



REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya

•

Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria electa

Excma. Sra. Anna M^a Carmona i Cornet

Doctora en Farmàcia

A l'acte de la seva recepció, 2 de novembre de 1998, i

discurs de contestació de l'acadèmic de número

Excm. Sr. Ricard García i Vallès

Doctor en Dret

Barcelona

1998

Dra. Anna M^a Carmona i Cornet

Nova recerca en
Ciències de la Salut a Catalunya

REAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-



Molt Honorable President de la Generalitat de Catalunya,
Excm. Sr. Degà President,
Srs. Acadèmics,
Excmes. Autoritats,
Sres. i Srs.

En primer lloc, voldria dedicar els primers mots del meu discurs d'ingrés com a acadèmic de número a expressar el meu agraïment a aquesta docta corporació per acollir-me i demostrar la seva confiança en la meva persona, en especial al seu President l'Excm. Sr. Dr. Josep Casajuana.

Aquesta distinció m'omple de satisfacció i respecte atès el prestigi i la categoria científica i humana d'aquesta Reial Acadèmia de Doctors, la qual cosa fa que em senti altament gratificada amb aquest honor que molt aprecio i considero.

Una particular referència, amb el profund reconeixement de la Reial Acadèmia de Doctors i en el meu propi, al Molt Honorable Sr. Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, qui, fent un incís de les importantíssimes intervencions de govern com a president de la nació catalana, ha tingut la gentilesa de realçar amb la seva presència la solemnitat d'aquest acte.

A l'hora d'escollir un tema per al discurs protocol·lari, coincidint amb la inaugural de curs i tenint en compte la plaça que he d'ocupar de Ciències de la Salut, he decidit parlar sobre una nova estratègia de recerca farmacoterapèutica antitumoral i vírica basada en l'evidència i en la valoració de la medicina tradicional, fruit de la recerca duta a terme en els darrers 10 anys a la Universitat de Barcelona, de la qual avui tinc l'honor de presentar els primers resultats experimentals positius que avalen aquesta recerca.

El fet de conèixer els mètodes pedagògics en l'ensenyament de la història de la farmàcia en l'àmbit internacional, com també el seu origen i la perspectiva europea ha permès l'establiment d'uns criteris unificats en els continguts teòrics i pràctics de la història de les ciències de la salut en els diferents països europeus.

Cal centrar-se, doncs, en una perspectiva conceptual de la teràpia dels medicaments i de les aportacions científiques dels farmacèutics i de les institucions sanitàries en l'àmbit pràctic en les quals s'iniciï una metodologia de la recerca, en la informàtica i en l'experimentació del laboratori, a més del coneixement científic dels medicaments i la identitat professional de l'he-rència farmacèutica en cada país.

La introducció de sistemes informàtics amb l'ús de l'escàner en la recerca dins el camp de la història de la farmàcia ofereix noves perspectives per a la resolució i interpretació de les fonts primàries en les ciències de la salut. Per això mateix, cal realitzar un estudi de la constitució d'una base de dades i de les comprovacions experimentals de la farmacologia tradicional per elaborar un nou manual de drogues.

En els darrers anys s'han dut a terme cursos sobre informàtica de la documentació històrica en el camp de la medicina i la farmàcia. S'ha exposat l'anàlisi teòrica de manuscrits i, concretament, la descripció i l'estudi dels còdexs i la seva transcripció en dades informàtiques.

S'han portat a terme diversos cursos a la Ruprecht-Karls-Universität de Heidelberg, a la Hoshi University de Tòquio, entre d'altres, i també un altre curs del CIRIT (Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica) sobre informàtica i metodologia científica de la recerca en la farmacologia històrica a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona.

El manuscrit àrab de l'obra d'Ayasofia i els manuscrits llatins representen les fonts bàsiques per a l'estudi de la farmacologia històrica experimental, conjuntament amb altres manuscrits inèdits.

S'han estudiat també els textos bizantins del segle XII i els manuscrits grecs antics, entre els quals destaca el codi deontològic segons el qual s'ha de tractar la malaltia, utilitzat com a símbol en el Jurament Hipocràtic de la promoció del curs 1993-94 de la Facultat de Farmàcia, que es va celebrar al Paraninf de la Universitat de Barcelona. En aquest punt hem d'assenyalar que aquest jurament forma part de les obres mèdiques antigues de la Biblioteca de l'Abadia de Montserrat i vull agrair al Pare Abat l'oferiment de consulta de totes les obres catalogades pel P. Joan Parellada, de qui tots conservem tan grat record. I és un honor per a mi, com a promotora d'aquell acte acadèmic, fer palès l'emoció que va suposar per a tothom l'audiència entranyable que va atorgar el Molt Honorable President de la Generalitat de Catalunya als més de tres-cents alumnes d'aquella promoció al Palau de la Generalitat.

