

CHIMICA FARMACEUTICA INORGANICA IN TERAPIA

Giorgio du Ban

INTRODUZIONE

Friedrich Wöhler, con la sintesi dell'urea (1828), infligge un durissimo colpo ai “vitalisti” dell'epoca, i quali affermavano che la chimica degli organismi viventi fosse fondamentalmente differente da quella della materia inanimata; il termine “Chimica Organica” adottato nel 1807 da Jöns Jacob Berzelius assume il suo valore attuale. Negli anni cinquanta del secolo scorso Stanley Miller e il suo docente Harold Urey (Nobel 1934) con la sintesi, in un'atmosfera primordiale, di alcuni aminoacidi dimostrano la possibilità di autoformazione di molecole organiche a partire da semplici sostanze inorganiche. Già allora erano sorti atteggiamenti critici su ricerche che dovrebbero creare dei sensi di colpa nell'uomo ogniqualvolta “ruba” qualche cosa alla natura: vedi ancora oggi nei confronti della clonazione, delle staminali, ecc.

Mario Ageno (1915-1992), fisico e fondatore della biofisica in Italia, definisce l'essere vivente un «*sistema chimico coerente dotato di programma ... prospettando che ... È certamente possibile formulare una definizione che separi in modo netto gli organismi viventi dagli oggetti inorganici ... ma ... Ciò non significa, però, che tale determinazione di natura e qualità debba necessariamente riconoscere l'esistenza di una barriera insormontabile tra i due mondi ... auspicando che si possa arrivare ... alla realizzazione di sistemi, in cui la materia inorganica acquista le proprietà caratteristiche della materia vivente*». Non è ovviamente il caso delle pietre che camminano da sole e che si trovano nel cuore della Death Valley.

Le stromatoliti sono colonie di microrganismi marini unicellulari (alghe azzurre), ospiti di strutture calcaree (rocce viventi) di un'età geologica tra i 3 e i 4 miliardi di anni; sembra che dobbiamo a loro la presenza dell'ossigeno nell'atmosfera.

PRINCIPI ATTIVI INORGANICI

La prova dell'ambiguità della divisione netta dei tre regni della classificazione lineare (ormai superata) è forse il primo farmaco utilizzato dall'uomo: il fango. Fresco dove infilare la mano o il piede per alleggerire il gonfiore di una botta o quello caldo per la sensazione di benessere che rientra già nel concetto di medicina preventiva-curativa.

L'*argilla* è composta da fillosilicati di Mg, Ca, Na, K, Fe, Al: è un materiale malleabile ed è stato utilizzato primariamente per plasmare l'uomo (qualcuno osa dire anche la donna, ma in segreto, la misteriosa Lilith) a immagine e somiglianza del suo Creatore (Genesi cap. 1, 27). Ovviamente l'idea era buona e ne avevano già approfittato gli dei sumeri, quelli cinesi et Alia. Presso gli ebrei, nel salmo 139 (16), si accenna alla «massa informe del mio corpo» che viene interpretata come un pre-uomo (una specie di Frankenstein) prima che gli fosse infusa l'anima e che può venir richiamato in vita

dagli eletti per servire il popolo: il mitico Golem (sembra che in ebraico moderno possa significare anche robot). Le mummie Chinchorro, tra Cile e Perù, sono le più antiche al mondo (6000/5000 a.C.): l'argilla serviva per sostituire i visceri e talvolta anche la carne e la pelle a tutti i defunti, anche ai feti. In Egitto un paio di millenni dopo, il rituale sarà invece un selettivo status symbol. Alla fine del IV millennio a.C. fu il supporto per la scrittura cuneiforme dei Sumeri; tavolette regolarmente archiviate e conservate negli uffici comunali. In seguito è stata impiegata per costruire utensili vari, l'indispensabile terracotta, capanne, poi palazzi (Mesopotamia) ed infine è entrata di diritto nell'attuale architettura bioclimatica. Nel 1951 John Desmond (1901-1971) fisico-biologo irlandese, consulente militare per lo sbarco in Normandia, ipotizza essenziale la presenza di argille nella abiogenesi; conseguentemente il biologo inglese Alexander Graham Cairn-Smith (1931-2016) riprende l'elegante teoria suggerendo che i cristalli microscopici dei minerali che vi si trovano possano essere serviti di supporto per una autoreplicazione fino alla comparsa degli acidi nucleici e in definitiva della "vita".

Tutti i Grandi della storia la citano: Dioscoride nel Cap. LXXII «*La Terra Lemnia, la qual nasce in una cavernosa spelonca, si porta dall'isola di Lemno, da un luogo paludoso: imperoche quivi si fa elettione della buona, & meschiasi poscia con sangue caprino. & cosi ne fanno gli habitatori trocisci, e gli sigillano con una imagine di capra, & chiamangli sigillo di capra ...*». Si usa nei sacrifici, come antidoto e nella dissenteria. Il Mattioli si rammarica delle falsificazioni, della confusione e ricorda come già Galeno, e poi lui stesso, abbiano dovuto soffrire viaggi e ispezioni per valorizzare i benefici di quella originale greca. Nelle spezierie saranno presenti il *Bolus alba* (il Caolino, da cui la magica porcellana dei nostri vasi) e il, più o meno rosso, *Bolus armena* (contenente ossidi di ferro) come antitossici, antisettici, assorbenti nelle ferite con essudato sieroso e come eccipienti in diverse forme farmaceutiche.

