

Relazioni presentate al 68° Congresso Nazionale Rimini 9-10 giugno 2018

L'ARSENICO: DA STRUMENTO DI MORTE AD ANTITUMORALE (XIX - XX - XXI SECOLO)

Giulia Bovone

Sebbene vi siano stati alcuni sparuti utilizzi clinici nell'antichità classica, in Occidente la fama dell'arsenico rimase fino al XVIII secolo legata alla sua funzione di veleno. Nonostante ciò, la farmaceutica moderna deve molto a questo semi-metallo dalla cattiva fama.

Il suo processo di rivalutazione ebbe inizio nel Regno Unito, in seguito al contatto della classe medica britannica con la medicina tradizionale cinese, che attribuiva all'assunzione di piccole dosi quotidiane di arsenico proprietà toniche ed antifebrili.

L'interesse britannico per l'arsenico non fu legato solo alla ricerca delle sue proprietà ricostituenti: all'epoca lo sforzo medico era concentrato sull'identificazione di molecole antimalariche, in quanto di grande importanza per l'espansione e la colonizzazione delle aree tropicali quali India ed Africa Equatoriale.

Nella medicina tradizionale cinese veniva impiegato l'arsenico sotto forma di ossido, nello specifico triossido di arsenico o *Arsenicum album*. Una delle prime tracce certe del suo utilizzo come antimalarico e antifebrile è rappresentata dalla farmacopea dell'Ospedale di Stafford, risalente alla fine del XVIII secolo, in cui sono elencati tre preparati, descritti come «un rimedio infallibile per le malattie e le febbri a intermittenza, anche nei casi più ostinati in cui la (cinchona) e ogni altra medicina si è rivelata inefficace». Si trattava di arsenico bianco e pepe nero, confezionato in pastiglie e venduto con il nome di *Tasteless Ague Drops* o *Asiatic Pills*.

Tanta efficacia però era controbilanciata dall'elevata tossicità dell'arsenico, spingendo molti medici e farmacisti del tempo a cimentarsi nell'impresa di ridurre gli effetti venefici dei farmaci che contenevano questo metallo.

Tra i tanti spiccò l'operato di un medico di Stafford, il dottor Thomas Fowler (1736-1801), che aveva lavorato per molti anni come farmacista prima di studiare medicina a Edimburgo. Egli ideò una soluzione alcalina di arsenico bianco, chiamata *Liquor Arsenicalis*, poi diffusosi come *Liquore di Fowler*. In questa nuova formulazione l'arsenico era addizionato a carbonato di potassio, tintura di lavanda e acqua distillata, da diluire secondo prescrizione medica.

L'idea di diluire il farmaco per ridurre gli effetti tossici di per sé era sensata, ma i

medici del tempo, a causa della novità del rimedio, si trovarono impreparati a prescriverlo correttamente. Spesso inducevano in overdose i loro pazienti, tanto che «l'arrossamento della pelle del viso, del tronco, delle estremità e l'edema palpebrale» erano visti come segno che era stata raggiunta la dose esatta di Liquore di Fowler per la cura. Certamente la tossicità cellulare dell'arsenico giocava un ruolo importante nel contrastare il *Plasmodium falciparum*, l'agente eziologico della malaria, ma la scarsa capacità diagnostica dell'epoca portò all'abuso dei liquori arsenicali, impiegandoli anche in caso di nevristenia, perdita della libido, anemia, diabete, tubercolosi e asma.

Il Liquore di Fowler aprì una nuova stagione di entusiasmo verso i ricostituenti all'arsenico, soprattutto grazie alla diffusione delle parole dell'eminente chirurgo scozzese G. N. Hill, passato alla storia per il fermo rimprovero ai colleghi poco fiduciosi degli effetti curativi: «la professione medica ha trascurato l'arsenico a causa di supposti timori su qualsiasi effetto deleterio sul corpo!» e per aver pubblicato nel 1809 il suo saggio *On effects of arsenic*, sull'«*Edinburgh Medical and Surgical Journal*».

I primi studi clinici sull'effetto dell'assunzione del Liquore di Fowler furono condotti da Robert Christison negli anni Trenta dell'Ottocento. Egli descrisse in dettaglio gli effetti del farmaco, sia utilizzato a livello cutaneo, sia ingerito. Identificò correttamente le manifestazioni collaterali in caso di trattamenti prolungati, come convulsioni, paralisi parziale, dispepsia ed emaciazione, accompagnate da un'estrema depressione circolatoria, ma ne male interpretò altri. Infatti, il viso arrossato e leggermente gonfio dopo aver assunto il farmaco, causato dalla vasodilatazione, che donava al volto del paziente un colorito rosaceo ed un aspetto paffuto, fu visto come un segnale di miglioramento del quadro clinico. Il sollievo dal dolore articolare, provocato dal parziale affievolimento dell'impulso nervoso, fu travisato per un processo curativo.

