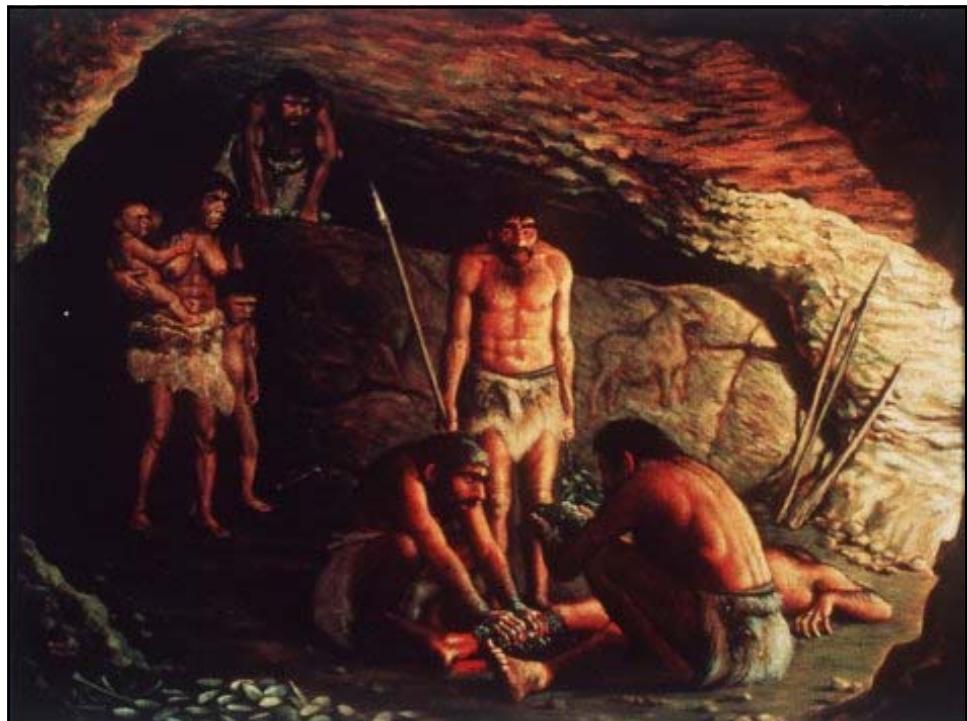


BREVE STORIA DELLA FARMACOLOGIA

Docenti:
Roberto Leone, Ugo Moretti

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica
Sezione di Farmacologia



L'arte di servirsi dei medicamenti per guarire le malattie è antica quanto l'umanità. Ippocrate nel *De Veterum medicina* scrive che: "ipsa necessitas coegit medicinam inquirere ac invenire".



In alcuni insediamenti preistorici, Parma, Varese, Moosseedorf, si sono rinvenuti i semi di *Sambucus nigra* e di *Sambucus ebulus*, che forse venivano utilizzati dall'uomo primitivo come medicamenti. In effetti nella medicina popolare il sambuco (in particolare i fiori e le bacche) viene usato come lassativo, diuretico ed emolliente. Così come sono stati rinvenuti semi del *Papaver somniferum*.

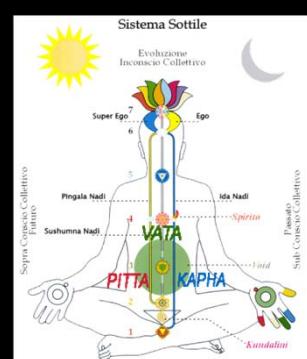
Nelle palafitte di Casale, in quelle di Bourget, che risalgono all'epoca del bronzo, si sono trovati i semi delle prugnole (*Prunus spinosa*) con i quali molto probabilmente venivano preparate quelle stesse pozioni e tisane medicamentose che nel medioevo Santa Ildegarda ricorda nel suo ricettario.



Nelle palafitte di Lagozza ed in quelle di Robenhausen si sono rinvenuti i semi del *Chenopodium*, noto come purgante.



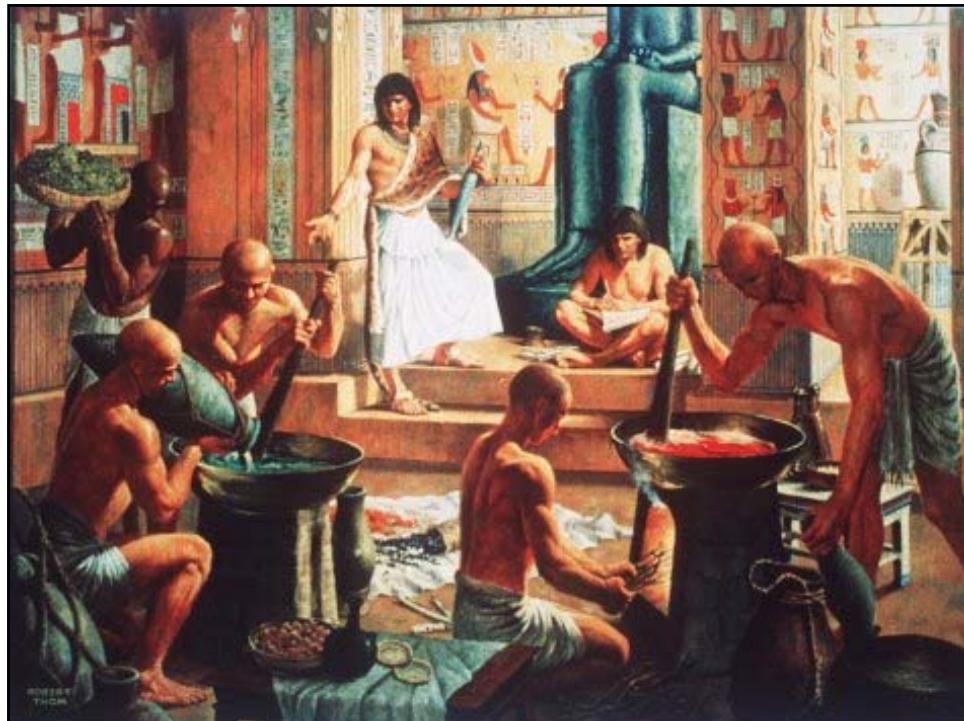
I tre principi metabolici (*Dosha*) che governano l'organismo umano sono: Vata, il principio del movimento e dell'attivazione (SNC, sistema circolatorio, respiratorio e della locomozione), Pitta il principio della trasformazione e della termogenesi (funzioni digestive, metaboliche ed endocrine) e Kapha il principio della coesione e della struttura (sviluppo del corpo, sistema immunitario)



Oltre alle tecniche di purificazione (panchakarma), meditazione, yoga, terapie nutrizionali e comportamentali la medicina ayurvedica si avvale attualmente dell'uso di circa 9000 piante, utilizzate secondo il principio degli opposti



Nel quadro, ai piedi di Shen Nung, sono raffigurate diverse piante medicinali:
il **podofillo** usato come stimolante dell'apparato gastrointestinale, e da cui sono stati ricavati dei farmaci antitumorali per la sua capacità di ostacolare la mitosi cellulare;
il **rabarbaro** (Da Hung) usato come lassativo e topicamente per le ferite, ustioni e piaghe;
lo **stramonio** usato come antispastico, antiasmatico, contro la tosse, l'epilessia, la nevralgia. Pianta medicinale molto tossica che già a dosi basse provoca vertigini, sonnolenza, disturbi visivi, ecc.;
la corteccia di **cinnamomo** (cannella cinese);
il **ginseng**, e tra le mani del ragazzo, l'**Ephedra** (Ma Huang).



Anche gli antichi egizi conoscevano le "virtù" dei medicamenti e l'arte di somministrarli. D'altra parte si ritiene che la "medicina" egiziana, esercitata dai sacerdoti, si sviluppi a partire dal 2900-2800 a. C.

Il più importante documento che attesta la conoscenza dei medicamenti da parte degli Egizi è il famoso **Papiro di Ebers**, scoperto nel 1873 dall'egittologo Georg Moritz Ebers, risalente al 1500 a.C. ma riferito a tempi anteriori di almeno un millennio.





I documenti che attestano l'uso dei "farmaci", dalla Babilonia di Hammurabi (1792-1750 a.C.) alla Ninive di Assurbanipal (Sardanapalo, 668-626 a.C.), sono le tavolette d'argilla, di 17-24 cm seccate al sole o cotte al forno e coperte di caratteri cuneiformi, scoperte a migliaia dagli archeologi.

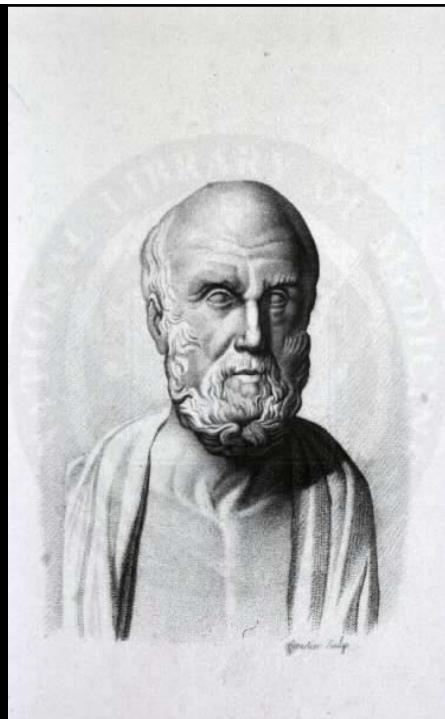


Codice di Hammurabi
Louvre, Parigi

Ippocrate (460-377 a.C.), nato nell'isola di Kos, è noto come il "padre della medicina".

Il suo ruolo nella farmacologia non risiede sui rimedi che ha proposto, di fatto già in uso in epoche precedenti, ma sul clima decisamente nuovo che ha creato nel campo delle terapie.

Negli scritti del *Corpus hippocraticum* (non tutti attribuibili direttamente a Ippocrate) per la prima volta sono esposte in modo sistematico le regole per raccogliere i rimedi vegetali (belladonna, oppio, menta, ecc.), le norme per preparare i medicamenti, la loro classificazione in base all'effetto (purganti, emetici, diuretici, ecc.) e le modalità del loro utilizzo.



GALENO: esperto in tecnica farmaceutica
(Pergamo 129- Roma 216 d.c.)



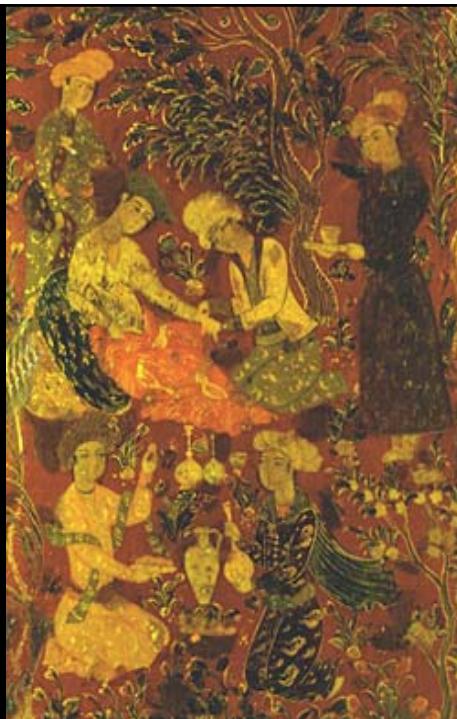
Se il Medio Evo rappresenta per l'Europa la cosiddetta *dark age*, per il mondo arabo è l'epoca del massimo splendore.

La civiltà araba detiene, in quel tempo, anche il primato della conoscenza in ambito farmacologico.

Le opere antiche e bizantine vengono tradotte in arabo ma al contempo la terapia si arricchisce di apporti specifici.

Nascono tre grandi scuole mediche: la Scuola Iraniana-Mesopotamica (Rhazes, Avicenna); la Scuola di Andalusia (Abulcasis); la Scuola del Cairo (Ibn El-Baitar, Ibn An-Nafis).

Lo stesso Maometto, appartenente alla tribù dei Koraichites, venditori di droghe e profumi, si interessò di terapia scrivendo un opera dal titolo *La Medicina del Profeta*.



Gli arabi separarono le due professioni del farmacista e del medico. A Bagdad nacque alla fine del VIII secolo la prima farmacia privata.

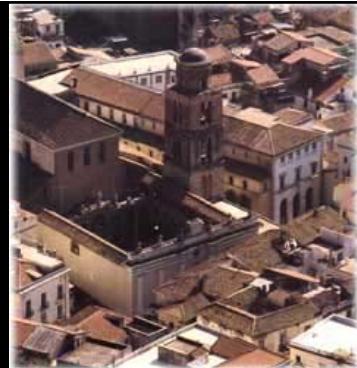
IN ITALIA

Nasce la Scuola Medica Salernitana sotto l'influsso sia della medicina monastica sia della tradizione medica araba. Fondata nel IX secolo è il primo centro di medicina laica in Europa.

