

Il contributo italiano alla storia dei salicilati

The Italian contributions to the history of salicylates

Piero Marson¹, Giampiero Pasero²

¹Unità di Emaferesi, Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova;

²Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa

SUMMARY

It is well-known that the modern history of salicylates began in 1899 when the compound acetylsalicylic acid was registered and introduced commercially as "aspirin" by the Bayer Company of Germany. As a matter of fact, however, remedies made from willow bark had been used to treat fever and rheumatic complaints at least since 1763, when Edward Stone described their efficacy against malarian fever.

A number of Italian scientists made significant contributions during the long period of research leading up to the synthesis of acetylsalicylic acid and its widespread use in rheumatic diseases.

In this paper we will review the contributions of some of these researchers, beginning with Bartolomeo Rigatelli, who in 1824 used a willow bark extract as a therapeutic agent, denominating it "salino amarissimo antifebbrile" (very bitter antipyretic salt). In the same year, Francesco Fontana described this natural compound, giving it the name "salicina" (salicin). Two other Italian chemists added considerably to current knowledge of the salicylates: Raffaele Piria in 1838, while working as a research fellow in Paris, extracted the chemical compound salicylic acid, and Cesare Bertagnini in 1855 published a detailed description of the classic adverse event associated with salicylate overdoses – tinnitus – which he studied by deliberately ingesting excessive doses himself.

Bertagnini and above all Piria also played conspicuous roles in the history of Italy during the period of the Italian Risorgimento, participating as volunteers in the crucial battle of Curtatone and Montanara during the first Italian War of Independence.

Reumatismo, 2006; 58(1):66-75

Senza dubbio l'aspirina – forse insieme alla penicillina e al cortisone – è uno dei farmaci più famosi o quanto meno uno di quelli che hanno rappresentato una tappa fondamentale nella storia della terapia medica (1).

L'acido acetilsalicilico fu registrato con il marchio "Aspirina" l'11 febbraio 1899 dalla Bayer, allora una piccola fabbrica chimica specializzata nella produzione di coloranti (2), che però aveva un settore dedicato ai farmaci, diviso in due sezioni, l'una di tecnica farmaceutica e l'altra di farmacologia. Di queste erano responsabili, rispettivamente, Arthur Eichengrün e Heinrich Dreser. Fu un giovane collaboratore di Eichengrün, Felix Hoffman, che

nell'ottobre 1897 mise a punto un metodo economico per la sintesi dell'acido acetilsalicilico allo stato puro.

I meriti rispettivi di Eichengrün, Dreser e Hoffman nello sviluppo dell'aspirina sono molto controversi, ed alcune recenti revisioni storiche hanno cercato di chiarirli (3, 4).

La scoperta dell'aspirina è stata però la tappa conclusiva di una storia che ha inizio nella notte dei tempi, in quanto l'impiego delle foglie di salice per alleviare il dolore e per attenuare la febbre era diffuso nella medicina popolare in molte parti del mondo, era conosciuto già da Ippocrate (5) ed ancor prima veniva citato nel codice di Ebers (6) ed in alcune tavolette sumeriche nel III millennio a.C. (7).

La storia "moderna" dei derivati del salice inizia però nel 1763, quando un religioso inglese, Edward Stone, segnalò alla Royal Society di Londra l'efficacia di un estratto della corteccia di salice

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette 8/1

35138 Padova

E-mail: piemarson@katamail.com

(*Salix alba*) nel combattere la febbre malarica (8)^a. Il reverendo Stone era un appassionato di botanica: nel 1757, durante una passeggiata nelle campagne dell'Oxfordshire, ove esercitava il suo ministero, assaggiando la corteccia di un salice, si accorse che era molto amara, quasi come quella della "corteccia del Perù" o "corteccia dei gesuiti". Vale a dire, della corteccia dell'albero di china, un arbusto che cresce nelle Ande peruviane, dove gli indigeni lo utilizzavano, appunto, per curare gli accessi febbrili in corso di malaria, e che era già stato introdotto nella medicina europea per opera di missionari gesuiti (10).

La scoperta di Stone fu il frutto di due fortunate e provvidenziali supposizioni, anche se in realtà si configura un classico caso di "serendipity" (9)^b. La prima si riferiva, appunto, al sapore molto amaro della corteccia del salice, che ricordava quello altrettanto amaro della corteccia della china, per cui, nell'opinione di Stone, doveva avere proprietà simili. La seconda si riallacciava ad una teoria allora ancora in voga, la cosiddetta "teoria della segnatura" (12), in base alla quale le malattie avrebbero avuto una certa relazione con la loro cura, per cui il salice, che cresce in terreni umidi ed acquitrinosi, non poteva che essere utile nella terapia della malaria, malattia che si contrae nelle stesse aree. Il periodo che va dalla "passeggiata" del reverendo Stone alla sintesi chimica di Felix Hoffman è molto intricata e complesso, ma le tappe fondamentali nella storia dei salicilici possono essere così sintetizzate:

- a) l'estrazione di un glucoside, la salicina, dalla corteccia di salice, realizzata nel 1828 dal farmacista tedesco Johann Andreas Buchner (13);
- b) l'isolamento dell'acido salicilico dalla *Ulmaria*, una rosacea detta anche "regina dei prati" (*Spiraea ulmaria*, oggi nota col nome di *Filipendula ulmaria*), che aveva dimostrato di possedere proprietà analoghe a quelle della corteccia di salice, ottenuto nel 1835 dal chimico svizzero Karl Jacob Löwig (14);
- c) la sua sintesi, ottenuta nel 1852 dal tedesco Henri Gerland (13);
- d) quella dell'acido acetilsalicilico, che sarebbe stata realizzata per la prima volta nel 1853, dall'alsaziano Charles Frédéric Gerhardt (15)^c, anche se in forma impura ed instabile, e forse senza neppure averlo chiaramente identificato come nuovo composto chimico.

