farmaco biotecnologico – o *biotech* – a essere immesso sul

in general for biomedical research.

These substances (proteins) may be available in practically unlimited quantities and present a lower risk to the induction of adverse reaction, as they are free from allergenic or biological contaminants and, crucially, they are totally identical to proteins produced by the human body.

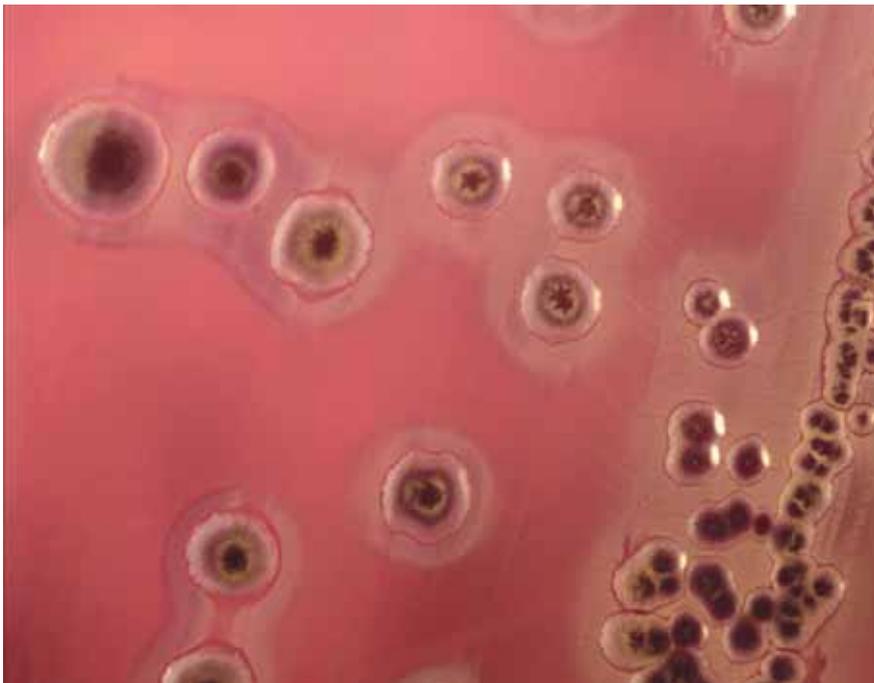
The first application of the recombinant DNA technique goes back to the end of 1970, when human insulin, the hormone regulating the sugar level in the blood was finally produced through the insertion of the human gene regulating insulin synthesis in the genome of a bacterium, Escherichia coli, normally found in the intestinal flora of animals and humans. Before human insulin could be obtained, diabetic patients took insulin extracted from pigs, which was less safe not being completely identical to insulin naturally 'manufactured'

TRADITIONAL BIOTECHNOLOGY

The use of living microorganisms by man certainly goes back to ancient Egyptians: microorganisms have been and are used to produce foodstuff, such as bread, cheese, alcoholic drinks (beer and wine), or for waste disposal. This use – called 'traditional biotechnology' – is now opposed to 'advanced or modern biotechnology', which aims at using the genes of living microorganisms to insert them in other organisms and induce them to produce substances (proteins) in a highly purified form, to be used, specifically, as drugs.

RECOMBINANT DNA

The first step of the 'recombinant DNA' technique consists of identifying a human gene, containing the 'instructions' for production of a given human protein to be used as a drug. The next step consists of extracting or synthesising this gene and inserting it in a living organism (grown in a laboratory culture), such as bacterium or a mammal cell. The most appropriate microorganisms or cells for this genetic modification are those that may quickly and indefinitely reproduce. The most widely used types of organisms are Escherichia coli, a common intestinal bacterium, and various yeasts and moulds, as well as various types of cells, including human cancerous cells. These organisms, genetically modified through the introduction of human genes, become actual factories ('bioreactors' in the technical jargon) able to autonomously produce considerable quantities of the substance (protein), identical to the human protein, to be used in treatment. The creation of a DNA molecule obtained by 'combining' the DNA of two different organisms took place in 1972. In 1980, the Nobel Prize in chemistry was assigned to Paul Berg, Walter Gilbert, and Frederick Ringer for this discovery.



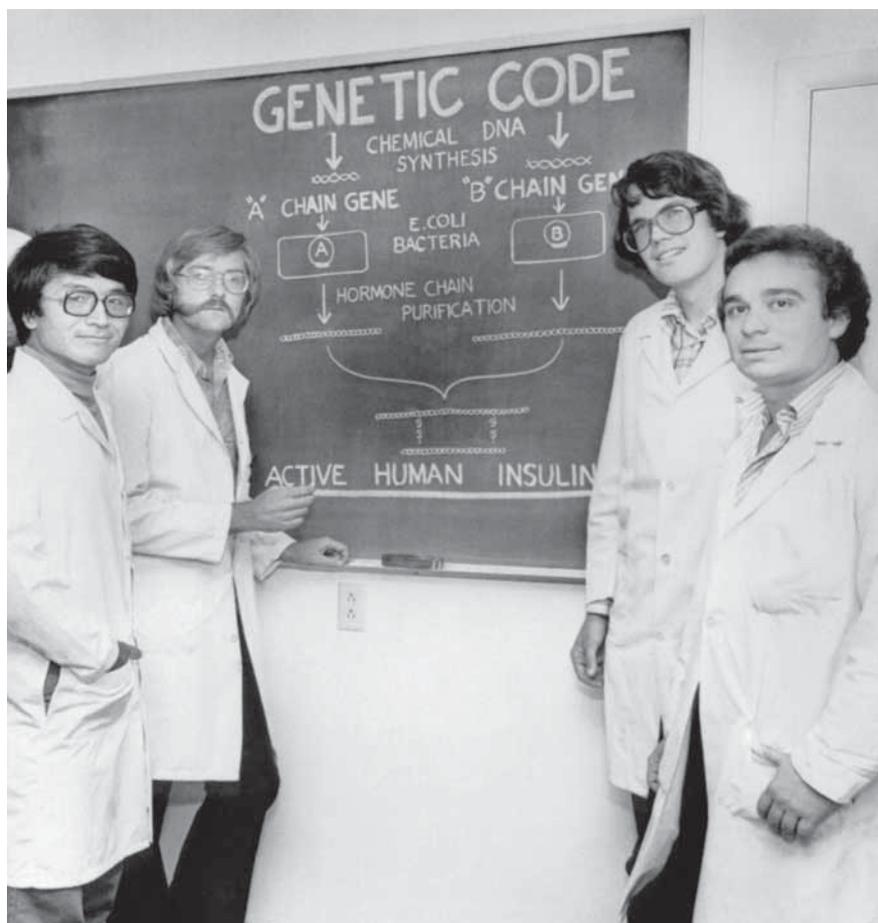
Batteri di Escherichia coli al microscopio elettronico

Escherichia coli bacteria at electron microscope



Il team di ricercatori che nel 1970 riuscì a produrre in laboratorio insulina umana mediante la tecnica del DNA ricombinante

The team of researchers who were able, in 1970, to produce human insulin in laboratory through the recombinant DNA technique



ERITROPOIETINA RICOMBINANTE

L'eritropoietina (EPO) è un ormone, prodotto nel rene, responsabile dello sviluppo dei globuli rossi. Una sua diminuzione è causa di gravi anemie. Questa molecola, utilizzata per la cura delle anemie, veniva, in tempi non molto recenti, ricavata dall'urina umana; attualmente, dopo l'introduzione delle tecniche di ingegneria genetica, viene prodotta (eritropoietina ricombinante) su scala industriale in grandi quantità. La somministrazione di EPO riduce la necessità di trasfusione di sangue in pazienti affetti, ad esempio, da anemia collegata a insufficienza renale cronica; risulta altresì utile a pazienti resi anemici dopo trattamento con chemioterapia contenente platino.

mercato è stato (1982) l'insulina umana della società americana Genetech.

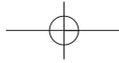
Successivamente, a partire dal 1982, con la tecnica del DNA ricombinante si riesce a ottenere l'ormone della crescita, responsabile dello sviluppo corporeo dell'uomo, l'ormone follicolo-stimolante, regolatore dei principali eventi del ciclo riproduttivo della donna, le interleuchine, da utilizzare come coadiuvanti nelle terapie antitumorali, e l'eritropoietina, fondamentale per stimolare la produzione di globuli rossi e combattere così l'anemia.

Tutte queste sostanze – o meglio farmaci – erano in precedenza ottenute attraverso processi di estrazione e purificazione da

by the human body. The first real biotech – or biotechnology – drug was human insulin marketed (in 1982)

by the American company Genetech. Subsequently, through the recombinant DNA technique, it was possible to obtain the growth hormone, which regulates the human body development; follicle-stimulating hormone, which regulates the main events of woman's reproductive cycle; interleukins, to be used as adjuvants in antitumoural therapies; and erythropoietin, which is crucial to stimulate the production of red blood cells and fight anaemia.

All these substances – or rather drugs – were previously obtained through



urina, sangue e da alcuni organi umani. Per questo, oltre a essere disponibili in quantità limitate, erano spesso responsabili di gravi effetti avversi, se non addirittura della comparsa di stati morbosi, come è accaduto, ad esempio, per l'ormone della crescita. Prima dell'avvento della tecnica del DNA ricombinante questo ormone veniva estratto dall'ipofisi di cadaveri umani, con la comparsa, a distanza di anni dalla somministrazione, di una malattia degenerativa cerebrale di solito fatale, il morbo di Creutzfeld-Jacob.

La tecnica del DNA ricombinante ha anche altre applicazioni, come quella del trasferimento (terapia genica) di materiale genetico (DNA), per correggere, attivare o disattivare un gene umano difettoso o mancante, così da curare o prevenire una malattia genetica.

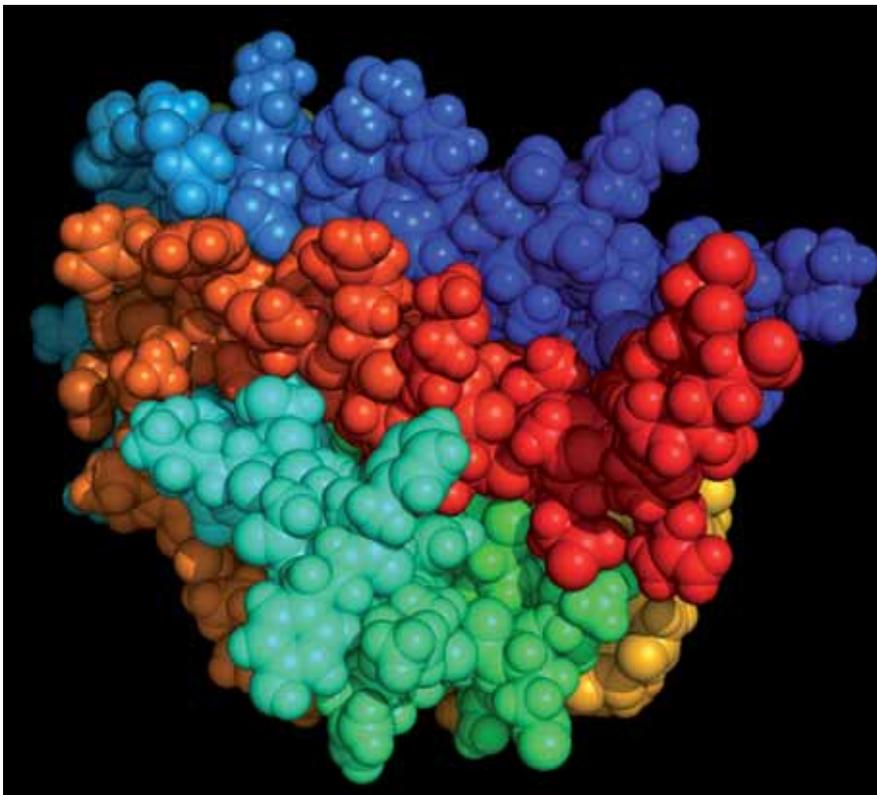
extraction and purification processes from urine, blood, and human organs.

For this reason, they were available in limited quantities and often caused serious adverse effects, or even the appearance of other disease, as it was the case, for example, for the growth hormone. Before the development of the recombinant DNA technique, this hormone was extracted from the pituitary gland of human cadavers, with the appearance of a usually fatal cerebral degenerative disease, Creutzfeldt-Jakob disease, a few years after the administration.

The recombinant DNA technique also has other applications, such as the transfer (gene therapy) of genetic material (DNA), to correct, activate, or deactivate a defective or missing human gene, in order to heal or prevent a genetic disease.

RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

Erythropoietin (EPO) is a hormone, produced in the kidneys, accountable for the development of red blood cells. Its reduction causes severe anaemia. This molecule, used to treat anaemia, was obtained from human urine not very recently. At present, after the introduction of genetic engineering techniques, it is produced (recombinant erythropoietin) at an industrial scale in large quantities. The administration of EPO reduces the need for blood transfusion in patients affected, for example, by anaemia connected with chronic renal failure. It is also useful in patients who have become anaemic after treatment with chemotherapy containing platinum.



Struttura molecolare dell'eritropoietina ricombinante
Molecular structure of recombinant erythropoietin



Nascita degli anticorpi monoclonali

Tra la fine del XX e l'inizio del XXI secolo nascono, anch'essi grazie a tecniche biotecnologiche, farmaci cui viene data la denominazione di farmaci 'intelligenti', capaci di colpire bersagli precisi, vale a dire proteine recettoriali, coinvolte nello sviluppo di alcune patologie.

Questi nuovi farmaci biotecnologici, chiamati anche farmaci *biotech* o più comunemente biologici, si basano sulla realizzazione e la produzione di particolari specifici

Birth of monoclonal antibodies

Between the end of the 20th and beginning of the 21st century, 'intelligent' drugs have been produced through biotech techniques. These drugs are able to reach specific targets, i.e. receptor proteins involved in the development of some diseases.

The new biotech drugs, also called *biotech* or more commonly biological drugs, are based on the production of specific

LA PRODUZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI

Lo schema generale della produzione degli anticorpi monoclonali è schematizzato nella figura. Il primo passo è la somministrazione di un antigene a un topo, di cui si ottiene in tal modo l'immunizzazione, vale a dire la capacità di produrre anticorpi contro l'antigene. Un campione di cellule (linfociti B) di topo, sensibilizzati nei confronti dell'antigene impiegato e sintetizzanti quindi il corrispondente anticorpo, viene prelevato dall'animale e dopo accurata selezione posto in coltura. Successivamente si procede alla 'fusione' di questi linfociti con cellule tumorale di mieloma (un tumore del midollo osseo). Circa una cellula tumorale su dieci si fonde con il linfocita e dà origine a una nuova cellula (ibridoma), che contiene il patrimonio genetico del linfocita B responsabile della produzione di anticorpi specifici e il patrimonio genetico delle

cellule del mieloma dotato di una capacità proliferativa cellulare teoricamente infinita. L'ibridoma così ottenuto viene messo in coltura e dà origine a una progenie di cellule tutte uguali tra loro in quanto derivanti da una unica cellula capostipite riprodottasi per via asessuata e per questo chiamata clone.

Queste cellule, resistenti al di fuori dell'organismo vivente, producono, avendo un uguale patrimonio genetico, anticorpi assolutamente identici, che prendono il nome, perché prodotti da un clone, di anticorpi monoclonali (mAb).

Questi anticorpi sono mono-specifici, capaci di identificare in modo altamente selettivo specifici bersagli, come ad esempio determinate cellule tumorali.

THE PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES

The general diagram on the production of monoclonal antibodies is shown in the

figure. The first step is the administration of an antigen to a mouse, whose immunization is therefore obtained, i.e. the mouse's capacity to produce antibodies against the antigen. A sample of mouse cells (lymphocytes B), made more sensitive towards the antigen used and synthesizing the corresponding antibody, is taken from the animal, and put in culture after accurate selection. Subsequently, these lymphocytes are 'fused' with myeloma (a bone marrow tumour) tumoural cells. About one tumoural cell out of ten fuses with the lymphocyte and originates a new cell (hybridoma), which contains the genetic pool of lymphocyte B accountable for production of specific antibodies and the genetic pool of cells of the myeloma provided with an unlimited cellular proliferative capacity, in theory. The hybridoma obtained is put in culture and originates a progeny of cells, which are all the same, as they originate from one originator cell reproduced asexually and for this

called clone. These cells resist out of living organisms and produce – as they have the same genetic pool – absolutely identical antibodies, called monoclonal antibodies (mAb), as they are produced from a clone.