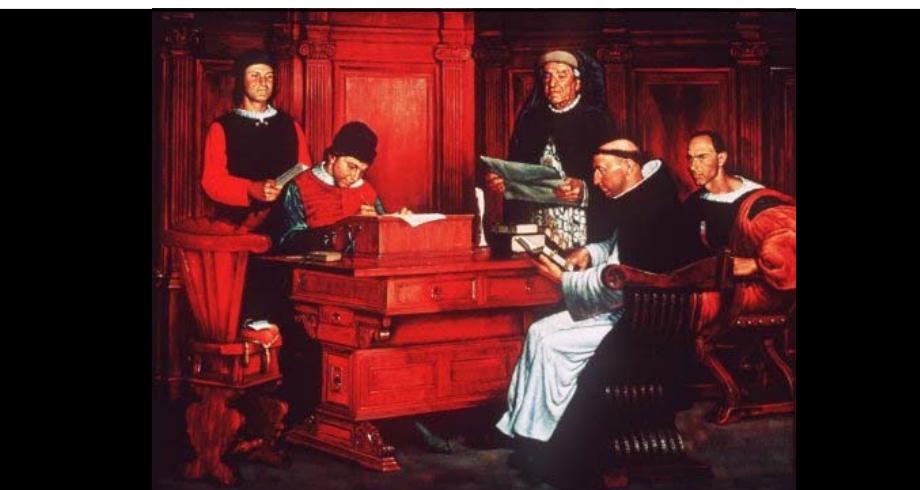
La leggenda vuole che alla sua fondazione abbiano contribuito 4 medici: l'arabo Adela, il greco Pontus, il latino Salernus e l'ebreo Helenus. I personaggi della leggenda esprimono simbolicamente i filoni principali che dettero origine alla Scuola.

La Scuola Salernitana è importante più che per l'innovazione per la conservazione e il mantenimento del sapere farmacologico.

La tecnica farmaceutica fu comunque arricchita dalla Scuola salernitana. I procedimenti di lavorazione di origine araba, ad es. la distillazione, vennero perfezionati e aprirono la strada alle ricerche dei secoli successivi sull'estrazione di principi attivi dalle piante. Vanno anche ricordate alcune formulazioni farmaceutiche come gli *sparadrappi* e i *cerotti* per l'assorbimento cutaneo dei farmaci.



Con la nascita della stampa in Europa (XV sec.) compaiono numerose opere di terapia e si facilita la diffusione della cultura medica e farmaceutica. Nel 1498 viene stampata a Firenze, in lingua italiana, la prima Farmacopea Ufficiale: il *Nuovo Receptario*. Frutto della collaborazione tra la Gilda dei Farmacisti e la Società Medica, è uno dei primi esempi di lavoro interprofessionale nella storia.



Thephrastus Bombastus von Hohenheim
(Einsiedeln 1493- Salisburgo 1541)
Meglio noto con il nome di **PARACELSO**.

Medico, filosofo naturale, alchimista fu uomo medievale e rinascimentale allo stesso tempo.

Contrario alla fitoterapia, è il precursore della iatrochimica, la chimica medica basata sulla distillazione e l'analisi dei minerali, progenitrice della chimica.

- Ha reintrodotto in terapia l'oppio, ha individuato lo zinco, il nitrato d'argento, il sublimato corrosivo e i sali di antimoni come precursori di farmaci. Per primo ha utilizzato l'etere identificandone l'azione anestetica.



Uno dei suoi più grandi successi fu l'utilizzo del mercurio per curare la sifilide. Malattia infettiva a trasmissione sessuale. All'epoca si usavano salassi, lo spурго, il rigurgito, i lavaggi, ecc. Nulla potevano queste pratiche contro tale malattia, descritta da Fracastoro nel «Syphilis sive de morbo gallico», che verso la fine del XV secolo colpì l'Europa in forma epidemica.

A Bologna Jon Carpus, illustre chirurgo e anatomico, eccelleva nella tecnica della salivazione indotta col mercurio. Paracelso apprese le proprietà del mercurio e riuscì a preparare delle pillole. La cura diveniva meno aggressiva di quella usata da Carpus, in questo modo fu in grado di curare oltre alla sifilide anche la scabbia, la lebbra, le ulcere e persino la gotta. Certo non senza provocare anche notevoli danni ai pazienti.



Nel XVII secolo, pur tra contrasti, si diffonde l'utilizzo di sostanze chimiche come rimedi terapeutici.

In particolare l'antimonio, contenuto nel vino emetico e nelle pillole perpetue, viene molto apprezzato alla corte di Francia soprattutto da Madame de Sévigné.

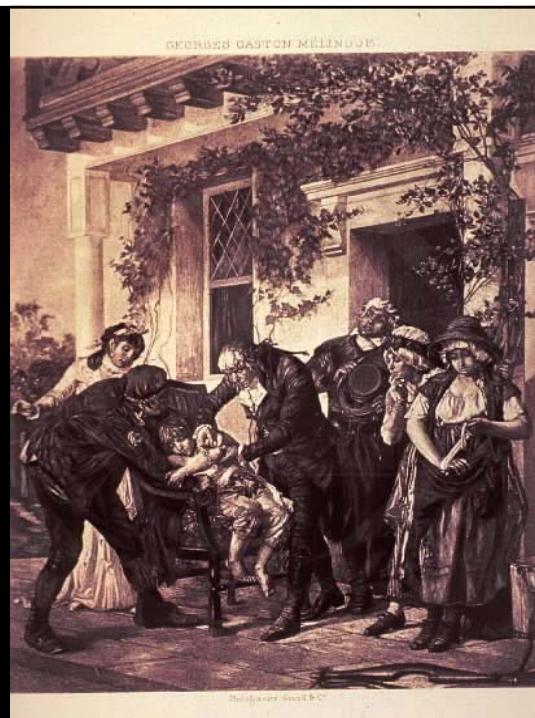
Si intensificano anche nuove scoperte di chimica. Nel 1611 Wicker isola, dall'acqua di Epsom, il solfato di magnesio. Nel 1625 Glauber indica per la prima volta come si prepara l'acido cloridrico con il sale e il vetriolo. Il solfato di sodio formato durante l'esperimento viene ancora chiamato sale di Glauber.



Altro lassativo scoperto in quel secolo è il tartrato doppio di sodio e potassio, il sale di Seignette dal nome del suo scopritore

Una data storica: 14 maggio 1796

Quel giorno Edward Jenner effettuò la prima vaccinazione antivaiolosa su di un bambino sano di 8 anni, James Phipps, innestandogli del pus prelevato da una lattaia, Sarah Nelmes, affetta da vaiolo vaccino



Il vaiolo è stata una delle malattie più terribili dell'umanità. Quando scoppiavano epidemie di vaiolo una persona su tre moriva e chi sfuggiva alla morte portava segni indelebili sul viso o rimaneva cieco. Di origine antichissima (circa 10000 a.C.) i primi casi si ebbero in Nord Africa. Fu diffusa in Asia nell'ultimo millennio a.C. dai mercanti egiziani.



Ramses V (1157 a.C.)
mummia con probabili
macchie di vaiolo.

La prima epidemia registrata risale al 1350 a.C. durante la guerra tra gli egiziani e gli ittiti. La civiltà ittita declinò proprio a causa del vaiolo.

Durante un'epidemia di vaiolo ad Atene (430 a.C.) Tucidide osservò che chi sopravviveva alla malattia diventava immune. Rhazes nel 910 d.C. ripropose l'osservazione di Tucidide nel suo *De variolis et morbillis commentarius*. Rhazes notò anche che la malattia era trasmessa da persona a persona. La sua spiegazione del perché chi sopravviveva al vaiolo non si ammalava più rappresenta la prima teoria dell'immunità acquisita. Anche se alcuni fanno risalire ad un documento cinese del 976 a.C. (dinastia Wang Tang) la prima segnalazione di immunità acquisita.

Si dice che il vaiolo sia stata introdotto in Europa dagli Unni intorno al 400 d.C. o, in precedenza, da una legione romana dopo una campagna militare in Medio Oriente (165 d.C.).

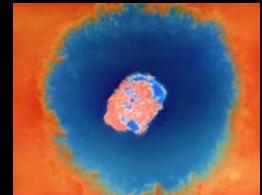
La seconda ipotesi è più accreditata, sia perché Galeno descrisse accuratamente i tipici sintomi del vaiolo sia per l'epidemia del 180 d.C. che provocò tra i 3 e i 7 milioni di morti contribuendo alla prima fase del declino dell'impero romano.

Si diffuse nel XVI secolo in America centrale e meridionale a seguito delle spedizioni europee. Si stima che oltre metà della popolazione (stimata in 50 milioni) morì a causa del vaiolo e del morbillo.

Esempio precoce di guerra biologica fu l'ordine di Sir Jeffrey Amherst, comandante delle forze inglesi in Nord America, di distribuire ai nativi coperte contaminate dal virus del vaiolo. Gli effetti, su una popolazione mai esposta a questo virus, furono devastanti.



Alla fine del XVII secolo in Europa si assiste ad un declino della peste bubbonica, a seguito degli interventi di sanificazione ambientale, mentre una mutazione del virus del vaiolo produce un ceppo più virulento. Così nel XVIII secolo il vaiolo provoca la morte di circa 1/5 della popolazione europea.



Virus del vaiolo al microscopio elettronico

Nel 1707 in Islanda muore il 36% della popolazione, nel 1709 nella sola Parigi muoiono 14000 persone.



The Triumph of Death (Pieter Bruegel il vecchio)

Esistevano due varianti: *Variola major* responsabile della maggioranza delle morti e *Variola minor* responsabile di circa 1% della mortalità.

Lady Mary Wortley Montague (1689-1762)

Moglie dell'ambasciatore britannico in Turchia ebbe un ruolo rilevante nella lotta contro il vaiolo.

Fu suo merito l'introduzione in Inghilterra nel 1721 della pratica della *variolizzazione*, in uso in Turchia.

Lady Montague ebbe il coraggio di inoculare il materiale estratto dalle bolle piene di pus di malati non gravi di vaiolo a suo figlio di 5 anni. Più tardi convinse il suo medico, in Inghilterra, a fare lo stesso per l'altra sua figlia di 4 anni.



Lady. Mary. Wortley. Montague.

Engraved by Peter Paill. Sculp. Sculps. 1721.

Edward Jenner (1749-1823)
esercitava la sua professione di medico nel villaggio di Berkeley nella contea di Gloucestershire.

Jenner fu colpito dal fatto che diversi allevatori di bovini, che avevano avuto il vaiolo bovino, rifiutavano di farsi vaiolizzare in quanto convinti che non avrebbero comunque contratto il vaiolo umano.

Jenner, dopo aver raccolto ulteriori informazioni sulla "malattia dei mungitori" e sul fatto che questa rendeva "immuni" dal vaiolo, decise di effettuare il famoso esperimento sul bambino di 8 anni.



EDWARD JENNER, M.D., F.R.S., &c., &c.

From an Original Picture Engraved by L. Scrotschi, for the Medical Society of Plymouth, and Plymouth Daily.

L'esperimento di Jenner si svolse in due fasi.

Il 14 maggio del 1796 Jenner raschiò dal pus da una pustola di un mungitore affetto da vaiolo bovino ed inoculò il materiale in due tagli fatti nel braccio destro del bambino. Cioè fece quella che noi oggi chiamiamo una vaccinazione.

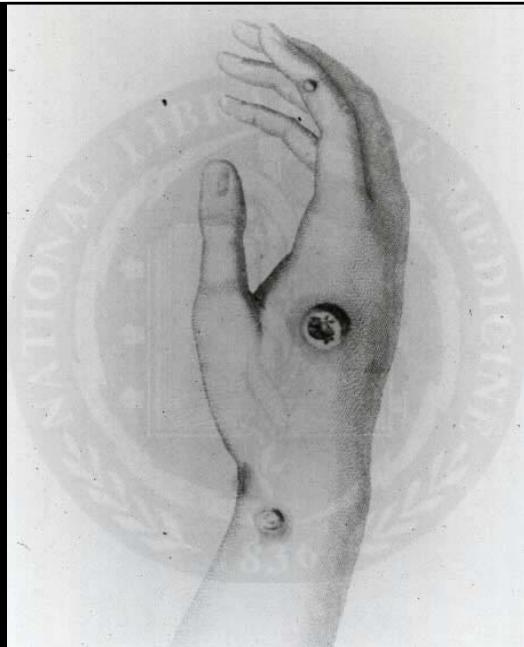
Il 1 luglio, dopo 45 giorni, per verificare l'efficacia della procedura, raschiò del pus da un malato di vaiolo grave e lo inoculò al bambino, che si ammalò di vaiolo bovino ma non di quello umano

In seguito Jenner condusse almeno altre 23 sperimentazioni dello stesso tipo.



Nel 1798 Jenner scrisse i risultati delle sue sperimentazioni. Tuttavia la vaccinazione non fu subito accettata, anzi la Royal Society rifiutò di pubblicare il lavoro di Jenner.

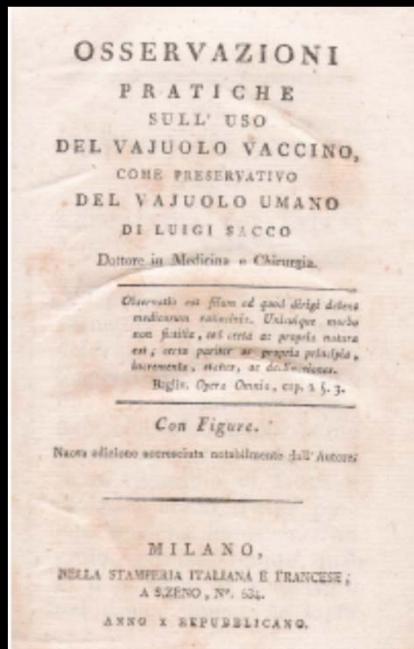
In seguito il valore della vaccinazione fu riconosciuto, anche perché alcuni membri della famiglia reale si vaccinarono. Così nel 1840 la vaccinazione in Inghilterra divenne libera e nel 1853 obbligatoria ed iniziò a diffondersi nel mondo.