Risulta evidente come tutte queste tappe nello sviluppo dei derivati salicilici siano state opera di ricercatori tedeschi o perlomeno di lingua tedesca. La Germania era allora un paese all'avanguardia sia

nel campo scientifico che in quello industriale. In Europa forse solo la Francia poteva essere competitiva, e infatti nella storia dei salicilici compaiono anche alcuni studiosi francesi: nel 1829 il chimico Pierre Joseph Leroux (17) aveva ottenuto in forma cristallina la salicina isolata da Buchner, e nel 1843 Auguste Cahours aveva ricavato l'acido salicilico dal salicilato di metile, che l'anno precedente egli stesso e l'americano William Proctor (14) avevano isolato dalla *Gaultheria Procumbens* o thé del Canada, un altro vegetale dalle caratteristiche simili a quelle del salice. Anche l'alsaziano Gerhardt, che abbiamo ricordato come il primo ad ottenere per sintesi l'acido acetilsalicilico, era cittadino francese, in quanto l'Alsazia, pur essendo una regione con popolazione mista, passò alla Germania solo dopo la guerra del 1870-71. Questi fu poi attivo in sedi inequivocabilmente francesi, dapprima a Montpellier e quindi a Parigi, presso l'*École de chimie pratique*.

Se però entriamo nei dettagli della storia dei salicilici, ci imbattiamo anche in alcuni scienziati italiani:

- a) secondo Schindler, che ha scritto nel 1979 una storia molto particolareggiata dell'aspirina (18), gli italiani Brugnatelli e Fontana avrebbero isolato la salicina nel 1826, cioè due anni prima di Buchner;
- b) in quasi tutte le rassegne storiche sui salicilici e sull'aspirina (9,13,14,18-20) viene citato Raffaele Piria, un calabrese che fu professore di chimica alle Università di Pisa e di Torino, e che nel 1838, quando lavorava a Parigi presso il laboratorio di Jean-Baptiste Dumas, isolò l'acido salicilico direttamente dalla salicina, distaccandone la parte zuccherina e stabilendone anche la formula bruta (21);

^a Collier (9) ha individuato un errore nella lettera di Stone pubblicata su *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*: nel titolo si cita, infatti, Edmund Stone, mentre la lettera è firmata da Edward Stone. Edmund Stone era un matematico, membro della Royal Society fin dal 1725, e ancora vivente nel 1763.

^b Il termine "serendipity", che nella letteratura inglese sta per "scoperta casuale", deriva da una fiaba di Horace Walpole (1717-1797), "*The three princes of Serendip*" (nome arabo dell'isola di Ceylon), il cui protagonista aveva fortuitamente trovato un prezioso tesoro (11).

^c A questo proposito, vi è un particolare curioso: quando Hoffman realizzò la sua sintesi, partendo dal metodo di Gerhardt, l'Ufficio tedesco dei Brevetti non gli riconobbe la priorità, per cui questi, il cui contratto prevedeva delle *royalties* solo per i farmaci brevettabili, non ottenne alcun beneficio dalla sua scoperta; al contrario, si sarebbe arricchito Dreser, il cui contratto invece considerava delle *royalties* per tutti i farmaci poi introdotti in commercio (16).

c) da ultimo, secondo Germain Sée (22), Cesare Bertagnini, allievo di Piria, sarebbe stato il primo a segnalare, nel 1855, i ronzi auricolari, che rappresentano il più noto effetto indesiderato dei salicilati, in caso di sovradosaggio.

Abbiamo ritenuto interessante raccogliere maggiori informazioni su questi ricercatori, perché, se è vero che le priorità in campo scientifico non giustificano rivendicazioni di tipo nazionalistico, è altrettanto vero che nella letteratura scientifica vi è spesso la tendenza a sottolineare il contributo dei propri connazionali e a trascurare quello dei ricercatori di altri paesi. A titolo d'esempio, nella trattatistica storica anglosassone le citazioni dei ricercatori stranieri sono decisamente minoritarie – la storia della fibromialgia inizia quasi sempre con il lavoro di William Richard Gowers del 1903, e vie-

ne omessa tutta la letteratura tedesca del XIX secolo sul reumatismo muscolare (23) – e scorrendo le pagine della versione italiana dell' *Histoire illustrée de la Rhumatologie* di Ange-Pierre Léca (13) sembra che quasi tutte le malattie reumatiche siano state identificate dai francesi!

Procedendo in ordine cronologico, dobbiamo partire da Brugnatelli e Fontana, ma va subito segnalato un errore che si sta tramandando nella letteratura sull'argomento, in quanto l'isolamento della salicina dalla corteccia del salice (*Salix alba*) non può essere dovuta a Brugnatelli, per il semplicissimo motivo che nel 1826, cioè nell'anno al quale risalirebbe il suo lavoro, costui era già morto da alcuni anni! Infatti, Luigi Valentino Brugnatelli (1761-1818), professore di chimica all'Università di Pavia – ove esiste ancora un collegio universita-