I primi insediamenti umani stabili sui Colli Euganei risalgono a circa 5.000 anni fa e nei dintorni di Montegrotto e Abano hanno subito imparato ad utilizzare il famoso fango composto dall'argilla di origine tellurica, dall'acqua salso-bromo-iodica che scorre a 2000/3000 metri di profondità e da una parte biologica di microrganismi. Questi ultimi (cianobatteri), durante la fase di "maturazione" in speciali vasche (fangaie), che dura generalmente 50/60 giorni, si autoincrementano determinando delle modificazioni chimico fisiche e producendo dei glicolipidi, dotati di elevata attività antiinfiammatoria, antiossidante, immunostimolante. Questa sua efficacia, di cui ha goduto anche il sommo Francesco Petrarca, che scelse la sua ultima dimora nell'amata Arquà, è controllata da istituzioni di tutto rispetto ed è garantita da un Brevetto Europeo⁽¹⁾. Stranamente la



Fig. 1 – Le fumarole e la pozza di fango e zolfo nell'isola di Vulcano (Eolie).

stessa datazione può venir estesa anche alla storia delle “Isole del Fuoco e del Vento” (fig. 1) agli antipodi dello stivale, all’arcipelago delle Eolie: sito di archeologia leggendaria (Venere si ritemprava nel laghetto sulfureo di Pantelleria), ricco di vita inizialmente grazie alla preziosa *ossidiana* (vetro vulcanico) e ancora oggi per il sempre inimitabile paesaggio e l’ospitalità del nostro Sud. La “Pozza”, piscina naturale che è alimentata ininterrottamente da innumerevoli bolle, dalle quali fuoriescono vapori ricchi di *zolfo*, acqua salmastra e fango, assieme alle “fumarole” e al “mare caldo” o “acque calde” sono i luoghi dove la terapia si fa a cielo aperto, in compagnia, e alla sera magari con un bicchiere del dolce vino di Lipari. Lo svariato loro uso è stato raccomandato dal reverendo Sebastian Kneipp (1821-1897), dal libraio-guaritore Adolf Just (inventore della “fontana della giovinezza”), dal Mahatma Gandhi, dallo Zar Nicola I durante il colera in Crimea e da molti altri. Attualmente le argille, la cui importazione in Svizzera è vietata salvo che per l’industria farmaceutica e cosmetica, sono diventate un allegro e colorato mercato di quest’ultima.

Il corallo, che abbiamo già trattato nel Convegno precedente, è il classico simbolo di questa apparente ambiguità: è un animale, che sott’acqua sembra un vegetale e all’aria rimane un minerale. Dei vari tipi quello rosso viene citato come medicamento nella letteratura ayurvedica più di 5000 anni fa. In Grecia la dea Athena per una banale questione di moralità trasforma l’incantevole volto di Medusa (l’unica Gorgona mortale: allegoria della perversione intellettuale e turpe ispirazione di Caravaggio, Bernini, Calandrucci) in un orrido ghigno incorniciato da una chioma di serpenti e con occhi il cui sguardo pietrifica: viene decapitata da Perseo e, durante il trasporto per via aerea, le gocce di sangue che cadono nel mare si trasformano in corallo⁽¹⁾. Dioscoride cita il rosso (*Corallium rubrum*) e il nero (*Antepathella subpinnata*), «... quello che chiamano *Antipanche* ...» di cui Plinio il Vecchio giustifica il nome «*E in quanto s’appartiene alla repugnancia delle cose, la quale i greci chiamano Anthipathia*⁽¹¹⁾ ... e continua ... *Ne sono in minor prezzo gli huomini d’India le cocole di questo che sieno le perle appresso alle nostre femine*». Sono stati trovati dei gioielli, dedicati a Inanna dea dell’amore sumera che risalgono al 3500 a.C. e che precorrevano



Fig. 2 – Santa Ildegarda di Bingen (1098-1179). Frontespizio del volume *Medicina delle pietre preziose di Santa Ildegarda*, pubblicato a Udine, edizioni Segno, 1997.

⁽¹⁾ Secondo la leggenda il terreno, bagnato dal prolifico sangue di Medusa, partorisce Pegaso il cavallo alato che Bellerofonte addomestica e assieme al quale uccide la Chimera. Oggi, oltre che immagine di una Università on line e di una Academy che si occupa di integratori alimentari, è stato preferito all’Uomo Vitruviano del da Vinci nella bandiera della Toscana ed è il nome di un modello di motocicletta: metafora della decadenza di un mito.