La mano di Edward Jenner usata come fonte per il suo vaccino (riproduzione del 1798)

In Italia l'introduzione della vaccinazione anti-vaiolosa si deve in particolare all'attività del medico medico milanese Luigi Sacco (1769-1836) che sperimentò su di sé la tecnica di Jenner e in pochi anni da solo vaccinò più di 20.000 persone. Nel 1889 divenne obbligatoria anche in Italia.

Nel 1977 in Somalia si ebbe l'ultimo caso di vaiolo naturale, nel 1978 ci furono due casi in Inghilterra (con un morto) ma a seguito di un incidente di laboratorio. Così nel 1980 l'OMS poté finalmente dichiarare che il vaiolo era stato eradicato dal mondo.

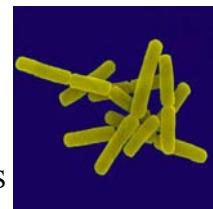


Si dovette aspettare quasi un secolo per avere ulteriori progressi nel campo delle vaccinazioni aperto da Jenner.

Louis Pasteur (1822-1895), chimico francese, diede un contributo decisivo nella lotta alle malattie infettive.

A lui si deve, oltre all'individuazione della causa delle malattie infettive, l'apertura di una nuova strada nelle vaccinazioni:
LA MANIPOLAZIONE DEI GERMI.

Le ricerche di Pasteur portarono alla scoperta dei vaccini contro la rabbia, il colera, la varicella e il carbonchio.



BACILLUS ANTRACIS

Storicamente le ricerche di Pasteur rappresentano il passaggio dalla cruda tecnologia di Jenner ai sofisticati vaccini di oggi. Durante le sue ricerche casualmente Pasteur scoprì che culture di bacillo del **colera**, che durante l'estate avevano perso la loro potenza, se inoculate nei polli li "proteggevano" dalla morte provocata dalla inoculazione di colture fresche del bacillo. Quindi anche bacilli relativamente poco potenti possono fornire l'immunità. Il primo successo con i vaccini attenuati lo ottenne con il **carbonchio** e più tardi con la **rabbia**



Bacillo del colera

Il virus della rabbia viene trasmesso in genere dal morso di un cane infetto.

Il periodo di incubazione della rabbia va da 20 a 90 giorni e i primi sintomi sono per il primo periodo: malessere, lieve febbre e mal di testa, seguiti da ansia, eccitazione e insonnia. In seguito paralisi localizzate, soprattutto a livello dei muscoli del collo e della gola, con problemi di salivazione che sono probabilmente all'origine della "idrofobia" (paura dell'acqua)

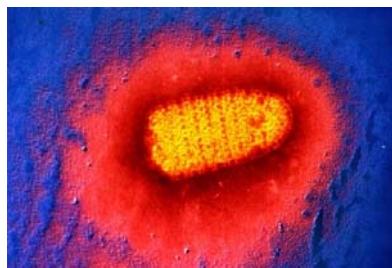
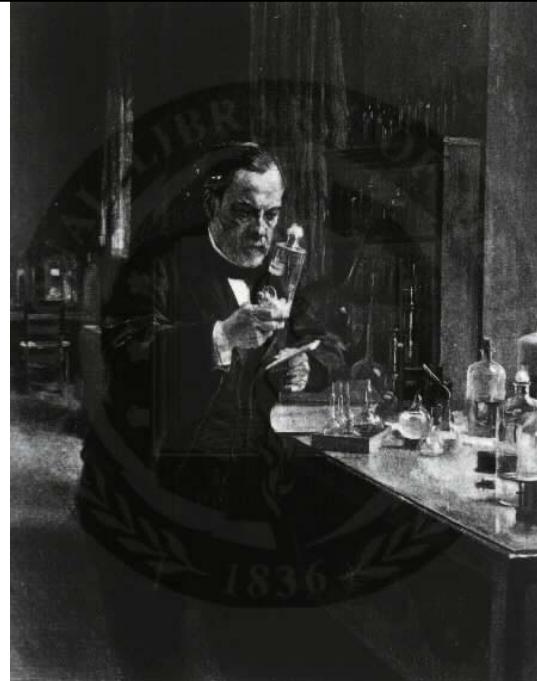


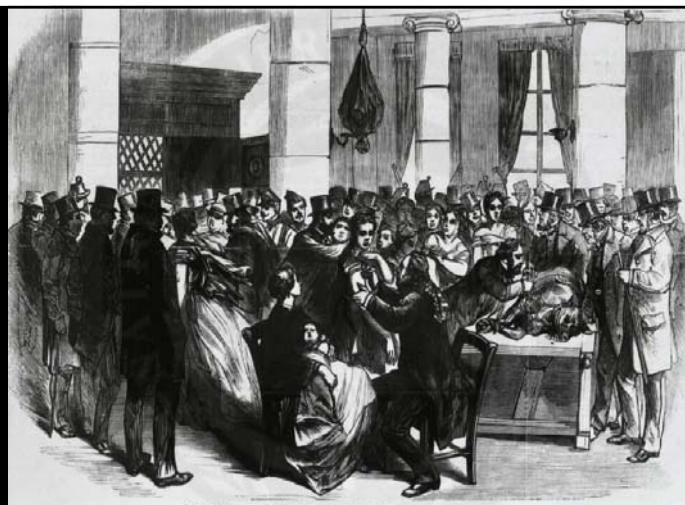
Immagine al microscopio elettronico del virus della rabbia

Nei primi esperimenti Pasteur prese del tessuto infetto di un cane e lo iniettò nel cervello di un coniglio, che morì. Iniettò poi il suo cervello sia in cani che in conigli. I conigli morirono, ma i cani no, indicando che la virulenza si era attenuata per il cane.

Il successo maggiore lo ottenne preparando il vaccino con il midollo spinale di coniglio infetto seccato per due settimane in un'atmosfera di aria sterilizzata.



Giornata generale di vaccinazione all'accademia medica di Parigi

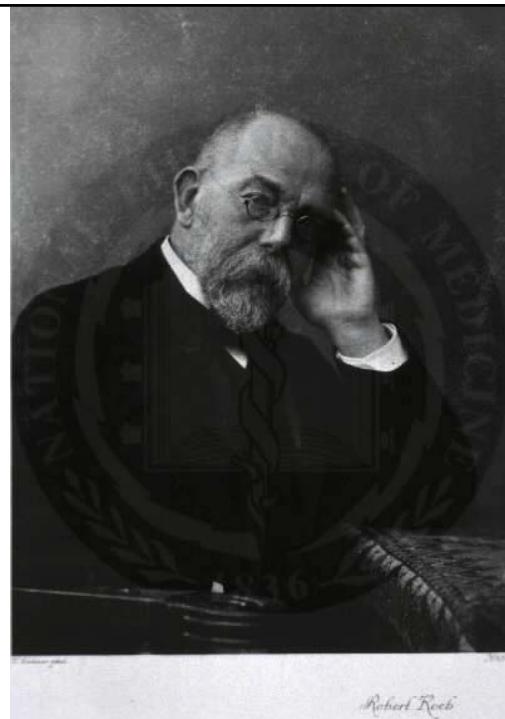


Nel 1885 il primo vaccino antirabbico venne iniettato ad un bambino di 8 anni morso da un cane rabbioso, Joseph Meister. Nei 15 mesi successivi più di 2500 persone furono vaccinate. Meister divenne in seguito il portiere dell'Istituto Pasteur a Parigi e preferì suicidarsi nel 1940 piuttosto che obbedire all'ordine dei nazisti di aprire la tomba di Pasteur.

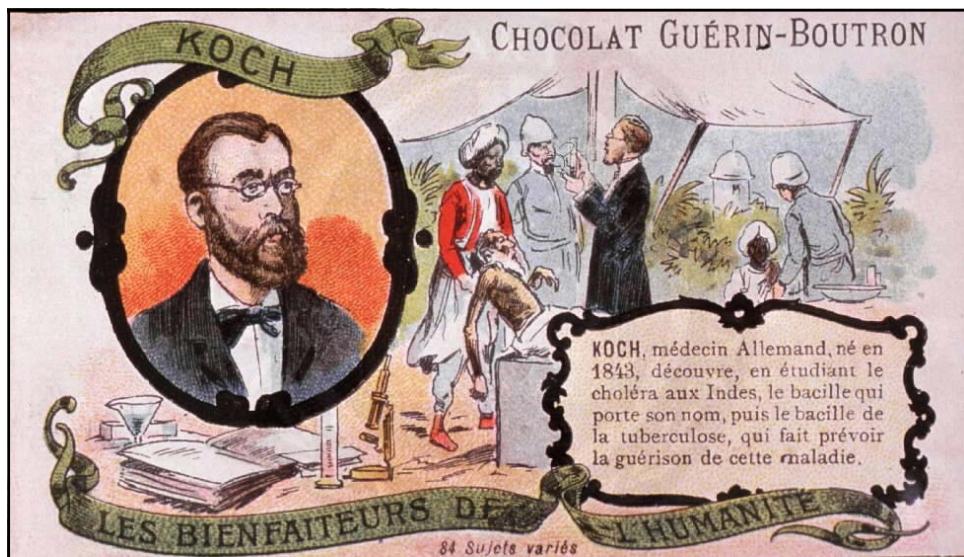
Il lavoro di Pasteur è indissolubilmente legato all'altro pilastro della moderna batteriologia: **Robert Koch** (1843-1910), medico tedesco nato ad Hannover.

Fu Koch, infatti, a scoprire i batteri responsabili del carbonchio, della tubercolosi e del colera. Fondamentali furono inoltre i suoi studi sulla colorazione dei batteri.

Un suo allievo, Emil Behring, fu il primo a mettere a punto un'antitossina difterica, capace di neutralizzare la tossina, prodotta dai batteri, circolante nel sangue. Anche P. Ehrlich fu allievo di Koch.



Robert Koch



La "fama" di Koch

Koch ricevette il premio nobel nel 1905 segnatamente per avere sviluppato il test della tubercolina per la tubercolosi.

Pasteur e Koch diedero così un grande impulso alla ricerca di "nuovi vaccini".

Nel 1896 si trovò il vaccino contro il tifo (Widal), nel 1913 Behring iniziò la vaccinazione contro la difterite messa poi a punto nel 1923 da Ramon (primo vaccino chimico), negli anni '60 contro morbillo, rosolia e parotite. Di particolare difficoltà fu la messa a punto di un vaccino per la poliomielite

Il primo a fornire una descrizione precisa della poliomielite fu nel 1840 l'ortopedico tedesco Jakob von Heine, a quei tempi la malattia era chiamata paralisi infantile, l'attuale nome (dal greco πολιός, grigio e μυελός, midollo) si deve a Kussmaul che stabilì che si trattava di una infiammazione della sostanza grigia del midollo spinale. Nel 1887 lo svedese Medin, in occasione di una epidemia di poliomielite, avanzò l'ipotesi che si trattasse di una malattia infettiva anche se con caratteristiche particolari.

Solo nel 1949, per merito degli statunitensi Enders, Weller e Robbins si riuscì ad individuare il virus responsabile. Il problema di trovare un vaccino era complesso per il fatto che la poliomielite non era causata da un unico virus ma da decine di virus diversi tra loro. I poliovirus furono raggruppati in tre grandi gruppi, ciascuno contenente quattro diversi ceppi.

La lotta contro la poliomielite

Il primo vaccino efficace contro la poliomielite fu messo a punto da Jonas Salk (1914-1995) nel 1953, si trattava di un virus inattivato.

Nel 1954 vennero effettuate due distinte sperimentazioni di massa che dimostrarono una riduzione dell'82% e del 76% dei casi di poliomielite.



Il Dr. Salk effettua una vaccinazione antipolio

La lotta contro la poliomielite

Tuttavia, il successo ottenuto fu ridimensionato da un errore nella preparazione del vaccino, che portò alla paralisi di 100 bambini (alcuni morirono).

L'errore era stato che un lotto del vaccino conteneva una certa quota di virus I non inattivato. Al di là dell'errore, il fatto che il vaccino Salk avesse un 20% di insuccessi poneva il problema di avere un vaccino più efficace



Il Dr. Salk effettua una vaccinazione antipolio

La sconfitta definitiva della poliomielite si deve al vaccino di Albert Sabin (1906-1993), un ebreo di origine polacca.

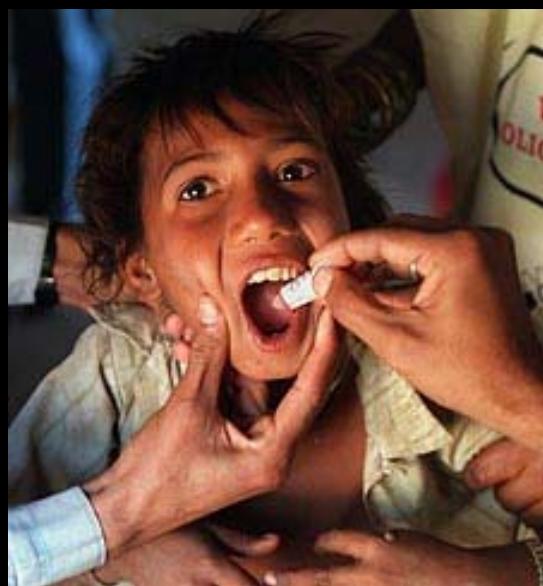
A differenza del Salk il nuovo vaccino era costituito da virus vivi attenuati. Sabin facendo esperimenti su scimmie e scimpanzé era riuscito ad isolare una rara forma di poliovirus che si riproduceva nell'intestino e non nel sistema nervoso. Il vaccino Sabin si basava su questo poliovirus attenuato nella sua virulenza. Le prime "cavie" umane furono lo stesso Sabin, un medico messicano e un tecnico di laboratorio di colore.



