

La scoperta del “sale amarissimo antifebbrile” del veronese Bartolommeo Rigatelli, ovvero le origini della farmacoeconomia

Piero Marson ⁽¹⁾, Giampiero Pasero ⁽²⁾



ABSTRACT

When considering the history of salicylates, it has to be underlined that a number of Italian scientists made significant contributions on such a topic. Among these, two pharmacists, Bartolommeo Rigatelli in Verona and Francesco Fontana in Lazise, carried out the first extraction of the active component of willow bark in 1824. Rigatelli named the drug “sale amarissimo antifebbrile” (“bitter febrifugal saline”). In his report some references of pharmacoeconomics are sketched out, thus indicating the attention that the Austrian government on the North Italian districts gave to the management policy. In fact, Rigatelli carried out an economic account of the use of salicin extracts as an antipyretic agent instead of the chincona bark which had been imported from South America at that time and was very expensive. This historical report gives rise to outline a brief history of pharmacoeconomics.

Keywords: Salicylates, chincona bark, history of pharmacology, pharmacoeconomics
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 15-18

Nella letteratura relativa alla storia dell'aspirina, l'estrazione del principio attivo della corteccia di salice viene abitualmente attribuita ad Johann Andreas Buchner, professore di Farmacia a Monaco di Baviera, che l'avrebbe realizzata nel 1828 [1], anche se, secondo alcune fonti [2,3], prima di Buchner l'isolamento dello stesso sostanza sarebbe stato ottenuto da due chimici italiani, Felice Fontana e Luigi Valentino Brugnatelli. In realtà, questa attribuzione è errata, in quanto nessuno dei due s'era mai occupato della corteccia di salice e del suo principio attivo, senza poi considerare che nel 1824, anno al quale sarebbero risaliti i loro primi contributi, Brugnatelli era già deceduto [4,5]. L'identificazione del principio attivo della corteccia del salice spetta invece a due farmacisti, Francesco Fontana, di Lazise, sulla sponda orientale del lago di Garda, e Bartolommeo Rigatelli, “valente chimico” di Verona [6]. Fontana denominò questa sostanza “salicina” [7], adeguandosi alla proposta del chimico francese Louis Joseph Gay-Lussac che, per uniformare la terminologia chimica, aveva proposto la desinenza “-ina” per tutti i composti derivati da sostanze naturali – come, ad esempio, la morfina [8] - e che sarà identico al termine successivamente utilizzato da Buchner. Rigatelli, in maniera molto più sem-

plificistica, aveva invece adottato la qualifica di “sostituto indigeno del solfato di chinina” [9] e quindi di “sale amarissimo antifebbrile” [10]. Il composto isolato da Fontana non sembra aver ricevuto una particolare eco, mentre quello di Rigatelli fu sperimentato da altri farmacisti, anche se non sempre con successo [11-13].

La scoperta di Rigatelli è comunque molto interessante anche da un altro punto di vista. Un resoconto di quanto succintamente riportato sugli Atti dell'Accademia d'Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona (Figura 1) descrive l'analisi di alcuni commissari che ebbero l'incarico di assistere all'intero processo di preparazione dell'estratto vegetale da parte di Rigatelli [14], che teneva allora ancora segretate le sue ricerche e i risultati di queste:

“Particolari circostanze obbligarono l'inventore a non palesare ancora qual sia la pianta dalla quale si trae il nuovo febrifugo; ma incoraggiato dal buon esito di quelle esperienze che ci assicurano della sua efficacia nel vincere le febbri periodiche, si presentò nell'aprile dello scorso anno all'Accademia, pregandola di eleggere una commissione che esaminasse l'invenzione e il processo con cui si preparava,

⁽¹⁾Unità di Aferesi
Terapeutica,
U.O.
Immunotrasfusionale,
Azienda Ospedale
Università di Padova

