

# **STORIA DELLA FARMACEUTICA: DALLA NATURA AL FARMACO DI SINTESI CHIMICA**

LiLu 1

Lavoro di maturità 2008: "Chemistry and business" - La chimica nell'economia

Davide Croci

4 L

Docente responsabile: Paolo A. Morini

## **INDICE DEGLI ARGOMENTI**

Riassunto	p. 4
Introduzione	p. 5
I. Lo sviluppo storico dei farmaci	p. 6
A. L'uomo primitivo	p. 6
B. Le prime culture erboriste	p. 6
1. Cina: tra storia e leggenda	p. 7
2. India: la conoscenza della vita	p. 8
3. Egitto: un esempio di modernità	p. 8
C. Le antiche civiltà europee	p. 9
1. Antica Grecia: medici-filosofi	p. 9
2. Impero romano	p. 10
D. Il medioevo	p. 11
1. I conventi	p. 11
2. Il mondo arabo: terra tra due culture	p. 11
3. La scuola salernitana: precursore delle università	p. 12
4. Le università: tra medicina e farmaceutica	p. 12
5. La crescita dei commerci	p. 13
E. Una nuova realtà: l'industria farmaceutica	p. 13
1. La nascita dei farmaci di sintesi	p. 14
2. Le grandi industrie farmaceutiche	p. 15
3. Il loro funzionamento	p. 15
II. Piante come farmaci	p. 17

A.	Le sostanze farmacologicamente attive	p. 17
1.	I glucosidi	p. 17
2.	Gli alcaloidi	p. 17
3.	Gli oli essenziali	p. 18
4.	Tannini	p. 18
B.	Un'alimentazione corretta	p. 18
1.	Vitamine	p. 19
2.	Sostanze minerali	p. 19
3.	Antibiotici	p. 19
C.	Droghe benevoli	p. 19
D.	Il mondo animale	p. 19
1.	Il veleno dei serpenti	p. 20
III.	Un esempio riassuntivo. l'Aspirina	p. 21
A.	La storia	p. 21
B.	Il farmaco	p. 21
C.	L'esperienza in laboratorio	p. 22
	Conclusioni	p. 30
	Bibliografia e Webliografia	p. 33

## **RIASSUNTO**

Spesso non ci si rende conto di quanto siano di facile reperibilità i farmaci. Questo lavoro di maturità nasce con l'idea di andare a scavare alle radici della farmaceutica, per capire come sia stato

possibile arrivare alla situazione odierna delle grandi industrie farmaceutiche.

Inizialmente si tratta lo sviluppo storico della farmaceutica tenendo conto delle sue origini legate alla natura: un viaggio tra le popolazioni e le culture che hanno dato il contributo maggiore ripercorrendo le tappe storiche più significative. Si inizia addirittura dalla preistoria, per poi passare alle antiche civiltà asiatiche e raggiungendo l'Europa attraverso l'Egitto. In seguito gli approfondimenti sono strettamente legati al continente europeo e focalizzati sullo sviluppo di questa scienza grazie alla nascita delle università fino alle moderne industrie chimiche.

La seconda parte si concentra sulle sostanze farmacologicamente attive presenti principalmente nelle piante, che per molto tempo sono state pressoché l'unico farmaco esistente. Oltre alle sostanze d'origine vegetale viene approfondito anche il tema legato alle applicazioni farmaceutiche del veleno dei serpenti.

Per finire e per ripercorrere i vari punti trattati viene illustrato un esempio pratico svolto in laboratorio: la sintesi dell'aspirina a partire dalla corteccia del salice bianco. Questo esempio ha lo scopo d'illustrare come, attraverso un lungo processo storico e scientifico, sia stato possibile sintetizzare un farmaco partendo da ciò che la natura mette a nostra disposizione.

## **INTRODUZIONE**

La Svizzera è uno dei paesi al mondo maggiormente all'avanguardia nel campo delle industrie farmaceutiche. Tutti noi beneficiamo del loro lavoro, così come di quello di tutte le industrie farmaceutiche esistenti che ci mettono a disposizione un'innumerabile quantità di medicinali e farmaci per qualsiasi evenienza.

Spesso non ci si rende nemmeno conto di quanto sia facile la reperibilità di farmaci alle nostre latitudini, soprattutto oggi con l'avvento di un vasto mercato su internet, e ancor meno di come fino a un recente passato le conoscenze erano ancora molto limitate e quindi anche i farmaci erano distribuiti in minor numero.

Bisogna dunque capire che anche la farmaceutica ha vissuto un proprio sviluppo storico, in quanto l'uomo ha da sempre cercato di guarire se stesso, sfruttando soprattutto ciò che la natura metteva a disposizione. Con il sommarsi di tutte una serie di conoscenze si è poi giunti alla situazione odierna, dove però forse si ha dimenticato la dimensione naturale della farmaceutica.

Di seguito cercheremo di approfondire questi aspetti, ovvero come siamo arrivati alle conoscenze odierne, quali erano le sostanze utilizzate in sostituzione ai farmaci sintetici e per finire approfondiremo ulteriormente l'intero discorso con un preciso esempio.

## **I. LO SVILUPPO STORICO DEI FARMACI**

### **A. L'UOMO PRIMITIVO**

Fin dalla preistoria l'uomo saggiava gli effetti di diverse sostanze naturali tramite esperienze personali e osservandone gli effetti sul proprio corpo, sostanze per la maggior parte contenute in erbe o comunque di derivazione esclusivamente naturale. Anche l'osservazione degli animali selvatici e delle loro reazioni a determinate alimenti di cui si nutrivano era fonte di ulteriori conoscenze, così come l'osservazione degli animali stessi e delle conseguenze dei loro attacchi sull'uomo, in particolare animali velenosi come ad esempio i serpenti.

Le conoscenze erano comunque molto limitate, se non nulle. Soprattutto non esisteva ancora il concetto di cura e guarigione. Semplicemente si costruivano delle esperienze personali basate su prove, tentativi e spesso errori, anche fatali, che però servivano a migliorare il proprio rapporto con l'ambiente in cui si viveva.

Un importante ruolo nell'evoluzione dei primi uomini lo giocò quindi l'alimentazione, la quale divenendo sempre più variata apportava all'organismo umano una maggior diversità di sostanze essenziali per la sopravvivenza e per un adeguato funzionamento del metabolismo e di tutti quei processi bio-chimici che permettono il miglior adempimento di tutte le funzioni del nostro organismo.

## B. LE PRIME CULTURE ERBORISTICHE

Grazie alla nascita delle più antiche civiltà, circa 5000 anni fa ed in particolare in Cina, India e Egitto, inizia un processo di classificazione e conoscenza in particolare delle erbe, che porterà allo sviluppo di un'importante tradizione erboristica, precursore dell'odierna farmaceutica. Queste civiltà ci hanno lasciato in eredità antichissimi erbari come il Papiro di Erbes in Egitto, l'erbario dell'imperatore cinese Shen Nung, i Veda della civiltà indiana, manoscritti risalenti a oltre 3000 anni prima di Cristo.

È interessante osservare che alcune erbe officinali, o specie simili o vicarianti (specie diverse di piante ma con gli stessi effetti curativi), venivano usate per curare gli stessi malanni da popoli che tra loro non avevano alcun contatto; inoltre il procedimento con cui venivano preparate e somministrate era del tutto simile nelle diverse civiltà. Ciò presuppone la scoperta indipendente delle loro proprietà terapeutiche e quindi un analogo procedimento empirico di acquisizione delle conoscenze e in particolare del loro utilizzo pratico.

Oltre all'impiego delle erbe come rimedio curativo naturale, in queste civiltà vi era un importante ruolo spirituale e quindi anche religioso. Non bastava infatti la semplice assunzione di medicinali per essere in salute e per ritrovare un pieno benessere, ma si doveva trovare uno stato di sintonia con se stessi (mente e corpo) e la natura, con i suoi ritmi.