Negli anni '50 si era in piena "Guerra Fredda" tra USA e URSS. In quel clima Sabin, per le sue origini polacche, fu vittima della diffidenza delle Autorità statunitensi. Il contrario avvenne in URSS che iniziò a sperimentarlo nel 1957.

Le prime vaccinazioni di massa iniziarono nel 1958 in Messico, Singapore e Unione Sovietica.

Il successo ottenuto portò, nel 1962, all'adozione del vaccino "comunista" anche negli USA e via via in tutti i paesi del mondo (in Italia, purtroppo, fu adottato solo nel 64 e divenne obbligatorio nel 66).



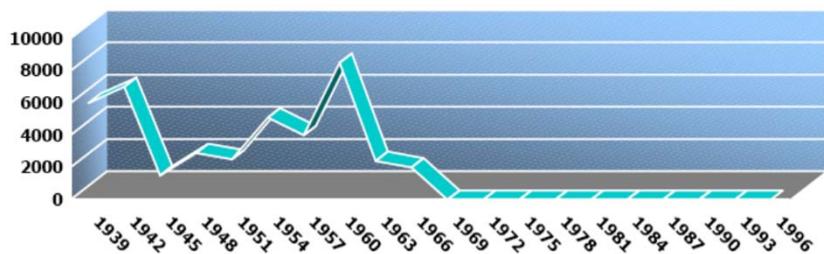
Il ritardo nell'adozione del vaccino Sabin si calcola che abbia provocato nel nostro paese circa 10.000 casi di poliomielite con più di 1.000 morti.

Attualmente l'Europa è stata considerata "libera" dalla poliomielite da parte dell'OMS. L'ultimo caso in Italia risale al 1982 e in Europa (Turchia) al 1998.

Viene comunque attuata ancora la vaccinazione, con un nuovo vaccino Salk modificato, per prevenire i possibili rari casi.



La polio in Italia



dott. Fulvio Zorzut
Unità funzionale di Profilassi Malattie Infettive e Vaccinazioni
Dipartimento di Prevenzione di Trieste

L'effetto delle vaccinazioni!!

Variazione della morbilità annuale negli USA all'inizio e alla fine del XX secolo

Malattia	Casi inizio secolo XX	Casi nel 1998	Riduzione %
Vaiolo	48164	0	100
Difterite	175885	1	100
Pertosse	147271	6279	95.7
Tetano	1314	34	97.4
Poliomielite	16316	0	100
Morbilli	50382	89	99.8
Rosolia	47745	345	99.3
Rosolia congenita	823	5	99.4
Parotite	152209	606	99.6

XIX secolo: le piante svelano il loro segreti

1803: un farmacista tedesco nato a Neuhaus vicino Paderborn, Friedrich W. A. Sertürner (1783-1841), isola dall'oppio la morfina. Per la prima volta nella storia si riesce ad isolare un principio attivo.

L'oppio (dal greco *opos* = succo) si ottiene dal *Papaver somniferum*.

La data della scoperta è alquanto incerta
qualcuno infatti la posticipa al 1805 o 1806.

Forse negli stessi anni, la morfina era stata isolata anche dal francese Derosne anche se secondo alcuni aveva isolato un altro alcaloide, la narcotina (senza proprietà analgesiche). Nel 1804 anche il francese Séguin aveva forse isolato la morfina, pubblicò i risultati solo nel 1814 ma senza resoconto di esperimenti su animali o uomini.



XIX secolo: le piante svelano il loro segreti

In effetti le prime due pubblicazione di Sertürner del 1805 e 1806 sono riferite a costituenti acidi dell'oppio, quali ad esempio l'acido meconico. Soltanto in una pubblicazione successiva (1817) egli riporta l'isolamento della morfina pura, estratta dall'oppio con acqua calda e fatta precipitare con ammoniaca. Quello che ottenne erano cristalli incolori scarsamente solubili.

[Sertuerner, F.W. Ueber eins der fürchterlichsten Gifte der Pflanzenwelt, als ein Nachtrag zu seiner Abhandlung über die Mekonsäure und das Morphium; mit Bemerkungen, den aciden Extractivstoff des Opiums und seine Verbindungen betreffend. Annalen der Physik 57: 183-202, 1817]

Per saggiare gli effetti farmacologici dell'estratto usò come cavia se stesso e tre giovani amici di età intorno ai 17 anni. Le dosi usate erano decisamente elevate (circa 60 mg) e gli effetti avversi furono notevoli e di fatto tutti corsero il rischio di morire per overdose.





Sertürner sperimenta su di sé e su tre amici la morfina

Come già detto, l'uso dell'oppio si può fare risalire al Neolitico. Riferimenti certi si ritrovano nel papiro di Ebers che lo cita come "capace di impedire ai bambini di gridare troppo forte", in Omero, in Nicandro e Teofrasto. La stessa morte di Socrate (399 a.C.) deriva dall'ingestione della tipica mistura del tempo a base di cicuta e oppio.

La morte di Socrate, dipinto del David



In Cina l'oppio arrivò tramite i commercianti arabi durante la dinastia Tang (618-907 d.C.) e per lungo tempo venne utilizzato oralmente per il dolore e la diarrea. L'abitudine di fumare l'oppio sembra inizi nel XVI secolo contemporaneamente all'introduzione del tabacco. Questa nuova forma d'assunzione determinò importanti conseguenze tossicologiche.



Pur conosciuto in Europa l'oppio fu poco utilizzato durante il Medio Evo. La sua diffusione riprese con Paracelso a cui si deve il termine *laudano* per indicare la tintura di oppio utilizzata da Galeno nell'antica Roma. Nel XVII secolo il medico inglese Thomas Sydenham scriveva: "Tra i medicamenti che l'Onnipotente ha donato all'uomo per il sollievo delle sue sofferenze, nessuno è efficace ed universale quanto l'oppio".

Nel XIX secolo il numero di tossicodipendenti da morfina era meno esteso rispetto ai mangiatori d'oppio. Il più conosciuto di questi era **De Quincey** (1785-1859) che, utilizzato l'oppio per il mal di denti, ne divenne rapidamente dipendente.

Egli descrisse le sue esperienze in un famoso libro: *Confessioni di un inglese mangiatore d'oppio*, pubblicato nel 1821 (a destra è mostrato il frontespizio di un'edizione americana del 1860)

Svolta decisiva per la diffusione della dipendenza da oppiacei, sia in Europa che negli USA, viene attribuita all'uso della siringa ipodermica.

CONFÉSSIONS

OF AN

ENGLISH OPIUM-EATER,

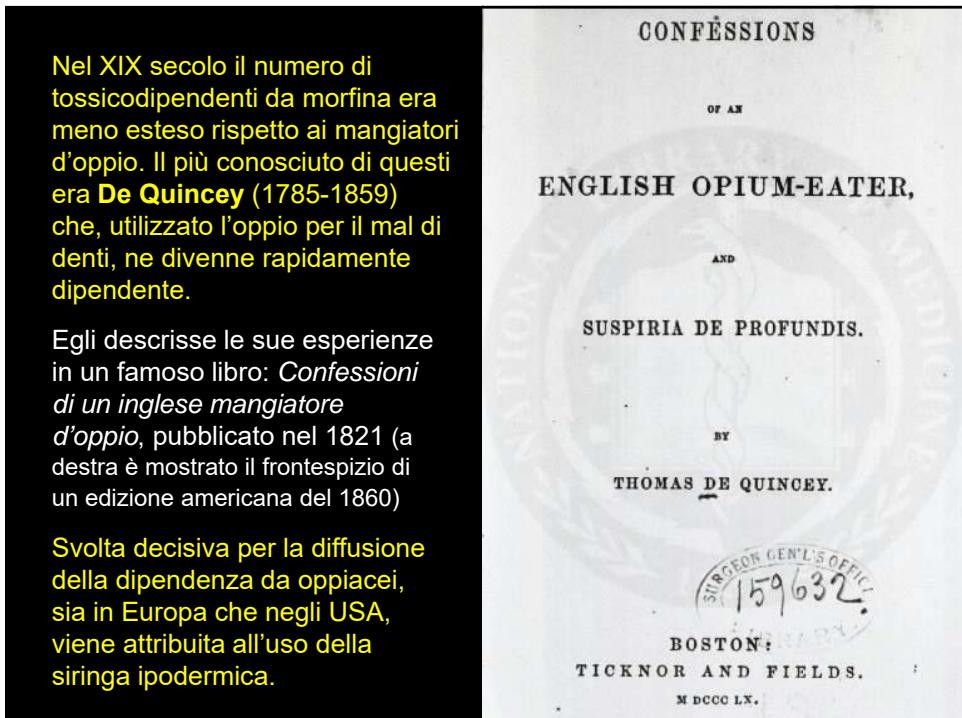
AND

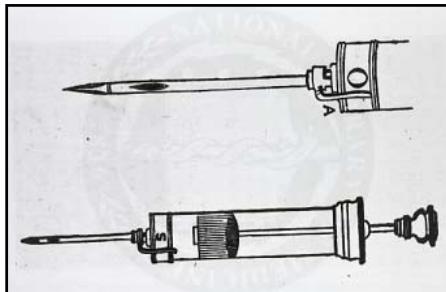
SUSPIRIA DE PROFUNDIS.

BY

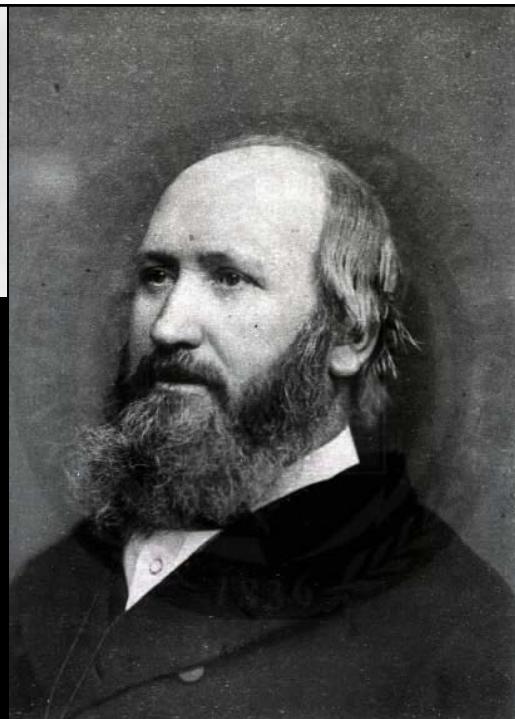
THOMAS DE QUINCEY.

BOSTON:
TICKNOR AND FIELDS.
M DCCC LX.





Anche se iniezioni parenterali erano state eseguite nei due secoli precedenti l'invenzione della moderna siringa ipodermica si fa risalire al medico scozzese Alexander Wood che nel 1855 pubblicò il resoconto delle sue esperienze di iniezioni endovenose di oppio. Forse sua moglie fu la prima persona nella storia a morire per overdose di morfina per via endovenosa.



Dall'oppio vennero isolati in seguito la codeina, nel 1832 ad opera del francese Robiquet, e la papaverina (spasmolitico e vasodilatatore), nel 1848 da parte di G. Merck.

La ricerca di analgesici, potenti come la morfina ma che non avessero i suoi effetti avversi, è sempre stata una sfida per la ricerca farmacologica.

Un clamoroso insuccesso, con drammatiche conseguenze, è stata la scoperta dell'eroina.

Nel 1874 un ricercatore del St. Mary's Hospital di Londra, C.R. Wright, ricavava per acetilazione dalla morfina la diacetilmorfina. Tale scoperta rimase per più di 20 anni completamente ignorata, fino a quando nel 1895 Heinrich Dreser, presso i laboratori della Bayer, produceva nuovamente la sostanza dandogli il nome di eroina (da farmaco "eroico"). Agli studi sulla morfina partecipò anche un altro famoso chimico della Bayer: Felix Hoffmann

Nel 1898 la Bayer immise il farmaco nel mercato propagandandolo come il più sicuro (sic!) e più potente rimedio contro la tosse..





Pubblicità, dei primi del '900, dell'eroina come antitosse e antiasmatico.

L'ANESTESIA PRIMA DEL 1846

“....prima della scoperta degli anestetici il malato che si accingeva a subire un'operazione assomigliava ad un condannato a morte prima dell'esecuzione. Contava i giorni e le ore. Quando poi udiva, proveniente dalle strada, il rumore della carrozza del chirurgo era colto dall'angoscia, ascoltava i passi spietati sulle scale, attendeva trepidante la scannellata. L'apparizione terrificante del medico e soprattutto dei suoi strumenti...”

L'importante era la velocità. Il miglior chirurgo era quello che riusciva in tre minuti ad amputare un arto o ad asportare un calcolo. Dominique Larrey, capo chirurgo al servizio di Napoleone, si dice che abbia amputato un arto in 15 secondi.