⁽¹¹⁾ È sulla base dell’antipatia che avrà credito la teoria della *farmacopea immonda*, con la imposizione di farmaci che creano una fisiologica ripugnanza nel malato e che obbligano il corpo a rigettare il morbo che lo affligge.

no il carismatico “curniciello”. Più suggestivamente a Cordoba, Federico Garcia Lorca, splendido poeta andaluso, «vedrà sfilare bruni cavalieri su cavalli dalle lunghe code, gitane piene di coralli che scendono al Guadalquivir assopito a lavare».

Viene descritto come di natura petrosa (Dioscoride) e in seguito appartenente al regno vegetale e come tale lo presenta nel 1599 Ferrante Imperato (1550-1631) speciale. Un altro napoletano, Giuseppe Donzelli⁽²⁾ (1596-1690), medico fautore della iatrochimica e della ricerca sperimentale, discepolo di Paracelso, che lo prescriveva come una panacea scrive: «Le virtù del Corallo possono quasi dirsi infinite, che perciò con ogni ragione è connumerato da Avicenna trà le medicine cordiali ... pare che l'istesso suo nome ci dimostri esser valevole a corroborare il cuore». Successivamente «l'alchimista e astrologo napoletano Filippo Finella e il naturalista livornese Diacinto Cestoni (il 7 marzo del 1689 viene nominato “Protospesiale”), avevano proposto, indipendentemente l'uno dall'altro, che il corallo avesse natura animale, ma non si volle dare loro credito in ambito accademico»⁽³⁾.

L'omeopatia gli rende l'artistico riconoscimento di una poesia, un po' criptica, dal titolo Calcarea carbonica⁽⁴⁾.

Ildegarda di Bingen (1098-1179), nobile e badessa, nel corso della sua vita ebbe molte malattie e numerosissime visioni, di cui ha lasciato dettagliati resoconti illustrati nei manoscritti *Scivias* e *Liber divinatorum operum*. Alcuni studiosi hanno ipotizzato che l'origine di queste estasi sia di tipo neurologico e lo storico della scienza e della medicina Charles Singer le attribuì ad aure di origine emicranica, che poi il neurologo Oliver Sacks renderà popolari. Nella *Medicina delle pietre preziose* (fig. 2) suggerisce, opportunamente, una tecnica farmaceutica complicatissima e prodigiose leggende sui loro poteri che sono la necessaria sceneggiatura per coadiuvare le sue terapie con un efficiente effetto placebo. La Santa prescriveva quasi sempre una loro “macerazione” nel vino, che poteva poi servire per curare la frenesia, l'artrite, l'epilessia e l'apoplezia a seconda della pietra e ovviamente se consumato con moderazione. Non mancano medici (Baviera, Salisburghese, Bolzano), e anche il farmacista Max Breindl di Costanza, sostenitori dei portentosi benefici, purtroppo accessibili soltanto agli uomini di sicura fede: quelli omeopatici invece sono consentiti a tutti.

Vannoccio Biringuccio (Siena 1480-1539?), maestro artigiano nella fusione e nella metallurgia, così descrive quella “montagna di luce” che è il «diamante ... Per fuoco la sua estrema durezza non si mollifica, né con ferro alcuno tagliar si può. Talche da ogni cosa creata è indomabile...»⁽⁵⁾ a meno che non si usi il sangue di becco al quale, secondo Plinio, bisognava dare da bere vino con prezzemolo per un paio di giorni. Per gli indù è un frammento d'eternità, per la dolcissima Joan Baez arrugginiti ricordi^(III); però può essere foriero sia di felicità che disgrazia a seconda di una minima sfumatura di colore, del taglio e anche se chi lo porta è persona dabbene o meno. Per il frenetico e per chi volesse mettersi a dieta sarà sufficiente tenerne uno piccolo in bocca: d'altra parte già il Biringuccio ne sconsigliava l'uso interno, dannoso per lo stomaco come polvere di vetro.

Gli antichi scienziati avevano cercato di ottenere migliori risultati con la polverizza-

^(III) «Che io sia dannata - ecco il tuo fantasma che ritorna - Ma non c'è niente di strano - è solo che la luna è piena stanotte - e tu mi stai chiamando», così inizia la canzone (*Diamonds and rust*) scritta nel novembre del 1974 per l'adamantina e tormentata relazione con Bob Dylan, non ancora Nobel.