### 1. CINA: TRA STORIA E LEGGENDA

La terra del sol levante ha un'antichissima tradizione erboristica. Secondo la leggenda l'imperatore Shen Nung, letteralmente "il contadino divino" per le sue ampie conoscenze in campo agricolo, ma noto all'epoca anche come il "divino guaritore" essendo un gran conoscitore delle erbe officinali, scrisse il primo grande erbario circa 5000 anni fa. Il classico delle erbe, così è chiamato l'erbario di Shen Nung, contiene innumerevoli descrizioni di numerose piante e circa 250 prescrizioni erboristiche che utilizzavano diverse sostanze derivate da minerali, piante e animali, per la guarigione di diversi malanni.

Egli è considerato anche il padre dell'agricoltura cinese, Shen Nung infatti insegnò al suo popolo come coltivare i cereali per sfamarsene, in modo da evitare l'uccisione di animali, rivoluzionando così la dieta della popolazione, che come abbiamo visto già dalla preistoria era la base per un'adeguata assunzione di sostanze essenziali per l'organismo umano.

La leggenda racconta inoltre che abbia assaggiato centinaia di erbe per valutarne il valore medicinale e sia stato lui ad introdurre il tè nella dieta cinese. In realtà sappiamo con certezza che egli non è il vero autore de Il classico delle erbe, ma ha avuto comunque un ruolo di spicco nell'accrescimento delle conoscenze in questo campo.

In tempi più recenti, alla fine del XVI secolo, Li Shih Chen, considerato il più grande naturalista cinese, pubblicò un'opera in ben 52 volumi, il Pen Ts'ao Kang Mu, ovvero "Il catalogo delle erbe medicinali", comprendente la descrizione di oltre 1000 piante medicinali e circa 11.000 formulazioni erboristiche, ovvero le ricette per la realizzazione di preparati curativi.

Come detto in precedenza in queste antiche civiltà vi era anche un ruolo preponderante della sintonia tra uomo e ambiente. In Cina era molto diffusa dottrina chiamata Tao: le persone si regolavano secondo lo yin e lo yang ed erano così in armonia con la natura e i suoi ritmi. Il significato di questi caratteri può assumere più di una connotazione. Siccome yang letteralmente fa riferimento al "lato soleggiato della collina", esso corrisponde al giorno ed alle funzioni più attive. Al contrario, yin, ovvero il "lato in ombra della collina", corrisponde alla notte e alle funzioni meno attive. In base a questa distinzione la loro alimentazione era controllata, orari di sonno e di veglia regolari e in funzione del giorno e della notte, in modo di non eccedere nella stanchezza. Di conseguenza il loro corpo e il loro spirito erano integri e completi e in perfetta armonia con la natura.

## 2. INDIA: LA CONOSCENZA DELLA VITA

In India l'uso delle piante officinali è antico quasi quanto in Cina. Il termine tradizionale per indicare la medicina indiana è Ayurveda, che deriva dall'antica lingua sanscrito ed è scindibile in due parti: ayur (vita) e veda (conoscenza), ovvero conoscenza della vita.

La medicina indiana vede le sue radici e le sue nozioni di base nei Veda, i quattro libri indiani della saggezza. Il più antico, il Rig Veda, risale a circa 3000-4500 anni fa, e oltre a inni evocativi e preghiere, descrive addirittura operazioni chirurgiche e formule per medicamenti composti da oltre 60 erbe officinali differenti.

L'Ayurveda è un sistema di cura che comprende anche il rapporto tra uomo e natura, esattamente come nella medicina cinese, ovvero considera lo spirito, la mente, il corpo e l'ambiente esterno come un insieme unico: quindi per ritrovare il benessere e la salute non è possibile curare soltanto una parte, ma bisogna valutare tutto l'insieme.

Principalmente l'Ayurveda è basato su tre concetti: i Dosha. Secondo la medicina tradizionale indiana il corpo umano è pervaso da tre Dosha:

- Vata, è il principio del movimento, legato a tutto il corpo, quindi dalla respirazione alla circolazione sanguigna.
- Pitta, è legato alla trasformazione, quindi alla digestione in particolare a livello fisico, ma anche inteso come trasformazione mentale, cioè l'elaborazione delle emozioni.
- Kapha, comprende tutti i fluidi corporei e ha un significato di coesione.

L'Ayurveda fa riferimento ai Dosha quando compie una diagnosi, in particolare ne evidenzia gli squilibri e cerca così i rimedi per ritrovare i giusti equilibri e la guarigione.

Oggigiorno l'Ayurveda è addirittura annoverata dall'Unione Europea e dalla maggior parte degli Stati membri tra le medicine non convenzionali, la cui erogazione è però consentita solo da parte di medici qualificati.

### 3. EGITTO: UN ESEMPIO DI MODERNITÀ

Per poter iniziare a parlare dell'antica cultura medica e farmaceutica europea, dobbiamo considerare un paese che in realtà non appartiene all'Europa, ma gravita in essa attraverso il bacino del Mediterraneo: l'Egitto.

Nella terra dei faraoni già migliaia di anni prima di Cristo si sviluppò un'avanzata civiltà che influenzò poi tutte le altre civiltà europee successive. Oltre a eccelse conoscenze nei più svariati campi e ad una struttura sociale molto evoluta per l'epoca, la civiltà egizia era più che all'avanguardia anche in campo erboristico.

Il Papiro Ebers, risalente a circa il 1500 a.C., riporta l'esperienza di più di un millennio di medicina egizia, elencando quasi 900 formule erboristiche basate su più di 500 piante, il tutto catalogato in 20 metri di papiro.

Oltre alle varie cure e formulazioni presenti nel Papiro Erbes, è molto interessante analizzare la descrizione dei tre tipi di medici della società egizia:

- i sacerdoti di Sejmet, mediatori con le divinità e conoscitori di un ampio assortimento di droghe,
- i medici civili, (sun-nu), capaci di effettuare guarigioni con la magia,
- aiutanti, denominati ut, che non erano considerati terapeuti, semplicemente assistevano i sacerdoti e i medici, anticipando così la corporazione degli infermieri.

Inoltre l'istituzione medica dell'antico Egitto prevedeva già per i medici un'assicurazione medica, pensione, e licenza per malattia, oltre che a un orario di lavoro di otto ore giornaliere, a dimostrare quanto questa antica società fosse avanzata.

Anche nel caso dell'Egitto questi papiri dimostrano comunque il ruolo fondamentale della



religione nella medicina e nell'intera vita della società egizia. Il semplice fatto che la casta dei medici egiziani comprendesse in primo luogo i sacerdoti indica il forte legame presente tra religione e cure.

## B. LE ANTICHE CIVILTÀ EUROPEE

Come abbiamo visto le prime civiltà a svolgere i primi studi in campo erboristico, medico e farmaceutico, sono tutte al di fuori del continente europeo. Però questi popoli influenzarono molto le più antiche civiltà europee, ovvero quella greca e quella romana, le quali ripresero e approfondirono ulteriormente le conoscenze dell'epoca.

### 1. ANTICA GRECIA: MEDICI-FILOSOFI

Le conoscenze egizie e in minor parte quelle mesopotamiche influenzarono particolarmente la Grecia classica, i cui filosofi e scienziati studiarono a fondo le conoscenze già acquisite.

Per iniziare non possiamo tralasciare sicuramente il grande filosofo Aristotele, il quale assieme ai suoi allievi si occupò in particolar modo di botanica e di classificazione delle piante.

Colui che però diede il maggior impulso fu il greco Ippocrate, oggi considerato il padre della medicina, in quanto fu il primo a sviluppare un preciso metodo clinico basato sulla diagnosi, la prognosi e la terapia, addirittura introdusse per la prima volta la cartella clinica, che permetteva d'osservare razionalmente i pazienti annotando malanni, aspetto fisico, e progressi della guarigione. Inoltre introdusse il famoso giuramento richiesto ancora oggi ai medici.