172	GIORNALE	DI FARMACIA-CHIMICA	173
POLVERE DI SEDLITZ DEGLI INGLESÌ.			
(<i>Journal de Chimie Médicale</i>).			
<p>Questa polvere si prende come rimedio lassativo, e gli Inglesi ne fanno un uso assai frequente. L'inventore che ha in Inghilterra, solo, il privilegio di fabbricare, e venderla, fa un segreto della sua composizione; ma si può ben credere che a lungo non ha potuto rimanere segreta la formola. Noi abbiamo creduto far cosa utile di pubblicarla; ma pria di farlo, noi ci siamo assicurati, coll'analisi del sale preso dall'autore, che egli ci ha dato la vera ricetta.</p> <p>La dose della polvere di Sedlitz si compone di due pacchetti: l'uno è bianco, e contiene due scrupoli inglesi o 48 grani (peso di marco), di acido tartarico in polvere fina. Ben si comprende quanto sia importante perchè quest'acido sia puro, giacchè s'egli contiene ancora dell'acido solforico, attrarrebbe l'umidità dell'aria, e si squaglierebbe su la carta.</p> <p>Il secondo pacchetto è bleu; è composto di 48 grani di bi-carbonato di soda, e due grossi (peso di marco) di tartrato di potassa e di soda. I due sali devono essere in polvere finissima.</p> <p>Quando si vuole far uso della polvere di Sedlitz, si fa sciogliere l'acido contenuto nel pacchetto bianco in sei once d'acqua, poi si aggiugne il sale del pacchetto bleu. Una viva effervescenza si manifesta all'istante, durante la quale si beve rapidamente il liquore. Questo è neutro, lorchè talvolta via si mandi</p>			
<p>l'acido carbonico facendolo per pochi istanti bollire. Noi siamo assicurati per mezzo dell'esperienza che delle quantità eguali di acido tartarico purissimo, e di bi-carbonato di soda ben secco, disciolti e mescolati, danno un liquido neutro. La polvere inglese presenta lo stesso risultato.</p> <p>Il nome di polvere di Sedlitz dovea far credere che il solfato di magnesia facesse parte della composizione di questo medicamento; ma d'essa non contiene ne magnesia, ne acido solforico.</p> <p style="text-align: right;">ROBINET.</p>			
<hr/> <p>SALINO AMARISSIMO ANTIFEBRILE</p> <p>DEL SIG. BARTOLOMMEO RIGATELLI</p> <p style="text-align: center;">CHIMICO IN VERONA.</p> <p>(<i>Atti dell'Accademia di agricoltura, commercio ed arti di Verona</i>).</p>			
<p>Negli atti dell'Accademia di agricoltura, commercio ed arti di Verona leggesi il seguente articolo sul chinino, e sopra un nuovo sale, che gli equivale nei suoi affetti.</p> <p>« Dal 1811 in quà si sono fatte molte ricerche per conoscere se la forza febbrifuga che hanno varie specie di china dipendesse da un sale particolare residente nella corteccia di quella pianta, e si trovò che questo sale realmente sussiste, ed è di natura alcalina, diversamente secondo la specie dell'albero.</p>			

Figura 1 - "Salino amarissimo antifebrile" (B. Rigatelli, Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie, 1826).

644
GIORNALE
645

mentano assai fortemente l'intensità del colore dello zucchero cotto.

8.^o La presenza della potassa, nel residuo carbonoso della fabbricazione del *bleu di Prussia*, si oppone allo scoloramento che il carbone potrà produrre.

9.^o Il proto-solfuro di ferro, in maggiore o minore proporzione nei carboni di legna, di legno bituminoso di Grenelle, di schisto di Menat, uguaglia una più grande o meno parte del potere *decolorante* di questi carboni, e può, a malgrado la loro presenza, accrescere molto l'intensità del colore dello zucchero cotto, e quello dello zucchero grezzo.

10.^o Per conoscere l'azione dei diversi carboni minerali su lo zucchero cotto, è necessario di sbarazzarli del proto-solfuro di ferro per mezzo dell'acido idroclorico.

LA SALICINA

PRINCIPIO MEDICAMENTOSO DEL SALICE BIANCO (*SALIX ALBA, L.*)
O BASE VEGETALE SALIFICABILE

DEL SIG. FRANCESCO FONTANA

CHIMICO FARMACISTA, A LAZISE, PROVINCIA DI VERONA.

CON l'uso successivo o combinato dell'acqua dell'alcool, dell'etere, ec., variando l'ordine della loro reazione su le sostanze vegetali, si riesce a separare i diversi prodotti. Occupandosi l'autore dell'analisi di diverse sostanze vegetali onde iscoprirvi i differenti principii o basi

loro, è giunto ad ottenere dalla corteccia del Salice bianco (*Salix alba, L.*) una sostanza suscettiva di unirsi agli acidi, e formare con essi de'sali. Infatti, con l'acido solforico ha potuto ottenere un sale cristallizzato. Volle l'A. numerare questa base salificabile, con le altre di già scoperte, ed uniformarsi alle loro denominazioni, e l'ha chiamata *Salicina*; per la qual cosa la sua combinazione con l'acido solforico piglierà il nome di solfato di salicina, e siccome la corteccia del salice occupa un posto fra le sostanze medicinali, secondo le osservazioni dei sigg. STONE e MORIER, così il solfato di salicina potrà rimpiazzarla vantaggiosamente in tutti i casi, ne quali la medicina fa uso della corteccia. All'effetto che le qualità medicinali di questo sale siano avverate, l'Autore ne ha spedito una certa quantità al chiariss. sig. P. POLLINI già suo precettore, onde lo faccia sperimentare nello spedale civico di Verona.

Il sig. FRANCESCO FONTANA si propone di farci conoscere esattamente il processo da lui seguito per ottenere la *Salicina*, e le differenti combinazioni, che si possono avere con gli acidi, ed allora solo ci mostrerà le qualità fisico-chimiche della *Salicina*, e del suo solfato, esibendosi cortesemente di farci nota ogni cosa relativamente a questa scoperta, all'oggetto che noi possiamo mettere a parte i nostri lettori, coll'annunciarla estesamente in questo giornale, com'è desiderio dell'autore.

Noi intanto, in breve sunto, daremo notizia della pianta del Salice bianco, e delle sue qualità medicinali finora riconosciute (1). Queste cognizioni le abbiamo ricavate dall'opera intitolata: *Flore médicale*, ec.

(1) *SALIX ALBA*; foliis lanceolatis acuminatis serratis utrinque pubescentibus; ferraturis infimis glandulosis. LIPSO, Class. XXI dioecia, ord. secundo, diandria.