zione e senza saperlo avevano percorso i tempi delle nanoparticelle che, grazie alle dimensioni ridotte, possono aumentare di 10 volte l'efficacia del principio attivo. Nel caso dei nano-diamanti, grazie alla eccellente biodisponibilità, possono servire da piattaforma per il trasporto intelligente di un chemioterapico per trattamenti altamente localizzati a lento rilascio: Chad Mirkin e Teri Odon, della Northwestern University di Chicago, portano avanti studi rivoluzionari sulla nano-tecnologia. Presso l'Istituto Tumori Regina Elena di Roma sono in corso studi su nano trasportatori di nuova concezione con al loro interno il *cisplatino*⁽⁶⁾, che comunque è in grado di concentrare le due funzioni in sé stesso. Non ha invece ritenuto degna di menzione la parente povera, la *grafite* (ottimo conduttore, mina delle matite e unguento in omeopatia), e non poteva sapere degli altri allotropi, il *grafene* (che permetterà la realizzazione del transistor, il conseguimento del Nobel nel 2010 ai due fisici dell'Università di Manchester Andrej Gejm^(iv), Kostantin Novoselov e una supremazia europea sulle tecnologie del XXI secolo) e il *fullerene*, che stanno trovando posto in vari campi industriali, salvo una possibile tossicità.

L'oro e l'argento avranno una vita meno fantasiosa. L'auroterapia (crisoterapia) è un rimedio il cui uso in polvere documentato già dal 1300 a.C. era consigliato dagli alchimisti per tutte le discrasie, ma specificamente per le varie forme di tisi, malattie veneree e foruncolosi. Dopo essere stato impiegato senza successo da Robert Koch nel 1890 contro il bacillo della tubercolosi, rimane ancora in alcune specialità negli USA e in Europa⁽⁷⁾ in sospensione in fiale contro l'artrite reumatoide. I vari sali di argento sono stati usati come antibatterici, antiflogistici, ma un loro recente riutilizzo con varie indicazioni improprie e pericolose, anche per uso interno negli integratori alimentari, è stato condannato dalla FDA (1999, 2009) e da diverse pubblicazioni internazionali. Il nitrato, a parte alcuni tentativi nell'epilessia e nella tabe dorsale, ha riscosso grande e reale successo come caustico soprattutto nei condilomi o "creste di gallo": *cristaux de lune* allo stato lamellare, "pietra infernale" o *lapis* fuso in una lingottiera.

Il godimento estetico dei molti fantastici cristalli, fonti di iridescenze esoteriche, indurranno la fantasia alla ricerca di poteri magici nella *Cristallografia*.

Il semimetallo *antimonio* era usato come purgante, emetico, in pillole e siccome se ne uscivano pressoché intatte potevano venir riusate *ad libitum*: le pillole perpetue erano una presenza fissa nella farmacia famigliare. Entrava anche nella composizione di tazze nelle quali si lasciava del vino a riposo per un giorno o due, che forse dava minori effetti terapeutici ma sicuramente maggiori benefici psico-igienici.

L'*Olio di Cade* (*Juniperus oxicedrus*) e l'*Acqua di Catrame* erano presenti nella mia Farmacia fino a quasi la metà dell'altro secolo. La pece è un liquido altamente viscoso di color nero ricavato dalla distillazione del bitume o catrame di carbon fossile (*Pix Lithanthracis*, Coaltar) che sarà l'ennesima occasione per il Mattioli di criticare il comportamento di certi speciali «... *imperocche quello, di cui è l'uso nelle spetiarie, non è veramente*

^(iv) Transfuga russo, giovane e brillante scienziato aveva già vinto nel 2000 il premio Ig Nobel «... per aver fatto levitare una rana per mezzo di calamita» scoprendo che si tratta di un fenomeno, osservato già nel 1778 da S.J. Brugmans a proposito del bismuto e antimonio respinti da campi magnetici, a cui Michael Faraday (1845) aveva dato il nome di *diamagnetismo*, che verrà utilizzato nella SI (sic!) TAV del Giappone (500 km all'ora).



Fig. 3 – Unguento Saturnino F.U. IV 1920: Acetato basico di Pb 10g., Grasso con benzoino 90g. Museo della Farmacia Picciola.

altro, che una misturaggine di pece, & d'olio petrolio». E riporta quanto scritto sulla *Pix liquida* da Teofrasto (371-287 a.C.), Plinio (23-79), Galeno (129-201): «*La pece secca scalda veramente ... la liquida fa tutto il contrario ... & imperò giova ella agli asmatici, & à coloro, che sputano la marcia*». Curava principalmente le malattie polmonari con fumigazioni prodotte da apparecchi (emanatori) sul tipo degli attuali aerosol. Anche in Italia alcune mamme portavano i figli tubercolotici sui ponti, sotto i quali passavano le locomotive, per respirarne i fumi: i *Ferramatori* di Bari ricordano che, se non erano fruibili, la signora agitava un fazzoletto bianco perché riposizionassero la motrice, mentre nei dintorni di Pieve a Nievole erano garantiti nella galleria di Serravalle. Domenico Bruschi (1787-1863), Dottore in Filosofia e Medicina e direttore del Giardino Botanico di Perugia, (nonostante una cecità provocata dall'encefalite) scrisse nel 1828⁽⁶⁾, per gli studenti in Medicina, un trattato che gli dette fama e riconoscimenti, nel quale decretava, con accesa e precisa disamina, la mancanza di prove cliniche nella quasi totalità delle troppo numerose prescrizioni. Nel 1863 l'abate Stoppani ricavava dagli scisti bituminosi del Monte San Giorgio (Besano) il *Sauolo*, nel 1902 Martin Albrecht scopre il più fortunato *Ittiolo* in quelli di Seefeld (Sud Tirolo): tutti e due corrispondono al solfoittiolato di ammonio. Il catrame minerale viene ancora adoperato (con prudenza) come antisettico, cheratoplastico, antipruriginoso in cosmetica, in veterinaria come protettivo, impermeabilizzante degli zoccoli dei cavalli e nella storica sintesi del paracetamolo che rientra nella categoria degli "analgesici di catrame di carbone" (*Pain relief: from coal tar analgesic to paracetamol* dell'inglese Alan Dronsfield del 2005).