Gli studi di Christison, per l'epoca e per le tecniche di osservazione disponibili, furono giudicati affidabili, e provocarono nell'Impero Britannico una diffusione capillare di tonici e liquori simil Fowler, mentre il continente rimaneva ancora poco propenso ad affidarsi ai rimedi antimalarici a base di *Arsenicum album*.

Anche se il territorio italiano, da sempre «affamato» di farmaci antimalarici, avrebbe beneficiato di un nuovo ritrovato, presso il pubblico continuava a persistere una forte diffidenza, a causa della percezione dell'arsenico come «veleno della successione» o del «divorzio».

Ancora nel 1824, infatti, la *Pharmacopoea Austriaca* riportava un solo medicamento all'arsenico bianco contro le decine disponibili in Gran Bretagna.

L'aumento della richiesta di arsenico per uso farmaceutico, però, non fu scevra di tragedie. Ciò che scosse maggiormente l'opinione pubblica nell'Inghilterra Vittoriana fu il



Fig. 1 – Gocce Arsenico Ferruginose, fine Ottocento - inizi Novecento.



Fig. 2 – A sinistra Panovoidina, anni Venti - Trenta; a destra Iniezioni Arseno - Bromo - Toniche, anni Cinquanta.

Bradford sweets poisoning (l'Avvelenamento da caramelle di Bradford) del 1858. Questo avvelenamento collettivo, causato da caramelle il cui zucchero era stato “allungato” da cristalli di arsenico, arrivò a colpire più di un centinaio di persone causando la morte di 21 di esse. L'accaduto ricordò nuovamente a medici e farmacisti che forse quell'entusiasmo, nato attorno agli effetti curativi dell'arsenico, era mal riposto.

La classe politica britannica, scossa dalla tragedia, emanò il *Pharmacy Act*, decreto con il quale si sancivano le modalità d'uso e la responsabilità della custodia di tutti i veleni esclusivamente da parte di personale autorizzato, ponendo così le basi della moderna figura professionale del farmacista.

La nascita della farmaceutica di sintesi in Germania sul finire dell'Ottocento, con la comparsa in commercio di antipirina, fenacetina e piramidone, smorzò l'utilizzo dell'arsenico come antipiretico, ma non fu escluso dalle farmacopee, anzi tutt'altro. Essendo considerato un rimedio d'urto e l'ultima risorsa da impiegare nei casi disperati, si consolidò il suo utilizzo nel trattamento delle patologie croniche, metaboliche e debilitanti, come diabete, anemie, peritoniti ed addirittura Morbo di Basedow, dando origine ad una vasta classe di ricostituenti arsenicali.

L'Italia storicamente ha sempre guardato alla farmaceutica britannica come fonte d'ispirazione, a partire dalla *Magnesia uso Henry* venduta da Carlo Erba già negli anni Quaranta dell'Ottocento, e proprio ai ricostituenti all'arsenico due farmacisti italiani devono la loro fortuna: Lodovico Zambelletti e Valentino Baldacci.

Lodovico Zambelletti, classe 1841, conclusi gli studi ginnasiali decise che la vita dell'ingegnere, prospettata per lui da suo padre, non doveva essere il suo futuro. Giovannissimo entrò come garzone nella farmacia milanese retta dai frati Fatebenefratelli, per poi diventare assistente farmacista nelle Carceri di Porta Nuova e concludere il suo iter di studio diplomandosi farmacista a Pavia. Rientrato a Milano nel 1861, dopo un breve periodo a Lecco, rilevò la farmacia Monteggia, sita in Corso Vittorio Emanuele a pochi passi dal Duomo, che grazie alla sua amicizia con Carlo Erba riuscì a rilanciare trasformandola in “farmacia inglese”.

Infatti lo Zambelletti, spronato dall'amico che anni prima aveva deciso di intrapren-

dere lo stesso cammino, iniziò a produrre in Italia specialità britanniche, compresi i ricostituenti all'arsenico, non solo riproducendoli, ma anche modificandoli per renderli più graditi e consoni al mercato italiano.