These antibodies are mono-specific, and able to identify specific targets, such as specific tumour cells, in a highly selective way.



Nils Lonberg con il 'suo' topo transgenico

Nils Lonberg with 'his' transgenic mouse

Schema del processo di produzione dell'anticorpo monoclonale

Diagram of the production process of monoclonal antibody

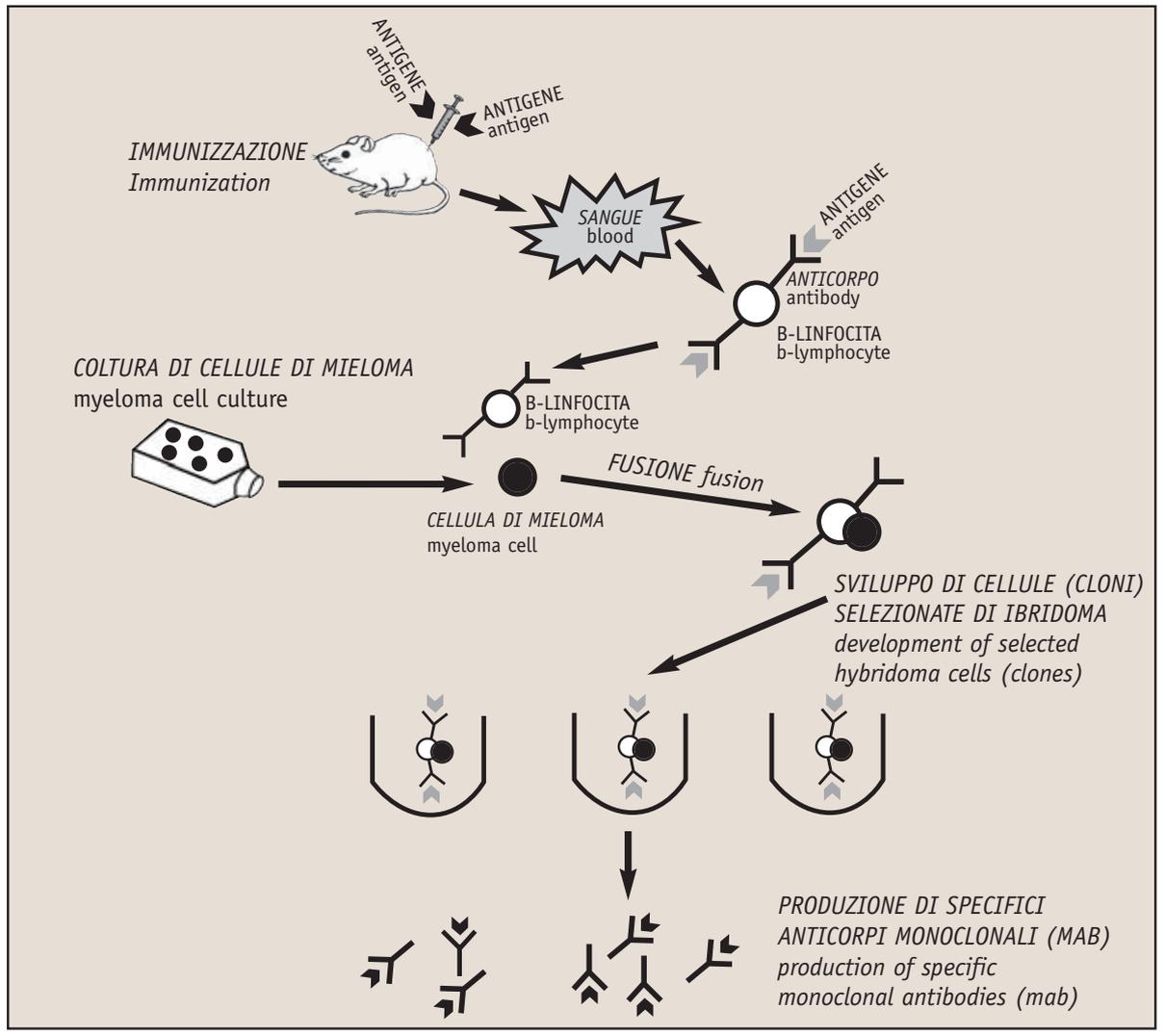


anticorpi, denominati, per la metodologia impiegata, 'anticorpi monoclonali'.

Nella primavera del 1975, Nils Lonberg dà vita a un topo il cui sistema immunitario è capace di generare anticorpi umani, o meglio quasi umani. La sua ricerca inizia isolando quella parte del DNA umano che contiene le indicazioni del sistema immunitario responsabile della produzione di anticorpi quando messo a contatto con un antigene, e prosegue inserendolo in un embrione di topo. Il topo con patrimonio

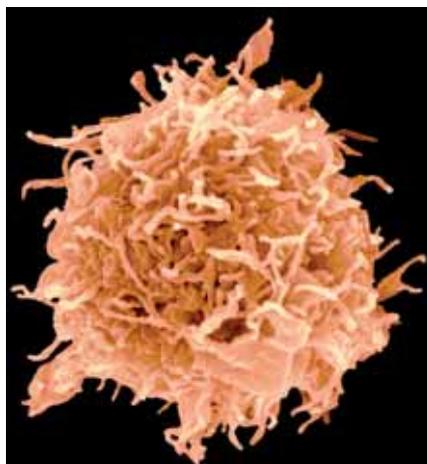
antibodies called 'monoclonal antibodies'.

In spring 1975, Nils Lonberg worked on a mouse whose immune system was able to generate human, or rather almost human, antibodies. His research started by isolating the part of human DNA that contains the indicators of the immune system that produces antibodies when it is put in contact with an antigen. He inserted the antigen in a mouse embryo. The mouse with the modified genetic pool, also called



*Immagine di un linfocita B
al microscopio elettronico*

*Electron microscope picture
of a lymphocyte B*



ANTICORPI E ANTIGENI

Quando nell'organismo di un uomo o di un animale viene introdotta una proteina estranea, il suo sistema immunitario risponde producendo sostanze denominate anticorpi (costituite da immunoglobuline) che hanno la proprietà di reagire specificamente contro la proteina estranea, chiamata antigene.

L'antigene è quindi una molecola diversa dai normali componenti dell'organismo e per questo in grado di stimolare la produzione di un anticorpo, a struttura proteica, che legandosi a essa permette al sistema immunitario di riconoscerla come estranea e di reagire.

La reazione antigene-anticorpo è una reazione di difesa (risposta immunitaria) dell'organismo di fronte all'invasione da parte di microorganismi, cellule neoplastiche, tessuto trapiantato o altre sostanze e materiali riconosciuti come 'estranei'. Gli anticorpi sono ovviamente diversi da specie a specie; vengono prodotti da cellule chiamate linfociti (appartenenti alla categoria dei globuli bianchi) e rappresentano il baluardo che l'organismo vivente utilizza per opporsi ad agenti esterni patogeni come ad esempio le infezioni. L'azione terapeutica dei vaccini si esplica proprio attraverso la reazione antigene-anticorpo.

genetico così modificato, detto anche topo transgenico, produce anticorpi praticamente uguali a quelli umani. Il topo, in sostanza, inizia a produrre anticorpi capaci di legarsi e di distruggere l'antigene coinvolto nell'uomo nello sviluppo di una determinata patologia.

Gli anticorpi monoclonali vengono utilizzati come farmaci in quanto hanno la caratteristica di riconoscere l'aggressore dell'organismo, vale a dire riescono a discernere la cellula sana da quella patologica (come una cellula tumorale) da uccidere. In pratica questi farmaci si prefiggono il compito di colpire i centri vitali di un agente patogeno e di risparmiare il più possibile i tessuti, gli organi, le cellule sane estranee alla malattia. Questi anticorpi hanno il notevole vantaggio di non essere percepiti come estranei da parte dell'organismo umano, con conseguente assenza di reazioni immunitarie di rigetto. La terapia con mAB prende il nome di terapia mirata o *targeted therapy*.

L'utilizzo più importante degli anticorpi monoclonali si è rivelato quello della terapia antitumorale. Per decenni, il cardine della terapia medica antitumorale è

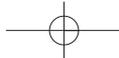
transgenic mouse, produced antibodies, which were practically the same as human antibodies. Substantially, the mouse started producing antibodies, which were able to bind and destroy the antigen involved in the development of a given pathology in humans.

Monoclonal antibodies are used as drugs, as they recognize the body aggressor, i.e. they are able to distinguish between a healthy cell and a pathological cell (such as a tumoural cell) to be destroyed. In practice, the drugs aim at targeting the vital centres of a pathogen and, as much as possible, save tissues, organs, and healthy cells not affected by the disease. These antibodies have the considerable advantage of not being perceived as foreign matters by the human body.

Therefore, there are no rejection immune reactions. The treatment with mAB is called 'targeted therapy'.

The most important use of monoclonal antibodies is in antitumour therapy. For decades, the core of antitumour medical therapy has consisted of traditional chemotherapeutic drugs, which are characterized by the capacity of interfering, more or less effectively, with cellular replication. As such, they are active against both tumoural cells and to a lesser extent against all normal tissues provided with proliferative activity, with side or toxic effects on the body. A typical example is hair loss in patients under treatment with antitumour chemotherapeutic drugs.

With the discovery and use of monoclonal antibodies, it was possible to identify specific receptor structures found on tumoural cells, and inhibit the growth of tumours and development of



stato rappresentato dai chemioterapici tradizionali, farmaci caratterizzati dalla capacità di interferire, più o meno efficacemente, con la replicazione cellulare, e come tali attivi sia contro le cellule tumorali, sia – anche se in misura minore – contro tutti quei tessuti normali dotati di attività proliferativa, con conseguenti effetti collaterali o tossici sull'organismo. Un tipico esempio è la caduta dei capelli nelle persone sotto trattamento con chemioterapici antitumorali.

Con la scoperta e l'impiego degli anticorpi monoclonali si è riusciti sia a identificare specifiche strutture recettoriali presenti sulla cellula tumorale, sia a inibire la crescita del tumore e lo sviluppo di metastasi. Gli anticorpi monoclonali possono quindi essere considerati 'proiettili' che colpiscono direttamente le cellule tumorali evitando le cellule sane.

Il primo anticorpo monoclonale ad azione antitumorale è stato autorizzato nel 1997 per curare il linfoma non-Hodgkin.

Gli anticorpi monoclonali hanno trovato impiego anche come veicolo di chemioterapici antitumorali classici; essi possono cioè essere 'armati' con chemioterapici come l'adriamicina, gli alcaloidi della vinca, il metotrexato, diventando così mezzi di trasporto capaci di rilasciare questi farmaci direttamente nel tumore, con riduzione degli effetti tossici e realizzazione di una terapia altamente mirata. Possono inoltre essere combinati con una molecola radioattiva, con il risultato di avere a disposizione un farmaco capace di erogare l'irradiazione direttamente sulle cellule tumorali maligne, senza conseguenze dannose per quelle sane. Si vengono a formare, secondo una terminologia giornalistica suggestiva, 'bombe radiote-

metastases. Therefore, monoclonal antibodies may be considered as 'bullets' hitting directly the tumoural cells and avoiding healthy cells.

The first monoclonal antibody with antitumour action was authorized in 1997 to treat non-Hodgkin lymphoma.

The monoclonal antibodies have also been used as a vehicle for classic antitumoural chemotherapeutic drugs; they can be 'armed' with

chemotherapeutic drugs, such as adriamycin, vinca alkaloids, and methotrexate, and become means of transport able to release these drugs directly in the tumour, combined with a reduction of toxic effects and implementation of a highly targeted treatment.

They can also be combined with a radioactive molecule, with the result of having a drug that is able to provide irradiation directly on malignant tumour cells, with no harmful consequences for healthy cells. 'Radiotherapeutic bombs', in evocative journalistic terminology, 'explode' in the tumour, and determine a direct irradiation of cancerous cells.

ANTIBODIES AND ANTIGENS

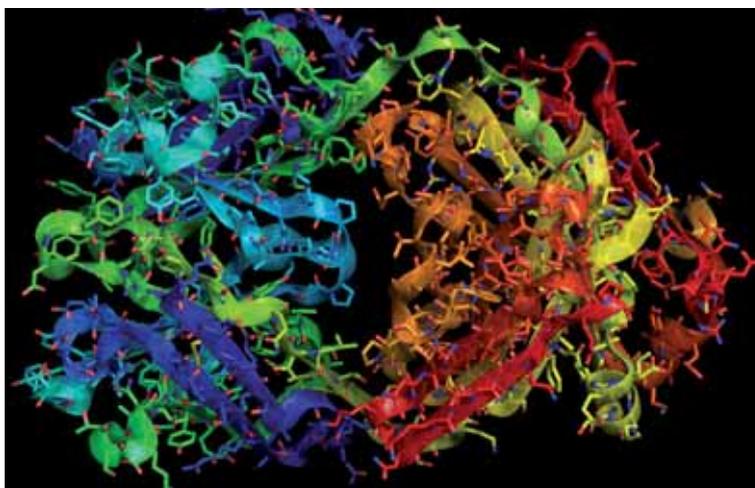
When a foreign protein is introduced in the body of a person or an animal, the immune system responds producing substances called antibodies (consisting of immunoglobulins), which react specifically against that foreign protein, called antigen. Therefore, the antigen molecule is different from the normal components of the body and for this reason it is able to stimulate the production of an antibody, with protein structure, which binds with it and allows the immune system to recognize it as a foreign matter and react.

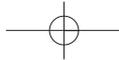
The antigen-antibody reaction is a defence reaction (immune response) of the body against the invasion of microorganisms, neoplastic cells, transplanted tissue, or other substances and materials recognized as 'foreign' substances.

The antibodies are different from species to species. They are produced by cells called lymphocytes (belonging to the category of white blood cells) and are the bastion used by living organisms to oppose external pathogenic agents, such as infections. The therapeutic action of vaccines is implemented through the antigen-antibody reaction.

Modello della struttura molecolare dell'herceptina, un anticorpo monoclonale utilizzato nella cura dei tumori

Model of the molecular structure of herceptin, a monoclonal antibody used in treatment of cancers





rapiche' che, 'esplosando' nel tumore, determinano una irradiazione diretta delle cellule cancerose. Il limite dell'impiego di questi anticorpi radioattivi è costituito dal fatto che parte di essi, non legatasi al tumore, continua a circolare nel sangue disperdendosi nell'organismo, con possibile accumulo di radiazioni negli organi sani, in particolare il fegato, il rene e il midollo osseo.

Sono stati ideati e realizzati anche anticorpi monoclonali capaci di arrestare la crescita e lo sviluppo (angiogenesi) di vasi sanguigni preposti all'irrorazione del tumore. Poiché i tumori necessitano, per svilupparsi, di un adeguato apporto di sangue, il blocco del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) – responsabile dello sviluppo dei capillari sanguigni all'interno del tumore – ottiene il risultato di 'affamare' le cellule tumorali. Attualmente sono disponibili diversi anticorpi monoclonali con questo meccanismo di azione, utili per il trattamento del tumore della mammella, del carcinoma del colon e del mieloma (tumore del midollo osseo). È importante ricordare che gli anticorpi monoclonali non hanno effetto su tutti i tipi di tumore; in particolare non hanno effetto se la massa tumorale è molto sviluppata.

Gli anticorpi monoclonali utilizzati in campo terapeutico terminano quasi sempre con il suffisso -mab. I più conosciuti anticorpi monoclonali presenti in terapia sono il trastuzumab, il cetuximab e il bevacizumab.

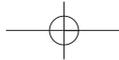
Il trastuzumab, introdotto in terapia nel 1998, è un anticorpo monoclonale capace di interagire con una proteina presente in alcuni tumori della mammella. L'utilizzo di

The use of these radioactive antibodies is limited due to the fact that part of them, not bound with the tumour, remain circulating in the blood and dispersed in the body, with possible accumulation of radiation in healthy organs, in particular, the liver, kidneys, and bone marrow.

Monoclonal antibodies which are able to stop the growth and development (angiogenesis) of blood vessels supplying tumours have also been studied and produced. To develop, tumours require an appropriate blood supply and the blockage of the vascular endothelial growth factor (VEGF), which is accountable for the development of blood capillaries in tumours, results in 'starving' tumour cells. At present, various monoclonal antibodies with this action mechanism are available and useful for treatment of breast cancer, colon carcinoma, and myeloma (bone marrow tumour). Importantly, monoclonal antibodies are not effective on all kinds of tumours; in particular, they have no effect if the tumoural mass is very developed. The monoclonal antibodies used in treatment almost always terminate with the suffix -mab. The most common monoclonal antibodies used in treatment are trastuzumab, cetuximab, and bevacizumab.