Thomas Goulard (1697-1784) chirurgo e anatomista francese, specializzato in disturbi genitourinari, è l'ideatore della soluzione di acetato di *piombo* (fig. 3) conosciuta appunto come *Acqua di Goulard*, *Saturnina* o più comunemente *Acqua vegeto minerale*, anche se il regno vegetale non c'entra per niente. Karl August Burow (1809-1874), anche lui chirurgo e anatomista militare, è stato l'inventore della chirurgia plastica e delle tecniche di guarigione delle ferite che potrebbero ancora oggi venir utilizzate; giustamente sostituirà il piombo con il meno problematico *alluminio*. Oggi forse troppo precipitosamente abbandonata, nonostante fosse un ottimo rimedio negli impacchi freddi per contusioni,

fratture, infiammazioni: posso darne testimonianza sia come preparatore che fruitore.

Il possente Primo Imperatore della Cina Qin Shi Huang (260-210 a.C.), iniziatore della Muraglia, ha due buone ragioni per venir citato in questo Congresso. La prima perché sarà con l' "Argilla" che farà creare un esercito di 6000 guerrieri, a piedi e a cavallo, per presidiare il suo enorme Mausoleo. La seconda perché, siccome era ossessionato dalla morte, cercava (ovviamente invano) un farmaco che lo rendesse immortale e dicono che facesse uso di pillole contenenti anche sali di *mercurio*: la cui tossicità probabilmente gli ha accelerato l'inevitabile dipartita. Uno dei sintomi premonitori, che in altri tempi era considerato la prova che la malattia stava uscendo, è la "scilivazione mercuriale", che poteva venir curata sospendendo il trattamento e sostituendolo con un altro ione: lo zolfo puro (vedi il Bruschi).

L'ambiguo e lucidissimo metallo liquido entra nella mitologia greca (Ermes *hydràrgyros*) poi romana (Mercurio, forse già frequentato dagli Etruschi, *argentum vivum*) contagiando con i suoi due serpenti anche il simbolo dell'Ordine dei Farmacisti, mentre quello della Medicina è il bastone di Esculapio con un solo, che rappresenta attualmente e correttamente l'Organizzazione della Sanità. Le miniere di Idria (oggi Slovenia), ad una novantina di chilometri da Trieste, sono state la seconda fonte mondiale dal 1490 al 1994 dove veniva estratto come *cinabro* (HgS) e nella forma liquida. È stato usato in diverse terapie anche, per la sua semplice proprietà meccanica, nell'occlusione intestinale, ma soprattutto per curare la sifilide, mediante pillole (famoso quelle del Barbarossa, Khayr al-Din, Corsaro turco del 1500) e fumigazioni nelle *botti di Tommaso Campailla* (filosofo, poeta e anche medico 1668-1740) sul tipo delle saune individuali odierne, buttando sul braciere il minerale e incenso (fig. 4). Si suppose che il vero "cristallo di sangue", che ha acceso la fantasia degli alchimisti (bello e mortale), sia quello versato da un ferocissimo drago (rosso con sette teste e i sette diademi dell'Apocalisse di Giovanni) calpestato da un elefante e talvolta confuso col *Sanguis Draconis* (resina del *Calamus draco* o del *Dracena Cinabari*), con il *Minio* (ossido di Pb) e con l'*Hematite* (ossido di Fe). Sarà ispirazione anche nell'arte dell'aristocratico-tradizionalista Julius Evola: *Il cammino del cinabro*. Lascerà, come effetto collaterale, una patina nera sui denti dei pazienti (riscontrabile ancora oggi nelle ricerche di paleopatologia), tra i quali varie dame di nobile discendenza del Rinascimento (Isabella d'Aragona ecc.)⁽⁹⁾, che lo usavano anche in soluzione per sbiancare la pelle e nel rosso per labbra. Fino alla comparsa, ai primi del '900, dell'altro ione, non meno tossico e anche un po' ambiguo, il semimetallo *Arsenico* del Salvarsan poi Neo Salvarsan, infine assieme al bismuto, che per ovvie ragioni troveranno posto in svariate letterature: il Galy in quella inglese, ricordato da James Joyce.