Figura 2 - "La Salicina" (F. Fontana, Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie, 1824).

rio intitolato al suo nome – è rimasto nella storia della chimica come inventore della elettro-doratura e della galvanoplastica e come autore di manuali largamente usati ai suoi tempi (24), ma non pare essersi mai occupato del salice e dei suoi derivati. Nella letteratura più recente, l'errata attribuzione a Brugnatelli dell'isolamento della salicina viene imputata a Schindler (18), ma abbiamo potuto accertare che fu lo stesso Piria che in un lavoro del 1845 fece un preciso riferimento a Brugnatelli e Fontana (25). Probabilmente egli venne tratto in inganno dall'assonanza tra Brugnatelli, chimico assai famoso a quel tempo, e l'assai meno noto Rigatelli, il quale, invece, sembra essere stato effettivamente il primo, assieme a Fontana, ad estrarre dalla corteccia del salice il principio attivo.

Bartolomeo Rigatelli era, infatti, un farmacista veronese che già nel 1824 – e quindi ancor prima del 1826 – stando alla concisa segnalazione su *Biblioteca Italiana ossia Giornale di Letteratura, Scienze ed Arti*^d – avrebbe identificato la salicina (26). Nel 1826 egli diede più estese notizie su questo "salino amarissimo antifebbrile" all'Accademia di Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona, notizie riportate poi sul *Giornale di farmacia-chimica e scienze accessorie o siano Annali Universali delle*

^dIl testo così recita: "Il signor Bartolomeo Rigatelli, farmacista in Verona, avendo trovato un sostituto indigeno del solfato di chinina, sul quale si fanno ora dalle autorità competenti i necessari esperimenti, annunzia questa sua scoperta per assicurarsi in ogni caso la data del suo ritrovato".

scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti in farmacia ed in chimica (27) (Fig. 1) e nello stesso anno anche sugli *Annali Universali di Medicina* (28)^e. A breve distanza di tempo, l'efficacia del nuovo ritrovato fu confermata da altri due farmacisti: Narciso Bissacani di Codogno, nel Lodigiano (29), ed Antonio Bottari di Pisa (30)^f, mentre, al contrario, Giovanni Grabner-Maraschin segnalò di aver avuto “il dispiacere di dover ricorrere o alla corteccia peruviana o al solfato di chinina” per i risultati ottenuti nei confronti della febbre (31).

In tutti questi lavori non vi sono però particolari relativi al processo estrattivo, come invece, sia pure in termini molto generici (“con l'uso successivo o combinato dell'acqua, dell'alcool, dell'etere, ecc., variando l'ordine della loro reazione”) fece Francesco Fontana (1794-1867), anch'egli farmacista della provincia di Verona, più precisamente di Lazise, sulla sponda orientale del lago di Garda^g. Appassionato di botanica (suo è un manoscritto contenente il “Catalogo de' molti vegetabili raccolti dall'Autore sulle sponde del Benaco”) e, più in generale, di scienze

^eÈ singolare come in questo testo compaiano alcuni riferimenti che oggi definiremmo di farmacoconomia, ad indicare l'attenzione che l'amministrazione austriaca del Lombardo-Veneto poneva su questioni di politica e spesa sanitaria: “L'economia del nuovo febbrifugo porterebbe alla sola provincia un annuo vantaggio di lir. 60,000 circa, poiché non si consumano meno di libb. 7000 di corteccia di china all'anno. Calcolando il consumo di corteccia peruviana per tutta la monarchia a fronte del nostro, l'introduzione di quel farmaco importerebbe un'annua perdita di denaro nazionale per circa 4,000.000. Col succedaneo del sig. Rigatelli cesserebbe non solo questa perdita, ma si avrebbe il vantaggio di aver dato valore e commercio a un prodotto indigeno, e quindi procurata una nuova attività allo Stato.”

^fLa farmacia Bottari a Pisa esiste ancora! Nata nel Settecento, fu acquistata dalla famiglia Bottari nel 1820 e quindi, con ogni verosimiglianza proprio da Antonio. Anche l'attuale titolare si chiama Antonio e suo padre Francesco è stato compagno di scuola di uno di noi (GP).

^gFrancesco Fontana non va confuso con Felice Fontana, chimico di una certa rinomanza, ma di un'epoca precedente (1730-1805), che lavorò molto all'estero (Parigi, Londra), s'interessò soprattutto di chimica dei gas, forse influenzando lo stesso Antoine-Laurent Lavoisier, e fu il primo direttore del Museo di Scienze Naturali di Firenze (24). La confusione sembra essere stata creata da Giulio Provenzal, che in una biografia di Raffaele Piria (32) attribuisce al Fontana, citato come uno dei primi ad estrarre il principio attivo della corteccia di salice, il nome di Felice (Piria aveva citato solo il cognome). Anche in questo caso, l'equivoco è dovuto, con ogni probabilità, al fatto che Felice Fontana era un chimico ben conosciuto, mentre Francesco Fontana era un oscuro farmacista di provincia.

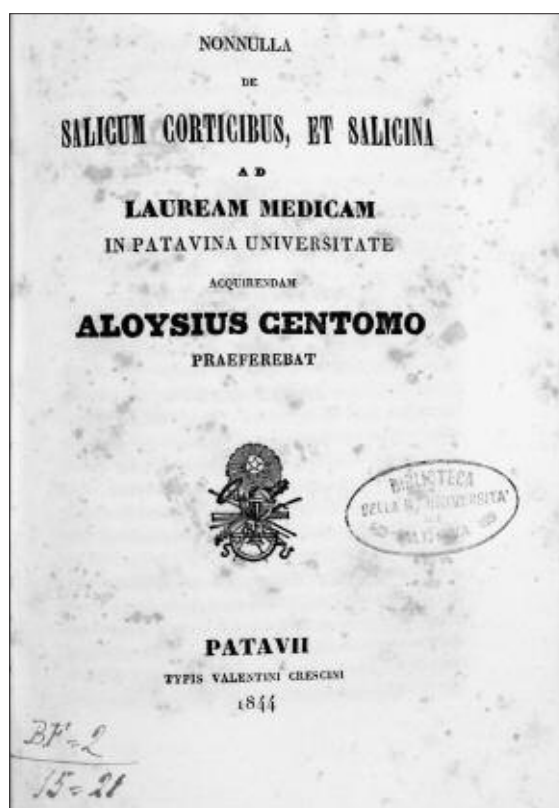


Figura 3 - “Nonnulla de salicibus corticibus, et salicina” – Frontespizio della Dissertazione Accademica di Luigi Centomo, Padova, 1844.

naturali (scrisse anche un “Catalogo ragionato dei pesci del lago di Garda, che l'Autore ha potuto avere ad esaminare”) (33), Fontana pubblicò un solo articolo sul principio attivo della corteccia del salice (Fig. 2), ma a lui si deve la denominazione di “salicina” (34), poi adottata anche da Buchner, che probabilmente non era a conoscenza del suo contributo. In quel periodo la desinenza “in/ina” era comunemente utilizzata, infatti, per designare i composti derivati da sostanze naturali.