Introduced in treatment in 1998, trastuzumab is a monoclonal antibody interacting with a protein found in some breast cancers. The use of this antibody, in association or sequentially with classic chemotherapeutic drugs, has allowed and allows extending disease-free survival.





questo anticorpo, in associazione o in modo sequenziale ai chemioterapici classici, ha permesso e permette di prolungare la sopravvivenza libera da malattia.

Il cetuximab è un anticorpo monoclonale realizzato per legarsi al recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), presente sulla superficie di alcune cellule tumorali. Una volta verificatosi questo legame, la cellula tumorale non riceve più i messaggi per crescere, per progredire e per diffondersi (metastasi). Il farmaco si è dimostrato attivo, in associazione con la chemioterapia, nel trattamento delle neoplasie del colon retto, migliorando la sopravvivenza e il periodo libero dalla malattia.

Il bevacizumab è uno dei primi farmaci inibitore dell'angiogenesi, capace, come si è detto, di affamare il tumore attraverso l'inibizione della crescita dei vasi sanguigni irroranti la neoplasia.

Cetuximab is a monoclonal antibody made to bind with the epidermal growth factor receptor (EGFR) found on the surface of some tumour cells. Once this bond has occurred, tumour cells no longer receive messages to grow, progress, and spread (metastasis). The drug has shown to be active, in association with chemotherapy, in the treatment of colorectal cancers, improving survival and disease-free period.

Bevacizumab is one of the first angiogenesis inhibiting drugs, which is able, as mentioned, to starve tumours through growth inhibition of blood vessels supplying neoplasias.



LA PROTEINOTERAPIA ASPECIFICA SECONDO MESSINI E MECCOLI

È curioso e interessante, oltre che bizzarro, riportare quanto nel 1947 scrivevano M. Messini e V. Meccoli nel *Compendio di Terapia della Malattie Interne* sulla possibilità di aumentare le difese naturali di un soggetto attraverso la somministrazione di proteine di diverso tipo e di vaccini eterogenei. Nel capitolo *Proteinoterapia aspecifica* si legge: «La terapia aspecifica con proteine o colloidi tende ad aumentare le naturali difese dei tessuti e degli umori. Si produce uno shock con un perturbamento colloidale e vegetativo. La crisi da proteinoterapia eccita il ricambio, modifica gli scambi minerali ecc.; stimola inoltre la debole energia degli anticorpi specifici, esaltando l'attività cellulare. Può anche transitoriamente esacerbare i focolai infiammatori. *Azione aspecifica dei vaccini e dei sieri*: è stato osservato che una malattia si giova non solo dei vaccini omologhi ma anche dei vaccini eterologhi. Si ammette che gli uni e gli altri posseggano un'azione aspecifica quali proteine eterogenee. Una azione simile è attribuita anche ai sieri antibatterici e persino ai sieri antitossici. *Proteinoterapia propriamente detta*: si fa con vari mezzi: uno dei più usati è quello delle iniezioni intramuscolari da 1-5 cc di latte intero, bollito per 15 minuti, una ogni 3 giorni. Esistono in commercio vari preparati ottenuti dal latte: aloan, caseal calcico, lac, caseoproteina, latteoproteina, caseina, trialcaseina, yatren caseina ecc. Si usano anche: l'ovoalbumina, il succo fresco di muscoli, alcune proteine vegetali o animali (cibalbumina, pandin, omnadina, paragen ecc.), il siero normale di cavallo [...]».

Emil von Bebring, premio Nobel nel 1901 per le sue ricerche sui vaccini contro il tetano e la difterite, in laboratorio con un assistente

Emil von Bebring, Nobel prize in 1901 for his research on tetanus and diphtheria vaccines, in his laboratory with an assistant

I vaccini

In linea generale, anche i vaccini possono essere considerati prodotti biotecnologici, in quanto ottenuti per via biologica e attivi tramite la produzione di anticorpi. La vaccinazione, vale a dire la somministrazione di un vaccino specifico allestito con un microorganismo ucciso o modificato, determina una immunizzazione nei confronti del microorganismo stesso, o dei suoi prodotti: l'attivazione specifica del sistema immunitario contro un virus o un batterio patogeno crea infatti una situazione per cui, se questo agente morboso invade il corpo, viene rapidamente distrutto per azione di anticorpi specifici prodotti dal sistema immunitario.

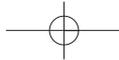
La capacità del sistema immunitario di fabbricare anticorpi contro un microorganismo responsabile di patologie infettive viene molto spesso conservata nella memoria immunitaria, così che, se in tempi successivi il microorganismo entra nel circolo sanguigno, si trova a dover affrontare una grande produzione di anticorpi specifici.

Vaccines

In general, vaccines can also be considered as biotech products: they are obtained biologically and are active through the production of antibodies. Vaccination, i.e. the administration of a specific vaccine prepared with a killed or modified microorganism, determines an immunization against the same microorganism, or its products: the specific activation of the immune system against a virus or a pathogenic bacterium creates a condition whereby, if the disease agent invades the body, it is rapidly destroyed through the action of specific antibodies produced by the immune system.

The capacity of the immune system to produce antibodies against a specific microorganism that causes an infectious disease is kept in the immune system memory, so that, if the microorganism enters the blood circulation system subsequently, it faces a large production of specific antibodies.





Albert Sabin, scopritore del vaccino anti-polio, in laboratorio

Albert Sabin, discoverer of polio vaccine, in his laboratory

La vaccinazione si attua attraverso inoculazione di vaccini costituiti da: a) elementi virali o batterici inattivati e denominati vaccini uccisi; b) virus vivi, ma attenuati, e quindi incapaci di indurre infezione; c) tossine batteriche (in modo particolare tetano e difterite) inattivate chimicamente o tramite il calore, così da farle divenire innocue, ma capaci di stimolare il sistema immunitario (proprietà immunogeniche).

I virus uccisi presenti nei vaccini non sono in grado di moltiplicarsi, quindi non causano l'infezione, ma il sistema immunitario è in grado comunque di riconoscerli come estranei e di costruire degli anticorpi specifici verso di essi. Una o due dosi di questi vaccini determinano una immunità che dura moltissimo, spesso per tutta la vita; esempi di questo tipo sono il vaccino anti-poliomelite e quello anti-vaioloso. I virus attenuati, utilizzati per la preparazione dei vaccini, si ottengono mediante la selezione di ceppi virali naturalmente attenuati o mediante passaggi in serie dei virus in colture cellulari o in ospiti animali. Questi vaccini possono provocare, in

Vaccination is performed through inoculation of vaccines consisting of: a) inactivated viral or bacterial elements called killed vaccines; b) living, but attenuated, viruses, which are unable to induce infections; and c) bacterial toxins (in particular, tetanus and diphtheria) inactivated chemically or through heat, so that they become innocuous, but able to stimulate the immune system (immunogenic properties).

Killed viruses contained in vaccines are not able to proliferate, therefore they do not cause the infection, but the immune system is somehow able to recognize them as foreign substances and build specific antibodies against them. One or two doses of these vaccines determine a very long lasting immunity, often for the entire life of an individual; examples of this kind are poliomyelitis and smallpox vaccines.

Attenuated viruses, used for preparation of vaccines, are obtained through the selection of virus strains attenuated naturally or through passages in series of viruses in cell cultures or in animal

NON-SPECIFIC PROTEIN THERAPY ACCORDING TO MESSINI AND MECCOLI

It is curious and interesting, as well as bizarre, to report what M. Messini and V. Meccoli wrote in 1947 in their Compendio di Terapia delle Malattie Interne (Compendium of Internal Disease Therapy) about the possibility of increasing the natural defences of a person through the administration of proteins of different kind and heterogeneous vaccines. In the chapter Proteinerapia aspecifica (Non-specific Protein Therapy) it is written: "Non-specific therapy with proteins or colloids tends to increase the natural defences of tissues and humours. A shock is produced with a colloidal and vegetative perturbation. The crisis from protein therapy excites the metabolism, modifies mineral exchanges, etc.; it also stimulates the weak energy of specific antibodies, enhancing the cellular activity. It may also transitorily exacerbate any inflammatory focus. Non-specific action of vaccines and serums: it has been observed that a disease takes advantage of not only homologous vaccines but also of heterologous vaccines. Both classes have a non-specific action as heterogeneous proteins. A similar action is also assigned to antibacterial serums and even antitoxic serums. Actual protein therapy: it is implemented with various systems: one of the most widely used systems is with intramuscular injections of 1-5 cc of whole milk, boiled for 15 minutes, one every 3 days. Several preparations obtained from milk are available on the market: aloan, caseal calcico, lac, caseoproteina, latteoproteina, casein, trialcaseina, yatren casein, etc. The following are also used: egg albumin, fresh mussel juice, some plant or animal proteins (cibalbumina, pandin, omnadina, paragon, etc.), normal horse serum [...]".



STORIA DEL VACCINO ANTIVAIOLOSO

Il 14 maggio 1796, Edward Jenner, un giovane medico di Berkeley, nella campagna inglese, di fronte al verificarsi di una estesa epidemia di vaiolo decide di sperimentare su un bambino sano di otto anni la prima 'vaccinazione' della storia, inoculando in un braccio del pus prelevato dalla pustola di una contadina affetta da vaiolo vaccino (ossia di vacca). Il vaiolo era all'epoca un terribile flagello, che a intervalli periodici invadeva e 'divorava' città e campagne. Jenner aveva osservato che esisteva una qualche immunità al vaiolo tra i mungitori che si erano infettati col *cow-pox*,

il vaiolo delle vacche, una infezione molto lieve localizzata alle mammelle di questi animali. Il mungitore che contraeva la malattia non accusava che qualche pustola sulle mani, che si risolveva dopo qualche giorno con l'essiccazione. Dopo circa una settimana il bambino manifestò soltanto lievi disturbi – mal di testa, freddo e febbre – che rapidamente sparirono. Dopo circa un mese Jenner iniettò nuovamente nel bambino materiale purulento di vaiolo, questa volta di provenienza umana. Il fanciullo non ebbe nessuna reazione; il suo sistema immunitario aveva, nel giro di un mese, sviluppato degli anticorpi contro il virus del vaiolo:

egli era immunizzato. Jenner effettuò una ventina di 'vaccinazioni' e ne riferì i risultati in un appunto che inviò, secondo cronache dell'epoca, alle autorità mediche del Regno Unito; sembra che gli venne risposto che i suoi dati non erano di alcuna utilità. Dopo pochi anni, a seguito di una significativa diffusione di questo metodo di vaccinazione in diversi Paesi del mondo, si dimostra in maniera definitiva che l'inoculazione nella pelle dell'uomo di una piccolissima quantità del liquido contenuto nelle vescicole del vaiolo dei bovini provoca un'affezione assai leggera e di breve durata, cui fa seguito uno stato di refrattarietà quasi totale al vaiolo umano.

Nel XIX secolo quasi tutte le nazioni europee introducono la vaccinazione antivaiolesca obbligatoria. I benefici di tale pratica si rivelano molto significativi, considerando che prima della sua attuazione ogni bambino era esposto al rischio di contrarre il vaiolo, malattia orribile non soltanto per l'alta mortalità, ma anche per le deformazioni e le lesioni (cecità, sordità) che spesso lasciava nelle persone colpite. È interessante qui ricordare come ancora nel 1930 – nonostante la vaccinazione antivaiolesca fosse già obbligatoria – esistevano in Italia medici che dichiaravano per iscritto di non credere alla vaccinazione antivaiolesca. Nel 'libro per famiglia' *Il medico di se stesso*, il dottor Pietro Favari scrive: «Tutti conoscono il vaiolo. I suoi fasti macabri nel passato hanno sparso un terrore tale, che oggi l'isolamento suo e le pratiche di vaccinazione (alle quali non credo) non incontrano più resistenza [...] La vaccinazione è una pratica in cui la scienza moderna crede ciecamente, per quanto molti suoi



Gaston Melingue
La prima vaccinazione di Edward Jenner
Parigi, Académie de Medecine

Gaston Melingue
The first vaccination of Edward Jenner
Paris, Académie de Medecine

adoratori – veri spiriti liberi e critici – vi credano assai poco. Dico che:

1. dato che il vajuolo è malattia contagiosa, e che un vajuoloso isolato rigorosamente non può comunicare il suo male ad altri; 2. dato che oggi la dichiarazione obbligatoria del vajuolo, la maggior convinzione della sua contagiosità, il valore delle misure d'isolamento del vajuoloso, sono entrate nel patrimonio del pubblico; 3. dato che noi non sappiamo niente di ciò che fa il virus vaccinico nel nostro corpo; ci pare assolutamente antiscientifico ed antimetico che noi modifichiamo il nostro corpo in modo da non sentire l'azione del vajuolo, anziché lasciare il nostro corpo quale Dio ce lo ha dato, e difenderci invece del morbo colle vigilanti misure igieniche. Ma chi va a cacciare in capo queste idee semplici, chiare, a certi igienisti della cattedra che sono dei teorici, dei dogmatici? Chi potrà far loro comprendere che il nostro corpo colle inoculazioni preventive: vaccinica, difterica, streptococcica, è destinato a diventare una miserabile pentola in cui si mette un'infinità di roba la cui innocuità o meno è sempre un mistero?». Grazie alla diffusione della vaccinazione antivaiolosa obbligatoria, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 1980, ha potuto dichiarare eradicato il virus del vaiolo: l'ultima segnalazione di un caso risulta trasmessa il 16 ottobre 1975.

HISTORY OF SMALLPOX VACCINE

On 14 May 1796, Edward Jenner, a young doctor from Berkeley, in the English countryside, facing a widespread smallpox epidemic, decided to test the first 'vaccination' in history on an healthy eight-year old child, inoculating pus taken from the pustule of a countrywoman affected by cow-pox (vacca in Latin) pox in an arm of the child. At that time, smallpox was a terrible scourge, which regularly invaded and 'devoured' towns and countryside alike. Jenner had observed the existence of a sort of immunity to smallpox among milkers infected by cow-pox, a very mild infection localized in the breasts of these animals. Milkers who went down with the disease would only have a few pustules on their hands, which would dry out after a few days. After approximately one week, the child had just some mild troubles – headache, shivers, and fever – which rapidly disappeared. After approximately one month, Jenner injected again purulent smallpox material in the child, this time of human origin. The child had no reaction; within a month, his immune system had developed antibodies against smallpox virus: he was immunized. Jenner performed about twenty 'vaccinations' and reported the results in a note that he sent, according to the chronicles of that time, to the medical

authorities of the United Kingdom; it seems that he received an answer saying that his data was of no use. A few years later, after this vaccination method was widespread in various countries worldwide, it was finally shown that the inoculation of a very small quantity of the liquid contained in the vesicles of cow-pox into human skin provokes a very mild and short-lasting infection, followed by a status of almost total immunity to human smallpox.

During the 19th century, almost all European nations introduced compulsory smallpox vaccination.

The benefits of this practice were considerable, considering that before vaccination each child was exposed to the risk of being affected by smallpox, a horrible disease not only for its high mortality rate, but also for the skin deformations and lesions (blindness, deafness) often left in affected individuals.

In 1930, although smallpox vaccination was already compulsory, in Italy, there were still doctors who declared in writing that they did not believe in the benefits of smallpox vaccination.

In the 'family book' Il medico di se stesso ('The doctor of yourself'), doctor Pietro Favari wrote: «Everybody knows smallpox. Its macabre splendour in the past spread such a terror that nowadays its isolation and vaccination practices (in which I do not believe) find no more resistance [...]

Vaccination is a practice in which modern science

blindly believes, although many of its worshippers – real free and critical spirits – do not believe in it so much.

I say that: 1. Considering that smallpox is a contagious disease, and that a patient affected by smallpox rigorously isolated cannot transfer the disease to others; 2. Considering that nowadays the compulsory declaration of smallpox, the higher persuasion of its contagiousness, and the value of isolation measures for patients affected by smallpox, have become part of public measures; 3. Considering that we know nothing about what the vaccine virus does in our body; it seems to us absolutely antiscientific and antimetico that we modify our body in a way that we do not feel the action of smallpox, instead of leaving our body as God gave it to us, and protect ourselves against the disease with vigilant hygienic measures.

But who can convey these simple and clear ideas to certain hygienists who are theoreticians, dogmatists? Who can make them understand that our body with preventive vaccine, diphtheritic, streptococcal inoculations will become a miserable pot in which no end of stuff is put, whose harmlessness or not is still a mystery?».

