

# L'OPOTERAPIA ALL'ITALIANA ATTRAVERSO I SUOI PRODOTTI: DALLA LOTTA PER L'EMERSIONE FINO ALL'INESORABILE DECLINO (FINE XIX SECOLO – XX SECOLO)

di Giulia Bovone

Entrata nel panorama farmaceutico industriale in ritardo rispetto ad altri paesi europei, l'Italia cercò invano tra gli anni Venti e Quaranta di farsi spazio in un mercato di opoterapici in continua evoluzione, che mise in luce quanto i suoi prodotti e le strategie di mercato delle case farmaceutiche fossero antiquati.

L'idea che, attraverso l'assunzione di un determinato organo animale o anche umano, si possano acquisirne le capacità o i poteri, è molto antica. Le civiltà precolombiane avevano la consuetudine di cibarsi dei cuori dei nemici vinti per acquisirne la forza, gli Antichi Greci propinavano cervello umano contro l'epilessia, nel Medioevo per curare l'epatite si ricorreva al fegato di lupo, ed ancora nella Francia del Settecento per ritrovare il vigore perduto ci si poteva nutrire di testicoli di cinghiale bolliti, ma fino a metà del Diciannovesimo secolo non vi era alcuna prova scientifica circa l'effetto benefico degli estratti di organi animali.

Il momento di svolta, che portò alla ribalta in medicina gli estratti di organi animali, fu rappresentato dalla pubblicazione degli studi compiuti da **Claude Bernard**, teorico dell' "ambiente interno". Il Bernard, infatti, ipotizzò l'esistenza di un sistema chiuso, autoregolato dal singolo vivente attraverso sostanze liberate all'interno dagli organi, studiando il funzionamento del fegato e dei suoi secreti.

La strada parzialmente già tracciata dal Bernard fu poi seguita anche dal suo successore alla cattedra di medicina sperimentale presso il *Collège de France*: **Charles Édouard Brown-Séquard**.

Subentrato nel 1878, questo intraprendente fisiologo, ispirato dai lavori di Arnolph Berthold sui galli castrati, decise di sperimentare su sé stesso l'effetto dell'estratto testicolare di cavie e di cane, iniettandolo sottocute. I risultati dello studio furono giudicati per l'epoca scandalosi: improvvisamente un uomo di 72 anni sosteneva di sentirsi ringiovanito e rinvigorito, sia nel corpo che nello spirito, tanto da riprendere le sue funzioni sessuali. I colleghi del *Collège de France* non tardarono a deridere e a sminuire il lavoro del fisiologo, criticandolo di essere rimasto vittima dell'autosuggestione, mentre un po' ovunque venivano creati rimedi ciarlataneschi sotto il nome di "Elisir di Brown-Séquard", e l'estratto testicolare fu relegato al trattamento della nevrasenia come autosuggestivo, alla stregua delle Pillole Pink o della Cintura Elettrofor. Anche a livello internazionale la pubblicazione dello studio nel 1889 fu recepita in maniera altalenante a causa dell'argomento tabù. Fu condannata duramente dall'ambiente scientifico inglese, che arrivò a riunire un consiglio speciale di Vescovi per arrivare al verdetto di colpevolezza, ma accettata con entusiasmo dai medici statunitensi, soprattutto in seguito alla conferma dell'efficacia del metodo da parte del Brainerd e dell'Hammond, e fu avviata la produzione di estratto testicolare su



Fig. 1 – *Mosca di Milano*, confezione anni Venti/Trenta.

la scoperta francese, dove la valutazione circa la bontà dello studio variava da clinico a clinico, arrivando ad essere universalmente accettata solo negli anni Venti. Il mancato interesse della classe medico-farmaceutica italiana per i lavori del Brown-Séguard è anche da imputare alla situazione sanitaria della penisola. Essendo falcidiata da malaria, colera, tifo, tubercolosi, ed altre malattie infettive caratterizzate da un'alta mortalità, non c'è da stupirsi se gli istituti di ricerca e di cura preferivano destinare gli animali degli stabulari alla ricerca sieroterapica, per lo sviluppo e la produzione di vaccini contro le patologie infettive, piuttosto che agli studi opoterapici. È necessario comunque precisare che il Regno d'Italia si era accostato al panorama farmaceutico internazionale in ritardo a causa dei moti unitari, e non aveva un'"identità" ben definita: spesso le aziende farmaceutiche erano entità ancora parecchio fragili, incapaci di mantenere, finanziare e incoraggiare ricerca propria. Certamente alla fine dell'Ottocento erano già attivi commercialmente dei laboratori farmaceutici che potevano vantare una solida distribuzione nazionale, con brand come Schiapparelli, Carlo Erba, Zambelletti, Bertelli e Lepetit, ma il mercato interno italiano era ancora affascinato dai farmaci inglesi. Infatti, uno dei metodi più sicuri per le neonate case farmaceutiche italiane, onde ritagliarsi uno spazio commerciale e una quota di consumatori, fu quello di proporre al pubblico "copie" di farmaci inglesi, molto più facili da produrre poiché non necessitavano di ulteriori sviluppi o investimenti in ricerca per migliorare la loro composizione. In più i consumatori erano già abituati ai brand inglesi, e ciò rendeva più semplice vendere le versioni "made in Italy". La "Magnesia uso Henry" e l'"Emulsione Scott" della Carlo Erba.