Investigacions recents sobre farmacopees històriques, especialment la de l'incunable *Nuovo Receptario* de Florència del 1498, considerat com la primera farmacopea, han mostrat la possibilitat d'obtenir noves drogues a partir de productes naturals cosa que ha fet descobrir i incentivar la producció d'aquests productes amb diferents activitats en els processos reguladors.

Aquesta recerca especialitzada ens dóna una idea de la influència que tenen les farmacopees en el desenvolupament de les teories mèdiques i farmacològiques en l'àmbit internacional.

Aquest interès inclou els coneixements farmacològics i terapèutics que es fonamenten en la gradació i en els factors determinants causants de les alteracions fisiològiques humanes.

A més, l'estudi dels nous medicaments usats en funció de les diferents concepcions de la patologia de la malaltia fa possible la determinació dels medicaments específics que es van utilitzar en temps històrics i que encara s'utilitzen avui dia. La *First Pharmacopeia Londinensis* del 1618 és un bon exemple de l'aportació terapèutica dels components farmacològics paracelsians.

La farmacologia moderna troba el seu origen en el moment en què es dóna importància a les virtuts secundàries o específiques com a resultat de l'experiència.

La recerca s'ha portat a terme d'acord amb el que hem exposat i ofereix una nova concepció terapèutica per a la qual ha calgut seleccionar, en primer lloc, totes les farmacopees com a veritables còdexs de medicaments a través de l'estudi específic de les qualitats comunes i secundàries o específiques. Aquest procés ens ha portat al coneixement de medicaments d'origen vegetal, mineral i animal fins avui dia desconeguts pel que fa a la seva existència i a les seves aplicacions terapèutiques. En aquest punt ha calgut una verificació experimental aplicant tecnologies de laboratori interdisciplinàries basades en l'estudi i la interpretació de les dades informàtiques i en la identificació mèdica basada en l'evidència i la valoració científica de la medicina tradicional.

Presentem la relació de productes farmacològics simples del *Circa Instans*, obra de referència seleccionada per a la in-

vestigació comparativa amb farmacopees i altres textos farmacèutics manuscrits de l'època.

S'han seleccionat diferents farmacopees per investigar-les, especialment aquelles que s'adapten a les teories farmacològiques de cada moment històric. Entre aquest darrer grup, la més representativa és el *Nuovo Receptario Composto* del 1498 i la Concòrdia de Barcelona del 1511, les més antigues del món.

El *Dispensatorium Hafniense*, del 1658, de Dinamarca, constitueix el primer formulari oficial i la *Pharmacopea Danica*, del 1772, i el Còdex de Nuremberg, del 1546, a més d'altres farmacopees alemanyes i sueques i, posteriorment, les farmacopees americanes i japoneses, van esdevenir contribucions bàsiques de la farmacologia històrica per recercar nous medicaments actuals; també cal esmentar la interrelació amb la indústria farmacèutica internacional i les seves empreses associades a Catalunya.

S'han publicat diverses informacions sobre l'ús de la farmacologia històrica fonamentada en una nova concepció teòrica de l'aplicació experimental en la premsa de Barcelona, París, Londres, Tòquio i Estocolm, entre d'altres.

Per poder verificar les dades experimentalment s'han iniciat contactes amb laboratoris farmacèutics estrangers, que practiquen l'experimentació farmacològica de productes naturals, i amb departaments d'altres universitats estrangeres.

S'ha reflectit especialment la voluntat i la possibilitat real de modificar la perspectiva de la investigació mèdica tradicional per obtenir un nou manual de drogues en els processos reguladors.

El programa dels cursos de doctorat: La Farmàcia Catalana en el Context Científic Europeu; La Contribució de les

Farmacopees Antiques a la Farmacologia i Teràpia Actuals; Nous Mètodes en la Recerca de la Farmacologia Històrica i El Tractament Informàtic de la Documentació Medicofarmacèutica han estat la clau del desenvolupament d'aquesta recerca.

També s'han establert diversos contactes amb científics d'altres països que estan portant a terme diferents recerques especialitzades.

En aquest context haig de mencionar en particular les magnífiques conferències donades pel Dr. Kojiro Iwai del Museu Naito de la Indústria i les Ciències Farmacèutiques i pel Dr. Shoji Shibata del Laboratori de Productes Medicinals Naturals de Tòquio.

Cal parlar també d'un altre factor molt important: l'impacte social d'aquesta recerca. El programa per verificar la validesa de l'ús de matèries mèdiques tradicionals ens oferirà els mitjans per contribuir al control científic i legal dels productes naturals i a la difusió del seu ús actual.

Els països desenvolupats han iniciat programes de recerca per replantejar-se les seves farmacopees tradicionals. A més, l'Organització Mundial de la Salut ha emès una resolució que recomana als governs preservar, catalogar i estudiar el seu patrimoni terapèutic.