Through the spread of compulsory smallpox vaccination, the World Health Organization, in 1980, was able to declare that smallpox virus has been eradicated: the last case was reported on 16 October 1975.

alcuni soggetti, una malattia infettiva analoga a quella naturale, ma molto più mite; infatti i virus attenuati dei vaccini non si replicano migliaia di volte come i virus naturali. Sono realizzati in questo modo i vaccini contro il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella e l'influenza. Il vaccino antinfluenzale è costituito da virus influenzali inattivati e viene periodicamente aggiornato in rapporto alle variazioni degli antigeni di questi virus. Il limite dei vaccini basati su virus attenuati è che in genere essi non possono essere somministrati a persone con difetti o con alterazioni del sistema immunitario, come quelle affette da AIDS. Inoltre, l'immunità conferita da tale vaccino è generalmente di breve durata e spesso richiede iniezioni di richiamo.

Esistono poi vaccini diretti a sviluppare l'immunità contro alcune particolari proteine, dette tossine, che vengono prodotte da alcuni microrganismi patogeni. Alcuni di questi vaccini sono realizzati utilizzando la tossina chimicamente inattivata. Dopo l'inattivazione, la tossina – chiamata in questo caso anche tossoide – mantiene la capacità di stimolare il sistema immunitario, ma non può più causare danni. Sono preparati in questo modo i vaccini contro la difterite, il tetano e i nuovi vaccini acellulari contro la pertosse.

Il termine vaccino deriva dal fatto che, sul finire del XVIII secolo, venne impiegato, o meglio inoculato, nell'uomo, per ottenere una immunizzazione attiva verso il vaiolo – malattia virale all'epoca temibilissima – del pus prelevato dalle pustole di vaiolo vaccino (vale a dire di vacca). Per analogia, il termine vaccino viene da allora riferito a tutti gli immunogeni che, somministrati all'uomo o agli animali, sono capaci

hosts. In some individuals, these vaccines may provoke an infectious disease similar to the natural one, but much milder; in fact, the attenuated viruses of vaccines do not replicate thousands of times like natural viruses. This method is used to produce measles, parotitis, rubella, chickenpox, and flu vaccines. Flu vaccines consist of inactivated flu viruses and are regularly updated in relation to the antigen variations of these viruses. The limitation of vaccines based on attenuated virus is that they usually cannot be administered to individuals with immune system defects or alterations, such as individuals affected by AIDS. Furthermore, the immunity given by this vaccine usually has a short duration and often requires boosters. There are also vaccines aimed at developing immunity against particular proteins, so-called toxins, which are produced by pathogenic microorganisms. Some of these vaccines are prepared using chemically inactivated toxins. After inactivation, the toxin, also called toxoid, keeps its capacity to stimulate the immune system, but no longer cause damage. This method is used in vaccines against diphtheria, tetanus, and the new acellular vaccines against pertussis. The word vaccine comes from the Latin term 'vacca' meaning cow. Around the end of the 18th century, pus taken from cow smallpox pustules and used, or rather inoculated, in humans to obtain an active immunization against smallpox. This was a terrifying viral disease at that time. By analogy, the term vaccine has ever since referred to all immunogens, which are able

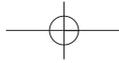


Immagine al microscopio elettronico di mastociti, cellule che svolgono un ruolo fondamentale nel sistema immunitario

Electron microscope picture of mast cells, which play a crucial role in the immune system

di provocare la formazione di anticorpi, ovvero di indurre uno stato d'immunità attiva verso le infezioni indotte dagli agenti infettivi corrispondenti.

Il sistema immunitario, delegato ad approntare le difese dell'organismo vivente e attivato dalla vaccinazione, presenta due rami principali: ramo dell'immunità umorale e ramo dell'immunità mediata da cellule.

L'immunità umorale è costituita dalla risposta umorale (produzione di anticorpi) da parte di cellule del sistema immunitario, chiamate linfociti B. I linfociti si trovano nel sangue e negli organi linfatici (linfonodi, milza e timo). La funzione degli anticorpi, costituiti da immunoglobuline, è quello di legarsi a sostanze presenti nell'organismo riconosciute come estranee (antigeni); di solito, nel caso delle vaccinazioni, sono proteine della superficie di batteri e di virus o sono tossine da esso prodotte. Il legame che si forma (anticorpo-antigene) rappresenta l'evento decisivo per la distruzione dei microrganismi o delle tossine da essi elaborate.

to provoke the formation of antibodies administered to man or animals, or induce a state of active immunity towards infections induced by the corresponding infectious agents.

The immune system, delegated to prepare the defences of a living organism and activated by vaccination, presents two main branches: the branch of humoral immunity and the branch of cell-mediated immunity. Humoral immunity consists of humoral response (production of antibodies) by cells of the immune system, called lymphocytes B.

The lymphocytes are found in the blood and lymphatic organs (i.e. lymph nodes, spleen, and thymus). The function of antibodies, consisting of immunoglobulins, is to bind with substances found in the body recognised as foreign substances (antigens); usually, in the case of vaccinations, these are proteins of the surface of bacteria and viruses, or toxins produced by it. The established bond (antibody-antigen) is the decisive event for destruction of microorganisms or toxins produced by them.



Alcuni linfociti B rimangono nel corpo come cellule 'della memoria'; se il microrganismo patogeno penetra di nuovo nell'organismo, essi producono rapidamente anticorpi per arrestare l'infezione, ovvero la comparsa della malattia.

Nell'immunità mediata da cellule vengono interessati e attivati linfociti denominati T killer (citotossici). Questi linfociti, con l'aiuto di un altro tipo di linfociti, T helper (di aiuto), si moltiplicano e attaccano le cellule anomale, infettate cioè da virus o cellule neoplastiche, provocandone la distruzione. Anche in questo caso alcuni linfociti T killer rimangono a lungo come cellule dotate di 'memoria immunitaria', per attaccare cellule anomale che dovessero ricomparire.

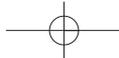
Con l'avvento della tecnologia del DNA ricombinante e delle tecniche di ingegneria genetica i vaccini sono diventati preparazioni hi-tech, ovvero di alta tecnologia, più efficaci e più sicuri. Per la preparazione di un vaccino biotecnologico si utilizza l'antigene e non il microrganismo patogeno (virale o batterico) inattivato o attenuato. Isolando l'antigene del virus o del batterio e riproducendolo via DNA ricombinante si riescono a realizzare vaccini più specifici e più sicuri, in quanto esenti da qualsiasi contaminazione.

Il primo vaccino biotecnologico disponibile per l'uomo è stato il vaccino per l'epatite virale B, introdotto in terapia nel 1986. Il vaccino biotecnologico per la pertosse è stato sviluppato nel 1993.

Nel 2006 è stato realizzato e introdotto in terapia un vaccino (Gardasil) efficace nella prevenzione delle infezioni da Papillomavirus, responsabile dell'insorgenza del tumore al collo dell'utero e di lesioni genitali esterne come i condilomi acuminati.

Some lymphocytes B remain in the body as 'memory' cells; if a pathogenic microorganism penetrates again in the body, they quickly produce antibodies to stop the infection, i.e. the onset of the disease.

In immunity mediated by cells, lymphocytes called T killer (cytotoxic) are involved and activated. With the help of another kind of lymphocytes, T helper, these lymphocytes proliferate and attack abnormal cells, i.e. cells infected by a virus or neoplastic cells, provoking their destruction. Also in this case, some T killer lymphocytes remain for a long time as cells provided with 'immune memory', to attack any abnormal cells reappearing. With the development of recombinant DNA technology and genetic engineering techniques, vaccines have become hi-tech preparations, thus more effective and safer. For the preparation of a biotech vaccine, the antigen and not the inactivated or attenuated pathogenic (viral or bacterial) microorganism is used. By isolating the virus or bacterium antigen and reproducing it through recombinant DNA, it is possible to make more specific and safer vaccines, as they are free from any contamination. The first biotech vaccine available for humans was viral hepatitis B vaccine, introduced in treatment in 1986. The biotech vaccine for pertussis was developed in 1993. In 2006, a vaccine (Gardasil) for prevention of infections from Papillomavirus, causing cervical cancer and external genital lesions, such as condiloma acuminatum, was produced and introduced in treatments.



Prodotti attivi sul sistema immunitario

Le tecniche di biologia molecolare e la genetica stanno aprendo nuove prospettive anche nel controllo dei meccanismi del sistema immunitario quando questi, diventati patologici, risultano responsabili, essendosi alterati, del verificarsi di malattie autoimmuni e infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e alcune malattie infiammatorie intestinali.

La ricerca, utilizzando tecniche biotecnologiche e le conoscenze sul patrimonio genetico, ha consentito, anche in questo caso, di sviluppare farmaci *biotech* capaci di identificare i 'bersagli molecolari' sui quali agire e di giungere così a 'spegnere' le molecole coinvolte nella risposta immunitaria anomala o esagerata.

In particolare, attualmente esistono farmaci capaci di tenere sotto controllo le malattie infiammatorie croniche intestinali, come il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa. Fino a dieci anni fa erano davvero pochi i farmaci a disposizione del medico per la cura di queste importanti patologie, che colpiscono diversi milioni di persone nel mondo e circa duecentomila in Italia, e i malati erano costretti ad affrontare ripetuti interventi chirurgici.

Nel caso dell'artrite reumatoide, poi, l'azione dei farmaci biotecnologici è rivolta contro le citochine infiammatorie, ovvero quelle molecole proteiche rilasciate dalle cellule infiammate, capaci di rendere più attivo il sistema immunitario. Riducendo le citochine si riesce ad attenuare i processi infiammatori delle articolazioni e quindi a migliorare la qualità di vita del paziente.

Active products on the immune system

Molecular biology and genetics techniques are opening new perspectives in the control of immune system mechanisms, when they become pathological and altered causing chronic autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and some intestinal inflammatory diseases.

Using biotech techniques and knowledge about the genetic pool, research has allowed, also in this case, to develop biotech drugs able to identify the 'molecular targets' on which it is necessary to act and 'extinguish' the molecules involved in abnormal or excessive immune response.

In particular, there are now drugs that are able to control intestinal chronic inflammatory diseases, such as Crohn's disease and ulcerative rectocolitis. Ten years ago, there were really few drugs available to treat these significant pathologies, which affect several millions people in the world and includes approximately two hundred thousand people in Italy. Until then, patients had to undergo repeated surgery.

In the case of rheumatoid arthritis, the biotech drugs act against inflammatory cytokines, i.e. the protein molecules released by inflamed cells, which are able to make the immune system more active. By reducing cytokines, it is possible to attenuate joint inflammatory processes and improve patient's quality of life.

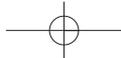
LE MACROMOLECOLE

È importante riferire che, a differenza dei farmaci tradizionali, costituiti da piccole molecole (*small molecules*), i farmaci biotecnologici risultano costituiti da grosse molecole (macromolecole) proteiche. Esistono pertanto rilevanti differenze nel processo di ricerca, sviluppo e produzione dei farmaci biotecnologici rispetto ai farmaci ottenuti mediante la sintesi chimica tradizionale, e tali differenze possono rappresentare dei fattori critici.

MACROMOLECULES

It is important to say that, unlike traditional drugs, consisting of small molecules, biotech drugs consist of big protein molecules (macromolecules). Therefore, there are significant differences in the research, development, and production process of biotech drugs, as compared with drugs obtained through traditional chemical synthesis, and these differences can be critical factors.





I FARMACI PER LE MALATTIE RARE

Uno dei problemi emergenti nel XXI secolo è rappresentato dalla mancanza di farmaci per le malattie rare. Una malattia è classificata come 'rara' quando colpisce non più di 5 individui su 10.000.

La malattia rara è per la maggior parte una malattia senza cura, responsabile di una grave e progressiva debilitazione cronica, incompatibile con una lunga aspettativa di vita.

Le malattie rare dipendono da cause quasi sempre sconosciute, anche se prevalentemente di natura genetica.

I farmaci destinati alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia delle malattie rare vengono chiamati farmaci orfani. L'espressione 'farmaco orfano' (*orphan drug*) è stata utilizzata per la prima volta dal ricercatore americano T. H. Althus, proprio per indicare un farmaco destinato a curare malattie che hanno una limitatissima diffusione e che, per questo, rivestono scarso interesse economico per l'industria.

Le malattie rare, infatti, dal momento che richiedono notevoli investimenti e lunghi tempi per essere individuate e affrontate, fino alla fine del XX secolo non sono state prese in considerazione dalle aziende farmaceutiche.

In Italia si ritiene che, non dovendo l'incidenza di una patologia classificata come 'rara' superare i 5 casi ogni 10.000 individui, il numero dei soggetti, per la maggior parte bambini, colpiti da una malattia rara non dovrebbe superare il valore di 25.000; in Europa il numero dovrebbe oscillare tra 250.000-350.000, sempre per singola malattia rara.

DRUGS FOR RARE DISEASES

One of the problems emerging during the 21st century is the lack of drugs for rare diseases. A disease is classified as 'rare', when it affects not more than five individuals in 10,000.

In most cases, a rare disease has no treatment and causes a severe and progressive chronic debilitation, which is incompatible with long life expectancy.

Rare diseases depend on causes that are almost always unknown, although mainly of genetic nature.

The drugs used for diagnosis, prophylaxis, or treatment of rare diseases are called orphan drugs. The term 'orphan drug' was used for the first time by the American researcher T. H. Althus, to indicate a drug to be used for treatment of diseases having a very limited diffusion and, for this reason, they have a poor economic interest for the pharmaceutical industry.

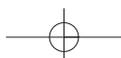
The identification and treatment of rare diseases require considerable investment both in time and money. Until the end of the 20th century, the investment has not been considered by pharmaceutical companies.

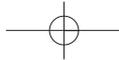
In Italy, it is believed that, as the incidence of a pathology classified as 'rare' should not exceed five cases every 10,000 individuals, the number of individuals, mostly children, affected by a rare disease should not exceed 25,000; in Europe, this number should be between 250,000 and 350,000, for each rare disease.



Logo del CNMR, il Centro dell'Istituto Superiore di Sanità italiano per la ricerca, la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare

Logo of the CNMR, the Centre of the Italian health institute 'Istituto Superiore di Sanità' for research, prevention, surveillance, diagnosis, and treatment of rare diseases





La messa a punto di un farmaco orfano necessita di cognizioni molto precise sulla malattia, che risultano di difficile identificazione e acquisizione in quanto i malati sono pochi e le conoscenze genomiche scarse e incomplete.

Di solito si riesce ad avanzare soltanto ipotesi e, una volta formulata l'ipotesi che la malattia sia dovuta, ad esempio, alla mancanza o alla mutazione di un gene o al malfunzionamento di un enzima, è molto difficile, complesso e costoso identificare sostanze o prodotti biotecnologici capaci di svolgere l'effetto desiderato e questo, prima di tutto, per la mancanza di un modello animale specifico allo scopo.

Al fine di incoraggiare la ricerca e la messa a punto di farmaci orfani, specialmente per le forme morbose più rare, il Parlamento Europeo ha emanato nel 1999 un regolamento che prevede un'esclusiva di mercato di molti anni per un farmaco con una precisa indicazione al riguardo. Un farmaco orfano, sempre secondo tali direttive, deve rispondere ai seguenti requisiti:

- deve essere utile per la cura di una malattia, altrimenti mortale, la cui incidenza sia uguale o inferiore a 5 casi per 10.000;
- le aspettative di vendita devono essere molto ridotte;
- non devono essere disponibili terapie alternative.

Queste normative hanno stimolato l'interesse delle case farmaceutiche a investire in ricerche, ovviamente ad alto contenuto biotecnologico, capaci di identificare farmaci orfani.

Risultano oggi autorizzati all'immissione in commercio nella Unione Europea circa 50 prodotti medicinali efficaci per il trattamento di queste malattie.

The development of an orphan drug requires very specific knowledge about the disease, which can be difficult to identify and acquire, as there are few patients and the genomic knowledge is poor and incomplete.

Usually, it is only possible to formulate hypotheses that the disease is due, for example, to the lack or mutation of a gene or malfunctioning of an enzyme. It is very difficult, complex, and expensive to identify substances or biotech products that are able to provide the desired effect and this is primarily due to the lack of a specific animal model for the purpose.