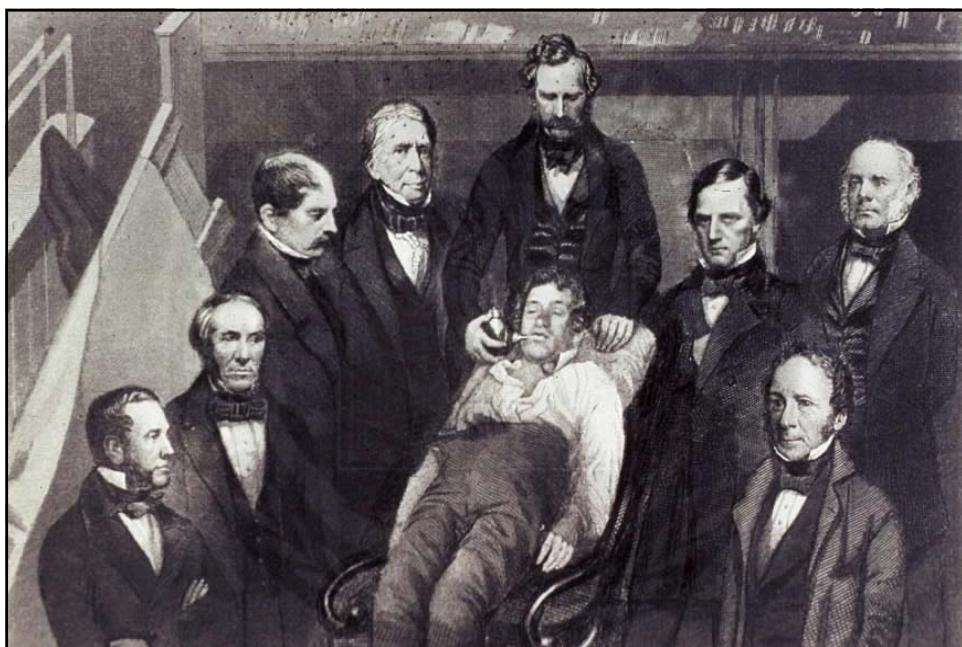
Per diminuire la sensibilità al dolore si usavano:

- Alcool, hashish, derivati dell'oppio, spongia somnifera
- Impacchi di ghiaccio su un arto o un laccio per renderlo ischemico
- Colpo in testa o pseudo-strangolamento per indurre uno stato di semiincoscienza
- Ma soprattutto: IMMOBILIZZARE CON LA FORZA IL PAZIENTE

I PRIMI ANESTETICI

Protossido d'azoto: gas esilarante, noto dalla fine del 1799 e usato soprattutto per le proprietà euforizzanti. Durante uno spettacolo del fantasma Gardner Colton, il dentista Horace Wells notò che uno dei partecipanti si provocava lesioni senza sentire il minimo dolore. Fece delle esperienze su se stesso e su pazienti, utilizzando con successo il gas. Nel 1845 la prima dimostrazione pubblica al Massachusetts General Hospital di Boston fu un clamoroso insuccesso. "Il malcapitato urlò". In seguito Wells amareggiato dall'insuccesso si suicidò.

Etere: scoperto nel 1535-40 probabilmente dall'alchimista Valerio Cordio, poi dimenticato e riscoperto da Augusto Frobenius nel 1730 (*liquor Frobenius*). La composizione dell'etere viene stabilita da Saussure nel 1807 e da Gay-Lussac nel 1815. Non ha trovato applicazioni degne di nota fino al 1842, anno in cui Charles Jackson di Boston scopre le sue proprietà anestetiche. William Morton, studente di medicina amico di Wells, eseguì nel 1846 la prima anestesia in pubblico, sempre a Boston, questa volta con successo.



16 ottobre 1846: Un evento storico: Morton somministra l'etere al Massachusetts General Hospital



L'ANESTESIA DOPO IL 1846

Nel 1847 l'ostetrico scozzese James Simpson introdusse il cloroformio, dal gradevole profumo e non infiammabile, ma tossico per il fegato e il cuore.

Il cloroformio era stato scoperto, intorno al 1831, quasi simultaneamente da Souberain in Francia, da Liebig in Germania e da Guthrie in America.

Simpson difese l'anestesia dal punto di vista etico e convinse la regina Vittoria ad usarla durante il parto del suo ottavo figlio. La via allo studio degli anestetici era aperta....



Dobbiamo però attendere fino al 1931 per un nuovo, radicale passo avanti. In quell'anno fa la comparsa il tiopentale, barbiturico somministrabile per via endovenosa.

Arriva l'aspirina

Nel 1853 l'alsaziano C.F. Gerhard realizza la prima acetilazione dell'acido salicilico e sintetizza quella che poi venne chiamata aspirina.



DAI SALICI ALL'ASPIRINA

Nel 1763 il reverendo Edward Stone presenta alla Royal Society il suo "Resoconto del successo della corteccia di salice nella cura delle febbri malariche".

Nel 1829 il farmacista francese Leroux isola e cristallizza il composto attivo della corteccia del salice, la salicina, e ne dimostra il suo effetto antipiretico.

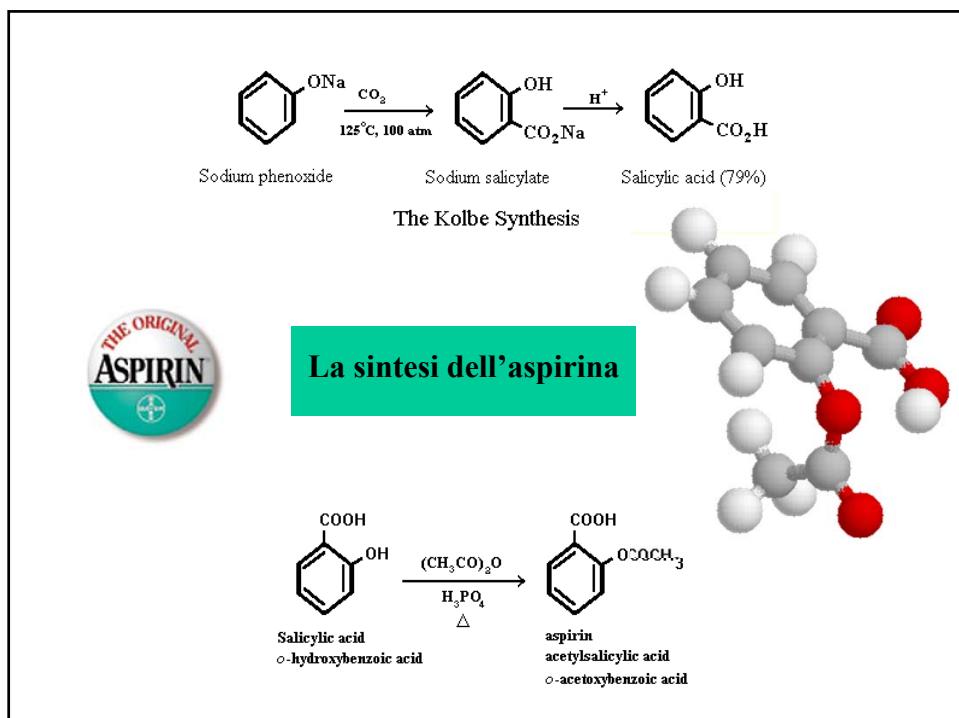
La salicina produce, in seguito ad idrolisi, glucosio e alcool salicilico, che può essere convertito in acido salicilico sia in vivo che chimicamente. Il salicilato di sodio fu utilizzato per la prima volta nel 1875 nella terapia della febbre reumatica e come antipiretico e subito dopo furono scoperti i suoi effetti uricosurici e la sua utilità nel trattamento della gotta.

Nel 1876 McLagan pubblica su "Lancet" un articolo sulle proprietà dell'acido salicilico.

1897: Félix Hoffman riprendendo le ricerche di Gerhardt del 1853, sintetizza l'acido acetilsalicilico che viene introdotto in medicina da Dreser, responsabile dei laboratori di farmacologia della Bayer nel 1899 con il nome di **aspirina** (prima sotto forma di polvere e nel 1900 come compresse).



ASPIRINA A: acetile, **SPIR**: spirsaure nome tedesco della *Spirea ulmaria* dalla quale fu preparato l'acido salicilico, **INA**: suffisso per le sostanze isolate dalla natura.



ASPIRINA, LA STORIA CONTINUA

Un relazione convincente con gli effetti antinfiammatori, antipiretici e analgesici fu stabilita solo nel 1971, quando Vane, Smith e Wills dimostrarono che basse dosi di aspirina inibivano la sintesi enzimatica di prostaglandine.

Dopo le prime osservazioni degli anni 30 sulla attività vasodilatatrice e miocostrittrice del liquido seminale, pochi anni dopo von Euler in Svezia identificò il principio attivo che chiamò prostaglandina. Trascorsero 20 anni prima che fossero caratterizzate le prime prostaglandine (PGE1 e PGF1alfa), acidi carbossilici insaturi prodotti fisiologicamente attivi dal metabolismo dell'acido arachidonico.



In seguito fu scoperto il trombossano da Hambberg nel 1975, la prostaciclin da Moncada nel 1976, i leucotrieni da Samuelsson nel 1983.

UN'ASPIRINA AL GIORNO.....

Nel 1948 il Dr Craven, medico californiano, nota che 400 dei suoi pazienti maschi che avevano assunto aspirina per due anni non avevano avuto attacchi di cuore.

Nel 1956 registrò lo stato di salute di 8000 pazienti che assumevano aspirina (una o due tavolette al giorno) e non notò attacchi di cuore.

Vengono condotti nel mondo numerosi studi clinici sull'efficacia dell'aspirina nella prevenzione dell'infarto miocardico



Nel 1980 la FDA approva l'uso dell'aspirina per ridurre il rischio di stroke negli uomini dopo attacco ischemico transitorio e nel 1985 nei pazienti con un precedente infarto o con angina instabile. I dosaggi sono inferiori a quelli antiinfiammatori.

La storia continua.....

Will an aspirin a day help keep fatal cancer away?

Observational studies and randomised trials indicate that long-term aspirin use can reduce incidence and mortality from colorectal cancer;¹² however, evidence from randomised trials about other cancers is limited. Peter Rothwell and colleagues, in *The Lancet*,³ provide important new evidence that long-term daily aspirin lowers mortality from several cancers other than colorectal cancer, and could have a meaningful effect on overall cancer mortality. In a pooled analysis, including the intervention periods of eight randomised trials that lasted up to 9 years, cancer mortality was 21% lower in the aspirin group than in the control group, driven mainly by a 34% reduction in cancer mortality after the first 5 years of follow-up. In a longer-term analysis, including 20 years of follow-up from the intervention and post-intervention periods of three of the eight trials, cancer mortality was 22% lower in participants randomised to receive aspirin for 5–9 years than in those not randomised to aspirin.

Rothwell and colleagues' analyses are informative about the dose and duration of aspirin use that might be necessary to reduce cancer mortality. 75–100 mg per day seems to have been as effective as 300–1200 mg at reducing cancer mortality. However, even low doses of aspirin cannot be used without substantial risk of serious side-effects. Doses of 75–100 mg per day increase the risk of serious gastrointestinal bleeding, possibly as much as

Which fatal cancers, in addition to colorectal cancer, could aspirin help to prevent? On the basis of results from the current analysis and from previous studies, effects on oesophageal, stomach, and lung cancer mortality seem likely. The reduction in oesophageal and stomach cancer mortality is supported by consistent reductions in observational studies.²⁸ Although results from observational studies of lung cancer have been varied,^{29,30} lung cancer mortality was significantly reduced in both Rothwell and colleagues' analysis and in the Women's Health Study.⁶ Results for prostate and pancreatic cancer mortality are suggestive, but should be interpreted more cautiously. The reduction in prostate cancer mortality was not statistically significant and, although slightly lower incidences of prostate cancer have been noted in some observational studies,³¹ few have examined prostate cancer mortality. Pancreatic cancer mortality was significantly lower ($p=0.04$) after the first 5 years in the intervention period analysis, but observational studies do not support an effect.³² Further research focusing on long-term daily use is needed to clarify whether aspirin can reduce mortality from prostate and pancreatic cancer.

Can we assume that after 5 years on a regimen of daily aspirin, an individual will experience a 34% reduction in risk of fatal cancer, as suggested by the intervention period analysis? Assumptions about the exact magnitude of effects on cancer mortality should be

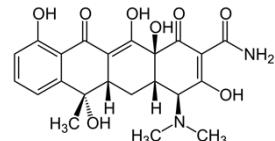
See *Articles* page 31

Lancet, 2011

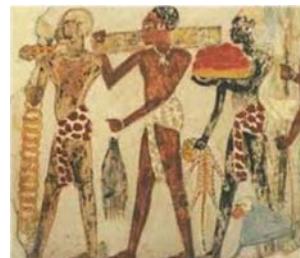
La Storia degli antibiotici

350-550 dC tracce di tetraciclina sono state trovate (Armelagos, 1980) in scheletri umani di antichi abitanti del Sudan e della Nubia. Fonte dell'antibiotico la birra. Il grano utilizzato per ottenerla conteneva lo *Streptomyces* produttore di tetraciclina.

Non è un caso che gli antichi Egiziani usavano la birra per trattare disturbi gengivali.



Nella medicina tradizionale cinese si utilizzava un impasto di orzo masticato e di muffa di mele per le ferite.



Nel Talmud si parla di un rimedio terapeutico a base di mais ammuffito imbevuto di acqua e vino.

La Storia degli antibiotici

Nel **1640** **John Parkington**, farmacista di Londra ed erborista della casa Reale annuncia che le muffe hanno un effetto curativo quando applicate su ferite infette.

MOULDS IN ANCIENT AND MORE RECENT MEDICINE
MILTON WAINWRIGHT
Department of Microbiology, University of Sheffield, Sheffield S10 2TN

Nel **1870** **Sir John Scott Burdon-Sander** osserva che colture liquide ricoperte da muffe non producono batteri.

Nel **1877** **Louis Pasteur** osserva che colture di *Bacillus anthracis* contaminate con muffe, non crescevano e uccidevano altri batteri.