Egli visse tra il 460 e il 370 a.C. circa e fu medico e sacerdote in un santuario dedicato alla figura mitologica di Asclepio figlio di Apollo, venerato questi come dio della medicina. Lì i medici - sacerdoti, chiamati Ascepiadi, il nome di un'antica famiglia greca di medici, studiavano i rimedi naturali per diversi malattie e anche la chirurgia, con lo scopo di curare i fedeli - pazienti che recavano loro visita nel tempio. Ippocrate usò un approccio moderno verso il malato, analizzando il malato e applicando le norme codificate apprese nel tempio. La sua cultura medica è raccolta nel Corpus Hippocraticum, collazionato dalle sue varie opere tra il V e IV secolo a.C., ed utilizzato fino al XVI secolo. Il manoscritto comprende circa settanta opere, e in esse è raccolta anche la teoria umorale, che egli stesso concepì, secondo la quale il corpo umano è governato da quattro umori diversi: sangue, bile gialla, bile nera e flegma. Secondo la teoria essi conducono alla salute o alla malattia, a differenza di come si combinano e in quali proporzioni.

Dopo la morte di Ippocrate la medicina e la farmaceutica greca videro un periodo di decadenza, ma dopo la fondazione di Alessandria (332 - 331 a.C.) e la fondazione della Scuola Alessandrina che richiamò i maggiori botanici e studiosi di tutto il Medio Oriente, tornò al suo massimo splendore. Due grandi medici in particolare ridiedero vigore agli studi medici e farmaceutici: Erofilo e Erasistrato. Il primo famoso per i suoi studi in particolare del sistema nervoso, inoltre aggiornò e perfezionò la

terminologia medica; Erasistrato svolse studi nel medesimo campo e assieme a Erofilo compì le prime autopsie con scopi scientifici.

## 2. L'IMPERO ROMANO

Un personaggio di spicco fu il medico farmacista Dioscoride, nato nella Cilicia Ellenica, oggi Turchia, allora provincia romana, che per primo raccolse con un metodo sistematico le conoscenze mediche e gli effetti conosciuti delle erbe fino ad allora. Il suo trattato in 5 volumi *De Materia Medica* è il primo vero erbario europeo, oggetto di studi medici fino al XVII secolo, quindi per 1500 anni un punto di riferimento nello sviluppo della medicina e dell'erboristeria. Nel suo trattato Dioscoride classifica i trattamenti medicinali noti al tempo e oltre 600 piante officinali.

Egli è citato anche da Dante nel IV canto dell'*Inferno*, ai versi 139-140: "e vidi il buon accoglitor del quale, Dioscoride dico; [...]". Con il termine accoglitor (raccoglitore) Dante fa riferimento alla sua attività di erborista.

Un altro personaggio di spicco dell'Antica Roma fu Galeno, citato anch'egli da Dante tre versi dopo la citazione di Dioscoride, come figura esemplare di medico dell'antichità. Egli visse tra il 129 e il 200 ed è considerato uno dei più grandi medici dell'epoca, in particolare diede origine ad una precisa tecnica preparatoria dei farmaci. Tuttora si usa parlare di preparati galenici, quando si fa riferimento a preparazioni farmaceutiche che sono allestibili dallo stesso farmacista e che si differenziano quindi dai farmaci industriali confezionati.

## C. MEDIOEVO

Le conoscenze farmacologiche sopravvivono soprattutto nei conventi grazie al certosino lavoro dei monaci, alle quali si aggiungono i contributi degli studi del mondo arabo. Un'ulteriore sviluppo arriva con la creazione delle prime università europee e dalla sempre maggiore apertura dei commerci, che permetteva sia uno scambio di conoscenze, sia uno scambio di prodotti naturali da utilizzare per nuovi preparati curativi o per affinare quelli già conosciuti.

### 1. MONASTERI: RIFUGIO DI CONOSCENZE

Per molti secoli i monasteri sono stati una sorta di piccole città, con la tendenza ad essere il più possibile autosufficiente dal punto di vista economico, grazie al lavoro nelle officine e nei campi annessi al monastero. Oltre a questi umili lavori, nei monasteri si tramandò la cultura classica pervenuta fino ad allora, attraverso la copiatura di testi antichi. Naturalmente anche l'erboristeria trovò il suo spazio, e oltre alla copiatura dei tanti testi del mondo classico vi fu un'opera di applicazione e studi empirici negli orti monastiche .

Tutto ciò sviluppò ulteriormente questa scienza e i conventi divennero così un centro culturale all'avanguardia, ma anche un luogo di riferimento per la loro regione.

## 2. IL MONDO ARABO: TERRA TRA DUE CULTURE

La farmacopea e la medicina araba prendono vigore verso la fine del primo millennio e traggono spunto in particolare dalle opere e dagli studi svolti nell'Antica Grecia.

Tra gli studiosi più illustri abbiamo Avicenna, vissuto tra il 938 e il 1037, autore de *Il libro della guarigione* e *Il canone della medicina*, una sorta di enciclopedia nella quale presentava le informazioni su diverse malattie, i rimedi e le teorie mediche conosciute nel mondo arabo, ricavate soprattutto dalle opere di Aristotele e Ippocrate, ma anche di Galeno.

Un altro esponente è Averroè, 1126-1198, famoso per la diffusione delle opere di Aristotele in Occidente dalle quali trasse un'opera medica, il *Colligeto*, una sorta di enciclopedia medica. Per questo suo lavoro di studio e di diffusione della scienza aristotelica, anche Averroè viene citato nel IV canto dell'*Inferno* al verso 144: "Averois, che'l gran comento feo.", dove gran comento fa proprio riferimento agli studi su Aristotele.

Oltre alle opere greche, il mondo arabo trasse profitto dalla vicinanza con l'Oriente, che portò i farmacisti arabi allo studio di un'ampia gamma di piante e di prodotti vegetali che avrebbero acquistato in seguito un'immensa importanza nella medicina europea, fecero da tramite tra queste due grandi culture.

## 3. LA SCUOLA SALERNITANA: PRECURSORE DELL'UNIVERSITÀ

Già nel IX secolo in Italia, ed in particolare a Salerno, si sviluppò la prima scuola medica medievale, la scuola salernitana appunto, che fondava molti dei suoi insegnamenti sull'uso delle piante officinali. Essa, dotata di una ricca biblioteca con molte opere dei secoli precedenti, fu influenzata soprattutto dalle conoscenze mediche arabe. Intorno al 1080 questo scambio portò anche alla traduzione in latino dall'arabo dell'Arte medica di Galeno, in quanto le opere originali erano state perdute e sopravvissero solo le traduzioni arabe. La scuola possedeva inoltre un ricco giardino di piante officinali, di cui ancora oggi esistono tracce, che può essere considerato il precursore dei successivi giardini officinali universitari. Verso il secolo XIII venne scritto il famoso *Regimen sanitatis salernitanum*, sintesi duratura di conoscenze mediche e di consigli igienici di allora.

L'Università di Salerno rappresenta ancora oggi un importante centro di studi sulle piante officinali.

## 4. LE UNIVERSITÀ: TRA MEDICINA E FARMACEUTICA

Subito dopo la nascita delle prime università in Europa, verso l'inizio del 1500, furono separate

dalla medicina pratica le cattedre per l'insegnamento delle piante medicinali, distinguendo così per la prima volta gli studi di medicina da quelli di farmaceutica.

Per aumentare il livello dell'insegnamento vennero introdotti due nuovi strumenti: l'erbario contenente le vere e proprie piante secche, e più o meno contemporaneamente si sentì l'esigenza di coltivare in spazi annessi alle sedi universitarie le piante officinali, per consentire agli studenti la conoscenza diretta delle specie in vivo.

Questa esigenza era molto sentita, in quanto gli "erbari figurati" cioè dove vi erano rappresentazioni disegnate delle piante, per vari motivi tra cui le numerose successive copiatore manuali, spesso erano ancora più lontani dalla realtà. Altri limiti avevano anche gli erbari essiccati a causa del lento ma progressivo degrado che avveniva con il passare del tempo. Per questi motivi divenne essenziale creare degli spazi dove coltivare diverse piante officinali, degli orti in poche parole. Tali orti erano detti Horti simplicium, letteralmente "orti dei semplici", intendendo con il termine "semplici" le piante officinali, in quanto medicamento "semplice", non composto, in contrapposizione con i miscugli di varia natura, cioè più sostanze estratte da diverse fonti.