In order to encourage the research and development of orphan drugs, especially for the rarest diseases, the European Parliament issued a regulation in 1999, which provides for market exclusivity for many years for a drug having a specific effect for rare diseases. An orphan drug, according to these directives, should comply with the following requirements:

- *it shall be useful to treat a disease, which would be otherwise fatal, whose incidence is equal to or below five cases per 10,000;*
- *the sale expectancies should be very low;*
- *no alternative treatments should be available.*

These laws have stimulated the interest of pharmaceutical companies in investing in research, with high biotech content, able to identify orphan drugs.

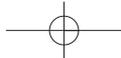
Approximately 50 effective medicinal products for treatment of rare or orphan diseases are now authorised for marketing within the European Union.



Manifesto del Rare Disease Day 2011, promosso da EURORDIS, associazione non governativa che sostiene, in Europa, la ricerca e l'informazione su malattie rare e farmaci orfani

Poster of the Rare Disease Day 2011, promoted by EURORDIS, a non-governmental organisation supporting research and information on rare diseases and orphan drugs in Europe





I FARMACI DEL FUTURO

I farmaci che nel futuro entreranno in terapia saranno sicuramente farmaci innovativi, con attività più mirata, facili da usare e più sicuri. Soltanto farmaci con attività farmacologica chiara e superiore rispetto a quelli già esistenti, potranno avere possibilità di affermarsi.

Saranno messi a punto preparazioni farmaceutiche e sistemi di somministrazione dei farmaci tecnologicamente più sofisticati, capaci di consentire un'assunzione più precisa e costante del principio attivo. La conoscenza della struttura di molti bersagli biologici presenti nell'organismo umano, del sito di legame dei farmaci, nonché la misurazione di risposta a un farmaco attraverso segnali biochimici (*biomarkers*) consentirà la realizzazione di molecole sempre più specifiche e 'intelligenti'. In modo più semplice si può dire che questi farmaci saranno capaci di raggiungere organi e tessuti fino a ora poco accessibili.

Le conoscenze della proteomica (scienza che studia come sono fatte, come funzionano e a cosa servono le proteine presenti nell'organismo vivente) hanno moltiplicato i bersagli farmacologici classici quali i recettori, gli enzimi e quanto altro, permettendo così un attacco più selettivo verso questi bersagli, ampliando gli effetti terapeutici e diminuendo gli effetti collaterali e avversi.

Le conoscenze della genomica ha permesso e permetterà di più nel futuro l'identificazione delle diversità genetiche degli individui; si realizzeranno farmaci 'personalizzati' da somministrare – o da non somministrare (per la sicura comparsa di effetti avversi) – a pazienti selezionati

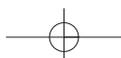
THE DRUGS OF THE FUTURE

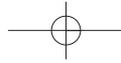
The drugs that will be used for treatment in the future will certainly be innovative drugs, better targeted, easy to use, and safer. Only drugs with clear and higher pharmacological effect than existing drugs can become successful.

Technologically more sophisticated pharmaceutical preparations and drug administration systems will be developed, which will allow a more precise and constant intake of active ingredients. The knowledge of the structure of many biological targets in the human body, of the drug bond site, as well as the measurement of response to a drug through biochemical signals (biomarkers) will allow the creation of increasingly specific and 'intelligent' molecules. In other words, these drugs will be able to reach organs and tissues that are hard to reach.

The knowledge of proteomics (science studying how the proteins in living organisms are made, how they operate, and what they are used for) has multiplied the traditional pharmacological targets, such as receptors, and enzymes. This allows a more selective attack of these targets, extending the therapeutic effects and reducing the side and adverse effects.

The knowledge of genomics has allowed and will allow even more in the future to identify the genetic diversities of individuals; 'tailor-made' drugs will be made to be administered or, conversely, not to be administered (due to the certain appearance of adverse effects)





Screening farmacologico
Pharmacological screening

in base al loro profilo genetico; sarà possibile la personalizzazione della terapia: non più una terapia per una patologia, ma una terapia per un preciso malato.

I farmaci del futuro saranno ovviamente, per la maggior parte, indirizzati alla cura di malattie per le quali la terapia attuale non è adeguata o è addirittura assente. In particolare saranno di sicuro disponibili farmaci per la terapia dei tumori, delle malattie virali, delle malattie rare, delle malattie da alterazione delle difese immunitarie. Si spera anche che saranno scoperti nuovi antibiotici (si noti che da decenni non si crea più un antibiotico), farmaci/dispositivi per la rigenerazione di tessuti malati (ad esempio per il diabete), farmaci più attivi e sicuri per l'AIDS,

to patients selected in harmony with their genetic profile. It will be possible to customize treatments: no longer a therapy for a pathology, but a treatment for a specific patient. The drugs of the future will major the focus on the treatment of diseases for which current treatments are not appropriate or even absent. In particular, drugs for treatment of tumours, viral diseases, rare diseases, and diseases from alterations of immune defences will certainly be available. It is hoped also that new antibiotics (no antibiotic has been created during the last decades), drugs/devices for regeneration of tissues affected by diseases (such as diabetes), and more active and safe



*Una lezione universitaria
di microbiologia*

A university microbiology lesson



per il dolore cronico e per le malattie degenerative del sistema nervoso come l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica.

Attualmente i farmaci biotecnologici a bersaglio molecolare, come gli anticorpi monoclonali, stanno svolgendo un'azione positiva sullo sviluppo dei tumori; sono in grado infatti di rafforzare le tradizionali cure antitumorali, di alleviare le sofferenze e di prolungare la vita e migliorarne la qualità. Saranno sicuramente sviluppati altri farmaci cosiddetti 'intelligenti', capaci di colpire centri precisi, vale a dire determinate molecole che sostengono la crescita tumorale, e capaci allo stesso tempo di risparmiare il più possibile gli organi, i tessuti, le cellule sane.

Questi obiettivi saranno raggiungibili perché è cambiato il modo di fare ricerca in campo farmacologico; le tecniche di ricerca hanno ricevuto, come ripetutamente segnalato, un grande e significativo impulso dalla biotecnologia, dalla biologia

drugs against AIDS, chronic pain, and degenerative diseases of the nervous system, such as Alzheimer's, Parkinson's, and amyotrophic lateral sclerosis will be discovered.

At present, the biotech drugs with molecular target, such as monoclonal antibodies, are playing a positive action on the development of tumours; in fact, they are able to strengthen the traditional antitumour treatments, alleviate sufferings, extend human life, and improve its quality. Other so-called 'intelligent' drugs will certainly be developed, which are able to attack specific centres, i.e. given molecules supporting tumour growth, and able at the same time to save organs, tissues, and healthy cells as much as possible.

These objectives can be achieved because the method of research in the pharmacological field has changed. Research techniques have received

cellulare e molecolare, dallo sviluppo della farmacologia clinica e, fatto non trascurabile, dai cambiamenti gestionali e organizzativi dell'industria farmaceutica. È tempo di grandi cambiamenti per l'industria del farmaco; tra l'altro nel 2015 scadranno i brevetti di quasi tutti i farmaci più largamente impiegati oggi in terapia, in quanto indirizzati principalmente alla cura delle grandi patologie di massa.

Dopo aver esplorato lo spazio e gli abissi degli oceani, l'uomo può ottenere oggi, con le metodologie e le tecnologie disponibili – che rappresentano non solo una grande promessa, ma anche una grande sfida – risultati altamente significativi e importanti in campo farmaceutico e farmacologico.

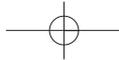
Si desidera concludere sottolineando che le ricerche in campo farmacologico troveranno attuazione principalmente per l'opera continua e costante degli scienziati dentro le università e i centri di ricerca pubblici e privati, incluse le industrie farmaceutiche. La storia dei farmaci non è fatta solo di importanti risultati e scoperte, ma anche della perseveranza e ostinazione dei ricercatori, che hanno consentito e consentono di chiarire sia i meccanismi alla base dell'origine e dello sviluppo delle malattie, sia i meccanismi di azione dei farmaci. La scoperta di nuovi medicinali non è stata quasi mai basata esclusivamente su programmi prestabiliti; più spesso è risultata dovuta a una combinazione di fattori, quali l'osservazione di eventi da altri trascurati, la capacità di formulare o carpire nuove idee e una grande forza, o meglio ostinazione, nel perseguire sino in fondo obiettivi basati su una precisa e talvolta singolare 'idea'.

a significant boost from biotechnology, cellular and molecular biology, development of clinical pharmacology, and management and organization changes of the pharmaceutical industry.

The time has come for great change in the drug industry. In 2015, the patents of almost all widely used drugs in treatments, generally addressed to the treatment of mass pathologies, will expire.

After the exploration of space and ocean abysses, man can now obtain highly significant and important results in the pharmaceutical and pharmacological fields with available methodologies and technologies, which are not only a great promise, but also a great challenge.

Research in the pharmacological field will be implemented mainly through the continuous and constant work of scientists in the universities and public and private research centres, including pharmaceutical industries. The history of drugs not only consists of important results and discoveries, but also the perseverance and persistence of researchers, who discover and clarify the mechanisms at the base of the origin and development of diseases, and action mechanisms of drugs. The discovery of new medications has almost never been based only on preset programmes; more often, it was due to a combination of factors, such as the observation of events neglected by others, the ability to formulate or hatch new ideas, and a great strength, or rather persistence, in pursuing objectives based on a precise and sometimes odd 'ideas'.

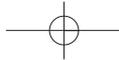


PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

BASIC REFERENCES

- E.P. ABRAHAM, P.B. LODER, s.v. *Antibiotici*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, vol. II, USES Edizioni Scientifiche, Firenze 1973², pp. 144-185.
- L.R. ANGELETTI, V. GAZZANIGA, *Storia, filosofia ed etica generale della medicina*, Elsevier Masson, Milano 2008².
- Annuario Merck. Novità e progressi della farmacoterapia e della farmaceutica*, a cura di F. BRACCO, Fratelli Pagani, Milano 1942.
- M. ATAZZI-MANCINI, L. DONATELLI, *Farmacologia generale*, Vallardi, Milano 1977.
- G. BAUMGARTEN, s.v. *Digitale*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, vol. V, USES Edizioni Scientifiche, Firenze 1976², pp. 215-234.
- U.G. BECCIANI, *Ciarlatani nei secoli*, Il Papyrus, Pistoia 2005.
- U.G. BECCIANI, *Ancora sui ciarlatani*, Il Papyrus, Pistoia 2006.
- A. BENEDICENTI, s.v. *Farmacologia*, in *Enciclopedia Italiana di Scienze, Lettere ed Arti*, vol. XIV, Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, Roma 1932, pp. 818-823.
- P. BENIGNO, P. LI VOTI, *Lessico Medico Italiano*, EMSI, Torino 1999.
- A. BOUCHARDAT, *Nuovo Formulario Magistrale*, Fratelli Pedone Lauriel, Palermo 1857.
- W.C. BOWMAN, M.J. RAND, *Farmacologia*, trad. it. EMSI, Roma 1986.
- P. BREUIL, *L'arte di ricettare*, UTET, Torino 1904.
- F. BRIDEL, *I farmaci che hanno cambiato la vita*, L'Ariete, Settimo Torinese 1988.
- A. BRUNI, M. NICOLETTI, *Dizionario ragionato di erboristeria e di fitoterapia*, Piccin, Padova 2003.
- L. CAPRINO, *Bevande alcoliche e nervine*, in *Alimentazione e nutrizione umana*, a cura di A. MARIANI COSTANTINI, C. CANNELLA, G. TOMASSI, Il Pensiero Scientifico, Roma 2006.
- F. CLEMENTI, G. FUMAGALLI, *Farmacologia generale e molecolare*, UTET, Torino 1999².
- L. COLAPINTO, A. ANNETTA, *Il progresso terapeutico. Dalla tavoletta sumera alla medicina molecolare*, Aboca Museum, Sansepolcro 2008.
- A. CORSINI, *Medici ciarlatani e ciarlatani medici*, Zanichelli, Bologna 1922.
- G. COSMACINI, *Ciarlataneria e medicina. Cure, maschere, ciarle*, Raffaello Cortina, Milano 1998.
- G. COSMACINI, *La medicina non è una scienza. Breve storia delle sue scienze di base*, Raffaello Cortina, Milano 2008.
- G. COSMACINI, *Prima lezione di medicina*, Laterza, Roma-Bari 2009.
- G. COSMACINI, *Storia della medicina e della sanità in Italia. Dalla peste nera ai giorni nostri*, Laterza, Roma-Bari 2005.
- M. DE BAC, *Noi, quelli delle malattie rare*, Sperling & Kupfer, Milano 2010.
- P. DE KRUIF, *Uomini contro la morte*, Arnoldo Mondadori, Milano 1943.





- G. DE LUCA, *Compendio di terapia clinica*, G. Jovene, Napoli 1888.
- P. DI MATTEI, *Appunti di farmacologia medica*, Ricerche, Roma 1965.
- P. DI MATTEI, s.v. *Farmacologia*, in *Enciclopedia del Novecento*, Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, vol. II, Roma 1977, pp. 897-910.
- J.R. DI PALMA, *Trattato di farmacologia medica di Drill*, ed. it. Piccin, Padova 1977².
- V. ERSPAMER, *Farmacologia medica*, SEU, Roma 1977.
- Il farmaco nei tempi. Antichi farmaci*, a cura di A. ZANCA, Farmitalia Carlo Erba-Immagine, Parma 1990.
- P. FAVARI, *Il medico di se stesso*, A. Barion, Milano 1930.
- L. FERRIO, *Terminologia medica*, UTET, Torino 1937².
- L. FISHER, *Il segreto dell'uovo sodo: la scienza della vita quotidiana*, Longanesi, Milano 2003.
- G. FULGRAFF, D. PALM, *Farmacologia e terapia clinica*, EMSI, Roma 1991.
- M. FURLANUT, *Farmacologia*, Piccin, Padova 2005.
- E. GENAZZANI, A. GIOTTI, P. MANTEGAZZA, G. PEPEU, P. PERITI, *Trattato di farmacologia e chemioterapia*, USES, Firenze 1986².
- A. GIORDANO, *Storia della odontoiatria*, Ars Medica Antiqua, Milano 1985.
- B. GOLDACRE, *La cattiva scienza*, Bruno Mondadori, Milano 2009.
- L.S. GOODMAN, A. GILMAN, *Le basi farmacologiche della terapia*, ed. it. Vallardi, Milano 1970², Zanichelli, Bologna 1992².
- G. GUARINI, *Dizionario farmaceutico officinale e magistrale*, Saverio Giordano, Napoli 1864¹⁰.
- I. GUARESCHI, *Introduzione allo studio degli alcaloidi*, UTET, Torino 1892.
- E. HABERMANN, H. LOFFLER, *Farmacologia speciale e terapia*, Piccin, Padova 1989.
- P. HIRON, M. HERMANN, *La tua salute. Enciclopedia medica per tutti*, Arnoldo Mondadori, Milano 1953.
- B.G. KATZUNG, *Farmacologia generale e clinica*, ed. it. Piccin, Padova 2003⁵.
- D. LAURENCE, *Dizionario di farmacologia e materie affini*, Piccin, Padova 2001.
- D. LAURENCE, P.N. BENNETT, *Farmacologia clinica*, ed. it. Piccin, Padova 1981³.
- P. LOMAGNO, *Storie di piante medicinali eccellenti*, Ciba-Geigy, Saronno 1994.
- Malattie rare e accesso alle cure*, atti del convegno (Roma, 2 febbraio 2010), Associazione Parlamentare per la tutela e la promozione del diritto alla prevenzione, Cittadinanzattiva, Lomazzo 2010.
- P. MARSON, G. PASERO, *Il contributo italiano alla storia dei salicilati*, «Reumatismo», 58, 2006, pp. 66-75.
- Medicamenta. Guida teorica-pratica per sanitari*, Cooperativa Farmaceutica, Milano 1964⁶.
- E. MENEGHETTI, *Farmacologia*, CEDAM, Padova 1958².
- M. MESSINI, V. MECCOLI, *Compendio di terapia delle malattie interne*, SEU, Roma 1947.
- M. MOIA, *Gli anticoagulanti orali: una storia esemplare sulla ricerca in medicina*, «La Ca' Granda», anno XLIV, n. 4, 26, 2003, pp. 26-30.
- P.L. MUNSON, *Principi di farmacologia*, Piccin, Padova 1999.
- A. NASCIMBENE, *Il progresso terapeutico. Annuario pratico scientifico per l'anno 1898*, Stabilimento Tipografico A. Rancati, Milano 1898.



P. NENCINI, *Il Fiore degli Inferi. Papavero da oppio e mondo antico*, F. Muzzio, Padova 2004.

G.V. OMODEI ZORINI, *I medici ambulanti*, Medical Systems, Genova 1991.