Nel caso particolare dell'unguento mercuriale, usato anche per frizioni oltre che



Fig. 4 – Le tre botti di Tommaso Campailla conservate al Museo a Modica.

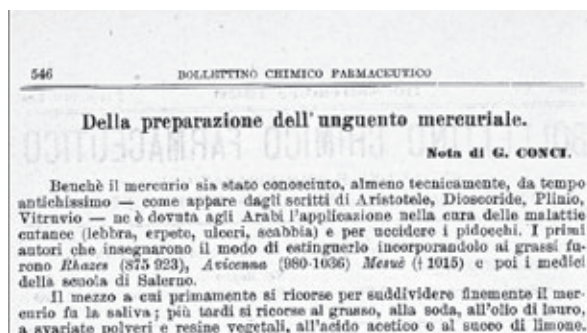


Fig. 5 – Nota di Giulio Conci sulla preparazione dell'unguento mercuriale pubblicata sul Bollettino Chimico Farmaceutico 18-1926.



come antiparassitario, che era presente in diverse farmacopee, formulari e veniva anche sofisticato con polvere di lavagna, di carbone e ossido di ferro, vorremmo citare Giulio Conci⁽¹⁰⁾ (fig. 5):

Benché il mercurio sia stato conosciuto, almeno tecnicamente, da tempo antichissimo – come appare dagli scritti di Aristotele, Dioscoride, Plinio, Vitruvio – ne è dovuta agli Arabi l'applicazione nella cura delle malattie cutanee (lebbra, erpete, ulceri, scabbia) e per uccidere i pidocchi. I primi autori che insegnarono il modo di estinguerlo incorporandolo ai grassi furono Razhes (875-923), Avicenna (980-1036), Mesue (-1015) e poi i medici della Scuola di Salerno.

Descrive i vari tentativi per arrivare a una tecnica di preparazione accettabile e conclude: «Metodi questi, come si vede, perfettamente razionali ed eleganti, ma che per ovvie ragioni non potranno mai affermarsi nella pratica». Müller e Lehmann avevano proposto un eccipiente particolare per preparare supposte con fino al 32% di unguento cinereo⁽¹¹⁾. Grazie agli allora nuovi tensioattivi (in questo caso il Myrj 45 e lo Span 60), abbiamo potuto ottenere un prodotto ottimale (fig. 6) sia nei confronti di quello industriale appena decente, che di quello ottenuto dalla pessima formula al 30% secondo la F.U. VI, che aveva modificato l'eccipiente, accettato alla conferenza di Bruxelles (1902), con l'aggiunta della lanolina e includendolo tra i medicinali obbligatori (sic!).

Nell'Editoriale del Bollettino Chimico Farmaceutico n. 7 (luglio 1959) il Direttore Ulisse Gallo (mio prezioso e paziente Maestro) presenta il nuovo (ricco) Formulario Ga-

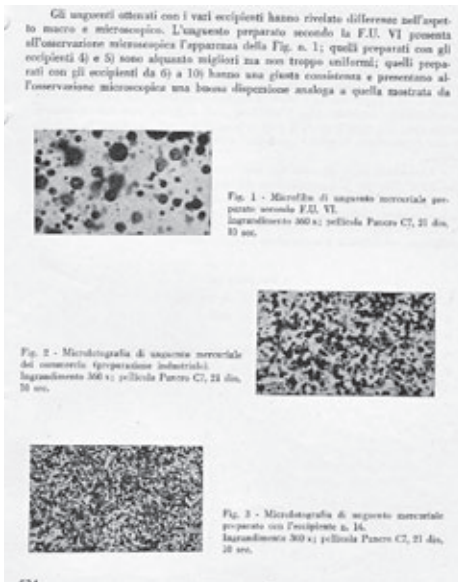


Fig. 6 – Eccipiente n. 14: Lanolina 47g., Myrj 45 3g., Span 60 20g.



Fig. 7 – Contributo all'iniziativa del Bollettino da parte della Farmacia Picciola.

lenico Nazionale opera della Direzione dell'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro le Malattie, offrendo le pagine della Rivista «ai farmacisti che intendano far presenti osservazioni, suggerimenti e correzioni, al fine di portare un contributo al miglioramento di questa per noi importante opera». Subito, sul numero successivo, un primo contributo del collega Paolo Boccardo (Farmacia Molassana) con diversi giudizi («mancanza delle novità più recenti ... la superatissima assurda circolare che vieta ai Farmacisti la manipolazione di vitamine, opoterapici ed antibiotici») ed alcune determinanti prese di posizione: «Si deve sempre tener presente un dato di fatto: che se si vuol convincere il Medico a prescrivere il galenico a preferenza della specialità, occorre assicurargli un prodotto che sia non dico efficace “come” la specialità, ma assai di più^(v), perché ormai per un seguito di circostanze che tutti conosciamo le preferenze del Medico vanno di gran lunga a quest'ultima».