Rigatelli e Fontana erano entrambi farmacisti di provincia, e come scienziati si debbono considerare dei semplici, anche se geniali dilettranti, in quanto le loro ricerche, dettate solo da un'innata curiosità per la natura, si svolsero al di fuori dell'ambiente accademico, che però fu presto attento alla novità della scoperta. A testimonianza di ciò, ci è stato possibile consultare una Dissertazione Accademica (Fig. 3) - più o meno l'equivalente dell'odierna tesi di laurea (35) - dell'Università di Padova, risalente al 1844, in cui l'autore, Luigi Centomo, faceva il punto sulle ricerche sperimentali e cliniche fino ad allora condotte sull'estratto di salice (36). E sempre in ambito accademico si muo-

ve la figura di Raffaele Piria (Fig. 4), che non solo ebbe un ruolo di rilievo nella chimica italiana dell'Ottocento, ma che pure entrò in modo non del tutto marginale nella storia del nostro Risorgimento. Fra l'altro, quello di Piria è il nome più citato tra i ricercatori italiani che hanno contribuito a qualche titolo alla storia dei derivati del salice.

Raffaele Piria (con l'accento sulla seconda "i") nacque a Scilla, in Calabria, il 20 agosto 1814 (alcune biografie parlano erroneamente del 1812 o 1813): su consiglio di uno zio, che voleva facesse il medico, frequentò il Collegio Medico-Chirurgico di Napoli, dove si laureò nel 1837. Fin dagli studi universitari dimostrò, peraltro, un particolare interesse per la chimica, per cui nel 1838 - cosa non comune per quei tempi - andò a perfezionarsi alla Sorbona di Parigi, presso il laboratorio di Jean-Baptiste Dumas. In quella sede effettuò le sue prime ricerche sulla salicina, dalla quale estrasse l'acido salicilico che in precedenza era stato ricavato solo dalla *Spiraea*. Questi studi vennero per-



Figura 4 - Raffaele Piria (1814-1865).

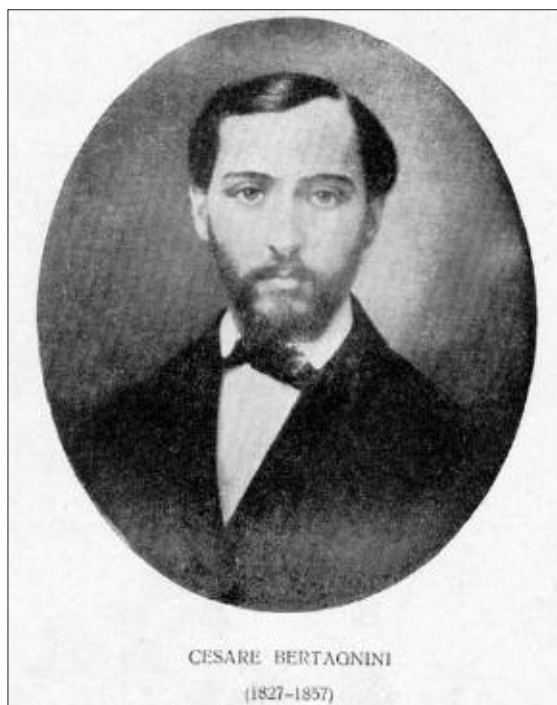


Figura 5 - Cesare Bertagnini (1827-1857).

tanto pubblicati su riviste francesi, i *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences* (21) e gli *Annales de Chimie et de Physique* (37). Rientrato nel 1839 a Napoli, vi aprì una scuola privata di chimica, ma nel 1842, su consiglio di Carlo Matteucci e di Macedonio Melloni, fu chiamato all'Università di Pisa a ricoprire la cattedra di Chimica, che si era resa vacante. Rimase nell'ateneo toscano fino al 1856. In quell'anno, infatti, su invito del Ministro della Pubblica Istruzione Giovanni Lanza, si trasferì all'Università di Torino, città ove morì nel 1865, in procinto di passare all'Università di Napoli, dove aveva chiesto di tornare in quanto malato di una grave epatopatia (24, 32, 38).

Come già accennato, Piria fu una delle figure più eminenti della chimica italiana del XIX secolo. Oltre ai suoi lavori sulla salicina, che proseguì poi a Pisa, lavorò sulla populina, un glucoside estratto dal pioppo (*Populus tremula*), che riuscì a convertire in salicina distaccandone un radicale benzoico, sull'asparagina e l'acido aspartico, sulla conversione delle aldeidi in acidi (39). Le sue "Lezioni elementari di chimica organica" (l'aggettivo "elementare" ci appare come un segno di modestia, perché si tratta di un testo che, per l'epoca, era tutt'altro che elementare) pubblicate nel 1842, ebbero cinque edizioni, l'ultima delle quali nel 1853. Ma i suoi interessi furono molto più vasti: nel 1842



Figura 6 - Giovanni Brugnoli (1814-1894).

aveva fondato a Napoli, assieme ad Arcangelo Sacchi, gli *Annali di Scienze Naturali*, ove pubblicò, fra l'altro, una ricerca sulle fumarole del Vesuvio e nel 1855 fondò, insieme a Carlo Matteucci, *Il Nuovo Cimento*, una rivista dedicata anch'essa a tutte le scienze naturali; ancora, nel 1851 e nel 1862 si recò a Londra in occasione di due Esposizioni Universali - la seconda volta come Commissario Speciale della delegazione italiana - ed approfittò di questi soggiorni per documentarsi sull'organizzazione delle industrie chimiche inglesi (40). Accanto ai meriti di scienziato sono però da ricordare i suoi slanci patriottici. La sua famiglia era im-

^hQuesti, nativo di Fucecchio, prozio del noto giornalista Indro Montanelli, era allora professore di Diritto Patrio e Commerciale presso la facoltà di Giurisprudenza dell'Università di Pisa.