A. PAGNI, C. MANFREDI, *La prescrizione dei farmaci*, EMSI, Torino 2002.

A. PALMERINI, s.v. *Serpenti*, in *Enciclopedia Italiana di Scienze, Lettere ed Arti*, vol. XXXI, Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani, Roma 1936, p. 450.

E. PAROLI, *Farmacologia clinica e Tossicologia*, SEU, Roma 1997.

A. PASSINI, *Storia, tradizioni e leggende nella medicina popolare*, Istituto Italiano di Arti Grafiche, Bergamo 1940.

Pensiamo alla salute. 20 regole per un uso corretto dei farmaci, Presidenza del Consiglio dei Ministri-Ministero della Salute, AIFA, Roma 2005.

Pen ts'ao p'in hui ching yao. Antico codice cinese di farmacologia, Garzanti, Milano 1973.

F.E. PEROZZIELLO, *Storia del pensiero medico: la nascita della medicina moderna (1815-1924)*, Mattioli, Fidenza 2008.

E. POLLACCI, *Corso di chimica medico-farmaceutica*, Fratelli Dumolard, Milano 1892.

G. RAFFAELE, s.v. *Antimalarici*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, vol. II, USES Edizioni Scientifiche, Firenze 1973², pp. 327-339.

G.N. DE RAIMANN, *Principj di patologia e terapia medica speciale per uso accademico*, Bertani Antonelli, Livorno 1843.

H.P. RANG, M.M. DALE, J.M. RITTER, P.K. MOORE, *Farmacologia*, ed. it. CEA, Milano 2001², 2005³.

Regola Sanitaria Salernitana. Regimen Sanitatis Salernitanum, versione italiana di F. GHERLI, EPT, Salerno s.d.

E. RIVA, *I segreti di Esculapio*, Primula, Pisa 1998.

F. ROSSI, V. CUOMO, C. RICCARDI, *Farmacologia: Principi di base e applicazioni terapeutiche*, Minerva Medica, Torino 2005.

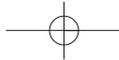
M. SCHORDERET ET AL., *Pharmacologie*, Slatkine, Paris-Genève 1988.

G. SEMMOLA, *Trattato di farmacologia e terapeutica generale*, F. Vitale, Napoli 1853.

L.A. SZERLECKI, *Dizionario di terapeutica*, Perelli e Mariani Libraj, Milano 1844.

G. TADDEI, *Elementi di farmacologia sulle basi della chimica*, G. Piatti, Firenze 1837.

V. TIBERIO, *Sugli estratti di alcune muffe*, «Annali di Igiene Sperimentale», fasc. 1, 1° gennaio 1895.

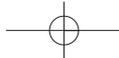


INDICE ANALITICO

ANALYTICAL INDEX

- ACE inibitori: 210, 211
 Acido acetilsalicilico: 140, 141, 233
 Acido barbiturico: 223
 Acido etacrinico: 210
 Acido salicilico: 140
 Aconito: 76, 114
 Acromicina: 201
 Actinomicina: 214
 Adriamicina: 259
 Afrodisiaci: 106, 107, 109
 Aglicone: 10, 114, 147
 Aglio: 25, 107, 205
 AIDS: 238-241, 266, 273
 Albero della febbre: 82
 Alcaloidi: 10, 20, 78-80, 85, 87, 113, 114, 124, 128-130, 147, 204, 208, 209, 214, 219, 222, 226, 259
 Alchechengi: 100
 Alchimia: 48, 52-54, 60, 61, 73, 75, 110
 Alcool: 60, 88, 108, 109, 123, 134, 145, 160, 219-221, 247
 Alluminio: 11
 Aloe: 25, 26, 47
 Alotano: 137
 Altea: 50
 Alzheimer: 185, 274
 Amfetamina: 224
 Amlodipina: 210
 Ammoniac: 39, 40
 Ampicillina: 201
 Analgesico: 81, 123, 184
 Anestetico: 134, 135, 137, 143, 153
 Anice: 50
 Ansiolitici-sedativi: 224, 225, 227
 Antiaggreganti: 187, 230, 231
 ACE inhibitors: 210, 211
 Acetylsalicylic acid: 140, 141, 233
 Achromycin: 200
 Aconite: 76, 114
 Actinomycin D: 214
 Adrenal cortex: 92
 Adriamycin: 259
 Aglycone: 10, 114, 146
 AIDS: 238-241, 266, 273, 274
 Alchemy: 52-54, 60, 61, 73, 75, 110
 Alcohol: 60, 89, 109, 125, 134, 135, 159, 220, 221, 223, 247
 Alkaloids: 10, 16, 20, 78-80, 85, 86, 88, 113, 114, 124, 125, 128-131, 146, 204, 208, 209, 213, 214, 219, 222, 226, 259
 Alkekengi: 101
 Aloe: 25, 26, 47
 Althaea: 50
 Aluminium: 10
 Alzheimer: 185, 274
 Amlodipine: 210
 Ammoniac: 39, 40
 Amphetamine: 11, 108, 224
 Ampicillin: 201
 Amyotrophic lateral sclerosis: 274
 Analgesic: 80, 122, 127, 184
 Anesthetic: 134-137, 142, 145, 153
 Anise: 50
 Antiaggregants: 187, 230, 231
 Antibiotics: 10, 155, 184, 190, 200, 201, 214, 217, 238, 273
 Antichinetosi: 202
 Anticoagulanti: 182-184, 238
 Anticorpi monoclonali: 256-260, 274
 Antidepressivi: 224-227
 Antidiabetici: 172, 173, 184
 Antidotari: 62, 70, 71
 Antinfiammatori: 184
 Antipertensivi: 155, 187, 204, 206, 211, 222
 Antipsicotici o neurolettici: 225-227
 Antitumorali: 11, 155, 187, 212, 214, 215, 238, 251, 254, 259, 274
 Aqua vitae: 220
 Aromatari: 63, 95
 Arsenico: 47, 71, 87, 162, 212
 Arsenobenzoli: 155, 162-164, 232
 Artrite: 269
 Aspirina: 138, 139-141, 223, 231, 233
 Atharvaveda: 24
 Atorvastatina: 231
 Atropa belladonna: 128, 129
 Atropina: 119, 128-130, 202
 Aureomicina: 201
 Ayurveda: 24
 Balsamo: 26, 39, 56, 65, 96, 102, 108
 Balsamo del Perù: 65, 96
 Barbitale: 223, 224
 Benzodiazepine: 225, 227
 Benzoïno: 53, 56, 65, 162
 Bergamotto: 53
 Beriberi: 174, 178
 Antidotaries: 62, 71
 Antihypertensives: 155, 187, 204, 206, 211, 222
 Anti-inflammatory drugs: 184
 Antikinetosis: 203
 Antipsychotics or neuroleptics: 225-227
 Antitumour drugs: 11, 155, 187, 212, 213, 215, 238, 251, 254, 259, 274
 Anxiolytic-sedative drugs: 225, 227
 Aphrodisiacs: 106, 107, 109
 Apothecaries: 63
 Aqua vitae: 220
 Arsenic: 47, 71, 87, 161, 212, 213
 Arsenobenzols: 155, 161-164, 232, 234
 Arthritis: 269
 Aspirin: 138-141, 223, 231, 233
 Atharvaveda: 24
 Atorvastatin: 230
 Atropa belladonna: 128, 129
 Atropine: 119, 128-131, 202
 Aureomycin: 200
 Ayurveda: 24
 Balsam: 26, 38, 39, 56, 64, 65, 95, 96, 102, 109
 Barbital: 223, 224
 Barbituric acid: 223
 Beatles: 31
 Benzodiazepines: 225, 227
 Benzoin: 53, 56, 64, 163
 Bergamot: 53
 Beriberi: 174, 178
 Beta-blockers: 209
 Bevacizumab: 206, 261





- Betabloccanti: 209
 Bevacizumab: 206, 261
 Biguanidi: 172, 173
 Bile: 26, 36, 57, 65
 Bilharziosi: 90
 Bottoni di Peyote: 218
 Bretilio: 209
 Bromuro: 205, 223
 Bufo maritimus: 149
 Bufo vulgaris: 149
 Bupivacaina: 145
 Busulfan: 213
- Caffè: 119, 168, 222
 Caffeina: 119, 145, 221, 223
 Calcio: 11, 147, 180, 210
 Calcio-antagonisti: 210
 Calciodiuretina: 205
 Candesartan: 211
 Canfora: 10, 47, 53, 168
 Cannabis: 134
 Cannella: 62, 63, 65, 106, 107, 123
 Cantaride: 107, 108
 Captopril: 210
 Cassia: 54
 Ceci: 48
 Cefalosporina: 199, 200
 Cerivastatina: 231
 Cetuximab: 260, 261
 Chemioterapici: 215, 250, 259, 261
 Cheratomalacia: 174, 179, 180
 China: 11, 82-85, 87-89, 99, 114, 138, 139, 178
 Chinidina: 86
 Chinino di stato: 87
 Chinino: 12, 82, 85-89
 Ciarlatani: 42, 61, 73, 79, 84, 94, 98-100, 102, 105, 131
 Ciclofosfamida: 213
 Ciclopropano: 137
 Cichoria: 122
 Cicuta: 114
 Cinchona: 83, 85
 Cinchonina: 86
 Cinchonina: 86
 Cipolla: 25, 107
 Cisplatino: 214
- Biguanides: 172, 173*
Bile: 26, 36, 41, 57, 65
Bilharziasis: 91
Biotech drugs: 215, 242, 243, 252, 269, 274
Bretylum: 209
Bromide: 205, 223
Bufo maritimus: 149
Bufo vulgaris: 149
Bupivacaine: 145
Busulfan: 213
- Caffeine: 119, 145, 222, 223*
Calcium antagonists: 210
Calcium: 10, 11, 147, 180, 210
Calcium-diuretic: 205
Camphor: 10, 47, 53, 169
Candesartan: 211
Cannabis: 134
Cantharides: 107, 108
Captopril: 210
Carnation: 63, 107
Cassia: 54
Castor oil: 10
Cephalosporin: 198, 200
Cerivastatin: 230
Cetuximab: 260, 261
Charlatans: 42, 61, 73, 79, 85, 94-96, 98-102, 105, 131
Chemist (Speciale): 62, 63
Chemotherapeutic drugs: 214, 250, 258-260
Chickpeas: 48
Chicory: 122
China (chincona): 11, 82-86, 88, 89, 99, 114, 138, 179
Chlorambucil: 213
Chloramphenicol: 200
Chlordiazepoxide: 227
Chlorochine: 89
Chloroform: 134, 136, 137
Chloromycetine: 200
Chlorotiazide: 210
Chlorpromazine: 225, 226
Chlortetracycline: 200
Cholestyramine: 230
Chomel's mercurial pills: 159
Cinchona: 11, 82-86, 88, 89, 99, 114, 138, 139, 179
- Claviceps purpurea: 78
 Clonidina: 208
 Clopidogrel: 231
 Cloramibucil: 213
 Cloramfenicolo: 200, 201
 Clordiazepossido: 227
 Cloroquina: 89
 Cloroformio: 125, 136, 137
 Cloromicetina: 200
 Clorotiazide: 210
 Clorpromazina: 225, 226
 Clortetraciclina: 201
 Cobraterapia: 24
 Cocaina: 108, 142, 143, 145, 202, 233
 Codeina: 119, 124, 125
 Colchicina: 57, 99
 Colchico: 54, 57
 Colestiramina: 231
 Coniina: 34, 77
 Coriandolo - coriandro: 50
 Corna di cervo: 35, 41
 Corteccia surrenale: 92
 Cratogo: 205
 Croco: 65
 Curaro: 76, 77, 137
- Claviceps purpurea: 78
 Cinchonidine: 86
 Cinchonine: 86
 Cinereous unguent: 159, 163
 Cinnamon: 63, 64, 107, 122
 Cisplatin: 214
 Claviceps purpurea: 79
 Clinical pharmacology: 13, 15, 187, 188, 275
 Clonidine: 208
 Clopidogrel: 231
 Cobra snake venom: 25
 Cobra-therapy: 25
 Cocaine: 108, 142, 143, 145, 203, 233
 Cod liver oil: 10, 179, 180
 Codeine: 119, 124, 125
 Coffee: 119, 169, 222, 223
 Colchicine: 57, 99
 Colchique: 54, 57
 Coniine: 34, 77
 Coriander: 50
 Corrosive sublimate: 159, 160
 Crocus: 64
 Curare: 76, 137
 Cyclophosphamide: 213
 Cyclopropane: 136
- Daunorubicina: 210
 Depressione: 34, 185, 209, 224, 225, 227
 Diabete: 152, 168-170, 172, 173, 184, 273
 Diacetilmorfina: 227
 Diazepam: 227
 Dicumarolo: 182
 Didanosina: 238, 240
 Dietilmalonilurea: 223
 Digitale: 10, 115, 146-149, 242
 Digitalis lanata: 11, 146
 Digitalis purpurea: 11, 14, 146, 147
 Digitossina: 12
 Digossina: 12
 Diidro-ergotamina: 80
 Diltiazem: 210
 Disturbi mentali: 218, 224, 225, 238
 Ditazolo: 231
- Daunorubicin: 210
 Deer horns: 35, 41
 Definition of drug: 9-12
 Depression: 34, 185, 209, 225-227
 Diabetes: 152, 168-173, 184, 273
 Diacetylmorphine: 227
 Diazepam: 227
 Dicoumarol: 182
 Didanosine: 238, 240
 Diethylmalonylurea: 223
 Digitalis lanata: 11, 146
 Digitalis purpurea: 11, 14, 146, 147
 Digitalis: 115, 146-149
 Digitoxin: 12
 Digoxin: 12
 Dihydro-ergotamine: 80
 Diltiazem: 210
 Ditazole: 231
 Diuretics: 36, 210