Le “circostanze” ovviamente sono il paragone che dal dopo guerra ha brutalmente, sfacciatamente e impunemente imperversato fino a quasi la fine del secolo scorso. Ho contribuito dal laboratorio della mia Farmacia al miglioramento del Formulario

^(v) Provocatoriamente vorrei ricordare che durante l'esposizione al Congresso ho chiesto se c'era qualcuno d'accordo che dopo mezzo secolo possa essere ancora valida questa asserzione: un solo collega (titubante) ha alzato la mano. Di conseguenza con buona approssimazione un farmacista su cento afferma la sua capacità di saper preparare un farmaco (e implicitamente di essere provvisto di cultura scientifica, ambiente-laboratorio, apparecchiatura ed esperienza). Inizia il 26 giugno il nuovo percorso FAD *Terapie standard e innovative: galenici e preparati industriali* che terminerà il 24 giugno del prossimo anno: ottima occasione, basta associarsi alla SIFO.

E' nota l'incompatibilità fra penicillina e sali di bismuto ^(1, 2) mentre associazioni del cloramfenicolo con sali di bismuto sono tecnicamente possibili e già largamente adoperate in terapia clinica ⁽³⁾. Non altrettanto conosciuto è il comportamento dell'associazione tra tetraciclina e sali di bismuto, di cui tuttavia si usano in terapia diversi preparati, in forma di supposte.

Da dosaggi di controllo da noi effettuati su alcune specialità di questo tipo è emerso che, in genere, la conservabilità di alcune di queste forme di associazione non risulta soddisfacente, nemmeno entro i limiti che vengono generalmente accettati per la tetraciclina (24 o 36 mesi dalla data di preparazione) ^(*) (Tab. I).

TABELLA I

Percentuale di cloridrato di tetraciclina riscontrata in diverse preparazioni farmaceutiche (supposte) contenenti sali di bismuto.

Epoca dell'analisi	Campione analizzato							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Dopo 6 mesi dalla preparazione	96%	98%	94%	73%	67%	<50%	25%	?
Dopo 12 mesi dalla preparazione	95%	98%	94%	65%	<50%	—	—	—
Dopo 24 mesi dalla preparazione	94%	97%	93%	52%	—	—	—	—

^(*) La circolare n. 7 del Ministero della Sanità - Direzione generale del Servizio Farmaceutico (16-1-1960) fissa in 24 mesi la scadenza della validità del cloridrato di tetraciclina in supposte con eccipiente idrosolubile ed in mesi 36, prorogabili a 48 dopo controlli, la validità del cloridrato di tetraciclina in supposte con eccipiente liposolubile.

Fig. 8 - Su 8 "specialità" 5 erano inadeguate e 3 non sufficienti.

con le monografie sugli sciroppi e sugli unguenti⁽¹²⁾ (fig. 7) riportando la stessa tecnica per quello mercuriale al 15%, che veniva presentato come antielmintico, con il glicerato d'amido come eccipiente. A conforto di questo *modus operandi* dopo mezzo secolo l'autorevole opinione (che fa parte di un articolo che dovrebbe esser recitato a memoria al posto del giuramento di Ippocrate, prima di discutere una tesi in campo sanitario) di Gianfranco Sinagra, direttore del Polo Cardiologico di Trieste: «*Alla fine diventa un metodo naturale, spontaneo di approccio critico ai problemi della quotidianità e dell'agire clinico. Non a caso qualificata ricerca può svolgersi in ogni realtà sanitaria*». Anche nella Farmacia «*La ricerca è forma alta di pensiero creativo*» anche quando si occupa di un unguento contro le piattole.

Il *bismuto* è stato confuso spesso con il piombo e con lo stagno fino a quando (1753) il chimico francese Claude François Geoffroy (1729-1793) dimostrò che era un elemento a sé stante; in terapia sono stati adoperati molti suoi sali ma principalmente il *dermatolo* o gallato basico e il *magistero* o nitrato basico come antiputridi e antifermentativi per uso interno e come assorbenti, astringenti su ferite, eczemi, affezioni veneree e scottature. Era comunemente prescritto in supposte nelle tonsilliti, laringiti, anche associato ad antibiotici: era nota l'incompatibilità con la penicillina⁽¹³⁾ mentre non era approfondito il comportamento con il cloramfenicolo⁽¹⁴⁾. Completamente trascurato quello con le tetraciclina comunque prodotte da diverse aziende farmaceutiche e in commercio da anni.