Negli anni Ottanta dell'Ottocento, immise sul mercato le *Gocce Arsenico Ferruginose* (fig. 1), un antianemico a base di acido arsenioso e citrato di ferro ammoniacale. Le Gocce rimasero in vendita per breve tempo, in quanto il loro uso abituale danneggiava lo stomaco dei pazienti. Ciò comportò la sostituzione dell'acido arsenioso con il metilarsinato. Il figlio dello Zambelletti, Leopoldo, succeduto al padre nel 1889, trasformando la piccola farmacia locale in azienda farmaceutica, modificò ancora il preparato, abbinando il metilarsinato all'estratto vitaminico dell'uovo: nacque così la *Panovoidina* (fig. 2). Essa fu lanciata sul mercato come ricostituente contro gli stati di deperimento causati dalla scarsa alimentazione.

Ai ricostituenti all'arsenico la Zambelletti rimase particolarmente affezionata: ancora negli anni Cinquanta del Novecento commercializzava le *Iniezioni Arseno - Bromo - Toniche* (fig. 2), descritte come «l'unione dell'azione neurotrofica, ematopoietica e displastica del Fosforo, Ferro e Arsenico a quella calmante, antispasmodica dei bromuri e della valeriana fresca, perciò permettono di attuare simultaneamente una duplice azione calmante e ricostituente». Praticamente una sorta di ricostituente e sedativo il cui uso era estremamente variegato, proprio perché strutturato per patologie croniche e senza possibilità di cura per l'epoca.

Valentino Baldacci, invece, è parte della seconda generazione di farmacisti - imprenditori italiani. Nel 1904 fondò a Pisa i Laboratori Baldacci e fin dai primi mesi si avvalse di una strettissima collaborazione con l'Università di Pisa, invitando clinici illustri alla partecipazione diretta allo sviluppo dei farmaci da produrre. Il voler essere vicino alla classe medica e alle novità didattiche premiò l'azienda.

Negli anni Dieci del Novecento, l'attenzione medica si stava focalizzando sull'identificazione di principi attivi da impiegare nel trattamento della sifilide e di altre patologie derivanti da microrganismi. In particolar modo furono ritenuti estremamente interessanti i fenomenali risultati ottenuti da Paul Ehrlich circa l'impiego dell'arsfenamina nei sifilitici. Il rimedio fu commercializzato nel 1909 con il nome di *Salvarsan*, e ribrandizzato *Neo-Salvarsan* nel 1912. Pesantissimi effetti collaterali prodotti dall'arsfenamina (vomito, e paralisi agli arti) spinsero infatti Ehrlich ad apportare modifiche alla funzionalità amminica della molecola.



Fig. 3 – Iodarsolo, anni Venti.



Fig. 4 – Creosarsolo, anni Venti.



Fig. 5 – Metarsile Menarini, anni Venti - Trenta.

I buoni risultati terapeutici dell'arsenico sui sifilitici portarono la Baldacci ad ideare lo *Iodarsolo* (fig. 3), un prodotto pediatrico, composto da iodio e arsenico, disponibile sia in forma di sciroppo che in forma di fiale da iniezione per trattare «le anemie dei bambini gracili con esuberante sviluppo ghiandolare, e quelle dei figli dei sifilitici che non migliorano con nessuno dei preparati a base di ferro».

L'avvento dello *Iodarsolo* sul mercato portò alla Baldacci un enorme successo commerciale, che indusse l'azienda a continuare a sviluppare una gamma di farmaci all'arsenico, come il *Creosarsolo* (fig. 4). Queste fiale da iniezione erano composte da creosoto ed arsenico, e costituivano un trattamento d'urto nel caso di bronchiti e bronco - alveoliti croniche, ascesso polmonare, bronchiectasie e cancrena polmonare.

L'impatto dello *Iodarsolo* fu così grande sul mercato italiano che nel 1914 un'altra industria farmaceutica pisana, la Guidotti & C. volle contrastare il successo del prodotto Baldacci con le fiale da iniezione *Iodarsenico*, ma senza successo.

Lo *Iodarsolo*, il *Creosarsolo* e la prima versione delle *Gocce Arsenico Ferruginose* impiegavano arsenico inorganico, altamente tossico, da cui derivava l'impossibilità di effettuare cure di lunga durata, soprattutto nel caso di patologie croniche. Per questo motivo, molte aziende farmaceutiche dell'epoca iniziarono a sperimentare l'effetto terapeutico dei sali organici dell'arsenico, meno dannosi.