- Diuretici: 36, 210
 DNA: 242, 243, 245-247, 250, 252-255, 257, 268
- Efedra (o Ma Huang): 20, 23, 219
 Efedrina: 20, 219
 Elettuari: 62, 67
 Elleboro: 114, 219
 EMEA - EMA: 236, 237
 Emorragia: 34, 72, 79-81, 182, 198
 Enalapril: 210
 Eparina: 183
 Eprosartan: 211
 Ergometrina: 81
 Ergotamina: 79, 80
 Ergotossina: 79, 80
 Eritromicina: 201
 Eritropoietina: 254, 255
 Eroina: 11, 125-127
 Erythroxyton coca: 142, 145
 Esametonio: 209
 Etere: 134-137, 215, 242, 243
- Farmaci biotecnologici: 215, 242, 243, 252, 256, 269, 274
 Farmacia: 41, 42, 45, 50, 62, 66, 69, 83, 86, 110, 113, 115, 132, 152, 153, 234
 Farmaco: definizione: 9-12
 Farmaco: norme per l'ingresso in terapia: 232
 Farmacocinetica: 13, 15, 156, 157, 187
 Farmacodinamica: 13, 15, 16, 45
 Farmacoeconomia: 13, 16, 187, 189
 Farmacoepidemiologia: 13, 16, 187, 188
 Farmacogenetica: 13, 15, 246, 248, 250
 Farmacogenomica: 15, 246, 248, 250
 Farmacognosia: 13, 39, 42, 118
 Farmacologia clinica: 13, 15, 187, 188, 275
 Farmacopea: 34, 70
 Farmacovigilanza: 13, 16, 27, 187, 188
- DNA: 242, 243, 247, 250, 252-255, 257, 268
 Dogs paws: 31
 Dragon's blood: 53, 56
 Dupuytren's anti-syphilis pills: 159
- Earth of St. Paul: 99
 Electuaries: 62, 63, 67
 EMEA - EMA: 236, 237
 Enalapril: 210
 Ephedra (Ma Huang): 20, 22, 219
 Ephedrine: 20, 219
 Eprosartan: 211
 Ergometrine: 81
 Ergot: 78-80
 Ergotamine: 80
 Ergotoxin: 80
 Erythromycin: 201
 Erythropoietin: 254, 255
 Erythroxyton coca: 142, 145
 Essential oils: 16, 53, 54
 Ethacrynic acid: 210
 Ether: 134-136, 215, 242, 243
- Fennel: 25, 47, 50, 107
 Fever tree: 82, 83
 Figs: 48, 63
 Florentine prescription book: 70
 French disease: 158, 161
 Furosemide: 105
- Galangal: 53
 Ganglionic blocking drugs: 209
 Gardenal: 205
 Garlic: 25, 107, 205
 Gemfibrozil: 230
 Genomics: 231, 245, 246
 Gentian: 64, 65
 Glitazones: 173
 Glycosides: 10, 16, 26, 113, 114, 147, 149, 219
 Guaiacum: 70, 72, 159, 161
 Guanethidine: 209
- Haemorrhage: 35, 72, 79-81, 176, 182
 Halothane: 137
- Fenacetina: 233
 Fenitoina: 224
 Fenobarbitale: 224
 Ferro: 11, 25, 34, 37, 71, 87, 151
 Fichi: 48, 62
 Finocchio: 25, 47, 50, 107
 Flemma: 36, 221
 Focomelia: 228, 236
 Fosforo: 76
 Fungo/ghi: 78, 79, 190, 199, 200, 216, 231, 243
 Furosemide: 105
- Galanga: 53, 56
 Ganglioplegici: 209
 Gardenale: 205
 Garofano: 62, 106
 Gemfibrozil: 231
 Genomica: 231, 245, 246, 271
 Genziana: 65
 Gialappa: 70
 Giusquiamo: 25, 47, 67, 128, 130, 134
 Glitazoni: 173
 Glucosidi o glicosidi: 10, 11, 113, 114, 147, 149, 219
 Guaiaco: 70, 72, 159, 162
 Guanetidina: 209
- HIV: 239-241
- Iatrochimica: 74
 Iatromeccanica: 74
 Idraste: 72
 Idroclorotiazide: 210
 Idropisia: 70, 148
 Imipramina: 225, 226
 Incenso: 65, 67
 Indinavir: 240
 Insulina: 10, 11, 93, 168, 170-173, 184, 238, 253, 254
 Iodio: 151, 205
 Iosciamina: 128, 130
 Ioscina: 130
 Ipecacuana: 70
 Ipertensione: 20, 184, 204-206, 210, 238
 Iposifi (pituita): 11, 255
- Hare head: 31
 Hawthorn: 205
 Hellebore: 114, 219
 Hemlock: 114
 Heparin: 183
 Heroin: 11, 125-127
 Hexamethorium: 209
 HIV: 239-241
 Hoffmann's major pills: 159
 Honey: 25, 38, 57, 63, 64, 107, 109, 123, 169, 220
 Hydrastis: 70, 72
 Hydrochlorothiazide: 210
 Hydrops: 70, 147
 Hyoscine: 130
 Hyoscyamine: 128, 130
 Hyoscymus: 25, 47, 67, 128, 130, 134
 Hypertension: 20, 184, 204-206, 210, 238
- Iatrochemistry: 75
 Iatromechanics: 75
 Imipramine: 225, 226
 Incense: 64, 67
 Indinavir: 240
 Insulin: 10, 11, 93, 168, 170-173, 184, 238, 253, 254
 Iodine: 151, 205
 Ipecacuanha: 70
 Irbesartan: 211
 Iris: 50
 Iron: 10, 25, 35, 37, 71, 87, 152
 Isletin: 171
- Jalap: 70
- Kala-azar: 91
 Keratomalacia: 174, 179, 180
- Laudanum: 122
 Lectura simplicium: 69, 70, 115
 Leishmania: 91
 Leprosy: 27, 61, 66, 159, 229
 Librium: 227
 Lidocaine: 145
 Lisinopril: 210
 Lophophora: 219

- Iprite: 213
 Irbesartan: 211
 Iris: 50
 Isletina: 172

 Kala-azar: 90

 Laudano: 123
 Lebbra: 27, 60, 67, 159, 229
 Lectura simplicium: 69, 70, 115
 Leishmania: 90
 Librium: 227
 Lidocaina: 145
 Lievito: 25, 252, 253
 Linfoma: 214, 259
 Lisinopril: 210
 Lophophora: 218
 Losartan: 211
 Lovastatina: 231
 LSD: 224, 225
 Luminale: 205, 224
 Lupanina: 205

 Magnesio: 34, 151, 205
 Mal di mare: 105, 130, 143, 202, 203
 Mal francese: 158, 161
 Mal napoletano: 158
 Mal serpentino: 158
 Malaria: 82, 84-87, 89, 145, 212
 Mandragora: 25, 31, 32, 38, 99, 103, 107, 128, 131, 134
 Mandragorina: 130
 Materia medica: 13, 37, 60, 61, 69, 73, 114-116, 151, 184
 Mecamilamina: 209
 Meconio: 121
 Meflochina: 89
 Melampodio: 219
 Melfalan: 213
 Melilotus: 182
 Mellone: 100, 197
 Menta: 47, 50
 Mepacrina: 89
 Meprobamato: 225, 227
 Mercurio: 10, 71, 151, 159-163
 Mescalina: 218
 Metamfetamina: 224

 Losartan: 211
 Lovastatin: 230
 LSD: 224, 225
 Luminal: 205, 224
 Lupanine: 205
 Lymphoma: 214, 259

 Magic plants: 128
 Magnesium: 10, 35, 151, 205
 Mal serpentino: 158
 Malaria: 83, 85-87, 89, 138, 145, 213
 Mandragora: 25, 31, 32, 38, 99, 103, 107, 128, 131, 134
 Mandragorine: 131
 Mecamylamine: 209
 Meconium: 121
 Medical matter: 37, 69, 73, 115, 116, 151, 184
 Medicinal plants: 11, 42, 49, 50, 53, 67, 70, 71, 76, 131
 Mefloquine: 89
 Melampodium: 219
 Melilotus: 182
 Melon: 101, 196
 Melpalan: 213
 Mental disorders: 218, 225, 238
 Mepachrine: 89
 Meprobamate: 225
 Mercurial unguent: 161, 163
 Mercury: 10, 71, 151, 152, 159, 160, 163
 Mescaline: 219
 Methamphetamine: 224
 Methicillin: 206
 Methotrexate: 259
 Methylidopa: 208
 Millepede powder: 101
 Mint: 47, 50
 Mithridatism: 64
 Monoclonal antibodies: 256-260, 274
 Morphine: 10, 119, 124-127, 203, 233
 Muguet: 149
 Multiple sclerosis: 269
 Mushroom/s: 78, 79, 190, 198, 200, 216, 230, 243
 Myrrh: 25, 64, 67

 Meticillina: 206
 Metildopa: 208
 Metotrexato: 259
 Miele: 25, 39, 57, 62, 64, 107, 109, 124, 169, 219
 Millepiedi, polvere di: 100
 Mirra: 25, 65, 67
 Mitridatismo: 64
 Morfina: 10, 119, 124-127, 202, 233
 Mostarda azotata: 212
 Mughetto: 149

 Narceina: 124
 Narcotina: 124
 Neomicina: 201
 Neosalvarsan: 163
 Nicotina: 117
 Nifedipina: 210
 Nitrito di sodio: 205
 Noce moscata: 53, 63, 107
 Novocaina: 153

 Olanzapina: 227
 Olii essenziali: 16, 53, 54
 Olio di fegato di merluzzo: 10, 178-180
 Olio di ricino: 10
 Opobalsamo: 65
 Opoterapia: 90-93
 Oppio: 11, 64, 67, 114, 119, 120-127, 130, 134, 159, 168, 221, 223
 Orchidea: 48
 Organoterapia: 90, 93
 Ossitetraciclina: 201
 Ouabaina: 149
 Ovaio: 92, 93

 Pamachina: 89
 Panax ginseng: 108
 Papaver somniferum: 25, 47, 120-124
 Papaverina: 119, 124, 125, 205
 Paracetamol: 223, 233
 Parkinson - Parkinsonism: 77, 209, 274
 Passion-flower: 205
 Pellagra: 152, 174, 177, 178
 Penicillin: 10, 162, 163, 190, 191, 193-197, 199, 201, 238
 Pent'sao: 71
 Pepper: 63, 107
 Peruvian balsam: 65, 96
 Peyote buttons: 219
 Pharmaceutical recipes: 70
 Pharmacodynamics: 128, 157, 187, 250
 Pharmacoeconomics: 13, 16, 187, 189
 Pharmacoepidemiology: 13, 16, 187, 188

 Officinal plants: 59
 Ointment: 96, 101, 159
 Olanzapine: 226
 Onion: 25, 37, 107
 Opium: 11, 64, 67, 114, 119, 120-127, 130, 134, 159, 168, 221, 223
 Opobalsam: 65
 Opothrapy: 90, 92, 93
 Orchis: 47
 Organotherapy: 90, 91, 93
 Ouabain: 149
 Ovary: 92, 93
 Oxytetracycline: 200

 Pamaquine: 89
 Panax ginseng: 108
 Papaver somniferum: 25, 47, 120-124
 Papaverine: 119, 124, 205
 Paracetamol: 223, 233
 Parkinson - Parkinsonism: 77, 209, 274
 Passion-flower: 205
 Pellagra: 152, 174, 177, 178
 Penicillin: 10, 162, 163, 190, 191, 193-197, 199, 201, 238
 Pent'sao: 71
 Pepper: 63, 107
 Peruvian balsam: 65, 96
 Peyote buttons: 219
 Pharmaceutical recipes: 70
 Pharmacodynamics: 128, 157, 187, 250
 Pharmacoeconomics: 13, 16, 187, 189
 Pharmacoepidemiology: 13, 16, 187, 188



- Pellagra: 152, 174, 177, 178
 Penicillina: 10, 162, 163, 190, 191, 194-201, 238
 Pent'sao: 71
 Pepe: 63, 107
 Peste: 62, 64, 67, 123, 220, 238, 241
 Phármakon: 9, 33, 34, 75
 Piante magiche: 128
 Piante medicinali: 42, 49, 52, 53, 67, 70, 71, 73, 76, 130
 Piante officinali: 59
 Pillole anti-sifilitiche di Dupuytren: 159
 Pillole maggiori d'Hoffmann: 159
 Pillole mercuriali di Chomel: 159
 Pioglitazone: 173
 Polmonaria: 47
 Primachina: 89
 Procaina: 143, 145
 Prometazina: 226
 Prontosil rosso: 153, 157, 167
 Propanololo: 209
 Protossido di azoto: 135, 136
 Psicoattivi: 20, 233
 Psicodislettici: 225
 Psicofarmaci: 155, 184, 187, 218, 221, 224, 225
 Psicosi: 20, 185, 225, 226, 238

 Quassia: 77
 Quintessenza: 54

 Rabarbaro: 54, 57, 65
 Rachitismo: 152, 174, 178, 180
 Ratania: 70, 72
 Rauwolfia serpentina: 20, 209, 226
 Recettore: definizione: 163
 Reserpina: 10, 20, 209, 226
 Ricettario Fiorentino: 70
 Ricettari: 70
 Risperidone: 227
 Ritonavir: 240
 Rizotomi: 42
 Rodanati: 205
 Rosiglitazone: 173

Pharmacogenetics: 13, 15, 246, 248, 249, 251
Pharmacogenomics: 15, 246, 248, 251
Pharmacognosy: 13, 39, 42, 119
Pharmacokinetics: 13, 15, 156, 157, 187
Pharmacopoeia: 62, 71
Pharmacovigilance: 13, 16, 27, 187, 188
Pharmacy: 41, 42, 45, 50, 62, 66, 69, 83, 87, 110, 113, 115, 132, 152, 153, 235
Phármakon: 9, 33, 34, 75
Phenacetin: 233
Phenobarbital: 224
Phenytoin: 224
Phlegm: 36, 221
Phocomelia: 228, 236
Phosphorous: 76
Pioglitazone: 173
Pituitary gland: 11, 255
Plague: 63, 64, 66, 122, 220, 238, 241
Plant signature: 31, 47, 67, 107, 131
Primaquine: 89
Procaine: 145
Promethazine: 225
Prontosil rubrum: 153, 157
Propanolol: 209
Psychoactive drugs: 20, 233
Psychodysleptic drugs: 224
Psychosis: 20, 185, 225, 226
Psychotropic drugs: 155, 184, 187, 218, 222, 225
Pulmonaria: 47

Quassia: 76
Quinidine: 87
Quinine: 12, 82, 86-89, 138
Quinine (Italian State's): 87
Quintessence: 54

Rauwolfia serpentina: 20, 209, 226
Receptor - definition: 164
Red violets: 101

 Rosmarino: 50
 Rospo: 149

 Sabina: 50
 Salamandre: 31
 Salicilati: 138
 Salicilina: 114
 Salicina: 138, 140
 Salix alba: 138, 139
 Salsapariglia: 70, 72, 162

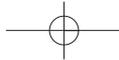
 Salvarsan: 153, 162, 163, 184
 Salvia: 50
 Sandalo: 53, 56, 162
 Sangue di drago: 53, 56
 Sartani: 211
 Sassofrasso: 162
 Scarabei: 31
 Scilla: 25, 26, 64, 149
 Sclerosi Laterale Amiotrofica: 274
 Sclerosi multipla: 269
 Scopolamina: 119, 128, 130, 202, 203
 Scorbuto: 152, 174, 176, 177
 Scorpioni: 31
 Scrofolo: 62, 178
 Scrofulariacee: 146
 Scuola salernitana: 58, 59, 123
 Segala cornuta: 78, 79, 80
 Semplici (Simplicia): 11, 42, 49, 60, 61, 67, 69, 113, 114
 Senna: 54
 Serpente: 20, 27, 28, 33, 99, 100
 Sifilide: 71, 72, 158, 159, 161-163, 184
 Signatura: 31, 47, 67, 107, 130
 Simvastatina: 231
 Sitagliptin: 173
 Solfaniluree: 172, 173
 Speciale: 62, 63, 84, 95
 Spirea ulmaria: 140
 Statine: 230, 231
 Streptomina: 198, 199
 Stricnina: 10, 72, 108, 109, 166, 170
 Strofantina: 149

Reserpine: 10, 20, 209, 225, 226
Rhatany root: 70, 72
Rhizotom professions: 42
Rhodanates: 205
Rhubarb: 54, 57, 64
Rickets: 152, 174, 179, 180
Risperidone: 226
Ritonavir: 240
Rosemary: 50
Rosiglitazone: 173
Rules for using a drug in treatment: 232

Saffron: 54, 57, 63, 67, 99, 107
Sage: 50
Salamanders: 31
Salicylin: 114
Salicin: 138, 140
Salicylates: 138
Salix alba: 138, 139
Salvarsan: 153, 161, 162, 184
Salicylic acid: 140
Sandalwood: 53, 56, 161
Sarsaparilla: 70, 72, 161
Sartans: 211
Sassafras: 161
Savin: 50
School of Salerno: 61, 67, 71, 122
Scilla: 25, 26, 64
Scopolamine: 119, 128, 130, 202, 203
Scorpions: 31
Scrofula: 63, 179
Scrophulariaceae: 146
Scurvy: 152, 174, 176, 177
Seasickness: 103, 130, 143, 202, 203
Senna: 54
Simples (Simplicia): 11, 42, 49, 60, 61, 67, 69, 113
Simvastatin: 230
Sitagliptin: 173
Smallpox vaccine: 263, 266
Smallpox: 263, 266
Snake: 20, 25, 28, 33, 64, 66, 91, 96, 99, 158
Sodium nitrite: 205