Inoltre occorre anche notare che una produzione di opoterapici su larga scala sarebbe stata impossibile per le piccole farmacie, in quanto l'allevamento intensivo di una gran quantità di capi di bestiame, da cui estrarre i preparati organici, avrebbe richiesto somme di denaro considerevoli, così come la presenza di un laboratorio attrezzato per la purificazione degli estratti ed il loro confezionamento; perciò l'opoterapia, rimanendo appannaggio solo di pochi, non era percepita dai piccoli farmacisti come occasione di guadagno. L'unico preparato animale che sul finire dell'Ottocento fu industrializzato nel Regno d'Italia furono i ben più tradizionali vescicatori ai cantaridi, commercializzati con il nome di "**Mosca di Milano**" (Carlo Erba) (Fig. 1).

La stessa Amedeo Lapeyre, uno dei maggiori distributori della penisola italiana di farmaci francesi, attivo tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento, quando poi

larga scala in Germania, Russia e Ungheria. L'osservazione sull'efficacia dell'estratto testicolare da parte di **Fritz Pregl** pose le basi per l'indagine sull'effetto dell'estratto di ovario nella donna e portò i fisiologi ad interessarsi di quegli organi umani che all'epoca si pensava non avessero una funzione ben definita, come tiroide, pancreas e surrene.

Il neonato Regno d'Italia accolse in maniera contraddittoria



Fig. 2 – *Euzymina*, 1894-1915.



Fig. 3 – a) *Opostenol*, anni Venti; b) *Simiormina*, anni Trenta; c) *Hepatol Dessy*, anni Quaranta.

cambierà la sua denominazione in L.I.R.C.A, mantenendo comunque la sede in via Goldoni 39, non incluse nei suoi cataloghi alcun prodotto opoterapico, concentrandosi invece sugli sciroppi, come lo Sciroppo Famel, o le sigarette d'Exibard contro l'asma, ed altri preparati per il trattamento delle affezioni alle vie respiratorie.

La situazione sul territorio italiano iniziò a cambiare quando nel 1894 venne fondato a Milano l'**Istituto Sieroterapico Milanese** (da qui in poi ISM) dall'immunologo **Serafino Belfanti** (1860-1939). Nato con la specifica intenzione di divenire uno dei cardini attorno a cui avrebbe ruotato la ricerca vaccinale italiana, si trasformò invece sempre più in una vera e propria casa farmaceutica, capace però di competere con l'Europa. Grazie ai generosi finanziamenti di cui ISM godeva, in parte dovuti alla sua costituzione in ente morale del 1896, sorsero laboratori di batteriologia e chimica, postazioni di sterilizzazione ed imbottigliamento, camere termostatiche, ma anche scuderie per alloggiare i cavalli datori di siero, stalle per le vacche adibite alla produzione di vaccino jenneriano, sale d'operazione per grossi erbivori e una conigliera. In seguito alla pubblicazione nel 1901 degli studi di Takamine e Aldrich sull'adrenalina e sulla sua azione come neurotrasmettitore, ISM sviluppò la **Paraganlina**, considerabile il primo opoterapico italiano prodotto in serie. Esso fu un preparato a base di estratto di midollare del surrene ricco in adrenalina. Curiosamente era impiegato in terapia come trattamento dell'atonìa intestinale, della stitichezza, delle autointossicazioni, e vari fenomeni morbosi tra cui anche l'"effeminatezza e l'ipocondria".