## 5. LA CRESCITA DEI COMMERCII

Conseguentemente alla scoperta delle Americhe e all'intensificarsi delle relazioni con la Cina e l'India, vi è stato un aumento degli scambi di piante e di conoscenze a livello mondiale e l'arrivo di alcune del tutto sconosciute. Questo nuovo scenario ha aumentato notevolmente la disponibilità di molteplici piante officinali, anche se uno dei limiti è stata la possibilità di coltivare delle piante in ambienti diversi da quelli originari. Inoltre questo processo di scambio culturale è avvenuto lentamente, perché bisogna considerare anche qualche reticenza da una parte e diffidenza dall'altra nel trasmettere o ricevere informazioni "delicate" che si custodivano anche con una certa gelosia, una sorta di campanilismo scientifico.

In seguito alla conquista del Messico da parte degli Spagnoli è stato scoperto un giardino nella capitale dell'Impero azteco Tenochtitlàn con circa 1500 piante officinali, appartenente al famoso imperatore azteco Montezuma tra la fine del XV e l'inizio del XVI secolo. Questo giardino fu oggetto di studio del medico spagnolo Francisco Fernandez, che nel 1600 pubblicò il cosiddetto Tesoro messicano, un'opera di dieci volumi frutto delle ricerche sulle piante officinale del giardino azteco.

## D. UNA NUOVA REALTÀ: L'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Quando parliamo di industria farmaceutica intendiamo quel settore dell'industria dedicato alla ricerca, allo sviluppo e alla produzione di sostanze chimiche farmacologicamente attive con il fine di impiegarle nella prevenzione e nella cura delle malattie. Oggi le procedure impiegate sono altamente

automatizzate e la produzione dei farmaci avviene in diverse forme a dipendenza della metodologia di somministrazione.

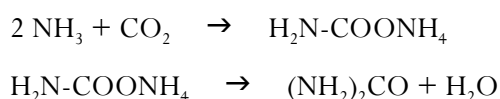
Un importante stimolo nella nascita dell'industria farmaceutica venne data dalla rivoluzione industriale del 1800.

## 1. LA NASCITA DEI FARMACI DI SINTESI

Fino agli inizi del XIX secolo la farmacologia consisteva essenzialmente nella preparazione di rimedi curativi operata da speziali, chimici, farmacisti o erboristi che si procuravano le materie prime, in particolare piante officinali, da mercanti, i quali a loro volta le importavano anche da paesi lontani. Da questi ingredienti base per i vari rimedi si ricavano estratti, tinture, misture, lozioni, unguenti e pillole, e alcuni di questi farmaci si dimostrarono effettivamente validi. Tuttavia, l'efficacia delle diverse preparazioni variava considerevolmente dal metodo di preparazione. Per fare una similitudine culinaria possiamo dire che si utilizzavano gli stessi ingredienti, ma la ricetta era diversa.

Fino a questo periodo storico si riteneva ancora impossibile produrre artificialmente le sostanze chimiche organiche estratte dalle piante o dagli animali, in termini tecnici "sintetizzarle" in laboratorio.

Questo paradigma svanì quando nel 1826 il chimico tedesco Friedrich Wöhler riuscì a sintetizzare l'urea (utilizzata come fertilizzante), una sostanza precedentemente isolata solo dall'urina, facendo reagire cianato di argento con cloruro di ammonio con l'intenzione di ottenere cianato di ammonio, ma notò che il suo prodotto non aveva le caratteristiche della sostanza che egli voleva sintetizzare. Con esperimenti successivi capì che i cristalli sintetizzati avevano delle proprietà tipiche dell'urea. Oggi l'urea si ottiene dalla reazione tra ammoniaca e diossido di carbonio, il cui prodotto chiamato carbammato si decompone in acqua e urea:



In seguito nel 1856 un giovane chimico inglese, William Henry Perkin, sintetizzò casualmente per la prima volta una tintura sintetica. Queste due scoperte furono uno stimolo per le ricerche in campo farmaceutico, incentivò lo studio della chimica organica al fine di riuscire a sintetizzare sostanze per poi utilizzarle nella produzione di medicinali e farmaci.

Il primo farmaco di sintesi, precursore dell'odierno paracetamolo, farmaco che riduce la temperatura corporea, fu l'acetofenetidina, immessa sul mercato nel 1885 come analgesico dalla Bayer di Leverkusen (Germania). Il secondo importante farmaco di sintesi, commercializzato a partire dal 1897, fu l'acido acetilsalicilico. Scoperto e sintetizzato dal dottor Felix Hoffman, che lavorava nel laboratorio di

ricerca della Bayer, fu venduto in tutto il mondo con il nome commerciale di Aspirina, fornendo un'utile terapia per i dolori reumatici.

## 2. LA GRANDI INDUSTRIE FARMACEUTICHE

La realtà delle industrie farmaceutiche è storicamente molto recente. Le prime aziende farmaceutiche vennero fondate prima della seconda guerra mondiale da uomini d'affari o professionisti del settore sanitario. In questo periodo alcuni intraprendenti farmacisti crearono delle nuove realtà industriali attive nel campo della farmaceutica che divennero poi delle potenti multinazionali attive ancora oggi.

Nel 1958 la fusione delle due grandi aziende britanniche "Glaxo" e "Allen & Hanbury", che in seguito "inghiottirono" altre aziende farmaceutiche minori, inaugurò una tendenza che persiste ancora oggi in questo settore dell'industria, dove si tende sempre più a ridurre il numero dei giocatori in campo i quali però si spartiscono un ricco terreno di gioco.

## 3. IL LORO FUNZIONAMENTO

All'interno di questi grandi gruppi industriali, ciascuno dei quali possiede filiali in molti paesi, trovano posto professionalità diverse: farmacisti, farmacologi, biologi, biochimici, ingegneri, microbiologi, medici e veterinari sono tra gli specialisti maggiormente coinvolti nella complessa sequenza di passaggi che porta alla messa a punto del farmaco. In particolare si occupano della valutazione teorica dei possibili effetti farmacologici di una sostanza, la sperimentazione in vitro, la verifica degli effetti curativi e collaterali in vivo del principio attivo, fino alla definizione della minima dose efficace, degli eccipienti e della formulazione di vendita. Anche il settore del marketing e delle vendite occupa un ruolo preminente nell'industria del farmaco che, va ricordato, è comunque un prodotto commerciale. Dopo essere stato immesso sul mercato, il medicinale viene monitorato da medici e farmacisti che, attraverso un sistema chiamato "farmacovigilanza", controllano l'effettiva validità del nuovo prodotto.

Il brevetto con cui la casa farmaceutica si garantisce la proprietà di un determinato farmaco, e la possibilità di commercializzarlo con un nome di fantasia, è valido per un certo numero di anni; dopo tale periodo, il principio attivo contenuto in quel farmaco può essere utilizzato anche da altre aziende per la produzione dei cosiddetti "farmaci generici", cioè medicinali analoghi a quello che era coperto dal brevetto, venduti però con il nome del principio attivo e a un prezzo più basso. Alcune aziende si sono specializzate proprio in questo settore farmaceutico.

Attualmente la ricerca farmacologica è focalizzata su alcuni filoni: il trattamento del cancro attraverso chemioterapici sempre più sofisticati, capaci di agire a livello dei delicati meccanismi genetici che regolano il funzionamento e la crescita delle cellule, si parla oggi anche di "farmacogenomica"; la terapia delle malattie autoimmuni, come la sindrome d'immuno deficienza causata dal virus HIV; e le

malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson; la ricerca di nuovi vaccini contro le malattie virali; il controllo delle malattie allergiche. In crescente affermazione è il settore dei cosiddetti "cosmeceutici", prodotti di tipo cosmetico che utilizzano principi farmacologicamente attivi.

## **II. PIANTE COME FARMACI**

Come abbiamo visto nello sviluppo storico della farmaceutica ha avuto un ruolo determinante l'utilizzo di piante ed erbe officinali per la cura dei malati. Perciò fino all'inizio del 1900 questa realtà naturale aveva ancora una grande importanza. Qui di seguito approfondiremo le caratteristiche delle principali sostanze farmacologicamente attive presenti nelle piante e vedremo alcuni esempi di cure naturali.