ⁱL'episodio di Curtatone e Montanara si ricollega ad una tradizione poco conosciuta al di fuori della Toscana: i volontari partirono indossando il "goliardo", il caratteristico cappello degli universitari. Sul campo di battaglia ne tagliarono la punta, che era d'impaccio per prendere la mira con il fucile: da allora gli studenti di Pisa e di Siena, al posto del cappello di foggia tradizionale, hanno portato - almeno fintantoché l'uso del goliardo non è divenuto obsoleto - un semplice zuccotto con i colori delle facoltà.

parentata con i Cosenz, ed egli aveva poi sposato la sorella del generale garibaldino Enrico Cosenz. Nel 1848 Piria fu capitano nel battaglione universitario toscano, che sotto il comando di Giuseppe Montanelli^h, il 29 maggio di quell'anno combattè contro l'esercito austriaco a Curtatone e Montanaraⁱ (41). Al trasferimento da Pisa a Torino non fu estraneo il ruolo che il Piemonte andava assumendo nel promuovere l'unità d'Italia, e nel 1860, su suggerimento di Cavour, Piria si recò a Napoli dove fu Direttore Tecnico della Zecca e poi Ministro dell'Istruzione nel governo provvisorio del luogotenente Luigi Carlo Farini, che gestì il passaggio dall'amministrazione borbonica a quella unitaria. La città di Torino, dove Piria trascorse gli anni della sua maturità, gli ha dedicato una via e gli ha eretto un busto nell'atrio dell'Università, con una lapide, dettata dall'allora rettore Enrico D'Ovidio:

A
Raffaele Piria
sommo chimico ardente patriota
capitano degli studenti a Curtatone e Montanara
Ministro dell'Istruzione a Napoli
dopo il plebiscito
collegli e studenti
raccolte da ogni parte d'Italia le offerte
XXII anni dopo la sua morte
 P.P.

Piria ebbe numerosi allievi - tra gli altri, Stanislao Cannizzaro, Paolo Tassinari, Alfonso Cossa, nomi molto conosciuti nella storia della chimica italiana - ma quello che qui ci interessa ricordare è il toscano Cesare Bertagnini (1827-1857) (Fig. 5), certamente avviato ad una brillante carriera, se una grave malattia non lo avesse portato a morte appena trentenne. Studente di chimica ed allievo di Piria, aveva combattuto anche lui a Curtatone e Montanara e si era laureato nell'ottobre del 1848, al ritorno dalla prima guerra d'Indipendenza (42). Nei lavori che ci ha lasciato si occupò, tra l'altro, dell'accoppiamento dell'acido nitrico con i prodotti della serie benzoica, della purificazione delle aldeidi, della sintesi dell'acido cinnamico (24). Lo studio di Bertagnini cui si riferisce il clinico parigino Germain Sée, che fu uno dei primi utilizzatori dei salicilati in Francia (43), è quello pubblicato su *Il Nuovo Cimento* nel 1855 (44), e che può essere considerato uno dei primi lavori scientifici di farmacocinetica. In esso Bertagnini studiò su sé stesso i metaboliti urinari di alcuni acidi dopo somministrazione per os: una volta indagati l'acido ni-

trobenzoico e l'acido canforico, passò a studiare l'acido salicilico, e lo assunse in due giorni alla dose complessiva di circa 6 grammi. Fu così che il chimico toscano segnalò che, mentre il primo giorno non comparve "alcuno sconcerto", al secondo si manifestò "un romorio continuo alle orecchie, ed una specie di stordimento", che lo costrinsero a sospendere l'ingestione. Bertagnini però riportava che già il suo maestro Piria aveva sperimentato su di sé la salicina, ma che "gli sconcerti prodotti dall'ingestione di forti dosi" lo avevano distolto dal proseguire nelle ricerche.

Negli anni successivi ebbe inizio l'impiego dei derivati del salice - che fino allora erano stati utilizzati prevalentemente come antipiretici¹ - nella terapia di alcune malattie reumatiche. Già nel 1865, in un libro popolare sui rimedi casalinghi l'americano David Mowry, dell'Ohio, raccomandava un elisir di radici di salice nella cura del "reumatismo" (47). Nel 1876, in contemporanea tra loro, tre ricercatori fecero ricorso ai salicilati nel tratta-

to della febbre reumatica: lo scozzese Thomas J. MacLagan utilizzò la salicina (48, 49), il tedesco Franz Stricker l'acido salicilico (50), e ancora un tedesco, Ludwig Reiss, il salicilato di sodio (51). L'anno successivo Germain Sée ne estese l'indicazione all'artrite reumatoide (reumatismo cronico) ed alla gotta (43). Anche in Italia, comunque, questo nuovo principio farmaceutico venne presto introdotto nella cura delle malattie reumatiche, in quanto già nel 1877 il bresciano Nemesio Bosisio trattava 10 casi di reumatismo articolare acuto con l'acido salicilico (52) ed il bolognese Giovanni Brugnoli (Fig. 6) riferiva le sue esperienze su 26 pazienti reumatici, all'Accademia delle Scienze della città felsinea (53).