La scelta ricadde sul metilarsinato e sull'acetilarsinato. Il *Metarsile Menarini* (fig. 5), noto ricostituente emopoietico degli anni Venti, conteneva citrato di ferro, solfato di stricnina, metilarsinato e glicerofosfato di sodio, mentre il metilarsinato di sodio semplice era commercializzato dalla Wassermann come *Diarsen Fosfer*. Entrambi i ricostituenti ebbero una vita commerciale estremamente lunga, arrivando ad essere disponibili nelle farmacie ancora negli anni Cinquanta - Sessanta. Sempre in questo periodo, il sodio monometilarsinato arrivò anche nelle formulazioni di diversi ricostituenti opoterapici, come l'*Eparsion* (fig. 6), estratto di fegato arsenicale, prodotto dalla Smit di Torino, la stessa società che diffuse l'*Imidene*, uno dei primi sedativi a base di talidomide.

Non tutte le case farmaceutiche però adottarono le forme organiche dell'arsenico in virtù della loro minor tossicità, ed alcune rimasero fedeli ai sali inorganici, in particolare all'arseniato di sodio.



Fig. 6 – A sinistra Eparsion SMIT, anni Cinquanta; a destra Tónico Bayer anni Cinquanta - Sessanta.

A questa categoria di medicinali con sali inorganici appartengono alcuni ricostituenti i cui nomi sono ormai sconosciuti ai più. Ne sono esempio le *Pillole di San Giovanni Prodel* (fig. 7), un rinvigorente maschile ideato dal duo Provera e Delù, gli stessi della *Magnesia San Pellegrino*. O ancora il ri-mineralizzante balsamico *Norolina Ferrero* o le *Pillole Neurotoniche* (fig. 7) del dott. Giulio Moglie che oltre ai sali d'arsenico impiegavano anche estratto di coca e noce vomica: prodotti di per sé curiosi ma dallo scarso potere curativo, che facevano leva sull'effetto placebo legato alla nomea dell'arsenico come ricostituente.

Infatti, i ricostituenti all'arsenico, nonostante l'avvento ed il consolidamento delle terapie antibiotiche, non abbandonarono mai il mercato, spostando il loro indirizzo terapeutico verso patologie sempre più gravi, spesso dall'esito infausto, per cui era lecito provare di tutto. Ancora negli anni Sessanta era possibile trovare in commercio il *Tónico Bayer* (fig. 6), una sorta di alcoolico ricostituente che tra le sue componenti vedeva appunto il metilarisato.

L'eliminazione dei ricostituenti all'arsenico dal mercato iniziò intorno al 1965, quando il giapponese Idengaku Zasshi ed i suoi collaboratori seguirono e valutarono le condizioni mediche di alcuni bevitori abituali di Liquore di Fowler. Ne emerse che l'uso abituale, come prescritto in casi di patologie croniche, poteva portare all'insufficienza epatica e renale ed in alcuni casi anche allo sviluppo di tumori, conclusione messa in luce dagli esami citogenetici.

Eppure nemmeno in questo caso l'arsenico fu definitivamente accantonato, proprio in virtù dell'essere l'ultimo rimedio a cui votarsi in determinate gravi patologie. In questo frangente riemersero alcuni studi del 1865 riguardanti l'impiego del triossido di arsenico come antitumorale condotti da due clinici tedeschi, Lissauer e Valentiner, i quali lo impiegarono per trattare forme croniche di leucemia, così come i lavori risalenti al 1931 del duo Forkner e McNair-Scott sul trattamento di alcuni tumori del sangue con arsenicali.

In maniera inaspettata l'arsenico aveva ancora qualcosa da dare alla medicina, dimostrando di essere un'arma di tutto rispetto nell'arsenale degli ematologi di oggi, soprattutto per combattere la leucemia mieloide acuta, il linfoma delle cellule T e i mielomi (National Cancer Institut Clinical Trial NCT 00124605).

Fig. 7 – Da sinistra a destra: *Pillole di San Giovanni Prodel*, anni Venti - *Norolina Ferrero*, anni Quaranta - *Pillole Neurotoniche*, anni Trenta.



In particolare, in questi ultimi vent'anni, gli oncologi stanno valutando l'interessante possibilità che l'uso degli arsenicali possa essere utile anche nella gestione dei pazienti con tumori solidi, riportando risultati promettenti in vitro nel caso di carcinoma del peritoneo, cancro cervicale, cancro ai polmoni, carcinoma ovarico, carcinoma pancreatico, cancro prostatico e tumore epatocellulare (Doyle D, 2009).