#### A. LE SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE

Le piante attraverso delle reazioni chimiche riassunte in quel processo chiamato fotosintesi riescono a produrre i glucidi (zuccheri), inoltre grazie all'assorbimento attraverso le radici di sali minerali e nitrati riescono a sintetizzare i protidi (proteine). Questi sono le due principali sostanze che il metabolismo della pianta produce, ma vi sono anche dei prodotti secondari, tra questi alcuni vengono sfruttati dall'uomo in campo terapeutico, grazie alle loro proprietà farmacologiche.

##### 1. I GLUCOSIDI

Sono composti da una molecola di un glucide unita a una molecola unità strutturale di una sostanza non zuccherina, chiamata genina o aglicone. La genina (o aglicone) è una sostanza tossica per la pianta, ma reagendo con i glucidi vengono prodotti dei glucosidi, sostanze non tossiche.

In campo farmaceutico hanno diversi utilizzi a secondo dei loro effetti sull'organismo. Ad esempio un glucoside chiamato digitalina è un efficace cardiotonico, ma i glucosidi denominati cianogenetici sono particolarmente velenosi per l'uomo, è perciò importante diffidare e informarsi presso uno specialista prima di far uso di queste sostanze estratte dalle piante.

##### 2. GLI ALCALOIDI

Sono composti azotati, la cui funzione non è ancora del tutto chiara, ma si pensa siano dei residui del metabolismo. Le unità strutturali di queste sostanze sono molto complesse e per differenziare i vari tipi si fa riferimento ad una precisa parte della molecola, detta "nucleo", ovvero un insieme di atomi, che permettono a dipendenza della loro disposizione una catalogazione in 15 gruppi di sostanze diverse appartenenti al gruppo degli alcaloidi.

Queste sostanze hanno destato l'interesse degli scienziati per i loro effetti sull'organismo umano di una forza incomparabile: dosi minime portano a grandi conseguenze in precise parti del corpo, agiscono su una particolare funzione dell'organismo. Per questo motivo il loro utilizzo deve essere rigorosamente dosato.

Oggi se ne conoscono più di 1000 tipi diversi, e si ritiene che il 15-20% delle piante da fiore li



contengano.

### 3. GLI OLI ESSENZIALI

Anche questi sono scarti del metabolismo delle piante e vengono suddivisi in due gruppi: le resine e le essenze vegetali. Le prime vengono eliminate dalla pianta grazie a dei canali escretori, ma vista la loro vischiosità si formano delle gocce ancora attaccate alla pianta. Le essenze vegetali invece sono molto volatili e si diffondono nell'aria attraverso l'epidermide di fiori e foglie.

Oltre che a dare alla pianta il proprio profumo, gli oli essenziali hanno delle proprietà antisettiche e rallentano la putrefazione del legno. Per questa loro proprietà vengono appunto usati come antisettico per le malattie polmonari con buoni risultati.

### 4. I TANNINI

Come le altre sostanze anch'essi sono scarti. Vengono accumulati in grandi quantità all'interno delle piante stesse. Il quebracho, pianta del Sud America, addirittura ha il 20% della sua massa composta da tannini. L'industria delle pelli li utilizza per la concia delle pelli, cioè per evitarne la putrefazione e dar loro impermeabilità.

L'industria farmaceutica invece utilizza i tannini per le loro proprietà astringenti, cioè riducono la secrezione dei tessuti, e di contravveleno (antidoto).

Trovo interessante osservare che l'uomo utilizza con fini terapeutici delle sostanze che invece, per la maggior parte, sono degli scarti per le piante.

## B. UNA CORRETTA ALIMENTAZIONE

Oltre a queste sostanze ve ne sono altre indispensabili per il nostro organismo, e queste le possiamo assumere con una semplice ma corretta alimentazione, in questo caso con un importante apporto di frutta e verdura.

### 1. VITAMINE

Sono dei cofattori biochimici indispensabili per il nostro corpo. Il nostro metabolismo non è in grado di produrre queste sostanze, perciò è indispensabile assumerle attraverso l'alimentazione.

### 2. SOSTANZE MINERALI

Sono sostanze che contengono nella loro unità strutturale degli elementi, come azoto, calcio, potassio, ferro o rame e altri. Essi sono indispensabili e li troviamo in grandi ma anche piccole quantità,

quando sono presenti in piccole dosi (alcuni milligrammi) sono chiamati oligoelementi.

### 3. ANTIBIOTICI

Spesso quando parliamo di antibiotici pensiamo a vari medicinali, ma non è sempre obbligatorio andare in farmacia per poterli assumere. Ad esempio l'aglio è vegetale che contiene delle sostanze con proprietà antibiotiche, così come la senape, che permettono l'uccisione di microrganismi nocivi per l'uomo.

### C. DROGHE BENEVOLI

Le diverse parti delle piante non contengono in uguale quantità le sostanze farmacologicamente attive. La parte della pianta che contiene il principio attivo è chiamata droga.

Le foglie sono la sede di tutte le sintesi chimiche, perciò è la parte più utilizzata, in particolare contiene la maggior parte dei glucosidi e degli alcaloidi. Il fusto permette di collegare le radici alle zone più periferiche della pianta, e può contenere anch'esso principi attivi, in particolare nella corteccia. Abbiamo poi le gemme, anch'esse ricche di tutte le sostanze terapeutiche, visto che la loro principale funzione è garantire la sopravvivenza della pianta durante l'inverno. Le radici contengono molte sostanze minerali estratte dal suolo. Il fiore è la parte più importante della pianta, in quanto ne permette la riproduzione, e contiene anch'esso differenti principi attivi, ma in minor quantità. Infine vi sono i frutti, un ottimo alimento ricco prevalentemente di vitamine, ma contiene anche sostanze farmacologicamente attive, a dipendenza della specie di pianta da cui proviene.

### D. IL MONDO ANIMALE

L'uomo da sempre ha osservato gli animali per trarre interessanti spunti per sviluppare nuove e interessanti tecnologie. Basti pensare alle ragnatele dei ragni, la cui precisa osservazione a permesso lo sviluppo di nuovi filamenti, oppure lo studio dei fiori di loto ha portato alla creazione di un materiale altamente impermeabile e autopulente. Anche in ambito farmaceutico l'osservazione degli animali ha portato a delle importanti scoperte, soprattutto riguardo a specifiche sostanze utilizzate per la difesa o l'attacco.

#### 1. IL VELENO DEI SERPENTI

Il "bastone di Esculapio" intorno al quale è attorcigliato un serpente, è sempre stato, fin dai tempi degli antichi greci, il simbolo dell'arte medica e ancora oggi è il simbolo affisso alle farmacie. Il veleno, "pharmakon" in greco, è da sempre oggetto di studi in campo medico e farmaceutico.

È noto da tempo che il veleno dei serpenti, così come quello di altri rettili e insetti, è ricco di

enzimi, sostanze essenziali per il nostro organismo. Il problema però è dato dalla complessa composizione proteica di questi veleni, che comporta le reazioni dannose e talvolta mortali che si possono avere se attaccati da questi animali.

Nel 1937 il farmacista biochimico tedesco Waldemar Diesing riuscì a separare gli enzimi dalle proteine dannose e aprì così le porte all'utilizzo dei veleni in campo farmaceutico. Dopo la morte di Diesing le sue scoperte sono state ulteriormente sviluppate e si è iniziato ad applicarle su precise malattie. Le esperienze ed i successi fin qui raccolti riguardano soprattutto asma, allergie, malattie neurologiche come la sclerosi multipla, morbo di Alzheimer, postumi di ictus, problemi di circolazione e si continuano a scoprire ulteriori potenzialità.

### **III. UN ESEMPIO RIASSUNTIVO: L'ASPIRINA**

Per approfondire i vari aspetti dello sviluppo storico, dell'origine naturale e della produzione di un farmaco ho trovato utile fare capo a un esempio pratico.

L'aspirina è un farmaco antinfiammatorio, trova impiego come analgesico per alleviare dolori lievi, o come antipiretico, ovvero per ridurre la febbre. Inoltre permette un effetto anticoagulante e fluidificante sul sangue, per questo il suo uso a piccole dosi aiuta a prevenire a lungo termine gli attacchi cardiaci.

Il nome "Aspirina" è stato inizialmente un marchio coniato dalla Bayer, un'industria farmaceutica

germanica, ma in molti paesi è diventato il termine generico per indicare l'acido acetilsalicilico, sostanza farmacologicamente attiva alla base di questo medicamento.