⁽²⁾Cattedra di
Reumatologia,
Università di Pisa

Corresponding author

Dott. Piero Marson
piero.marson@sanita.padova.it

ciò ch'ei chiama per ora salino amarissimo antifebbrile, dichiarando che agli esaminatori avrebbe confidato il segreto sulla parola d'onore di non palesarlo senza il suo assenso"

Nella sintesi della relazione presentata dai commissari alla stessa Accademia [14], si può leggere quanto segue:

1. "che il vegetabile donde è estratto il nuovo salino è realmente comune ed indigeno non solo della provincia Veronese e del Regno Lombardo-Veneto, ma dell'Europa tutta";
2. "che si ottiene con un processo semplicissimo, in dose molto considerevole rispetto a quella del vegetabile impiegato, quindi di una spesa oltremodo tenue in confronto del solfato di china";
3. "che nulla contiene assolutamente che sia venefica, o in qualsiasi modo nocivo all'umana salute. Esso è una combinazione di un'acqua con un principio salificabile vegetale";
4. "che il nuovo salino offre, non polverizzato, i caratteri fisici, di un color di mattone, d'un aspetto e consistenza terroso-friabile, d'un sapore molto più intensamente amaro di quello del solfato di chinino, e leggermente astringente, d'un odore poi erbaceo appena sensibile";
5. "che, polverizzato, ha gli stessi caratteri, ma è prontamente solubile nell'acqua ed è di un color più biancastro";

6. "che per l'analogia del salino col solfato di china, cui prevale in amarezza, e per gli attestati prodotti della sua utilità ne' casi di febbri, equivalga esso al detto solfato, e possa usarsi in tutte le malattie nelle quali si prescrive la china, o il chinino";

7. "che anche per il pochissimo suo costo debba anteporsi il nuovo salino al solfato, principalmente nei pubblici stabilimenti di carità";

8. "che per dovere di sola giustizia encomiano la scoperta, la quale a loro avviso è importante in medicina, e potrà divenirlo ancor più a bene di tutta Europa".

E ancora:

"Giova sperare che dove il sig. Rigatelli trovi un adeguato compenso alle sue fatiche, proporzionato insieme all'importanza della scoperta, da sé stesso ne renderà in breve di pubblica ragione il segreto."

Nel resoconto veniva anche effettuato un calcolo sommario di quanto avrebbe potuto risparmiare l'amministrazione del Regno Lombardo-Veneto se avesse adottato il suo "sale amarissimo" in sostituzione della corteccia di china, che in quel tempo era il prodotto più utilizzato come antipiretico:

"L'economia del nuovo febrifugo 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

