

MEDICAMENTI MERCURIALI NELLA FARMACOLOGIA RISOLVENTE SECONDO IL TRATTATO PRATICO DI FARMACOTERAPIA DI GIOVANNI BUFALINI DELL'ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI IN FIRENZE (1896)

Marco Zini

L'ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI PRATICI E DI PERFEZIONAMENTO

L'Istituto fu fortemente voluto dal governo toscano⁽¹⁾ in un momento in cui l'unità d'Italia avrebbe potuto in qualche modo mettere in discussione l'autonomia gestionale della formazione superiore, ritenuta di importanza strategica dalla borghesia imprenditoriale e dalla nobiltà illuminata fiorentina. Il progetto originario era nato da noti esponenti del mondo della cultura toscano che ebbero un ruolo di primo livello anche nelle dinamiche dell'annessione della Toscana al regno di Sardegna nel 1860: Bettino Ricasoli, Cosimo Ridolfi con il consiglio di Capponi e Maurizio Bufalini⁽²⁾. Questi personaggi erano convinti che il successo dei moti del Risorgimento si giocasse anche sul campo della alta formazione professionale della nuova classe dirigente e che Firenze, a fronte della sua grande tradizione culturale, potesse avere un ruolo di indirizzo per tutta la futura nazione italiana.

L'Istituto di Studi Superiori era composto da tre sezioni: quella medica operante presso l'Arcispedale di S. Maria Nuova, quella scientifica presso il Museo di Fisica e di Storia naturale ed un indirizzo filologico e filosofico di più incerta collocazione. Molto interessante rimane la concezione altamente moderna della Sezione scientifica, evidente soprattutto nell'organizzazione del Museo di Fisica e Storia naturale che permetteva una fruizione chiara e semplice dell'esposizione anche per il comune cittadino e nella sistemazione dell'erbario promosso da Filippo Parlatore che divenne il primo erbario nazionale (*Herbarium Centrale Italicum*), a tutt'oggi la più importante collezione botanica italiana e tra le prime dieci del mondo⁽³⁾. Alla pari della Sezione scientifica, la Sezione medica era all'avanguardia soprattutto nel campo della ricerca clinica e farmacologica condotta, come detto, presso l'ancora oggi efficientissimo Arcispedale di Santa Maria Nuova, un nosocomio del centro storico cittadino a due passi dal Duomo (*Fig. 1*).

Gli anni in cui esercitò Giovanni Bufalini furono, per l'Istituto, quelli di maggiore floridezza economica e di successi scientifici, dal 1890 sino ai primi del '900. Infatti gli anni immediatamente precedenti furono caratterizzati da una profonda incertezza di

⁽¹⁾ CIPRIANI G., *Medicina e Farmacia nella Firenze della seconda metà dell'Ottocento*, Atti del Congresso di Storia della Farmacia, 2001.

⁽²⁾ ROGARI S., *Gli anni dell'Istituto di Studi Superiori e di Perfezionamento*, in S. ROGARI (a cura di), *L'Università degli Studi di Firenze fra istituzioni e cultura nel decennale della scomparsa di Giovanni Spadolini*. Atti del convegno di Studi (Firenze, 11-12 Ottobre 2004), Firenze, 2005, pp. 13-17.

⁽³⁾ Università degli Studi di Firenze, Sistema Museale - La Guida on line.



Fig. 1 – Arcispedale di Santa Maria Nuova, Firenze.

tipo gestionale anche a fronte del trasferimento della capitale del regno d'Italia da Firenze a Roma dopo la Breccia di Porta Pia; un periodo caratterizzato da un pesante scontro fra filo-papali e laici, sfociato nel 1876 nella violenta protesta del luminare Ugo Schiff contro la decisione della direzione di non affidare al fisiologo Moleschott la cattedra lasciata vacante da Maurice Schiff a causa dei veti della gerarchia ecclesiastica contro il materialismo spinto del Moleschott.

Questo era il clima che si respirava all'Istituto in quegli anni, ma la situazione andò risolvendosi progressivamente grazie all'impegno profuso dall'anziano patrono Pasquale Villari⁽⁴⁾ che con spirito imparziale garantì maggiore autonomia rispetto alle scelte della politica romana, riportando l'Istituto allo spirito originario e trovando importanti finanziamenti anche dalle istituzioni locali cittadine. Ma, ovviamente, il colpo di grazia alla vita dell'Istituto fu sferrato dalla Grande Guerra ed il dopoguerra fu di difficile ripresa. Il sindaco di Firenze Antonio Garbasso, nonostante il suo attaccamento alla Scuola (era docente di Fisica sperimentale), dovette decretarne la trasformazione in Università con una gestione totalmente centralistica nel 1924.