#### A. LA STORIA

Già prima del 400 a.C. lo storico Erodoto narrava nelle Storie l'esistenza un popolo stranamente più resistente di altri alle comuni malattie: tale popolo usava mangiare le foglie di salice. Ippocrate descrisse nel V secolo a.C. una polvere amara estratta dalla corteccia del salice, sovente utilizzata per alleviare il dolore ed abbassare la febbre. Un rimedio simile è citato anche dai Sumeri, un'etnia dell'antica Mesopotamia, dagli antichi Egizi e dagli Assiri. Anche i nativi americani conoscevano e utilizzavano estratti di salice per curare mal di testa, febbre, muscoli doloranti, reumatismi e brividi. Questo è un esempio di come popoli antichi con pochi contatti tra loro utilizzavano le stesse sostanze, o meglio le medesime piante, per curare gli stessi malanni.

#### B. IL FARMACO

La sostanza farmacologicamente attiva dell'estratto di corteccia, quindi la droga, del salice bianco, *Salix Alba*, si chiama salicina, ed appartiene alla categoria dei glucosidi. Fu isolata per la prima volta in cristalli nel 1828 da Henri Leroux, un farmacista francese, e da Raffaele Piria, un chimico italiano. Quest'ultimo riuscì a convertirla per idrolisi e successiva ossidazione in una sostanza che presentava in soluzione acquosa un pH fortemente acido (circa 2.5), per questo la sostanza venne ribattezzata acido salicilico.

L'impiego dell'acido salicilico procurava però degli effetti collaterali, in particolare l'alto valore di acidità provocava disturbi allo stomaco. Per ovviare a questo problema nel 1839 alcuni ricercatori tedeschi presso l'industria Friedrich Bayer & Co. riuscirono a sintetizzare una nuova sostanza, acetilando l'acido salicilico e trasformandolo così nell'acido acetilsalicilico. Tale composto presentava gli stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico, ma con minori effetti collaterali. Nacque così uno dei primi farmaci sintetici, una sostanza nuova, non una copia di una sostanza già esistente in natura, ma che prendeva spunto da essa.

#### C. L'ESPERIENZA IN LABORATORIO

Per mostrare in modo più pratico come sia stato possibile sintetizzare una nuova sostanza per un utilizzo farmacologico partendo dalla natura, in questo caso dalla pianta del salice, ho deciso d'intraprendere questo cammino in laboratorio.

Diagramma di flusso degli esperimenti in laboratorio:

Raccolta della corteccia



Estrazione della salicina



Purificazione dell'estratto

- ↳ Vaporizzazione del solvente
- ↳ Estrazione con acqua
- ↳ Vaporizzazione del solvente (acqua)



Sintesi dell'acido acetilsalicilico



Analisi del grezzo di reazione (TLC)

## PARTE 1

### SCOPO:

estrarre la sostanza salicina dalla corteccia del salice bianco (*Salix Alba*).

### STRUMENTI E MATERIALE OCCORRENTE:

- pallone a fondo tondo
- estrattore Soxhlet
- condensatore a ricadere
- ditale poroso
- piastra
- base con sostegno

- pinze
- tubi

#### SOLVENTI E REAGENTI:

- acqua deionizzata
- etanolo (94%)  
L'estrattore Soxhlet
- corteccia di salice bianco (nel mio caso raccolta agli argini del fiume Cassarate, zona piano della Stampa, Lugano)

#### PROCEDIMENTO:

Preparare una soluzione idroalcolica con 7 parti di acqua (350 mL) e 3 di etanolo (150 mL)

Riempire il ditale poroso con la corteccia di salice tagliata a pezzettini (circa 10-15 g) e inserirlo nell'estrattore Soxhlet.

Versare parte della soluzione idroalcolica nel pallone a fondo tondo e assemblare quest'ultimo all'estrattore Soxhlet.

Appoggiare il pallone sulla piastra e iniziare a fissare l'apparecchio al sostegno utilizzando le pinze.

Versare un poco di soluzione nell'estrattore.

Assemblare il condensatore a ricadere all'estrattore, fissarlo al sostegno e attaccarlo al rubinetto dell'acqua con i tubi.

Per avviare l'estrazione accendere la piastra a temperatura medio bassa e aprire l'acqua. Lasciare acceso per alcune ore e ripetere più volte quest'ultima operazione nei giorni successivi.

#### COMMENTI E RISULTATI:

L'estrattore Soxhlet è molto funzionale in quanto permette un'estrazione continua utilizzando lo stesso solvente, nel mio caso la soluzione idroalcolica. I vapori salgono fino al condensatore e ricadono sulla corteccia, permettendo l'estrazione di varie sostanze che essa contiene. Una volta che il volume del solvente raggiunge un determinato livello un sifone svuota tutto il solvente e le sostanze in esso disciolte nel pallone sottostante.

Dopo una settimana e quattro estrazioni totali per una durata complessiva di circa 8 - 10 ore ho



ottenuto nel mio pallone di raccolta un miscuglio di diverse sostanze estratte dalla corteccia, comprendente presumibilmente anche la salicina, e acqua ed etanolo.

La salicina essendo estratta anche con acqua subisce l'idrolisi e le alte temperature (almeno 78°C, temperatura di ebollizione dell'etanolo) ne hanno probabilmente permesso l'ossidazione e la trasformazione perciò in acido salicilico.

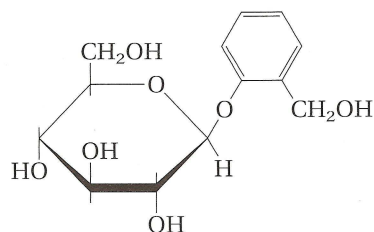
Salicina

Acido salicilico

## PARTE 2

### PREMESSA:

durante la prima parte dell'esperienza mi sono reso conto che come risultato dell'estrazione ho ottenuto diverse sostanze superflue al mio scopo principale, cioè la sintesi dell'aspirina. In particolare ho



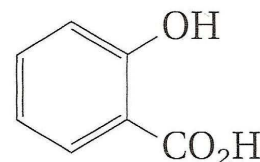
estratto probabilmente molti

Idrolisi

tannini,

→

Ossidazione



sostanze molto presenti nelle

piante e utilizzati dall'uomo per la concia delle pelli.

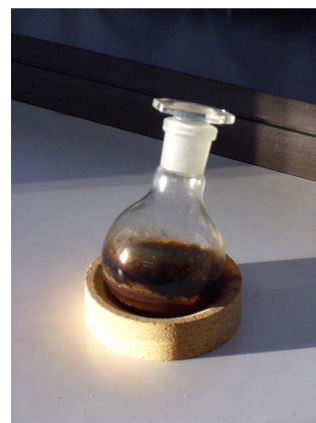
### SCOPO:

L'estratto ottenuto

eliminare la maggior parte dei tannini estratti.

### STRUMENTI E MATERIALE OCCORRENTE:

- pallone utilizzato per l'estrazione
- macchina per la distillazione sottovuoto
- molletta
- beuta



- imbuto
- filtro
- tubi

Macchina per la

distillazione sottovuoto

#### PROCEDIMENTO:

Agganciare il pallone alla macchina con la molletta e riempire la bacinella con acqua (possibilmente deionizzata per evitare la formazione di calcare). Collegare l'apparecchio al rubinetto con i tubi e avviarlo.

Una volta fatto evaporare la maggior parte del solvente spegnere e far raffreddare il pallone all'aria.

Riempire il pallone con 300 mL d'acqua deionizzata e filtrare.

Ripetere la distillazione sottovuoto fino all'ottenimento di cristalli.

#### COMMENTI E RISULTATI:

La distillazione sottovuoto permette di non alterare le sostanze disciolte a causa delle alte temperature. Grazie alla bassa pressione la soluzione idroalcolica è passata allo stato aeriforme ad una temperatura d'ebollizione minore del normale.

In seguito ho aggiunto ulteriore acqua deionizzata per sfruttare una proprietà dei tannini, ovvero la loro bassa solubilità in acqua per poterli filtrare e separarli dalle altre sostanze, in particolare dall'acido salicilico.