Lo sforzo dell'ISM di raccorciare la distanza tra la ricerca e la produzione di opoterapici in Italia non fu però un caso isolato: anche altre case farmaceutiche della penisola stavano evolvendosi verso l'opoterapia, attratte soprattutto dal loro possibile impiego in ambito pediatrico, come sovvenne ad **Archimede Menarini** di Napoli. Nei primi anni del Novecento la Farmacia Internazionale Menarini di Napoli, quella che poi diverrà la multinazionale fiorentina attiva ancora oggi, inserì tra i suoi prodotti l'**Euzymina** (Fig. 2). Questo farmaco, sviluppato in collaborazione con il Prof. Luigi Concetti, fondatore e presidente della Società Italiana di Pediatria, prevedeva l'impiego di fermenti digestivi, nello specifico diastasi, pancreasi e gasterasi animali, unite alla lecitina, per supplire agli stati

Fig. 4 – Opoterapici anni Trenta: a) *Peptopancreasi*; b) *Opopeptol*; c) *Mastal*; d) *Biosurrenal*.



carenziali dei bambini. Le prime tracce della sua esistenza sono imputabili alla vincita di una medaglia d'argento all'esposizione sanitaria di Napoli del 1894, ma non fu prodotto industrialmente su larga scala fino al 1915, quando Archimede Menarini decise di smettere la sua attività di farmacista, dedicandosi appieno alla produzione industriale di farmaci nei nuovi laboratori di Firenze. Il ricollocamento giovò molto agli affari: la tiratura dell'Euzymina raggiunse i 50.000 flaconi alla settimana e fu creata anche una versione per adulti.

Paraganglina e Euzymina rimasero delle rarità fino agli inizi degli anni Venti, ma lontanamente qualcosa stava cambiando.

La Prima Guerra Mondiale fu il primo conflitto che causò non solo centinaia di migliaia di mutilati fisici, ma anche "feriti psicologici". Essi furono volgarmente definiti "scemi di guerra", ovvero soldati che al ritorno dagli scontri non avevano riportato ferite o mutilazioni, ma soffrivano di patologie mentali, ed altre forme di pazzia, dovute al fenomeno dello "shock da bombardamento", per cui non era disponibile alcuna cura, e nel tentativo di trovarla fu ritenuto accettabile sperimentare anche l'opoterapia. Prima di quest'ondata di "nevrastenici" le forme di mania erano indicate dalla scienza medica come tipiche femminili, e se colpivano individui di sesso maschile, costoro erano quasi sempre indicati come depravati, onanisti o smidollati. Infatti, ciò che porterà alla ribalta l'opoterapia in Italia è legato proprio ad errate concezioni fisiologiche che circolavano in quel periodo: se valorosi soldati del Regno d'Italia improvvisamente si comportavano come donne isteriche era perché o difettavano di attività testicolare, oppure di sostanza cerebrale, ed il metodo migliore per supplire a queste mancanze era appunto con gli opoterapici.

Il Prof. Alfredo Rubino, autore nel 1920 del "Manuale di terapia clinica" non reputa l'opoterapia degna di affidamento, in particolare circa l'efficacia di opoterapici epatici, pituitari e pancreatici, ma per completezza riporta: «L'opoterapia che negli studi di Brown-Sequard, trovò nella nevrastenia il primo campo di applicazione, e che, pur non avendo risposto in pratica con risultati decisivi, può sperimentarsi, occorrendo anche a titolo suggestivo, coll'uso della sostanza testicolare, la quale oltre all'elemento fecondatore per la generazione, contiene principii dotati di azione tonica sul sistema nervoso, e della sostanza cerebrale, i cui componenti (fosforo, lecitina, colesterina) hanno azione analoga. L'opoterapia testicolare si applica sotto forma di succo testicolare, estratto dai testicoli di montone, (orchidina, testidina, sequardina, endospermina) alla dose di 1-2 cent. Cub. al giorno per via ipodermica».

Fu così che in breve il Regno d'Italia si allineò al resto del Mondo, per quanto riguarda la produzione e la commercializzazione degli opoterapici, che vedono tra gli anni Venti e la Seconda Guerra Mondiale il periodo di massimo splendore.

Alla prima generazione, o “opoterapici a tutto tondo”, appartengono quei farmaci con la caratteristica comune di essere estratti totali di organi animali, spesso utilizzati in combinazione, dalla scarsa specificità. (Fig. 3 e 4) Tabella 1.