- Strofantolo: 149
 Sublimato corrosivo: 159, 160
 Sulfamidici: 11, 153, 155, 166, 167, 184, 191, 194, 232, 234, 238
 Talidomide: 228, 229, 236
 Tamarindo: 54
 Targeted therapy: 215, 258
 Tartaro emetico: 90
 Taxani: 214
 Taxolo: 214
 Taxus brevifolia: 214
 Teobromina: 205, 222
 Teofillina: 205, 222
 Teriaca: 64-67, 99
 Terra di San Paolo: 99
 Terramicina: 201
 Testa di lepre: 31
 Testicolo: 48, 92, 93
 Tetracaina: 145
 Tetraciclina: 201
 Tiamina: 174, 178
 Ticlopidina: 231
 Tiopentale: 137
 Tiroide: 92
 Tolbutamide: 173
 Tossicologia: 13, 15, 34, 45
 Trastuzumab: 260
 Trifoglio odoroso: 182
 Trimetafano: 209
 Tubercolosi: 62, 145, 170, 178, 198, 212
 Tubocurarina: 76
 Unguento: 96, 101, 159
 Unguento cinereo: 159, 162
 Unguento mercuriale: 160, 162
 Urginea maritima: 149
 Urina: 25, 35, 90, 157, 170, 210, 254, 255
 Urokinasi: 93
 Vaccino antivaioloso: 264, 266
 Vaccini: 241, 259, 262, 263, 266, 268
 Vaiolo-Vajuolo: 264, 266
 Valeriana: 54, 57, 205
 Valium: 227
Spiraea ulmaria: 140
Statins: 230, 231
Streptomycin: 197, 199
Strophantin: 149
Strophantus: 149
Strychnine: 10, 72, 109, 167, 171
Sulphamides: 11, 153, 155, 166, 167, 184, 190, 194, 232, 234
Sulphonylureas: 172, 173
Sulphur: 47, 90
Sweet clover: 182
Syphilis: 71, 72, 153, 158-163, 184
Tamarind: 54
Targeted therapy: 215, 258
Tartar emetic: 90, 91
Taxans: 214
Taxol: 214
Taxus brevifolia: 214
Terramycin: 200
Testicle: 48, 92, 93
Tetracaine: 145
Tetracycline: 200
Thalidomide: 228, 229, 235
Theobromine: 205, 222
Theophylline: 205, 222
Theriaca: 64-67, 98
Thiamine: 174, 178
Thiopental: 137
Thyroid: 92
Ticlopidine: 231
Toad: 149
Tolbutamide: 172
Toxicology: 13, 15, 34, 45
Trastuzumab: 260
Trimetaphan: 209
Tuberculosis: 63, 145, 171, 179, 199, 213
Tubocurarine: 76
Urginea maritima: 149
Urine: 25, 35, 91, 157, 168, 171, 190, 206, 221, 255
Urokinase: 93
Vaccines: 241, 259, 262, 263, 266, 268
 Vancomicina: 201
 Veleno di cobra: 24
 Verapamil: 210
 Veratrum: 208, 209
 Veronal: 153, 223
 Viagra: 109
 Vildagliptin: 173
 Vinblastina: 214
 Vinca Rosea: 213
 Vincristina: 214
 Vinleurosina: 214
 Vinoterapia: 22
 Vinrosidina: 214
 Viole rosse: 101
 Vipera: 64, 65
 Vischio: 205
 Vitamina A: 174, 178-180, 205
 Vitamina B: 174, 178
 Vitamina C: 174, 176, 177
 Vitamina D: 174, 180
 Vitamina E: 174
 Vitamina K: 183
 Vitamina PP: 174, 177, 178
 Vitamine: 16, 152, 174, 238
 Warfarin: 182, 183
 Whisky: 221
 Xantine: 222, 223
 Xeroftalmia: 174, 179, 180
 Yohimbina: 108, 109, 205
 Zafferano: 54, 57, 63, 67, 99, 107
 Zampe di cane: 31
 Zidovudina: 238
 Zinco: 11
 Zolfo: 47, 90
Valerian: 54, 57
Valium: 227
Vancomycin: 201
Verapamil: 210
Veratrum: 204, 208, 209
Veronal: 153, 223, 224
Viagra: 109
Vildagliptin: 173
Vinblastine: 214
Vinca rosea: 213
Vincristine: 214
Vinleurosine: 214
Vinrosidine: 213
Viper: 64, 66, 101
Virey tablets: 107
Viscum album: 205
Vitamin A: 174, 179, 180, 205
Vitamin B: 174, 178, 179
Vitamin C: 174, 176, 177
Vitamin D: 174, 180
Vitamin E: 174
Vitamin K: 183
Vitamin PP: 174, 178
Vitamins: 16, 174, 238
Warfarin: 182, 183
Whisky: 221
Winetherapy: 23
Xanthines: 222, 223
Xerophthalmia: 174, 179, 180
Yeast: 25, 252, 253
Yohimbine: 108, 109, 205
Yperite: 213
Zidovudine: 238
Zinc: 10



REFERENZE FOTOGRAFICHE / PHOTO CREDITS

Alinari:

- p. 21 – Vaso con testa di sciamano in rilievo, E. Rhodes and Leona B. Carpenter Foundation Grant and Edwin E. Jack Fund / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 23 – Manoscritto medico sanscrito, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 23 – Kuduru di Nazimurattash, Ancient Art and Architecture Collection Ltd. / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 24 – Ricette e formule magiche per la cura di diverse malattie, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 25 – Un sacerdote somministra una cura a un musicista cieco, Ancient Art and Architecture Collection Ltd. / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 32 – Il dio Esculapio, (C) RMN / Hervé Lewandowski-Réunion des Musée Nationaux/ distr. Alinari
- p. 32 – La visita dei bambini al Tempio di Esculapio, Photo © The Fine Art Society, London, UK / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 34 – Il giuramento di Ippocrate trascritto dando al testo la forma di una croce, BeBa/Iberfoto/Aisa/Archivi Alinari
- p. 36 – Ippocrate con Hunayn ibn Ishaq, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 39 – Claudio Galeno, Bibliotheque de la Faculte de Medecine, Paris, France / Archives Charmet / The Bridgeman Art Library
- p. 44 – Una farmacia, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 52 – L'alchimista Geber insieme ad Arnolfo di Villanova, Rhasis ed Ermete Trismegisto, © British Library Board. All Rights Reserved / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 54 – La preparazione del piombo, Louvre, Paris, France / Giraudon / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 55 – Insegnamento sugli antidoti, Bibliotheque de la Faculte de Medecine, Paris, France / Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 64 – Trattato sulla triaca di Galieno, Bibliotheque de la Faculte de Medecine, Paris, France / Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 66 – Vaso farmaceutico per contenere la Theriaca, Faculte de Pharmacie, Paris, France / Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 67 – Il venditore di triaca, Bibliotheque Nationale, Paris, France / Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 71 – La bottega del farmacista, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 80 – Asher Brown Durand, The Stapleton Collection / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 81 – I mendicanti, (C) RMN / Gérard Blot- Réunion des Musée Nationaux/ distr. Alinari
- p. 90 – La balena, Index / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 98 – Il ciarlatano (Thomas), Giraudon / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 110 – Una farmacia in Olanda, © Collection of the New-York Historical Society, USA / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 111 – Interno di una farmacia, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 115 – Lo studente di chimica e farmacia, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 116 – L'alchimista, (C) RMN / René-Gabriel Ojédaï-Réunion des Musée Nationaux/ distr. Alinari
- p. 122 – Barattolo farmaceutico per conservare l'oppio grezzo, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 123 – Pipa cinese per oppio, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 126 – Poster pubblicitario dell'elisir di oppio McMunn, © Collection of the

- New-York Historical Society, USA / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 128 – Influenza dei pianeti sulle piante, © British Library Board. All Rights Reserved / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 134 – Apparecchio per somministrare l'anestesia progettato da Raphael Dubois per il dottor Paul Bert, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 135 – Un medico somministra gas esilarante come anestetico, © Look and Learn / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 137 – Ritratto di Agnes 'Anaesthesia' Carstares, With kind permission of the University of Edinburgh / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 137 – Il flacone di cloroformio utilizzato dal dottor Simpson, With kind permission of the University of Edinburgh / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 141 – Manifesto pubblicitario dell'aspirina, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 148 – Manifesto pubblicitario della 'Digitaline Nativelle', farmaco per il cuore, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 152 – Interno di una farmacia, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 164 – Paul Ehrlich, Giraudon / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 166 – Ritratto di Gerhard Domagk, premio nobel per la medicina nel 1939, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 168 – Thomas Willis, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 175 – Poster pubblicitari dell'Ultravitamine 4, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 185 – Detroit Industry, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 186 – Drug Store, Bequest of John T. Spaulding / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 189 – Pharmacie La Confiance, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 222 – Manifesto pubblicitario della Cafiaspirina, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 224 – Manifesto per il concerto degli Yardbirds, The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari
- p. 226 – Paziente psichiatrico durante la passeggiata mattutina, Archives Charmet / The Bridgeman Art Library / Archivi Alinari

Scala:

- p. 18 – Ippocrate e Galeno © 2011. Foto Scala, Firenze
- p. 27 – La dea Sekhmet, protettrice dei medici con il faraone e il dio Ptah © 2011. Foto Ann Ronan/Heritage Images/Scala, Firenze
- p. 28 – Dea dei serpenti con le braccia alzate © 2011. Foto Scala, Firenze
- p. 29 – Il re Maya 'uccello-giaguaro' © 2011. Foto Werner Forman Archive/Scala, Firenze
- p. 34 – Ippocrate di Coe, Giusto di Gand (1435 ca.-1480 ca.) e Berruguete Pedro (1450-1504): Ippocrate © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
- p. 38 – La mandragora © 2011. Foto Pierpont Morgan Library/Art Resource/Scala, Firenze
- p. 48 – Interno di ospedale © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
- p. 62 – Scena di farmacia © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
- p. 68 – La farmacia (part.) © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
- p. 74 – Presunto ritratto di Paracelo Aracelso © 2011. Foto Ann Ronan/Heritage Images/Scala, Firenze
- p. 97 – Il ciarlatano olandese © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali



- p. 101 – Il medico ciarlatano © 2011. Foto Scala, Firenze
 p. 103 – Il ciarlatano (Tiepolo) © 2011. Foto Scala, Firenze
 p. 104 – Il ciarlatano (Longhi) © 2011. Foto Scala, Firenze
 p. 106 – Venere e Marte © 2011. Foto Scala, Firenze/Fotografica Foglia – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
 p. 112 – Interno della Farmacia di San Giovanni © 2011. Foto Scala, Firenze – su concessione Ministero Beni e Attività Culturali
 p. 118 – L'alchimista (Douglas) © 2011. Foto Scala, Firenze/V&A Images/Victoria and Albert Museum, Londra
 p. 125 – Lord Elgin firma il Trattato di Tainjin che pone fine alla seconda guerra dell'oppio © 2011. Foto Ann Ronan/Heritage Images/Scala, Firenze
 p. 153 – Farmacia a Vitebsk © 2011. Foto Scala, Firenze
 p. 161 – Il 'mal francese' © 2011. Foto Scala, Firenze/BPK, Bildagentur fuer Kunst, Kultur und Geschichte, Berlin
 p. 264 – La prima vaccinazione di Edward Jenner © 2011. White Images/Scala, Firenze

Contrasto

- p. 22 – Un medico di campagna applica una moxibustione sulla schiena di un paziente, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 40 – Claudio Galeno raccoglie erbe medicinali, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 43 – Galeno con un gruppo di allievi, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 46 – Un farmacista e il suo assistente raccolgono erbe e radici in un orto, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 51 – Una farmacia italiana, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 58 – Un farmacista e il suo assistente raccolgono erbe e radici in un orto, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 60 – Costantino l'Africano con un allievo, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 92 – Modello della struttura molecolare dell'ormone tiroxina, Laguna Design/Science Photo Library
 p. 94 – Il ciarlatano italiano, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 150 – Sir Alexander Fleming, biologo scozzese e farmacista, scoprì la penicillina nel 1928, (c) Photograph by Erich Lessing
 p. 156 – Schema dell'assorbimento di un farmaco generico (blu) dal piccolo intestino al flusso sanguigno, Drug absorption. Medical RF.Com/Science Photo Library
 p. 273 – Screening farmacologico, Colin Cuthbert/Science Photo Library
 p. 274 – Una lezione universitaria di microbiologia, Maximilian Stock Ltd/Science Photo Library

Corbis:

- p. 21 – Figura di sciamano, © Bob Daemmrlich/Corbis
 p. 30 – Figurina di sciamano-sacerdote, © Arne Hodalic/Corbis
 p. 31 – Uno sciamano con un paziente, © Werner Forman/Corbis
 p. 31 – Uno sciamano indossa la pelle della vittima di un sacrificio, © Bowers Museum of Cultural Art/CORBIS
 p. 33 – Esculapio cura un paziente, © Gianni Dagli Orti/CORBIS
 p. 88 – Avviso per uso del chinino come medicazione, © Bettmann/CORBIS
 p. 120 – Papaveri da oppio, © Chinch Gryniewicz; Ecoscene/CORBIS
 p. 121 – Capsula di papavero da oppio con incisioni da cui sgorga il lattice, © Manca Juvan/In Pictures/Corbis
 p. 125 – Poster pubblicitario di 'Glyco-Heroin Smith', © Bettmann/CORBIS
 p. 133 – Interno di una farmacia, © Museum of History and Industry/CORBIS
 p. 154 – Un laboratorio chimico-farmaceutico nei primi anni Quaranta, © Bettmann/CORBIS
 p. 159 – Statuetta di argilla che rappresenta un uomo afflitto da sifilide, cultura inca, © Bettmann/CORBIS
 p. 163 – Manifesto di propaganda per la prevenzione della sifilide, © CORBIS
 p. 165 – Il laboratorio dell'azienda farmaceutica May and Bakers di Dagenham, © Hulton-Deutsch Collection/CORBIS
 p. 170 – Charles Best e Frederick Banting sulla terrazza della Facoltà di Medicina dell'Università di Toronto, © Bettmann/CORBIS

- p. 170 – Le isole di Langerhans nel pancreas umano, © Visuals Unlimited/Corbis
 p. 171 – Laboratori Genentech per la produzione intensiva di insulina umana nel 1980, © Roger Ressmeyer/CORBIS
 p. 173 – Dispositivo elettronico per l'automisurazione della glicemia, © IMANE/BSIP/Corbis
 p. 176 – Il medico scozzese James Lind somministra agrumi ai marinai affetti da scorbuto, © Bettmann/CORBIS
 p. 179 – Un esperimento americano degli anni Venti per favorire la sintesi della vitamina A, in mancanza di esposizione al sole, mediante l'utilizzo di una lampada a raggi ultravioletti, © Bettmann/CORBIS
 p. 193 – Alexander Fleming, © CORBIS
 p. 194 – Coltura di penicillina e stafilococco in un Disco di Petri, in una fotografia eseguita da Fleming, © Bettmann/CORBIS
 p. 195 – Ernst Chain, © Bettmann/CORBIS
 p. 197 – Produzione industriale di penicillina nel 1944, © Bettmann/CORBIS
 p. 199 – I diversi stadi di produzione della streptomina, © Hulton-Deutsch Collection/CORBIS
 p. 208 – Sfigmomanometro, © Sagel & Kranefeld/Corbis
 p. 215 – Cellule cancerose evidenziate alla termografia, © Howard Sochurek/CORBIS
 p. 216 – Tessuto di stomaco con lesione ulcerosa evidenziata al microscopio elettronico, © CNRI/Science Photo Library/Corbis
 p. 228 – Flaconi di tilidomide sequestrati nel 1962 in seguito alla scoperta degli effetti teratogeni del farmaco, © Bettmann/CORBIS
 p. 229 – Il genetista tedesco Widukind Lenz, che per primo lanciò l'allarme riguardo agli effetti teratogeni della talidomide, © Bettmann/CORBIS
 p. 230 – Riduzione del lume di un'arteria per depositi di colesterolo, © Howard Sochurek/CORBIS
 p. 237 – Tecnico farmaceutico in laboratorio, © Peter M. Fisher/Corbis
 p. 244 – Una ricercatrice esamina una sequenza di DNA, © Andrew Brookes/Corbis
 p. 246 – James Watson e Francis Crick, vincitori del premio Nobel 1962 per aver scoperto, nel 1953, la struttura a doppia elica del DNA, © Bettmann/CORBIS
 p. 249 – Mappa del genoma, © Digital Art/Corbis
 p. 250 – Immagine di cromosomi al microscopio elettronico, © MedicalRF.com/Corbis
 p. 251 – Preparazione di campioni per i test genetici, © Andrew Brookes/Corbis
 p. 254 – Il team di ricercatori che nel 1970 riuscì a produrre in laboratorio insulina umana mediante la tecnica del DNA ricombinante, © Bettmann/CORBIS
 p. 258 – Immagine di un linfocita B al microscopio elettronico, © Steve Gschmeissner/Science Photo Library/Corbis
 p. 261 – Ricerche mediche, © Andrew Brookes/CORBIS
 p. 262 – Emile von Behring, premio nobel nel 1901 per le sue ricerche sui vaccini contro il tetano e la difterite, in laboratorio con un assistente, © Bettmann/CORBIS
 p. 263 – Albert Sabin, scopritore del vaccino anti-polio, in laboratorio, © Bettmann/CORBIS
 p. 267 – Immagine al microscopio elettronico di mastociti, cellule che svolgono un ruolo fondamentale nel sistema immunitario, © MedicalRF.com/Corbis

Electa:

- p. 28 – Un serpente, Photoservice Electa/Akg_images

Photos:

- p. 136 – Il dottor Simpson privo di coscienza dopo l'esperimento con il cloroformio, Photos.com (RF)/James Young Simpson unconscious after chloroform experiment/Jupiterimages © Getty Images