Come risultato ho ottenuto una soluzione acquosa con bassi contenuti di sostanze superflue ai miei scopi rispetto al miscuglio ottenuto dall'estrazione.

Al termine della seconda filtrazione sottovuoto ho ottenuto un miscuglio di diverse sostanze, sottoforma di cristalli, di circa 1 g di massa.





### PARTE 3

#### PREMESSA:

la separazione dell'acido salicilico dalle altre sostanze, in particolare dai tannini, è risultata più difficile del previsto. Per questo motivi ho deciso di tentare comunque la sintesi dell'aspirina a partire dai cristalli ottenuti precedentemente.

#### SCOPO:

tentativo di sintesi dell'aspirina.

#### STRUMENTI E MATERIALE OCCORRENTE:

- pallone a fondo tondo
- piastra
- bacinella
- base con sostegno
- pinza
- termometro
- pipetta
- pipetta graduata
- tubo
- filtro circolare piatto
- beuta codata per filtrazione sottovuoto
- filtro di Büchner
- imbuto di gomma per filtrazione sottovuoto

#### SOLVENTI E REAGENTI:

- anidride acetica per sintesi (98%)
- acido solforico purissimo (95-98%)
- acqua deionizzata

#### PROCEDIMENTO:

Lavorare sotto cappa!

Aggiungere nel pallone 10 mL di anidride acetica e una goccia di acido solforico.

Agitare e cercare di disciogliere, o almeno staccare parte dei cristalli.

Riempire la bacinella con acqua e porla sulla piastra.

Portare l'acqua ad una temperatura di 50-60°C.

Fissare il pallone al sostegno e immergerlo nella bacinella.

Scaldare a bagno-maria per 15 minuti, tenendo sotto controllo la temperatura e agitando occasionalmente.

Togliere dall'acqua e lasciar raffreddare agitando occasionalmente.

Aggiungere 80 mL d'acqua deionizzata e agitare.

Filtrare sottovuoto e tenere il filtro con i cristalli

#### COMMENTI E RISULTATI:

La reazione di sintesi dell'aspirina è quella tra anidride acetica e acido salicilico, per formare acido acetilsalicilico. L'acido solforico e il bagno-maria accelerano la velocità della reazione.

A questo punto ipotizzo che nel mio miscuglio non ci sia più acido salicilico, ma acido acetilsalicilico. Dopo la filtrazione sottovuoto proverò a verificare questa ipotesi con una cromatografia dei cristalli ottenuti.

I cristalli ottenuti

La reazione di sintesi dell'aspirina

Acido salicilico

Anidride acetica

Acido acetilsalicilico

Acido acetico

#### PARTE 4

##### PREMESSA:

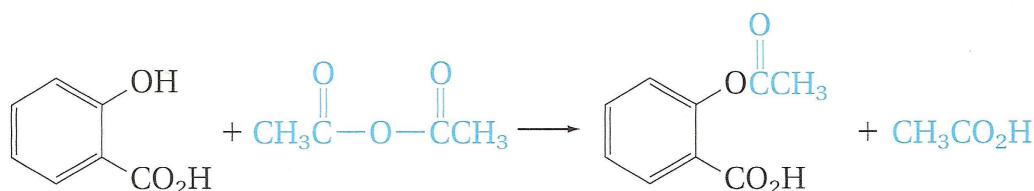
per verificare la presenza dell'acido salicilico nei cristalli ottenuti farò una cromatografia su gel di silice comparando con un campione noto di acido acetilsalicilico.



##### SCOPO:

eseguire una cromatografia su gel di silice dei cristalli ottenuti

26



#### STRUMENTI E MATERIALE OCCORRENTE:

- lastra d'alluminio con gel di silice per cromatografia
- vasca per cromatografia
- coperchio
- pipette
- vetro d'orologio
- spatola
- capillare
- lampada a raggi UV

#### SOLVENTI E REAGENTI:

- benzene
- etere dietilico
- metanolo
- acido acetico
- etanolo (94%)
- aspirina

#### PROCEDIMENTO:

Preparare l'eluente per la cromatografia mescolando 60 mL di benzene, 30 mL di etere dietilico, 1 mL di metanolo, 9 mL di acido acetico.

Agitare.

Versare nella vasca per cromatografia e chiudere con il coperchio.

Grattare un po' dei cristalli ottenuti in precedenza sul vetro d'orologio.

Aggiungere qualche goccia d'etanolo.

Agitare un poco.

Con il capillare raccogliere la soluzione e depositarla sulla lastra a un'altezza precisa (segnare con una matita e ad un'altezza tale che non entri direttamente a contatto con l'eluente una volta nella vasca).

Aggiungere ancora qualche goccia d'etanolo e ripetere l'operazione nel medesimo punto.

Ripetere una terza volta il tutto.

Fare la stessa operazione, anche in questo caso tre volte, con un po' di cristalli d'aspirina.

Immergere la lastra.

Aspettare finché l'eluente non abbia raggiunto quasi la cima della lastra.

Togliere la piastra.

Guardarla sotto la lampada UV.

#### COMMENTI E RISULTATI:

L'eluente utilizzato è specifico per l'acido acetilsalicilico, il quale si solubilizza bene nell'etanolo che quindi viene usato per preparare il campione.

Il campione d'aspirina serve come standard di riferimento per un confronto con il campione dei cristalli da me ottenuti.

Purtroppo la cromatografia non ha portato i risultati sperati, ho potuto osservare una scia di sostanze trasportate verso l'alto dall'eluente, ma non è stato assolutamente possibile rintracciare una macchia riconducibile allo standard di riferimento. Pertanto la presenza di acido acetilsalicilico sintetizzato a partire dalla salicina estratta dalla corteccia del salice bianco non è stata appurata.

## **CONCLUSIONI**

Ho iniziato il mio lavoro di maturità proponendomi d'approfondire l'aspetto storico e naturale della farmaceutica, sia da un punto di vista prettamente di ricerca storiografica, ponendo l'accento sulla dimensione naturale delle cure e dei rimedi per le malattie, sia da un punto di vista più concreto con un'esperienza in laboratorio.

Per quel che riguarda la prima parte ho potuto appurare che davvero solo fino a un recente passato non esistevano dei farmaci prodotti su scala industriale, infatti solo dalla seconda del 1800 iniziano a essere prodotti medicinali come l'acetofenetidina o l'acido acetilsalicilico. Perciò l'uomo poteva disporre

soltanto di sostanze curative di derivazione prettamente naturale e comunque potenzialmente pericolose, se non conosciute perfettamente.

Per ovviare a tale problema ha giocato un ruolo determinante il passaggio delle conoscenze tra i diversi popoli nel corso degli anni. Questo processo ha permesso uno scambio di conoscenze acquisite in modo simile ma indipendente da popoli diversi, in modo che le loro ricerche si sono perfezionate grazie a uno scambio di particolari complementari ma sconosciuti a uno o all'altro popolo. Ad esempio, nel medesimo periodo due importanti culture come quella cinese e indiana potrebbero aver svolto delle ricerche su una particolare erba curativa e grazie ai contatti e agli scambi di conoscenze su tale erba è stato possibile un confronto che ha permesso di perfezionare le loro ricerche nel minimo dettaglio e anche d'avere una conferma dei risultati ottenuti. Inoltre civiltà successive ad altre, che hanno ripreso i lavori e le ricerche precedentemente effettuate, hanno permesso un ulteriore sviluppo di conoscenze già acquisite, ma in questo modo tramandate nel corso degli anni e perfezionate.

Un altro particolare interessante che ho potuto appurare è che fino alla nascita delle università la farmaceutica e la medicina venivano studiate pressoché sempre assieme, mentre da fine 1500 gli studi vengono separati e ben definiti, anche se l'interdisciplinarietà tra le due materie era e resta per ovvi motivi molto grande. Questo avvenimento è un po' l'apice dello sviluppo del rigore scientifico negli studi della farmaceutica: si è partiti da una visione molto religiosa delle antiche civiltà, per poi passare a uno studio sempre più centralizzato sull'uomo e sulle precise sostanze utilizzate, fino ad arrivare appunto a questa precisa distinzione e quindi anche a un preciso riconoscimento di una scienza così importante come la farmaceutica.