Nel **1897** **Ernest Duchesne** riuscì a guarire cavie infettate dal tifo utilizzando la muffa *Penicillium Glaucum*; l'esperimento fu la sua tesi di dottorato

La Storia degli antibiotici

Nel 1893 **Bartolomeo Gosio**, riesce ad isolare l'acido micofenolico da muffe del genere *Penicillium* e dimostrò che era in grado di inibire la crescita del bacillo dell'antrace. Il suo lavoro non fu mai riconosciuto a livello internazionale, probabilmente perchè scritto in italiano e non tradotto in inglese.

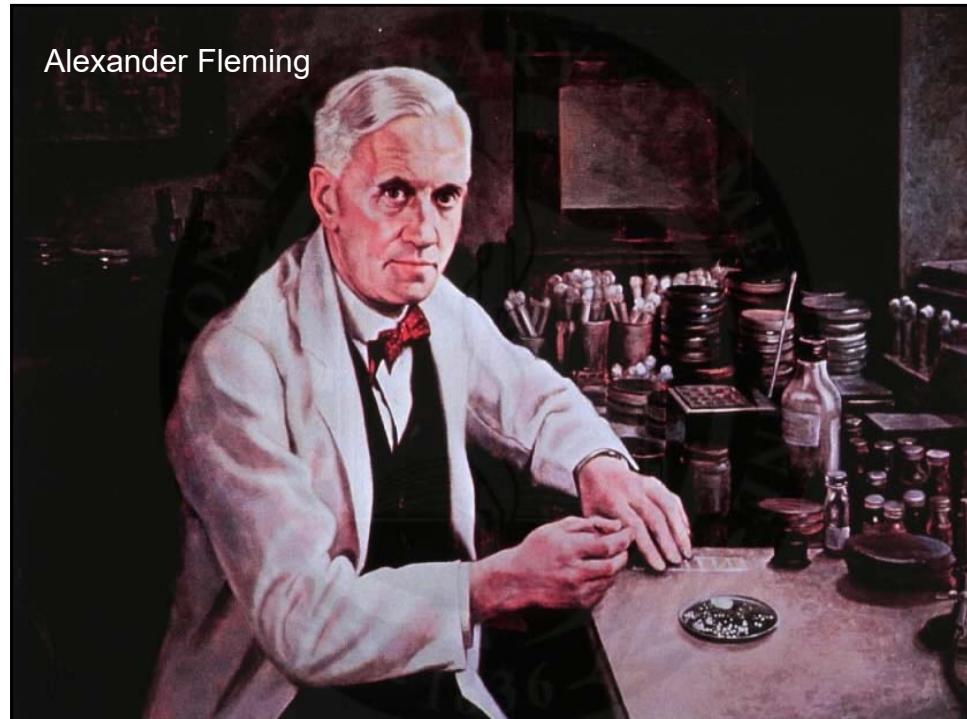


1863-1944



1869-1915

Nel 1895 **Vincenzo Tiberio**, pubblica sugli **ANNALI D'IGIENE Sperimentale** Istituto d'Igiene della R. Università di Napoli, **Fascicolo I° Gennaio 1895**, **SUGLI ESTRATTI DI ALCUNE MUFFE**, **Scienze del**, **Dott. VINCENZO TIBERIO**.
lavoro le un
di a estratti
precau voro,
n ebbe



Alexander Fleming

Alexander Fleming (1881-1955) nacque a Lochfield, una fattoria poco fuori Darvel, piccola città dell'Ayrshire in Scozia.

Laureatosi in Medicina a Londra iniziò a lavorare al St. Mary's Hospital mostrando un forte interesse per la batteriologia.

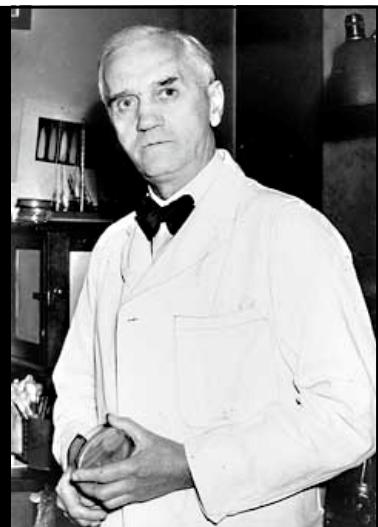
La scoperta della penicillina, come è noto, avvenne per caso nel 1928. Fleming aveva preparato una piastra Petri, seminata con un ceppo batterico di *Staphylococcus aureus*, che venne contaminata da una muffa del genere *Penicillium notatum*.

Fleming si accorse (pare pronunciando le parole "che strano") che i batteri erano cresciuti su tutta la piastra tranne che nella zona circostante la muffa contaminante. Correttamente egli dedusse che la muffa aveva rilasciato una qualche sostanza che inibiva la crescita batterica.

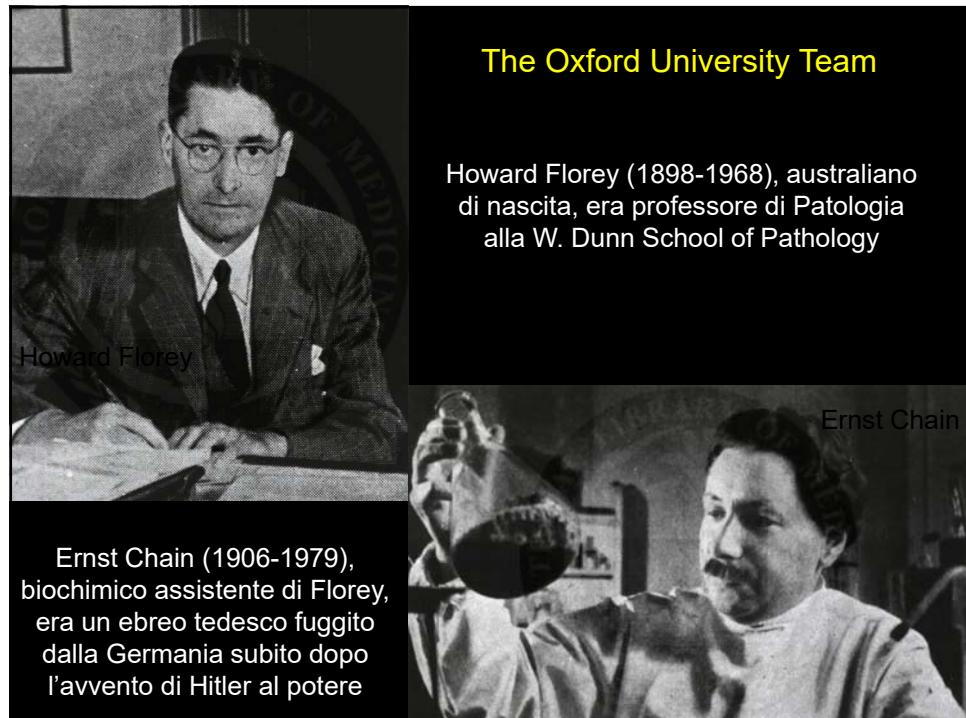
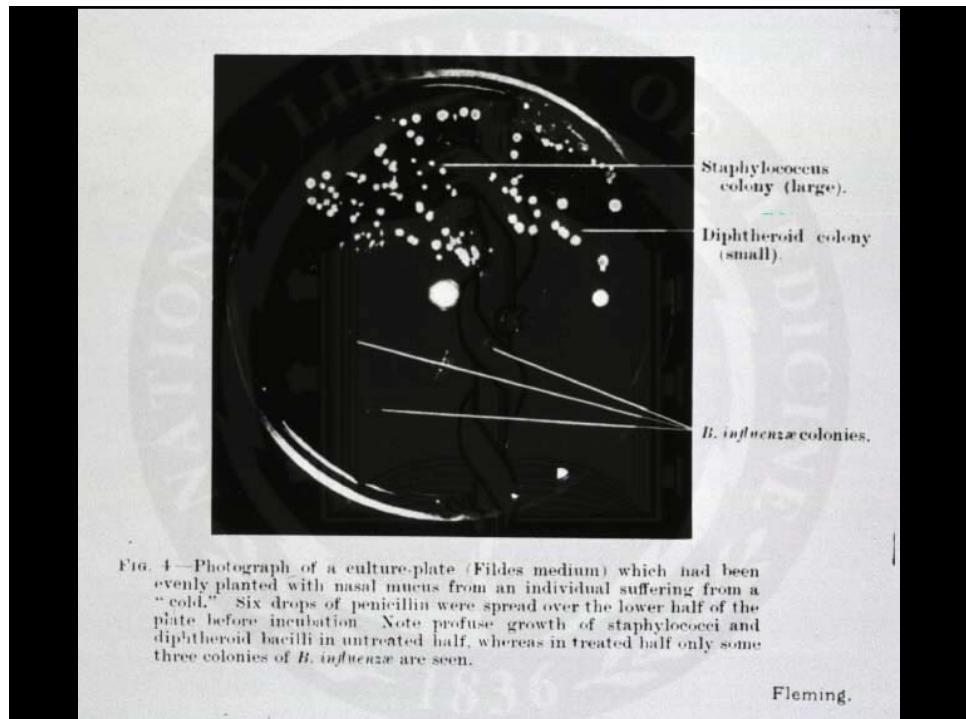


Fleming chiamò la sostanza, prodotta dal *Penicillium notatum*, penicillina e pubblicò la sua scoperta l'anno successivo nel *British Journal of Experimental Pathology*.

In realtà Fleming non era stato il primo a descrivere le proprietà antibatteriche del *Penicillium*. Prima di lui l'avevano fatto J. Burdon Sanderson nel 1870, Lister nel 1871, W. Roberts nel 1874, John Tyndall nel 1875 e D.A. Gratia nel 1925. Tuttavia a differenza dei suoi predecessori Fleming si rese maggiormente conto dell'importanza della scoperta.



Forse quest'ultima osservazione non è del tutto corretta, in quanto Fleming dopo alcuni vani tentativi di isolare e produrre la penicillina abbandonò del tutto gli esperimenti nel 1932 convinto, come disse poi, che non fosse in grado di curare gravi infezioni. Tuttavia egli salvaguardò il suo "inuntuale" ceppo di *Penicillium notatum* per gli scienziati che lo seguirono nell'opera.



Florey e Chain da tempo si interessavano di sostanze antibatteriche. Nel 1937 Chain aveva spiegato le modalità d'azione del lisozima scoperto da Fleming 15 anni prima.

Dopo aver letto l'articolo del '29 di Fleming, Chain decise di studiare a fondo la penicillina. Con sua sorpresa trovò in un laboratorio dell'Università un ceppo di *Penicillium notatum* di Fleming: iniziarono le ricerche.

In pochi mesi si riuscì ad avere una certa quantità di penicillina relativamente pura. Nel 1940 su Lancet venne pubblicato il primo lavoro "Penicillin as a Chemotherapeutic Agent". Nel 1941, dopo che Abraham era riuscito ad eliminare i pirogeni presenti nella penicillina, venne pubblicato, sempre su Lancet, il primo lavoro di ricerca sull'uomo.

THE LANCET

JULY 16, 1941

ORIGINAL ARTICLES

FURTHER OBSERVATIONS ON PENICILLIN

E. P. ABRAHAM,*
D. P. BURGESS,
C. CHAIN,
P. FRANKLIN,
C. M. FLETCHER,†
M. G. GARDNER,
N. G. HEATLEY,
M. A. JENNINGS,
H. W. FLOREY, M.R.C.P.,
F.R.S.
(The Sir William Dunn School of Pathology and the
Rockcliffe Pathology, Oxford)

*Two work on penicillin briefly reported by Chain and others (1940) are given in more detail, and its further development to the stage of human therapy is described.

Growth of Penicillium-producing Mould

The mould will grow and produce penicillin on a variety of different media, but that used by Clutterbuck, Lovell and Raistrick (1932) is easy to prepare and gives as high a yield as any other. This medium contains peptone, horse-muscle digesta, etc. This modified Crapak-Dox medium contains (per litre) 10 g. Na_2HPO_4 , 0.5 g. $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0.5 g. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0.01 g. glucose, 40 g. agar, water to 1 litre. Oxford tap-water has proved as good as distilled water for the purpose. Yeast-extract has usually been added to speed up the growth.

The medium, sterilised by autoclaving, is sown with a spore suspension made by shaking up sterile water in a screw-top jar with a culture of the mould. The mould has grown and spored freely. Twenty-four hours after sowing a thin, delicate, fluffy growth is seen, but no difference is seen in the colour of the vessel (at 24°C.). The growth becomes more voluminous during the next day and, if the culture is not disturbed, the mould thickens to 1 cm. thick, this reducing the surface of the medium and throwing up dry white mycelium, usually in isolated foci, particularly around the sides of the vessel.

of development may be greater or less than that described, but only recently have detailed and systematical study of the factors influencing penicillin-production been begun, but it could not be completed because of the difficulty of controlling the individual variables, and to the fact that the assay-method then in use could only detect large differences of titre. The following observations have been collected.

1. Penicillin production seems to take place over a wide range of oxygen tension. (The mould will not grow at 0.1% oxygen.)

2. The mould grows satisfactorily at 21°C. At lower temperatures growth is delayed and at 15°C. growth is easily seen but at 10°C. higher temperatures have not been studied, 24°C. being about the upper limit of growth. At 30°C. it is difficult to say whether the mould would not grow at 37°C. and this has been confirmed.

3. Attempts to change the pH of the medium or to maintain it at a constant value have not resulted in a noticeable increase in yield, but a pH of 5.5 is probably ten times the normal amount of phosphate buffer.