Per finire, la storia dei salicilati continua nel Novecento, ed a questa poi sono legati, sia pure indirettamente, anche i nomi di altri due ricercatori italiani. In una recente rassegna storica sullo sviluppo delle prostaglandine (54), il canadese Thomas F. Baskett segnala un lavoro del 1906, condotto da Jappelli e Scaffa (55), che sarebbero stati i primi a studiare gli effetti biologici degli estratti di ghiandola prostatica. Lo studio si riferisce agli effetti tossici di questi estratti, e non vi sarebbe nulla che faccia pensare ad un ruolo delle prostaglandine (gli autori suggeriscono semmai quello di una nucleoproteina presente nell'estratto), ma il loro pur piccolo contributo ha aperto la strada ad un filone di ricerca, che, a distanza di tanti anni, vale a dire nel 1970, avrebbe portato John Robert Vane, ad identificare il meccanismo d'azione dell'aspirina e dei farmaci "aspirin-like" (così recita il titolo del lavoro), cioè degli anti-infiammatori non steroidei (56).

¹Un altro impiego dell'acido salicilico, suggerito da Hermann Kolbe, di Lipsia (45) era quello come agente antifementante, per cui esso veniva utilizzato per la conservazione degli alimenti. Come infatti si legge in un testo del 1869, "...Piccole quantità di acido salicilico aggiunto al vino assicurerebbero la conservazione del medesimo ed impedirebbero anche quegli intorbidimenti che dipendono da fermentazioni lente e postume; aggiunte all'acqua assicurerebbero la conservazione della medesima ai naviganti di lungo corso" (46). Gli autori ancora ricordano come fino a qualche decennio fa l'acido salicilico venisse utilizzato nelle campagne toscane e venete per la preparazione di marmellate e conserve fatte in casa.

RIASSUNTO

La storia moderna dei salicilati generalmente viene fatta iniziare nel 1899, anno in cui l'acido acetilsalicilico venne registrato, col nome di "Aspirina", dall'industria farmaceutica tedesca Bayer. In realtà, già allora i derivati del salice venivano impiegati nella terapia degli stati febbrili e nelle sindromi reumatiche, da oltre un secolo, ovvero dacchè Edward Stone, nel 1763, segnalò la loro efficacia nelle febbri malariche.

Nel lungo percorso che ha portato alla sintesi dell'acido acetilsalicilico ed al suo utilizzo sistematico nella terapia delle reumatoartropatie, non mancano i contributi di autori italiani, alcuni dei quali rappresentano delle tappe fondamentali nella storia di questi principi farmaceutici. In questo studio vengono ricordate le figure di Bartolomeo Rigatelli, che nel 1824 utilizzò un estratto di salice con il nome di "salino amarissimo antifebrile", e di Francesco Fontana, che due anni dopo definì lo stesso estratto "salicina".

Ancora, altri studiosi italiani che diedero un impulso fondamentale nello studio dei salicilati furono Raffaele Piria, che nel 1838 a Parigi riuscì ad estrarre l'acido salicilico e che poi divenne uno dei più importanti chimici nell'Italia dell'Ottocento, e del suo allievo Cesare Bertagnini, che nel 1855 segnalò il più classico dei sintomi da sovradosaggio di salicilati (tinnito), sperimentando su sé stesso la sostanza. Entrambi questi autori, in particolare Piria, furono anche protagonisti delle vicende militari e politiche del Risorgimento italiano, partecipando alla battaglia di Curtatone e Montanara, nella prima guerra d'Indipendenza.

Parole chiave - Salicilati, aspirina, malattie reumatiche, storia della medicina.