Come detto in precedenza fino all'avvento dei farmaci di sintesi si utilizzavano in particolare le piante per preparare rimedi curativi. Quando la moderna scienza è riuscita a separare e analizzare le sostanze farmacologicamente attive d'origine naturale, si è potuto appurare che la maggior parte di queste sostanze sono dei rifiuti del metabolismo vegetale, ovvero alla pianta non servono o addirittura per lei sono tossiche, invece l'uomo ne trae grandi benefici salutari.

Per finire questa prima parte del mio lavoro mi ha reso cosciente di quanto sia importante una sana alimentazione e uno stile di vita equilibrato. Nella nostra società i farmaci sono così facilmente reperibili soprattutto con un crescente mercato su internet, che spesso ne abusiamo o non pensiamo a rimedi alternativi, ma soprattutto trovo che venga data troppa poca importanza a un'adeguata e semplice prevenzione. Infatti molte sostanze essenziali per un adeguato funzionamento del nostro organismo, alla scopo d'evitare scompensi e malattie, le possiamo assumere semplicemente con una corretta alimentazione. Inoltre uno stile di vita più lento e rilassato, in armonia con la natura, come già prevedevano la cultura cinese e quella indiana, e mi permetto di aggiungere una costante e controllata attività fisica, potrebbero davvero portarci a una salute migliore, fisica ma anche e soprattutto psichica.

Purtroppo i ritmi e lo stress della nostra società rendono tutto ciò difficile da mettere in pratica.

La seconda parte svolta in laboratorio mi ha messo di fronte a problematiche più concrete e legate alla scienza fondamentale che sta alla base della farmaceutica: la chimica.

Sono partito con l'idea di dare al lettore del mio lavoro un esempio pratico e riassuntivo che riassume le varie tematiche trattate, quindi in generale lo sviluppo storico delle conoscenze su una certa pianta, la scoperta della sostanza farmacologicamente attiva contenuta e il suo utilizzo per la produzione di un farmaco su scala industriale. Ho quindi scelto l'aspirina, in quanto l'avevo già sintetizzata a scuola durante un laboratorio di chimica e perché la pianta da cui è possibile estrarre la sostanza base per tale esperienza (la salicina), ovvero il salice bianco, è molto diffusa anche in Ticino e quindi facilmente reperibile.

L'esperienza in sé a partire dalla salicina è relativamente facile, ciò che però ha complicato le cose è stata l'estrazione di questa sostanza dalla corteccia del salice. Infatti malgrado l'estrazione sia avvenuta bene e senza intoppi, mi sono ritrovato con un miscuglio contenente presumibilmente la salicina ma anche tante altre sostanze. Dopo aver appurato che la separazione della salicina dalle altre sostanze sarebbe stata troppo complicata, ho deciso di tentare comunque l'esperienza utilizzando tutto il miscuglio. Purtroppo i risultati della cromatografia sono stati negativi. I motivi possono essere molteplici: l'utilizzo del miscuglio al posto della sola salicina può aver causato reazioni chimiche diverse da quella auspicata, la quantità effettiva di salicina estratta era insufficiente e se anche la sintesi dell'acido acetilsalicilico è avvenuta con una semplice cromatografia su gel di silice non è stato possibile verificarne la presenza, oppure non ha funzionato la cromatografia stessa. Se dovessi tornare indietro e ripetere l'esperienza innanzitutto inizierei prima con l'estrazione e ne farei in maggior quantità, in quanto ho calcolato un po' male i tempi. Addirittura vista la difficoltà dell'esperienza completa si dovrebbe concentrare praticamente tutto il lavoro di maturità su di essa, ma non era assolutamente il mio scopo.

Malgrado l'insuccesso finale trovo che quest'esempio concreto sia comunque molto efficace. Trovo che il percorso che è stato compiuto per arrivare a sintetizzare l'aspirina, e con essa tutte le altre sostanze farmacologicamente attive presenti nei farmaci, sia ben visibile. Personalmente mi sono reso conto quanto sia difficile sintetizzare una certa sostanza partendo dalla natura, in questo caso dalla corteccia. Pensare che degli scienziati siano riusciti a capire che proprio questa sostanza estratta sia quella farmacologicamente attiva, siano riusciti a separarla da tutte le altre per poterla utilizzare e l'hanno descritta nei minimi dettagli, penso sia incredibile. Ho anche capito che un processo storico e di sviluppo delle conoscenze così lungo sia stato inevitabile prima che qualcuno arrivasse a sintetizzare un farmaco a partire da ciò che la natura ci mette a disposizione.

Per concludere questa mia avventura in laboratorio mi ha anche permesso d'utilizzare

personalmente dei macchinari a me sconosciuti e di comprendere come si deve procedere e lavorare in questo luogo, dove la precisione nel svolgere l'esperienza, il rigore nel raccogliere dati e il giusto utilizzo dei macchinari così come dell'impiego delle sostanze, sono essenziali.

## **BIBLIOGRAFIA**

Alighieri Dante, *La Divina Commedia: L'inferno*, a cura di Bianca Garavelli, Bompiani, Firenze, 2005, pagg. 72-73

Autori diversi, *Segreti e virtù delle piante medicinali*, Selezione dal Reader's Digest, Milano, 1979, pagg. 11-13

Banfi Enrico, Francesca Consolino, *Alberi*, De Agostini, Novara, 2000, pagg. 206-207

Bossard Eugen, *Rimedi naturali al servizio della salute*, Società svizzera di mutuo soccorso Elvezia, Zurigo, 1984, pagg. 7-10, pagg. 21-23

Cerruti Luigi, *Bella e potente*, Editori Riuniti, Roma, 2003, p.47

Foglia Ermanno, *Erbe e erbacce curative e commestibili*, Edizioni ERGA, Arzo, 1988, pag. 10

Foglia Ermanno, *Quello delle erbe consiglia*, Edizioni ERGA, Arzo, 1987, pagg. 11-12

Frate Domenico Palombi, *La medicina dei semplici*, Edizioni torchio de'ricci, Pavia, 2000, pag. 109

Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, Tatchell, *Chimica organica pratica*, Edizioni Vogel, 2a edizione

Harold Hart, Leslie E. Craine, David J. Hart, Cristopher M. Hadad, *Chimica organica*, Zanichelli, Bologna, 2008, pag. 277, pag. 421

Lesley Bremness, *Il grande libro delle erbe*, De Agostini, Milano, 1994, pagg. 238-242

Vonarburg Bruno, *Erbe salutari nel corso dell'anno*, Edizioni Silva, Zurigo, 1985, pagg. 5-6, pag. 31

## WEBLIOGRAFIA

[http://www.bambinoprogettosalute.it/download/caramia/lavori/060317/presidi\\_farmac.pdf](http://www.bambinoprogettosalute.it/download/caramia/lavori/060317/presidi_farmac.pdf), di Giuseppe Caramia, *I presidi farmacoterapici nei secoli: evoluzione storica*

<http://books.google.ch/books?hl=it&lr=&id=-m0KSiEwQr4C&oi=fnd&pg=PA3&dq=estrazione+da+l+salice+della+salicina&ots=WdKd05JBr8&sig=SNj6nonJQx54joAKovFcsY2Uwko>, di Diarmuid Jeffreys, *Aspirina. L'incredibile storia della pillola più famosa del mondo*, 2005

<http://it.encarta.msn.com/encnet/refpages/RefArticle.aspx?refid=981522916&pn=2>, Autore sconosciuto, *Industria farmaceutica*, 2008

<http://icboves.files.wordpress.com/2007/03/storia-dei-farmaci.pdf>, Autore sconosciuto

<http://it.wikipedia.org/wiki/Aspirina>, Autore sconosciuto

<http://it.wikipedia.org/wiki/Tannini>, Autore sconosciuto



[http://www.massoneria.orientecivitanovamarche.org/tavole/2007/l\\_erbario.pdf](http://www.massoneria.orientecivitanovamarche.org/tavole/2007/l_erbario.pdf), Autore sconosciuto, *L'erbario e le preparazioni erboristiche nelle antiche farmacie dei monasteri*