4. The medium should not have a depth greater than 1.5-2 cm. The mould will not grow satisfactorily if the medium is too deep, but if it is too shallow, two distinct layers can be seen in it, the upper being yellowish and the lower colourless.

5. When the mycelium is fit to be harvested it can be drawn off from under the mycelium and replaced with fresh medium in the same vessel. This can be done several times and is required for the initial production. The medium can be changed several times in this way; with one batch it was done 10 times.

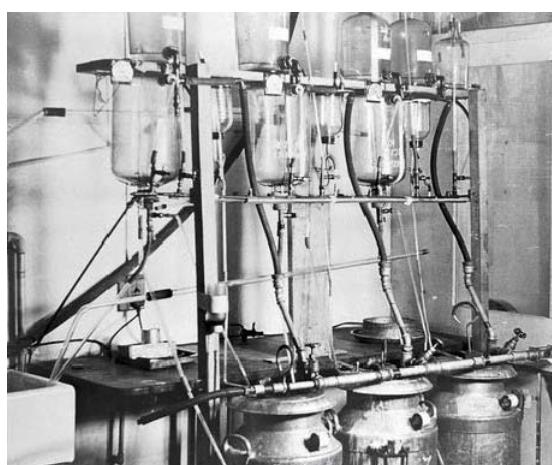
6. The mould must be grown and the medium harvested as soon as possible, as the mould will not grow if it is destroyed by certain bacteria (Abraham and Chain 1940).

7. The addition of yeast-extract (Gladstone and Fawcett 1938) to the medium does not affect the yield of penicillin. In large-scale growth we have always used yeast-extract, but the yeast-extract we use contains 20% protein and contains 10% of it, but the medium used for replacement contains only 2.5%. The accelerating effect of the yeast is not due to the yeast itself but to the metabolism of the yeast. Marmite or malt extract has no effect on the rate of growth or on the yield of penicillin.

FIGURE 7. Title and opening section of the Oxford team's paper on the clinical use of penicillin in human infections (*The Lancet* 2, 177-189; 1941).

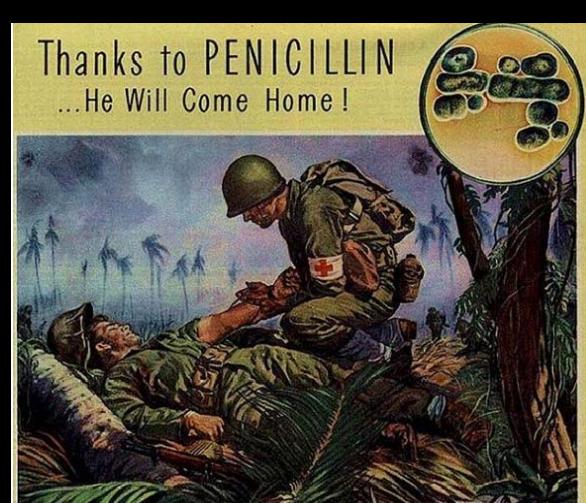
La Storia degli antibiotici

Agli inizi la penicillina veniva prodotta in fiasche di vetro e raccolta in bidoni del latte, dalle cosiddette «mungitrici di muffe»: le addette al laboratorio di microbiologia.



Il problema a quel punto era quello di riuscire a produrre la penicillina in quantità tali da combattere le malattie batteriche a livello delle popolazioni.

Florey si recò negli USA e contribuì a convincere le industrie farmaceutiche ad uno sforzo collaborativo che portò in breve tempo a produrre notevoli quantità di penicillina.



Propaganda della penicillina durante la II guerra mondiale

Più di 21 compagnie farmaceutiche si impegnarono nella produzione di penicillina, dal gennaio al marzo '43 furono prodotte solo 400 milioni di unità di penicillina, ma alla fine della guerra le industrie USA producevano 650 miliardi di unità al mese.

Fleming, Florey e Chain nel 1945 furono insigniti del premio Nobel per la scoperta e l'applicazione terapeutica della penicillina.

L'impatto della penicillina in ambito terapeutico fu impressionante, e naturalmente si ebbe un enorme impulso anche nel campo della ricerca.

Nel 1957 J.C. Sheehan del MIT riuscì ad effettuare la prima sintesi totale di una penicillina naturale.

La struttura chimica della penicillina era stata determinata nel 1945 da Dorothy C. Hodgkin (1910-1994), biochimica inglese, che vinse nel 1964 il premio Nobel per le sue tecniche di cristallografia ai raggi X.

1948 Modern Medicine Magazine

now 96-Hour Penicillin Blood Levels with Flo-Cillin "96"

Here is a revolutionary improvement in repository penicillin formulations: a single 1 cc. injection (300,000 units) produces and maintains therapeutic blood concentrations for 96 hours in 90% of patients. This outstanding achievement does away with the need for every day injections in repository penicillin therapy; the recommended dosage of a single 1 cc. injection every other day is judged to be adequate for the majority of clinical purposes.

In Addition

Flo-Cillin "96" is a stable, always fluid suspension which doesn't "settle out." No extemporaneous mixing or prolonged shaking is required. A uniform dispersion of penicillin is assured in each and every dose.

FLO-CILLIN "96"
Procaine Penicillin G in Oil
(300,000 units per cc.)
with Aluminum Monostearate, 2%

Available NOW from your usual
source in vials containing:
ten 1 cc. doses; in a sterile
disposable package containing
a 1 cc. syringe and one B-D®
Disposable Cartridge Syringe;
and in 1 cc. cartridges alone
for use with the B-D® Metal
Cartridge Syringe.

*Reg. U. S. Pat. Off., Bristol, Dickinson & Co.

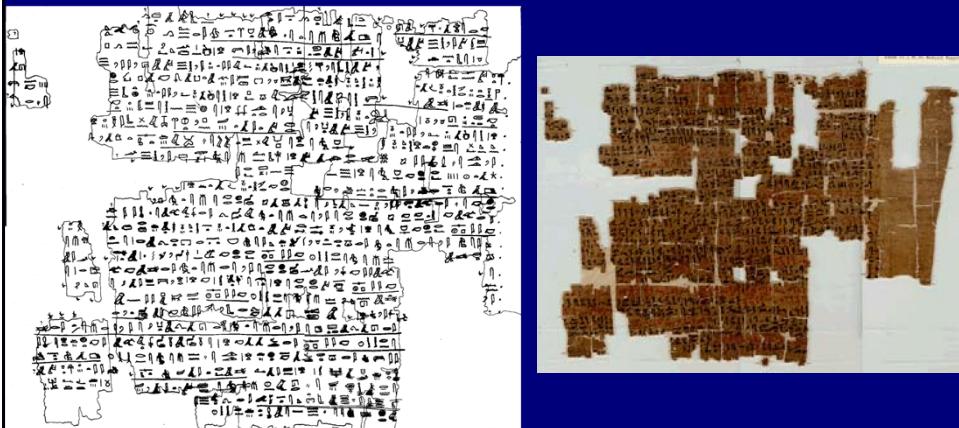




Con la scoperta della penicillina iniziava così l'era degli antibiotici

**DALL'ACACIA ALLA *PILLOLA*:
Storia dei farmaci contraccettivi**

La contraccuzione una storia antica.....



Papiro di Kahun (ca. 1825 a.C.). University College London scoperto da Flinders Petrie nel 1889 nel sito Fayum di Lahun

Nel **Papiro di Kahun**, noto anche come il "papiro ginecologico", i paragrafi 20-22 trattano dei metodi contraccettivi, tra i quali si cita l'uso di un impasto a base di escrementi di coccodrillo, miele e latte acido.



Nel famoso **Papiro di Ebers** (ca. 1534 a. C. ma forse risalente al 3000 a.C.) vengono descritti tamponi contraccettivi medicati a base di miele, datteri e punte di acacia. Oltre che meccanicamente il tampone funzionava anche chimicamente in quanto **l'acacia** fermentando si trasforma in acido lattico che possiede azione spermicida.



Sempre dall'antico Egitto ci viene la descrizione di come l'inserimento in vagina di una garza può prevenire una gravidanza (geroglifico del 1550 a.C., Museo Egizio di Berlino).

Di tutto e di più.....

Romani e greci usavano tamponi vaginali inzuppati in erbe, corteccia di pino, galle di quercia, mirto e vino. Come contraccettivi orali (attribuiti ad Ippocrate) si utilizzavano bevande acquose contenente zolfo, solfato di rame, solfato di ferro e alluminio o preparazioni fatte con alloro, radici di peonia, semi di ortica.....



Di metodi contraccettivi si occupò anche **Sorano**, famoso ginecologo greco del **II secolo** operante a Roma.

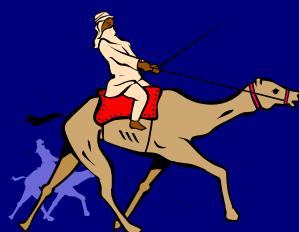
Nella sua opera "Gynecia" descrive la differenza tra contraccezione "atokion" e aborto "phthorion": "la prima parola indica un metodo che previene il concepimento, la seconda e' invece un rimedio che elimina il feto". Tra i suoi metodi contraccettivi ricordiamo il suggerimento di bere l'acqua in cui i fabbri tempravano i metalli, di saltare sette volte all'indietro dopo un rapporto, e l'uso di pessari imbevuti in olii e sostanze gommosse.

Di tutto e di più.....

Nel periodo imperiale a Roma, oltre alla diffusione delle abluzioni anticoncezionali, si utilizzavano le vesciche natatorie di certi pesci come rudimentali preservativi.

Agli arabi sembra risalire il primo dispositivo intrauterino precursore dei moderni IDU (*Intra Uterine Devices*).

Aristotele ci descrive che i carovanieri che si apprestavano ad attraversare il deserto per impedire che i cammelli rimanessero gravide inserivano nell'utero delle femmine un filo di paglia o di crine.



Di tutto e di più.....



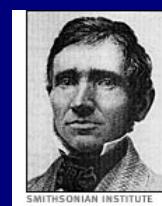
Altri rimedi utilizzati nei secoli: bere acqua di lavaggio dei cadaveri, mangiare api morte; batuffoli vaginali imbevuti di olio e aceto o ai succhi di cipolla o menta piperita; Casanova descrive l'usanza di inserire un mezzo limone in vagina; infusi di scorza di salice, di foglie di noce, di zafferano, estratti di alloro, pozioni a base di polvere da sparo, acqua in cui i fabbri tempravano i forcipì, pillole di olio e mercurio. Mentre una qualche efficacia sembrano avere avuto il decotto di *Stevia rebaudia* preparato dagli indios del Mato Grosso e soprattutto l'estratto di *Lithospermum ruderale*, in uso presso i popoli indù da più di 2 millenni, per la capacità di inattivare le gonadotropine.



L'avvento della pillola



Il XX secolo si apre così senza la disponibilità di farmaci contraccettivi. Gli unici metodi anticoncezionali erano di tipo meccanico: il preservativo, utilizzato soprattutto per prevenire le malattie veneree, e il diaframma.



C. Goodyear

Indispensabile premessa allo sviluppo di un farmaco contraccettivo furono gli studi di Knauer nel 1900 sulla natura ormonale del controllo ovarico del sistema riproduttivo. Si apriva così la via alla comprensione dei meccanismi del ciclo femminile e della riproduzione. Contributi determinanti si ebbero negli anni '20-'30 da Allen e Corner (progesterone), Doisy (che isola e identifica l'estrogeno nel 1929), Loewe, Lange, Frank, Butenandt, Haberlandt.....

All'inizio degli anni '60 si arriva infine all'identificazione da parte di Jensen e coll. dei recettori intracellulari per gli estrogeni nei tessuti bersaglio.

L'avvento della pillola

Agli inizi degli anni '50 la possibilità di produrre un farmaco contraccettivo era ostacolata più da ragioni etiche e religiose che non dalla mancanza delle conoscenze scientifiche.



Katharine McCormick
(1875-1967)



Margaret Sanger
(1879-1966)

L'avvento della pillola

La Sanger nel 1951 incontra **Gregory Pincus** e lo invita a scoprire una "pillola magica". Un problema da risolvere è quello di trovare fondi. Un primo grant viene fornito a Pincus dalla Planned Parenthood Federation of America. Successivamente la McCormick contribuisce in maniera sostanziale con \$ 40.000.

G. Pincus, nato nel 1903 nel New Jersey da immigrati russi di religione ebraica, era un brillante e spregiudicato ricercatore già professore ad Harvard che nel 1944 aveva fondato, insieme ad Hoagland, la Worcester Foundation for Experimental Biology. Il suo primo determinante passo fu quello di dimostrare, insieme a Chang, l'azione anti-ovulatoria del progesterone nei mammiferi.



WORCESTER FOUNDATION FOR
BIOMEDICAL RESEARCH

L'avvento della pillola

Tuttavia il primo progestinico sintetico, il **19-norprogesterone**, fu messo a punto in Messico nel 1951 da **Carl Djerassi** presso i laboratori della Sintex. Così come il primo progestinico attivo per via orale: il **noretisterone** ad opera di Miramontes.