LA FARMACOTERAPIA RISOLVENTE NEL TRATTATO DI GIOVANNI BUFALINI E LA CURA DELLA SIFILIDE

Nel 1896 esce alle stampe, ad opera della Casa Editrice "Fratelli Cammelli", il *Trattato Pratico di Farmacoterapia per Medici e Studenti* del prof. Giovanni Bufalini, allora docente di Materia Medica nell'Istituto di Studi Superiori di Firenze. Bufalini aveva una

⁽⁴⁾ GARIN E., *Un secolo di cultura a Firenze: Da Pasquale Villari a Piero Calamandrei*, Firenze, La Nuova Italia, 1959.

Fig. 2 – Stampa del XVII secolo (Parigi, Biblioteca Nazionale): il metodo terapeutico è quello delle fumigazioni. Il paziente veniva messo all'interno di una botte o stufa mercuriale dove esalavano vapori di mercurio assorbiti dal corpo del malato in piena sudorazione. La Sifilide veniva detta da francesi e spagnoli mal napoletano, ma dagli italiani mal francese⁽⁵⁾.



lunga esperienza accademica sia come docente che come sperimentatore⁽⁶⁾. Dal 1871 al 1880 occupa la cattedra di Fisiologia a Siena per poi passare nel 1881 all'Università di Cagliari, dove gli viene affidato l'insegnamento di Materia Medica e Farmacologia. Già nel 1882 viene richiamato dall'ateneo senese dove ricopre vari ed importanti incarichi: professore straordinario di Fisiologia, nel 1883 insegnante di Materia Medica e Farmacologia Sperimentale, nel 1884 direttore del Gabinetto sperimentale di Materia Medica e finalmente nel 1885 professore ordinario. Nel 1888 riprende l'insegnamento di Fisiologia e di seguito, per i numerosi meriti, diventa Preside della facoltà di Medicina. Nel 1890 si sposta a Firenze dove viene chiamato all'insegnamento di Materia Medica, ma si occuperà anche di ricerca nel campo della strumentazione da laboratorio. Intorno al 1896 esegue infatti vari esperimenti sulla misurazione dell'urea nell'urina umana, un campo di ricerca molto approfondito alla fine dell'800⁽⁷⁾, e nell'adunanza del febbraio 1897 dell'Accademia Chimico-Fisica Fiorentina presenta il suo nuovo urometro molto affidabile e preciso, la cui costruzione e commercializzazione sarà affidata alla ditta "Andrea Zambelli" di Torino, fondata nel 1879.

Bufalini dà ampio spazio, nel suo manuale, ad un filone di ricerca molto "alla moda" nell'ultima metà dell'Ottocento: la terapia farmacologica della Sifilide, il morbo che evocava lugubri scenari, una sessualità alterata, tenuto sotto stretta sorveglianza non solo dalle autorità mediche, ma soprattutto dalle autorità morali dell'epoca. A quei tempi era forte la convinzione che il morbo fosse stato introdotto in Europa, trasportato addirittura da una caravella di Colombo proveniente dal nuovo mondo nel 1493. Già nel 1495, infatti, imperversava presso le truppe di Carlo VIII, composte in gran parte da mercenari e avventurieri. Quello che impressionava era l'enorme velocità di diffusione della malattia⁽⁸⁾, ma soprattutto il forte disorientamento in relazione al tipo di rimedi terapeutici e di igiene da adottare.

⁽⁵⁾ CASALINI G., *Dizionario di Medicina per medici e famiglie*, Torino, 1947.

⁽⁶⁾ Si ringrazia la dott.ssa Maria Luisa Valacchi del Presidio di San Francesco dell'Università di Siena per aver collaborato alla ricerca di alcune note biografiche relative a Giovanni Bufalini.

⁽⁷⁾ DALL'OLIO G., *La strumentazione analitica nell'Ottocento*, RIMeL/IJLaM n. 3, Vicenza, 2007.

⁽⁸⁾ NIXON K. et al., *Syphilis and Subjectivity*, Cham, Switzerland, Palgrave MacMillan, 2018.