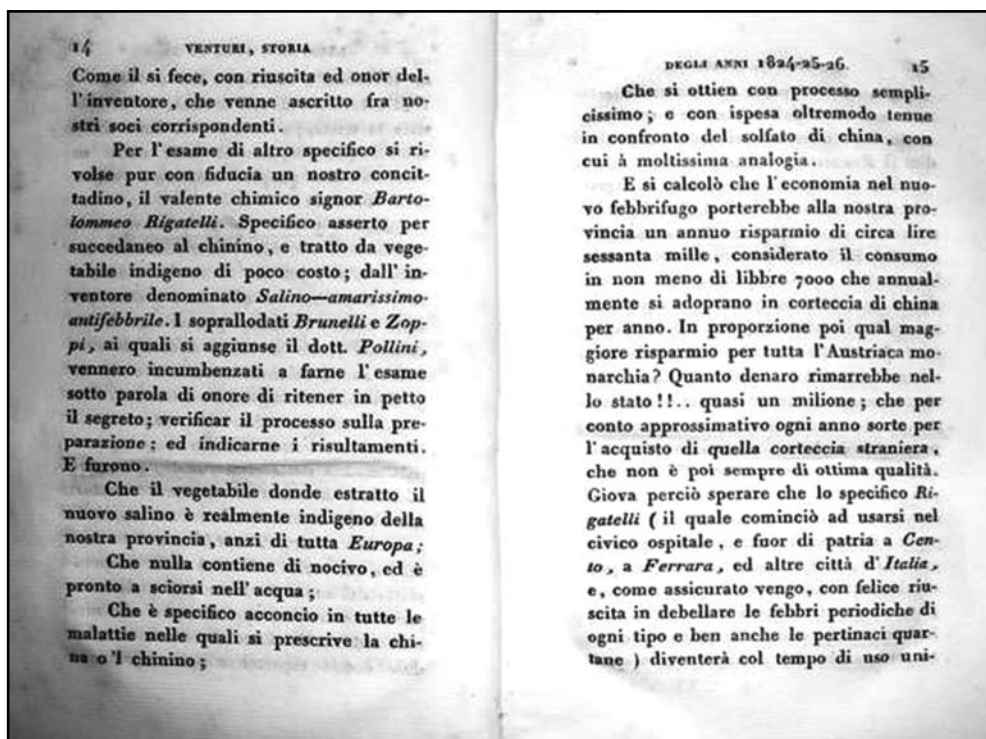


Figura 1
Resoconto della scoperta del "salino amarissimo antifebbrile" di Bartolommeo Rigatelli, Verona, 1824 – Memorie dell'Accademia d'Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona (Biblioteca Universitaria di Padova) [5]

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 d'aver dato valore e commercio a un prodotto indigeno, e quindi procurato una nuova attività allo Stato."

Fino alla prima metà dell'Ottocento ed anche in seguito, la corteccia di china veniva raccolta esclusivamente in Sudamerica, ed in particolare nelle Ande peruviane (da cui la denominazione spesso usata di "corteccia del Perù"), dove l'arbusto della china cresceva (e cresce tuttora) spontaneamente, prima che ne iniziasse la coltivazione in Indonesia, che all'inizio della seconda guerra mondiale ne era la maggior produttrice [15].

La corteccia di china, raccolta appunto in Sudamerica, veniva quindi importata in Europa, inizialmente dai missionari gesuiti (non a caso veniva anche chiamata "corteccia dei gesuiti") ed era ovviamente molto costosa [16]. Tra l'altro, l'importazione era divenuta assai difficoltosa durante il periodo napoleonico per il blocco esercitato dalla flotta inglese, che impediva l'arrivo in Europa, ed in particolare in Francia, delle navi provenienti dal Sudamerica. Anche se negli anni ai quali si riferisce Rigatelli questa sorta d'embargo era ormai superato, l'importazione della corteccia di china, esercitata praticamente in regime di monopolio, rappresentava un pesante onere finanziario [17].

La scoperta di Rigatelli cadeva quindi a proposito, ma non è questo il suo particolare interesse. A nostro parere, la stima economica presentata nel resoconto dell'Accademia d'Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona potrebbe costituire uno dei primi, se non il primo, accenno nella letteratura scientifica ad una questione di farmacoeconomia, cioè relativo alla disciplina che, come ben sanno i lettori di questa rivista, considera il rapporto costo/beneficio dei farmaci, analizzandone l'efficacia, la sicurezza e il relativo valore economico, a diversi livelli.

La farmacoeconomia si è sviluppata negli ultimi 40 anni, come conseguenza, in primo luogo, del costante incremento della spesa pubblica per la sanità e la sicurezza sociale e, in secondo, della comparsa di farmaci sempre più efficaci, ma anche assai costosi [18]. Nel 1978 William F. McGhan, Clayton R. Rowland e J. Lyle Bootman introdussero i concetti di costo/beneficio e costo/efficacia [19] e, l'anno successivo, veniva pubblicata la prima analisi relativa all'impiego degli aminoglicosidi negli ustionati con sepsi da gram-negativi [20]. In effetti, un'analisi del rapporto costo/beneficio in materia sanitaria era stata proposta già negli anni Sessanta dello scorso secolo da Herbert E. Klarman [21]. Nel 1986 comparve per la prima volta il termine "farmacoeconomia", coniato da Raymond J. Townsend [22] e, qualche anno dopo, il primo trattato "Principles of Pharmacoeconomics" [23]. Questa disciplina oggi ha finalità molto complesse [24], fra le quali:

1. la descrizione e l'analisi dei costi e delle conseguenze dei diversi trattamenti farmacologici riguardo ai sistemi sanitari e alle società;
2. il confronto tra i costi (risorse impiegate) e gli effetti delle terapie basate sull'utilizzo dei farmaci;
3. il giudizio di opportunità e di convenienza di una farmacoterapia nei confronti di possibili strategie alternative, sia di tipo curativo che preventivo;
4. lo sviluppo e la standardizzazione di strumenti per contribuire a decidere quando e come intervenire, con l'obiettivo d'identificare indirizzi più vantaggiosi per il paziente e per la società.

Com'è facilmente intuibile, nel resoconto dell'Accademia d'Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona tutti questi aspetti non vengono considerati, ma ugualmente ci piace pensare che la scoperta di Rigatelli sia stata il presupposto per una pionieristica analisi dei costi sociali della terapia delle febbri, anticipando di oltre un secolo la nascita e gli sviluppi di una disciplina oggi così importante, qual è la farmacoeconomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Schindler PE. Aspirin therapy: reducing your risk of heart disease. New York: Walker and Co, 1979
2. Provenzal G. Vita ed opere di R. Piria. In: Piria R. Lavori scientifici e scritti vari, raccolti da D. Mariotti. Roma: Tip. Editrice Italia, 1932:603-32
3. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin Rheumatol* 1998; 17:17-25

La scoperta del “sale amarissimo antifebbrile” del veronese Bartolommeo Rigatelli

4. Marson P, Pasero G. A mistake in the history of aspirin. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:913-4
5. Marson P, Pasero G. Il contributo italiano alla storia dei salicilati. *Reumatismo* 2006; 58:66-75
6. Venturi G. Storia degli anni MDCCCXXIV-XXXV-XXVI. Memorie dell'Accademia di Agricoltura, Commercio ed Arti di Verona. Verona: Tip. Libanti, 1829:14-6
7. 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
8. Jurna I. Sertürner und Morphin – eine historische Vignette. *Schmerz* 2003; 17:280-3
9. Rigatelli B. Sostituto indigeno del solfato di chinina. *Biblioteca Italiana o sia Giornale di Letteratura, scienze ed Arti* 1824; 33:267
10. Rigatelli B. Salino amarissimo antifebbrile. *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
11. 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
12. Bottari A. Sopra le virtù del sale amarissimo antifebbrile del sig. Rigatelli. *Annali Universali di Medicina* 1827; 41:13-6
13. Grabner-Maraschin G. Sopra le virtù del sale amarissimo antifebbrile del Sig. Rigatelli. *Annali Universali di Medicina*. 1827; 42:235-6.
14. Rigatelli B. Del chinino e di un nuovo sale che gli equivale ne' suoi effetti. *Annali Universali di Medicina* 1826; 39:230-2
15. Bruce Chwatt LJ. Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *Br J Med* 1988; 296:1486-7
16. Kinsley-Scott TR, Norton SA. Useful plants of dermatology. VII: Cinchona and antimalarials. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:499-502
17. Fiammetta R. The miraculous fever tree: the discovery of quinine. New York, Harper Collins, 2003.
18. Bootman JL, McGhan WF, Townsend RJ. Pharmacoeconomics: historical perspective. *Ann Pharmacother* 2006; 40:518-9
19. McGhan WF, Rowland CR, Bootman JL. Cost-benefit and cost-effectiveness: methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35:133-40
20. Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D., Rowland CR. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. *J Pharm Sci* 1979; 68:267-72
21. Klarman HE. Present status of cost-benefit analysis in the health field. *Am J Public Health Nations Health* 1967; 57:1948-53
22. Townsend RJ. Post marketing drug research and development. *Am J Pharm Educ* 1986; 50:480-2
23. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF (eds). Principles of Pharmacoeconomics. Cincinnati: OH, H. Whitney Books Co, 1991
24. De Nicola A. Farmacoeconomia. Atti del XIX Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD), Milano, 1997