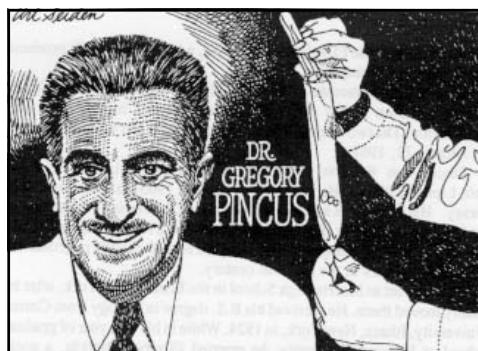
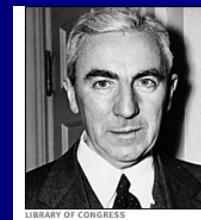


CARL DJERASSI



Il secondo progestinico di sintesi attivo per via orale, il **noretinodrel**, fu invece realizzato da **Frank Colton**, nei laboratori della Searle, nel 1953.

Pincus e **John Rock**, professore di ginecologia ad Harvard, che avevano unito le loro forze effettuarono a Boston nel 1954 la prima sperimentazione su 50 donne.



La prima sperimentazione umana ebbe successo. Tuttavia per avere il permesso per la commercializzazione del farmaco era necessario effettuare un trial su larga scala. Dove andare visto che negli USA vi erano leggi contro il controllo delle nascite?

Perché non andare nel Portorico, dove il problema demografico aveva assunto in quegli anni dimensioni drammatiche? E così nel 1956 Pincus e Rock sbarcarono all'aeroporto di San Juan con le valigie piene di **Enovid®** (il nome dato dalla Searle al farmaco), contenente 10 mg del progestinico **noretinodrel** e 0,15 mg dell'estrogeno **mestranolo**.

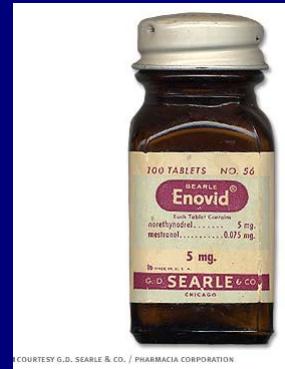


COURTESY G.D. SEARLE & CO. / PHARMACIA CORPORATION

L'avvento della pillola

Pincus e Rock Iniziarono la distribuzione gratuita del farmaco e un'intensa campagna di propaganda (tennero anche conferenze in carcere). Non senza contrasti (in un paese a maggioranza di cattolici, vi furono anche manifestazioni e i due Yankee furono accusati di essere dei delinquenti che volevano sterilizzare tutte le donne), riuscirono a portare a termine i loro esperimenti e alla fine del 1957 resero noti i primi risultati: su 265 donne sposate che avevano preso la pillola solo 5 ebbero una gravidanza indesiderata. Oltre che a Portorico altri trial vennero eseguiti ad Haiti e a Mexico City.

Già nel 1957 la FDA approvò l'uso della "pillola" per le irregolarità mestruali e nel 1960, infine, per il controllo delle nascite.



COURTESY G.D. SEARLE & CO. / PHARMACIA CORPORATION



Poster che spiega l'uso della pillola. Malesia

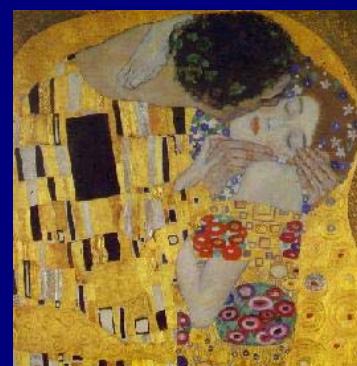
Ovviamente altre industrie farmaceutiche entrano nel ricco mercato dei contraccettivi orali e sviluppano nuove formulazioni farmaceutiche.



In pochi anni la "pillola" si è diffusa in tutto il mondo con un impatto scientifico, sociale e culturale enorme.

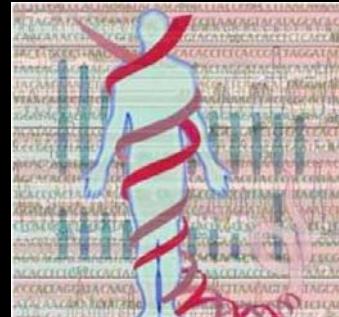
Negli USA entro due anni dalla sua commercializzazione la pillola era utilizzata da 1,2 milioni di donne, diventate 5 milioni entro 5 anni fino a superare i 10 milioni di donne all'anno.

In Italia si stima che attualmente siano circa 1,8 milioni le donne che utilizzano contraccettivi orali. Cioè circa il 16% della popolazione femminile sessualmente attiva (15-44 anni).



Quale futuro per la Farmacologia?

FARMACOGENETICA



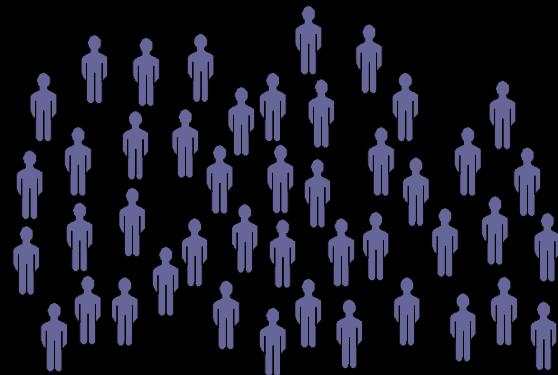
Il progetto genoma umano ha aperto nuove prospettive nel campo della Farmacologia. Oltre allo sviluppo di nuovi farmaci si ipotizza anche la possibilità delle terapie individualizzate in base alle caratteristiche genetiche del singolo paziente.

I soggetti differiscono tra loro nelle risposte ai farmaci:

**Buona efficacia
Efficacia scarsa o nulla
Reazioni avverse**

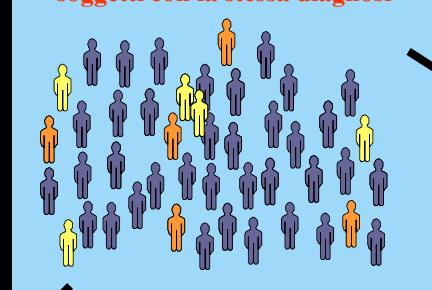
Pitagora (~510 A.C.): “Alcuni individui (ma non altri), dopo aver mangiato le fave, si ammalano” (“favismo” = deficienza di G6PD; gene su cromosoma X; >200 milioni nel mondo,).

Una popolazione di soggetti con la stessa diagnosi...



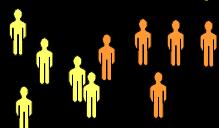
...tuttavia questi soggetti hanno un differente corredo genetico...

soggetti con la stessa diagnosi



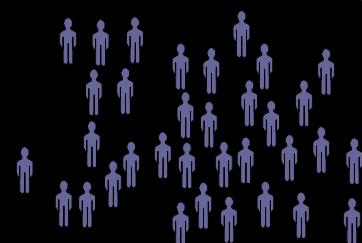
Non trattare:

“non-responders”
e “toxic-responders”



Trattare:

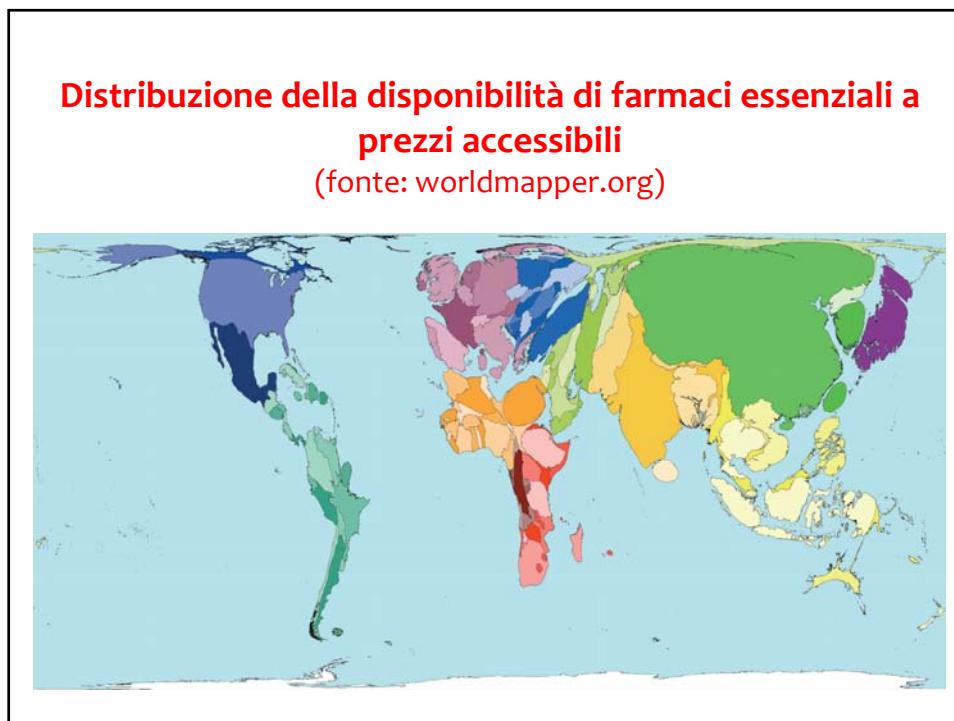
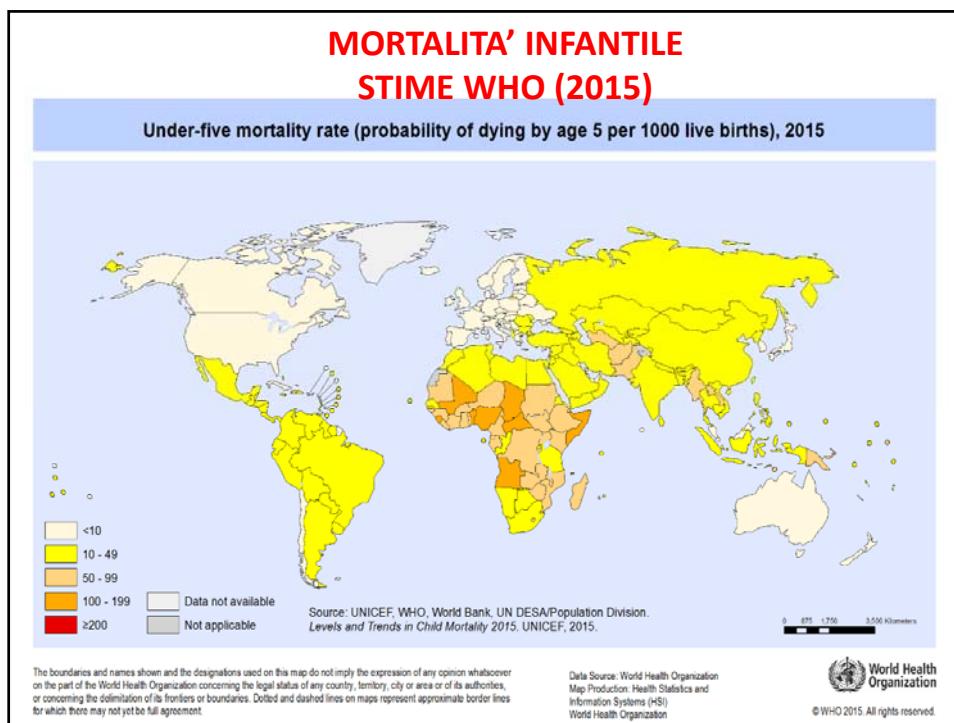
“responders” e
soggetti non
predisposti a
tossicità



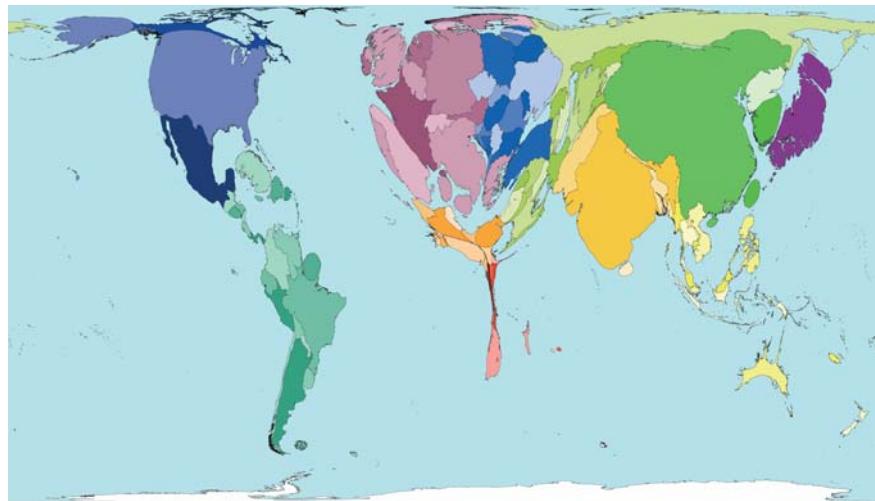
"Here's my sequence..."



E dall'altra parte del
pianeta?



N° DI MEDICI/N° DI ABITANTI
(fonte: worldmapper.org)

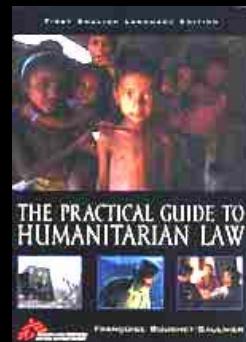


L'ACCESSO AI FARMACI ESSENZIALI

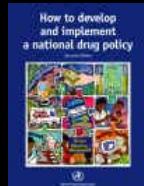
L'altra faccia della medaglia del futuro della Farmacologia è rappresentata dal divario tra i Paesi sviluppati e quelli poveri! Nel mondo oltre due miliardi di persone non hanno accesso a cure adeguate.



Le patologie dimenticate



La globalizzazione: il WTO e gli accordi TRIPs



La brevettualità dei farmaci

I costi: il risparmio con i generici

La contraffazione