Nel 1497 venne sperimentata contro la Sifilide una terapia a base di mercurio, memori dell'azione "divina" attribuitagli dalla pratica medica in epoche remote. Ma il mercurio si maneggiava con difficoltà ed il suo uso procurava più nocimento che beneficio. Nel XVI secolo si passò allora al Guaiaco, pianta dell'America centrale, ma anch'essa fu abbandonata per cedere il campo alla china, al sassofrasso ed alla salsapariglia sino addirittura al veleno di vipera ed alla carne di tartaruga. E così si fece ritorno al primo amore, cioè al mercurio, già all'inizio del XVII secolo, cercando di studiare formulazioni meno aggressive (Fig. 2). Ecco il panorama in cui si inquadrano gli studi di Bufalini. Certo è che il docente, nonostante che l'agente eziologico della malattia (*Treponema pallidum*) sia stato scoperto solo nel 1905, sospettava fortemente la presenza di un germe: «È quasi generale opinione che il mercurio sia il rimedio specifico della Sifilide, nel senso che distrugga il germe che la produce e che per conseguenza agisca come medicamento antisettico, essendo la Sifilide, come si presume, una malattia parassitaria»⁽⁹⁾.

Però, in un manuale dedicato agli studenti lo stesso Bufalini non poteva sbilanciarsi e precisava doverosamente che «Questa loro (dei medicinali mercuriali, n.d.a) azione specifica invero non si può riferire del tutto ad effetti antisettici, perché questi medicinali esercitano un'azione risolutiva sui tessuti sifilitici, analoga a quella che induce la linfa di Koch sui tessuti tubercolari»⁽¹⁰⁾. Però, come non conosciamo finora la natura esatta del virus sifilitico, così non ci è permesso di formulare l'ipotesi circa il modo con cui il mercurio sviluppa le sue proprietà sifilitiche».

Proprio per questa mancanza di dati sull'azione del mercurio, la polemica sul suo uso in terapia non si era mai del tutto sopita e qualche medico si vantava di poter curare la malattia anche con la sola igiene. Bufalini però fu uno strenuo difensore dei preparati a base di mercurio tanto da sottolineare con enfasi: «il mercurio adunque è un medicamento antisifilitico di fama inconcussa, ma deve essere maneggiato con molta cautela per non incorrere nell'abuso. Dice bene a proposito il Pellizzari che il mercurio è come il denaro, perché frutti quanto vale, va saputo spendere».

Bufalini prova anche a fornire informazioni di carattere farmacocinetico: «I medicinali mercuriali, presi per bocca, secondo Voit, si trasformano per l'azione del succo gastrico in sublimato corrosivo (cloruro di mercurio), ma tale trasformazione può aver luogo anche nell'intestino e nel sangue, sotto l'influenza del cloruro sodico». I preparati di mercurio si legherebbero all'albumina plasmatica, così come quelli assorbiti per via cutanea. Alla fine «la eliminazione del mercurio si effettua per ogni emuntore fisiologico e non si conosce bene sotto qual forma di composto esca fuori dall'organismo, ma con ogni probabilità pare che si faccia allo stato di albuminato, almeno per le urine». Da buon chimico di laboratorio Bufalini sottolinea come «non è difficile la ricerca del mercurio nella urina, nella saliva od in altri umori dell'organismo», e si sofferma con dovizia di particolari a fornire esattamente il tipo di procedura chimica per isolare il mercurio dalle secrezioni organiche.

⁽⁹⁾ BUFALINI G., *Trattato Pratico di Farmacoterapia*, Firenze, Fratelli Cammelli, 1896. Dall'opera di Bufalini sono tratte le successive citazioni in corsivo.

⁽¹⁰⁾ La linfa di Koch non è altro che un estratto di coltura batterica in glicerina, cioè il "test alla tubercolina", che agli stadi iniziali di infezione del *Mycobacterium tuberculosis*, iniettato, faceva regredire la malattia. Il parallelismo con il mercurio non sembra molto pertinente.

Ma quali sono le combinazioni mercuriali citate nel trattato di Giovanni Bufalini? Lui stesso le definisce «le più usate in terapia» e sono le seguenti:

Mercurio Metallico. Non usato come vapore a causa della forte tossicità, ma più indicato per via orale alla dose di 50-100 grammi.

Pomata Mercuriale. Unguento napoletano, preparata con mercurio metallico e grasso di montone. Si pensa che il mercurio venga comunque assorbito a livello cutaneo o addirittura, a causa del calore sviluppato dalla frizione, assorbito a livello respiratorio come vapore. La posologia è una frizione giornaliera con 2-4 grammi di pomata grigia.