**TABELLA 1- ESEMPI DI OPOTERAPICI ITALIANI**

<b>Opoterapico</b>	<b>Produttore</b>	<b>Estratti di organi animali</b>
Postenol – Fig. 3a	Carlo Erba	Estratto di testicolo di toro e cerebrolipidi
Simiormina – Fig. 3b	Istituto Sieroterapico Toscano	A base di ormoni si scimmie superiori (testicolo – tiroide - ipofisi – surrene)
Hepatos Dessy – Fig. 3c	Istituto Biologico Silvio Dessy	Estratto di fegato fresco
Peptopancreasi – Fig. 4a	Serono	Estratto di succhi gastrici e pancreatici
Opopeptol – Fig. 4b	Carlo Erba	Estratto integrale di mucosa gastrica di maiale
Mastal – Fig. 4c	Istituto Opoterapico Nazionale “Pisa”	Estratto liquido di ghiandole mammarie di vacche gravide
Biosurrenal – Fig. 4d	Istituto Opoterapico Nazionale “Pisa”	Estratto midollare di capsule surrenali di bue

La poca peculiarità dei preparati non deve stupire: sebbene dal 1905 si disponesse della definizione di “ormone”, ed erano stati fatti passi da gigante nell’isolamento di nuove molecole ormonali, ancora non si capiva quali fossero efficaci. Inoltre, l’utilizzo di secreti complessi, non frazionati o purificati teneva basso il costo degli opoterapici aumentando così la concorrenzialità sul mercato.

Infatti, il fragile boom opoterapico italiano era minacciato da diverse specialità straniere, come l’**Okasa**, l’**Opocalcium Guersant**, l’**Hepamoxyl Roussel** e l’**Eparema**, i quali avrebbero dovuto rimanere bloccati tra le maglie dell’“autarchia intellettuale” promossa dal Regime Fascista, ma grazie ai loro concessionari per l’Italia riuscirono ad essere comunque commercializzati, risultando addirittura più performanti. Fortunatamente non rappresentarono una minaccia per molto: nel momento in cui l’opoterapia aveva iniziato a prendere piede in Italia, all’estero stava morendo.

Da un lato, le industrie farmaceutiche trovarono sempre più commercialmente attraenti le vitamine, le quali per la prima volta potevano essere sintetizzate artificialmente in grandi quantità, e con l’avanzamento delle scoperte nel campo della fisiologia ci si rese conto che l’opoterapia generica non era sufficiente.

Nel 1925 Banting e McLeod dimostrarono la correlazione tra la deficienza di insulina e il diabete, nel 1935 Ernst Laqueur isolò il testosterone ed Edward Doisy l’estradiolo, negli anni Venti fu compresa l’importanza biologica degli ormoni tiroidei e paratiroidei, mentre nel 1944 venne scoperta la sintesi biochimica del cortisone: con queste nuove

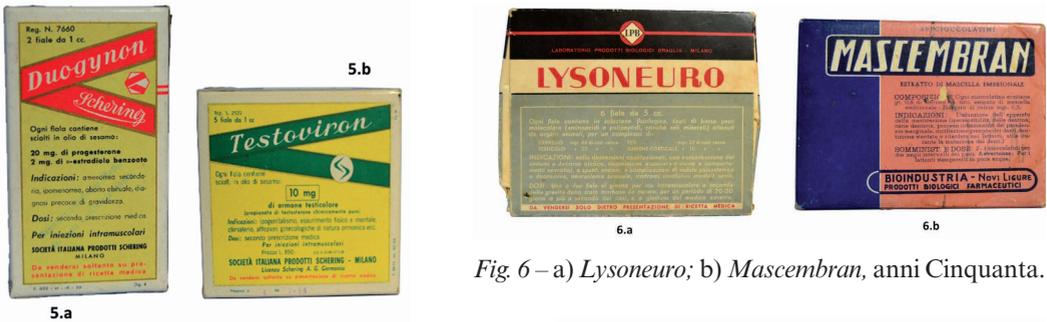


Fig. 6 – a) Lysoneuro; b) Mascembran, anni Cinquanta.

Fig. 5 – a) Duogynon; b) Testoviron, entrambi databili anni Cinquanta/Sessanta.

nozioni a disposizione dell'industria farmaceutica fu chiaro che l'opoterapia doveva specializzare i trattamenti, evolvendosi così in terapia ormonale, o ormonoterapia.