Key words - *Salicylates, aspirin, rheumatic diseases, history of medicine.*

BIBLIOGRAFIA

1. Koelbing HM. Storia della terapia medica. Origgio, Ciba-Geigy Edizioni, 1989.
2. McTavish JR. What did Bayer do before aspirin? *Pharm Hist (Lond)* 1999; 41: 3-15.
3. Mann CC, Plummer ML. The aspirin wars. Money, medicine and 100 years of rampant competition. New York, Alfred Koepf Inc, 1991.
4. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Br J Med* 2000; 321: 1591-4.
5. Butler RN. Thanks, Hippocrates for the first miracle drug. *Geriatrics* 1998; 53: 15.
6. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 573-86.
7. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437-9.
8. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 1763; 53: 195-200.
9. Collier HOJ. Aspirin. *Scientific American* 1963; 209: 96-108.
10. Lee MR. Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the Peruvian bark. *J R Physicians Edinb* 2002; 32:189-96.
11. Holubar K. Serendipity - its basis and importance. *Wien Klin Wochenschr* 1991; 103: 533-5.
12. Court WE. The ancient doctrine of signature or similitudes. *Pharm Hist (Lond)* 1999; 29:41-8.
13. Léca AP. Storia Illustrata della Reumatologia, Milano, Ed. Editiemme, 1989.
14. Weissman G. Aspirin. *Scientific American* 1991; 264: 58-64.
15. Gerhardt CF. Untersuchungen über die wasserfrien organischen Säuren. *Ann Chim Pharm* 1853; 87:149-79. Citato da (13).
16. Jones P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001; 110: S1/5.
17. Leroux PJ. Découverte de la salicine. *J Chim Méd* 1830; 6: 341.
18. Schindler PE. Aspirin Therapy: Reducing your risk of heart disease. New York, Walker and Co., 1979.
19. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 17-25.
20. Schiavon F, Ruffatti A, Todesco S. 100 anni di aspirina nelle malattie reumatiche. *Reumatismo* 1999; 51: 119-27.
21. Piria R. Sur la salicine et les produits de sa decomposition. Mémoire lu à l'Académie des Sciences de l'Institut de France le 26 nov. 1838, Paris, Crochard Ed, 1838.
22. Sée G. Études sur l'acide salicylique et les salicylates; traitement du rhumatisme aigu et chronique, de la goutte et des diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates. *Bull Acad Méd Paris* 1877; 6: 689 e 897. Citato da (13).
23. Smythe H. Fibrositis syndrome: a historical perspective. *J Rheumatol* 1989; 16(suppl 19): 2-6.
24. Provenzal G. Profili bio-bibliografici di chimici italiani (sec. XV-XIX). Roma, Istituto Nazionale Medico-Farmacologico Serono, Terni, Tip. Alterocca, 1938.
25. Piria R. Ricerche di chimica organica sulla salicina. *Ann Chim Fis Matem* 1845. Riprodotto in (39): 161-7.
26. Rigatelli B. Sostituto indigeno del solfato di chinina. *Biblioteca Italiana o sia Giornale di Letteratura, Scienze ed Arti* 1824; 33: 267.
27. Rigatelli B. Salino amarissimo antifebbre. *Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie o siano Annali Universali delle scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti in Farmacia ed in Chimica* 1826; 4: 173-6.
28. Rigatelli B. Del chinino e di un nuovo sale che gli equivale ne' suoi effetti. *Annali Universali di Medicina* 1826; 39: 230-2.
29. Bissacani N. Terapeutica. Cenni sul salino amarissimo. *Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie o siano Annali Universali delle scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti in Farmacia ed in Chimica*, 1827; 5: 309-10.
30. Bottari A. Sopra le virtù del sale amarissimo antifebbre del sig. Rigatelli. *Annali Universali di Medicina* 1827; 41: 13-6.
31. Grabner-Maraschin G. Sopra l'uso del sale amarissimo anti-febbre del Sig. Rigatelli. *Annali Universali di Medicina* 1827; 42: 235-6.
32. Provenzal G. Vita ed opere di R. Piria. In (39): 603-32.
33. Fontana F. Lazise. Studi storico-scientifici (a cura di G. Penazza). Lazise, Quaderni dall'Associazione Culturale "Francesco Fontana", 2000.
34. Fontana F. La salicina, principio medicamentoso del salice bianco (*Salix alba*) o base vegetale salificabile. *Giornale di Farmacia-Chimica e Scienze Accessorie o sia Raccolta delle scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti in Farmacia ed in Chimica* 1824; 1: 644-8.
35. Ongaro G. Interessi reumatologici in alcune dissertazioni di laurea padovane nella prima metà dell'Ottocento. *Atti della Rassegna Monotematica di Storia della Reumatologia, Sanremo, 14-15 dicembre 1963*.
36. Centomo L. Nonnulla de salicum corticibus, et salicina. Padova, Typ. V. Crescini, 1844.
37. Piria R. Recherches sur la salicine et les produits qui en dérivent. *Ann Chim Phys* 1838; 69: 218-325.
38. Zito F. Raffaele Piria e la sua opera. Bari, Laterza, 1917.
39. Piria R. Lavori scientifici e scritti vari, raccolti da D. Mariotti. Roma, Tip. Editrice Italia, 1932.
40. Piria R. Appunti sull'industria chimica: dai viaggi in Inghilterra del 1851 e del 1862. Seminario di Storia della Scienza. Quaderno n. 6 (ottobre 1995). Facoltà di Scienze, Università di Palermo, Palermo, Scampa, 1996.
41. Esposito Vitolo A. Due grandi figure del battaglione universitario toscano. Raffaele Piria e Cesare Bertagnini. *Boll. Storico Pisano* 1949; 17(III serie): 233-41.
42. Provenzal G. Vita e opere di Cesare Bertagnini. Roma, Istituto Serono, 1928-VI.
43. Sée G. Traitement du rhumatisme, de la gotte aiguë et chronique et de diverses affections du système nerveux par le salicylate de soude. Paris, G. Masson, 1877.
44. Bertagnini C. Sulle alterazioni che alcuni acidi subi-

- scono nell'organismo animale. *Il Nuovo Cimento* 1855; 1: 363-72.
45. Rocke AJ. *The quiet revolution. Hermann Kolbe and the science of organic chemistry.* Berkeley, University of California Press, 1993.
 46. Cantani A. *Manuale di Materia Medica e Terapeutica.* Vol. II, Milano, Francesco Vallardi Tip. Editore, 1869: 1996.
 47. Gross M, Greenberg LA. *The salicylates. A critical bibliographic review.* New Haven, Hillhouse Press, 1948.
 48. MacLagan TJ. *The treatment of acute rheumatism with salicin.* *Lancet* 1876; i:342-3 e 383-4.
 49. Buchanan WW, Kean WF. *The treatment of acute rheumatism by salicin,* by T.J. MacLagan - *The Lancet* 1876. *J Rheumatol* 2002; 29:1321-3.
 50. Stricker F. *Über die Resultate der Behandlung des Polyarthritidis rheumatica mit Salicylsäure.* *Berl Klin Wschr* 1876; 13: 1-2, 8, 13, 15. Citato da (19).
 51. Reiss L. *Nachtrag zur Anwendung der Salicylsäure bei dem akuten Gelenkrheumatismus.* *Berl Klin Wschr* 1876; 13:86. Citato da: Rodnan GP, Benedek TG. *The early history of antirheumatic drugs.* *Arthritis Rheum* 1970; 13: 145-65.
 52. Bosisio N. *Dieci casi di reumatismo articolare acuto, trattati coll'acido salicilico.* *Gazzetta Medica Italiana, Provincie Venete,* 1877; n° 18: 1-9.
 53. Brugnoli G. *Il salicilato di soda considerato quale specifico nella cura del reumatismo articolare acuto.* *Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna,* 1878, Serie III, Tomo IX, Bologna, Tip. Gamberini e Parmeggiani. (III serie): 477-91.
 54. Baskett TF. *The development of prostaglandins.* *Best Pract Res Clin Obst Gynecol* 2003; 17: 703-6.
 55. Jappelli G, Scaffa GM. *Sugli effetti dell'iniezione endovenosa di un estratto di prostata del cane.* *Arch Ital Biol* 1906; 45: 165. Citato da (54).
 56. Vane JR. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs.* *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.