Ossidi di Mercurio. Bufalini riporta che in molte farmacie si trovano il *mercurio solubile di Moscati o di Moscagni* (ottenuto dal calomelano) e il *mercurio solubile di Hanne-mann*, ma afferma perentoriamente che tali preparati sono «ora fuori d'uso», quasi ad avvertire il medico che comunque non devono essere prescritti.

Solfuro nero di Mercurio o Etiope Minerale, consigliato per l'ileotifo o disinfettante intestinale.

Ioduri di Mercurio. Protoioduro e bioduro entrambi usati in pillole.

Il Calomelano. Cloruro mercurioso, in natura si trova sotto forma di minerale e fu studiato chimicamente a partire dalla fine del XVII secolo. Bufalini nella sezione dedicata ai mercuriali cita gli studi di Scarenzio il quale propone le iniezioni sottocutanee per la cura della Sifilide. La sostanza, come già sperimentato da Feulard, viene ridotta a polvere fine e dispersa in sospensione di olio. In questo modo si ottiene un preparato a lenta cessione che permette la presenza continua del principio attivo nell'organismo. Gli effetti tossici sono ridotti al minimo, l'unico inconveniente è il forte dolore nella sede di inoculazione.

Sublimato corrosivo. Il bicloruro di mercurio si presenta in masse cristalline compatte, è dotato più degli altri preparati di forte azione antibatterica. Bufalini lo raccomanda sotto forma di polvere assunto per via orale in piccolissime dosi durante il pasto. Cita Baccelli nella prescrizione anche come preparato ad uso endovenoso soprattutto nei casi gravissimi di Sifilide in quanto si presentano sovente complicanze trombotiche. Bufalini critica tale via di somministrazione in quanto non permette la permanenza del principio attivo per tempi sufficientemente lunghi nell'organismo, vanificando l'azione terapeutica. Migliore è l'uso del sublimato sotto forma di *liquore di van Swieten* (un grammo di cloruro mercurico sciolto in gr. 100 di alcol e gr. 900 di acqua distillata) con la posologia di tre cucchiaini al giorno. Ma la migliore via di somministrazione, anche per il sublimato, rimane la via sottodermica «non solo per preservare le vie digerenti dai disturbi che son propri dei preparati mercuriali, ma eziandio per assicurarne l'assorbimento del rimedio». Purtroppo tali iniezioni sono molto dolorose.

Altri preparati mercuriali vengono riportati da Bufalini: *Peptonato mercurico*, *Mercurio formamide*, *Succinimide di mercurio*, *Asparaginato di mercurio* ed il *Benzoato di mercurio*, sino a concludere con l'*Iposolfito doppio di mercurio e potassio*, davvero innovativo in terapia e proposto da Dreser e Camerer per la cura ipodermica della Sifilide. L'ottima prerogativa di questo sale è che, nella iniezione ipodermica, «non provoca alcuna reazione caustica locale e non è doloroso».

La terapia più innovativa è indicata dai moderni *sifiloiatri* nell'uso delle iniezioni ipodermiche di preparati mercuriali insolubili, quando è necessaria una azione prolungata in pazienti fortemente cronicizzati, mentre «più recentemente vengono preferite allorquando è necessario di agire con sicurezza e rapidità, come si cerca di fare nella cura della sifilide».

cerebrale, le iniezioni sottocutanee di mercurio metallico in forma di olio grigio» (viene riportato il lungo metodo di preparazione, n.d.a.). Bufalini comunque, avvalendosi degli studi di molti medici e contro il parere di molti “autori fanatici” di questa forma farmaceutica (Sacaze, Magnol, Lange), si pone criticamente verso la rapidità d’azione di questo tipo di preparato a causa della variabilità di assorbimento proprio dell’olio dopo iniezione nelle natiche.