Avendo notato per caso un cambiamento di colore nelle supposte, proposi, durante il mio periodo di assistente presso l'Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica di Trieste, una ricerca ai colleghi Sciortino (chimico-farmacista) e Caffau (medico-farmacologo). Ricordiamo che la Circolare n. 7 del Ministero della Sanità, Direzione generale del Servizio Farmaceutico (16-1-1960), fissava in 24 mesi la scadenza della validità del cloridrato di tetraciclina in supposte con eccipiente idrosolubile ed in 36 mesi quella con

eccipiente liposolubile. Dall'esame è emerso che dopo 24 mesi in quattro confezioni su otto l'antibiotico era completamente scomparso, in una resisteva al 52%, nelle altre tre si manteneva, come subito dopo la preparazione, attorno al 95% (fig. 8). Dimostrata l'incompatibilità, veniva proposta la preparazione delle supposte in tre strati, in suppostiera apribile orizzontalmente in tre sezioni, che sono risultate perfettamente stabili dopo un anno sia a 4° che a temperatura ambiente; anche il controllo microbiologico della parte contenente l'antibiotico ha dato un risultato positivo al 100%⁽¹⁵⁾. La divisione con una separazione inerte intermedia permette anche la scelta differenziata dell'eccipiente, per una dispersione nel retto e relativo assorbimento ottimali, sia del metallo che dell'antibiotico.

Giorgio du Ban

Accademia Italiana di Storia della Farmacia

gduban@inwind.it

BIBLIOGRAFIA (ENDNOTES)

- (1) *Disciplinare per la tutela del marchio collettivo d'origine del fango del bacino termale euganeo*, D.G.R. n. 857 del 15 marzo 2010, D.D. n. 7 del 3 febbraio 2011.
- (2) DONZELLI G. (napolitano Barone di Digliola), *Teatro farmaceutico dogmatico e spagirico*, in Napoli, per Giacinto Passaro, MDCLXVII.
- (3) SOMA R., FERIOLI E., *A caccia di farmaci nelle barriere coralline: dalla Materia Medica alla Farmacologia*, Il Mare e la Medicina, Atti del XLVII Convegno Nazionale Società Italiana di Storia della Medicina, 2009, p. 323.
- (4) GRASSI I., *L'omeopatia raccontata. Calcarea carbonica*, Omeopatia33, n. 4, 13 aprile 2018.
- (5) BIRINGUCCIO V., *Pirotechnia*, in Venetia, Appresso P. Gironimo Giglio e compagni, MDLIX, p. 94.
- (6) *Nano-trasportatori intelligenti per attaccare solo i tessuti tumorali*, *Quotidianosanità*, Scienza e Farmaci, 11 novembre 2013.
- (7) COCCO F., *Sintesi di complessi di Au(III) con leganti azotati e studio della loro reattività*, Tesi dottorato di ricerca in Scienze chimiche, Università di Sassari, 2004-2007.
- (8) BRUSCHI D. (con Note di Pozzi G.), *Istituzioni di Materia Medica*, Milano, MDCCCXXXIV, vol. IV, pp. 172-180.
- (9) FORNACIARI G., *Stile di vita e paleopatologia delle nobildonne del Rinascimento: le corti di Napoli*, Firenze ed Urbino, Convegno di paleopatologia "Essere Donna", Roma 16-17 ottobre 2009.
- (10) CONCI G., *Della preparazione dell'unguento mercuriale*, *Boll. Chim. Farm.*, 18, 1926, p. 546.
- (11) LEHMANN H., MÜLLER Y., *Öest. Apoth. Ztg.*, 14, 1960, p. 283.
- (12) DU BAN G., *Sulla preparazione dell'unguento mercuriale*, *Boll. Chim. Farm.*, 103, 1964, p. 522.
- (13) AGOLINI, CAVICCHINI, GRASSI, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28, 1952, p. 413; AGOLINI, CAVICCHINI, FELISATI, *Atti Soc. Lomb. Biol.*, 8, 1953, p. 37.
- (14) VERDURA, FIONE, *Gazzetta Medica Italiana*, febbraio 1955.
- (15) SCIORTINO T., DU BAN G., CAFFAU S., *Contributo allo studio della incompatibilità tetraciclina-bismuto nelle forme farmaceutiche*, *Boll. Chim. Farm.*, 107, 1968, p. 47.

INORGANIC PHARMACEUTICAL CHEMISTRY IN THERAPY**ABSTRACT**

Friedrich Wöhler, with the synthesis of urea (1828), inflicts a severe blow on the vitalists of the time, who claimed that the chemistry of living organisms was fundamentally different from that of inanimate matter.

A proof of the indefinability of the net division of the three kingdoms of the Linnean classification, now outdated, is perhaps the first drug used by homo: mud. Another symbol of this ambiguity is red coral: it is an animal (polyps), which appears to be a vegetable under water and remains mineral in the air.

The complicated pharmaceutical technique and the prodigious legends about the powers of precious stones were the necessary script to assist the therapy, with an efficient placebo effect.

In my Pharmacy there were, still in the middle of the last century, antimony, tar water, graphite (a poor relative of the diamond), lead acetate of the first water of Burow and others.

As original elements we can report the monographs, published on the glorious Pharmaceutical Chemical Bulletin, of a successful improvement of the preparation of mercury ointment to 30% FU VI (1960), possibility excluded from the Conci (1926), and the demonstration that out of eight specialties of suppositories of bismuth and tetracycline, on the market for years, five were to be thrown away (1964).