Con il passaggio attraverso la Seconda Guerra Mondiale ci si rese conto di quanto l'“autarchia intellettuale” avesse rallentato l'Italia: alla fine del conflitto il mercato fu inondato da preparati ai singoli ormoni come il **Duogynon** (Fig. 5a) o il **Testoviron** (Fig. 5b) della Schering, molto più performanti rispetto agli opoterapici italiani di “seconda generazione”. Di questa categoria, ne sono esempio il **Lysoneuro** (Laboratorio Prodotti Biologici Braglia – Fig. 6a) a base di lisati di cervello, feti, testicolo e surrene corticale o il **Mascembran** (Bioindustria – Fig. 6b), conosciuto come il cioccolato all'estratto di mascella embrionale, ambedue ancora in commercio sulla fine degli anni Cinquanta, quando ormai erano considerati sorpassati. Purtroppo l'essere rimasti isolati dal mondo scientifico pesò parecchio: fu il caso dell'**Ormocortina** e dell'**Ormosandrina** (Istituto Biochimico Ligure), entrambi a base di ormoni corticosurrenali, erano il *non plus ultra* sul mercato degli anni Quaranta, ma non riuscirono a stare al passo anche solo con il Percorten CIBA. Resisterono solo gli estratti totali di ipofisi e di sostanza cerebrale, ma solo fino al 1960, quando Marc Herlant mise la parola finale circa gli ormoni prodotti dalla ghiandola pituitaria e la loro funzione.

Con l'avvicinarsi degli anni Settanta e Ottanta, periodo di crisi diffusa della farmaceutica italiana, la produzione di preparati ormonali era possibile solo per le grandi industrie farmaceutiche, che però non si esposero più di tanto in ricerca o innovazione, ma puntarono solo alla commercializzazione dei preparati. Un esempio di questo trend negativo è la **Negroni Salumi**: negli anni Cinquanta sviluppò una divisione farmaceutica per l'estrazione di ormoni dalle carcasse del macellato (Fig. 7), che non rendeva in produttività tanto quanto i medicinali esteri, scomparendo così in breve tempo, come tanti altri laboratori che si occupavano di opoterapici.



Fig. 7 – Opoterapici Negroni anni Cinquanta: Orchisterone e Dipeptolo.

Sicuramente è da chiedersi come mai le case farmaceutiche italiane non abbiano lottato di più per imporsi sul mercato, ma ancora una volta la ricerca stava cambiando: ora era focalizzata sul trattamento farmacologico dei fenomeni tumorali, e per supplire alla richiesta di terapie ormonali bastava diventare distributori per l'Italia di una delle tante specialità estere e risparmiare così in studi e trial clinici.

Sicuramente l'approccio permise a molte aziende di superare nell'immediato la situazione critica, ma allo stesso tempo la mancata innovazione influi ad assestare il colpo mortale alla farmaceutica industriale italiana, con il risultato di perdere un altro treno di opportunità. Il settore farmaceutico più di altri risente positivamente dell'innovazione e l'approccio "tiepido" all'opoterapia non ha affatto giovato, soprattutto quando la conoscenza in merito era così rudimentale.

Investire tempo e risorse monetarie allora avrebbe permesso alle neonate case farmaceutiche di competere con l'Europa, ritagliandosi un angolo di serendipità scientifica, tale da attrarre studiosi esteri e nobilitare i prodotti farmaceutici italiani.

È dunque tutto perduto? No, in questi ultimi anni si sta assistendo ad una lenta ripresa della ricerca farmacologica in Italia, soprattutto nel campo delle patologie neurodegenerative, che sicuramente può fruttare per le nostre aziende, sia in termini economici che di prestigio universitario: auguriamoci solo di non ripetere gli stessi errori, come abbiamo fatto per l'opoterapia.

**Giulia Bovone**

*lafarmaciadepoca@libero.it*

## **BIBLIOGRAFIA**

- BISCINI A., HATTON B. *125 anni di Menarini*, Firenze, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite, 2011, pp. 1-3.
- CAPOCCI M. *Il contributo italiano alla storia del pensiero. Tecnica*, Roma, Treccani, 2013, Ottava Appendice.
- MARCHARD A. *Opothérapie: emergence et développement d'une technique thérapeutique (France, 1889-1940)*, Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM, 2014, pp. 33-38, 44-50.
- NENCI E. *Le grandi Istituzioni milanesi. L'Istituto Sieroterapico Milanese*, "Città di Milano", XXXI, 12, 31 dicembre 1915, pp. 623-632.
- RUBINO A. *Manuale di terapia clinica*, Milano, Vallardi, 1920, pp. 179, 404, 489, 833.

Le foto dei farmaci provengono dalla collezione privata dell'autrice.

## **ITALIAN STYLE OPOTHERAPY THROUGH ITS PRODUCTS: FROM THE STRUGGLE TO EMERGE UNTIL THE INEXORABLE DECLINE (LATE XIX CENTURY – XX CENTURY)**

### **ABSTRACT**

Entered the industrial pharmaceutical market later than other European countries, Italy tried in vain between the Twenties and Forties to make room for its opotherapies in an evolving market, which brought to light as its products and market strategies of pharmaceutical companies were antiquated.