CONCLUSIONI

Il *Trattato Pratico di Farmacoterapia* di Giovanni Bufalini si rivela un testo aggiornato sui preparati più innovativi nel campo della terapia mercuriale. Ne sono dimostrazione le numerose citazioni di autori stranieri, la precisione nel riportare la preparazione galenica dei prodotti e la descrizione delle proprietà tossicologiche e farmacologiche del mercurio. Il testo conserverà la sua attualità per almeno altri dieci anni. La terapia della Sifilide si doterà nel 1910 dei preparati arsenobenzoli (Ehrlich) come il Salvarsan, il Neosalvarsan, il Neoiacol, ma l’utilizzo del mercurio non verrà ancora abbandonato come riportano molti testi ad uso del farmacista; citiamo per esempio il celeberrimo “*Medicamenta*” nella sua edizione del 1924: «La prodigiosa efficacia dei medicamenti arsenicali nell’infezione sifilitica è ammessa quasi universalmente, l’impiego dei preparati mercuriali non ha, si può dire, più alcun serio partigiano». E, addirittura, nel testo già citato (vedi nota n. 5) che risale al 1947 si legge: «La cura a base di Mercurio è antica e non si può dire detronizzata neppure oggi». Sempre in questo testo finalmente è dedicato un intero capitolo, con il titolo “Terapia nuovissima”, alle pennicilline che proprio nel primo dopoguerra venivano sperimentate sul *T. pallidum* con incoraggianti risultati.

Oggi conosciamo perfettamente la chimica e la tossicologia del Mercurio⁽¹¹⁾, nonché il suo meccanismo d’azione come agente antibatterico. Esso forma velocemente legami covalenti con lo zolfo così da inattivare gli enzimi sulfidrilici ed interferire con il metabolismo e le funzioni cellulari dei microrganismi. Questa sua affinità per lo zolfo viene sfruttata anche nella produzione di antidoti all’avvelenamento da mercurio, la pennicillamina e il dimercaprolo. Da un punto di vista cinetico, il mercurio elementare è assai poco assorbito nel tratto gastrointestinale, mentre i sali inorganici del mercurio bivalente vengono assorbiti per via orale (10-15%) e raggiungono rapidamente la circolazione sistemica. Lo ione rimane anche per lunghi periodi legato alla mucosa gastrointestinale, come dimostrano gli effetti tossici dovuti all’assunzione per via orale. La distribuzione nell’organismo dopo l’assunzione è disomogenea anche se si deposita elettivamente nel rene e pertanto la via di escrezione per eccellenza è quella urinaria. I preparati inorganici di mercurio non oltrepassano la barriera ematoencefalica, mentre i preparati organici la oltrepassano e sono pertanto altamente neurotossici; oltrepassano anche la placenta e pertanto sono teratogeni.

La sifilide da un punto di vista sociale fu considerata per molti anni un castigo divino, un morbo legato alla prostituzione, alla vita dissoluta dilagante, tipica per esempio della

⁽¹¹⁾ GESTIS Substance database e GOODMAN & GILMANN, *Le basi farmacologiche della terapia*, 11. Ed., Milano, McGraw-Hill, 2006.



Fig. 3 – *Lintoleum ad mensuram glandis*, profilattico di lino consigliato per pratiche sessuali a rischio già a partire dal 1500. Veniva intriso con una soluzione di un precipitato di mercurio⁽¹²⁾.

età vittoriana inglese e della belle époque francese, sebbene si possa dire che l'uomo abbia da sempre combattuto con il *Treponema* (Fig. 3). Nonostante che, come già detto, si volesse attribuire alla scoperta del Nuovo Mondo la diffusione nel vecchio continente di questo male, sono stati riscontrati recentemente reperti ossei sumerici e mesopotamici con probabili osteopatie sifilitiche e proprio per questo molti studiosi definiscono la Sifilide «un male senza patria né età»⁽¹³⁾.

Marco Zini

Accademia Italiana di Storia della Farmacia
marco.zini@outlook.com

**MERCURY COMPOUNDS IN RESOLVENT PHARMACOLOGY
IN THE TREATISE OF PRACTICAL PHARMACOTHERAPY
BY GIOVANNI BUFALINI FROM THE ISTITUTO
DI STUDI SUPERIORI IN FLORENCE (1896)**

ABSTRACT

Giovanni Bufalini was professor of Materia Medica in Florence and wrote a very interesting handbook of pharmacotherapy for students and physicians. In this work we analyze mercury compounds in the cure of Syphilis. In the paper there is a view on the Istituto di Studi Superiori, a notable school born in Florence during the Italian Risorgimento, just before the constitution of united Italy.

⁽¹²⁾ BERNABEO M.C., *Le malattie a trasmissione sessuale nella Storia della Medicina*, Le infezioni in medicina n. 2, Padova, 1998, pp. 108-112.

⁽¹³⁾ NIXON K., *Syphilis and Subjectivity*, cit.