I risultati migliori si sono registrati impiegando il *Trisenox* (triossido di arsenico - Teva) nella terapia della leucemia promielocitica acuta, in combinazione con acido retinoico, approvata per l'utilizzo sui pazienti dall'FDA. Tra 2017 e 2018 sono stati condotti diversi test nel ratto, che hanno permesso di identificare i meccanismi di apoptosi nei gliomi. L'assunzione di triossido di arsenico provoca nelle cellule l'aumento di ROS (specie reattive dell'ossigeno, conosciute come radicali liberi), le quali inducono le cellule gliali ad apoptosi, con una specificità d'azione rivolta al tessuto tumorale (Sun Y *et al.*, 2018). Al momento sono stati approvati nuovi test clinici per lo sviluppo di una terapia nell'uomo.

Questo però non significa che i farmaci all'arsenico siano una panacea: ciò che distingue le moderne terapie antitumorali dai ricostituenti del passato è l'affidabilità e la specificità, ottenute con le moderne attrezzature e conoscenze mediche. Lissauer e Valentin non disponevano di moderni sistemi diagnostici né tantomeno ebbero la possibilità di condurre studi di replicabilità in ambiente controllato; se questa proprietà terapeutica non emerse immediatamente è da imputare ai rudimentali mezzi d'indagine dell'epoca.

La storia dell'impiego dell'arsenico in medicina e farmacologia è forse una delle più significative dimostrazioni dell'adagio di Paracelso «È la dose a fare il veleno», ma allo stesso tempo è una vicenda di riscatto. Nel sentire comune, il termine “arsenico” è legato ad una connotazione negativa che alla luce degli utilizzi odierni si sta stemperando.

L'arsenico ha saputo fare ammenda per il proprio passato, prima come antimalarico, poi come antisifilitico ed infine oggi come antitumorale. Forse, in un futuro non troppo distante, le guarigioni “grazie all'arsenico” non ci sembreranno poi così strane.

Giulia Bovone

Accademia Italiana di Storia della Farmacia
giuliabovone@libero.it

BIBLIOGRAFIA

- BISCINI A., HATTON B., *125 anni di Menarini, Firenze, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite*, 2011, pp. 1-3.
- Bugiardino Iodarsolo*, Laboratori Baldacci, Pisa, 1925.
- CHRISTISON R., *Treatise on Poisons*, 1st edn (1829), 2nd edn (1832), 4th edn (1845), Edinburgh, Adam Black Publishers, 1845.
- COSTANTINI F., *Uomini e pillole: Storie dell'Industria farmaceutica italiana e dei suoi protagonisti*, Milano, Edra Edizioni, 2015, p. 9.
- DOYLE D., *Notoriety to respectability: a short history of arsenic prior to its present day use in haematology*, British Journal of Hematology, 145, 2009, pp. 309-317.
- FORKNER C., MCNAIR-SCOTT T. F., *Arsenic as a therapeutic agent in chronic myeloid leukemia*, Journal of the American Medical Association, 1931, pp. 97, 305.
- FOWLER T., *Medical Reports of the Effect of Arsenic*, London, Johnson and Brown, 1786.
- HILL G. N., *On effects of arsenic*, Edinburgh Medical and Surgical Journal, vol. 5, 1809, p. 319; vol. 6, 1810, p. 55.
- MEDA S., *Lodovico Zambelletti: il lucido visionario*, in Nuovo Collegamento UTIFAR, pp. 68-71, https://www.utifar.it/uploads/model_5/personaggi_9.pdf. Ultima Consultazione 08/05/2019.
- ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON, *The Pharmacopoeia of the Royal College of Physicians of London*, London, Longman, Hurst, Rees, and Orme, 1809, pp. 113 -114.
- Pharmacopoea Austriaca*, Milano, Stamperia Reale, 1824, p. 6.
- SUN Y., WANG C., WANG L., DAI Z., YANG K., *Arsenic trioxide induces apoptosis and the formation of reactive oxygen species in rat glioma cells*, Cellular & Molecular Biology Letters, 2018, 23:13, <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0074-4>. Ultima consultazione 9/07/2019.

ARSENIC: FROM INSTRUMENT OF DEATH TO ANTITUMOR DRUG (XIX - XX - XXI CENTURY)

ABSTRACT

Considered by common thought as the most perfect and fearsome of poisons, arsenic began its journey as an antimalarial medicament in the early Nineteenth century, withstanding on the market up to the present day in the unexpected role of antitumor agent in the therapy of acute promyelocytic leukemia.