L'Organització Mundial de la Salut i el Comitè Europeu d'Experts de la Farmacopea valoren en gran mesura l'ús de l'herència farmacèutica històrica fonamentat en la recerca selectiva ja iniciada, la qual es considera com un estadi per a l'obtenció d'un nou manual essencial de drogues, que promou la selecció i normalització de l'ús dels medicaments recomanat per l'Organització Mundial de la Salut pel que fa a eficiència, eficàcia i seguretat.

El que es considera com la primera Farmacopea Internacional va rebre el suport d'experts de primera fila, pels seus continguts farmacològics excepcionals i avançats en relació amb les teories mèdiques actuals, en la presentació que vaig fer a Roma l'any 1992, al Nobile Collegio Chimico Farmaceutico Romano, en nom del president del Comitè Europeu d'Experts de la Farmacopea i membre de l'Institut Superiore di Sanita di Roma.

Malgrat totes aquestes aportacions, avui dia no hi ha cap programa d'investigació per a l'estudi global de la teràpia medicamentosa europea des d'una perspectiva de col·laboració interdisciplinària.

Els contactes internacionals establerts per la Universitat de Barcelona es reflecteixen en aquesta recerca com també l'impacte econòmic i social que representa aquest programa. Amb el fet d'oferir informació sobre l'ús de matèries mèdiques, es contribueix a la recerca sobre els nous medicaments i redueix considerablement els pressupostos econòmics. D'aquesta manera, se supera la perspectiva de la investigació mèdica tradicional per obtenir un nou Manual de Drogues en l'àmbit internacional.

El present i el futur de la farmacoteràpia es caracteritza per una recerca intensiva per obtenir tractaments cada vegada més selectius i específics, cosa que requereix un esforç creixent en la recerca i el desenvolupament farmacèutics.

El medicament ja tipificat ha d'actuar en un biosistema per guarir, alleugerir, prevenir o diagnosticar un procés patològic.

Podem considerar tres fases fonamentals en la recerca i el desenvolupament de nous medicaments :

- La fase preexperimental, que inclou la motivació, la definició d'objectius, informació, l'elaboració de l'autoprojecte,

la valoració de les possibilitats d'aplicació pràctica, l'establiment de criteris, l'adaptació dels mitjans i la planificació de les tasques que cal dur a terme.

- La fase experimental, que inclou tots els estadis del desenvolupament i s'inicia amb l'obtenció de la molècula objecte d'estudi, la tipificació química, física i fisicoquímica, i la metodologia analítica *in vitro*.

- La tercera fase, bàsica i fonamental, que és la investigació i el seguiment del producte incloent la informació complementària, la farmacovigilància i les noves aplicacions.

Per tant, es perfila l'obtenció d'un nou medicament basat en un nou tipus químic de síntesi, components químics trobats en el cos humà dotats d'activitat farmacològica, substàncies químiques naturals no humanes amb activitat farmacològica i noves aplicacions de drogues tradicionals a les quals s'han d'afegir les protodrogues.

En la fase experimental es pot apreciar el caràcter multidisciplinari i interdisciplinari de la recerca i el desenvolupament farmacològics a fi d'obtenir informacions i valorar les opinions amb els representants dels grups involucrats en el desenvolupament experimental.

La semisíntesi dels productes naturals, com que és un procediment fàcil i segur, gràcies a la rendibilitat del procés i a la possibilitat de donar a la molècula més selectivitat i estabilitat biològica, constitueix una aproximació racional a noves estructures del medicament.

Tot això ja va quedar reflectit en les meves intervencions en diferents mitjans de comunicació i en l'article que es va publicar al diari *Avui* el 15 de desembre de 1992, que tot seguit transcrivim.

Medicines sense data de caducitat

El futur de la investigació en farmàcia es troba en part en el passat. Almenys aquesta és l'opinió de l'Institut Medico-farmacèutic de Catalunya, que ahir va presentar la primera edició facsímil del *Receptari florentí*, del 1498, la farmacopea més antiga que existeix.

Segons l'autora de l'edició, Anna Maria Carmona, els científics poden trobar en les recopilacions antigues d'aquest tipus referències molt valuoses a remeis d'origen vegetal que amb el pas del temps s'han oblidat.

«A la química li queda encara força feina per fer pel que fa a preparació de fàrmacs a partir de drogues vegetals com les del *Receptari*, ara que creix l'interès per les plantes medicinals», afirma.

Carmona, professora titular de la Càtedra de la Història de la Farmàcia de la UB i presidenta de l'Institut Medico-farmacèutic, creu que moltes de les drogues recollides en aquest incunable contenen principis actius que mai no han estat sintetitzats ni analitzats.

«En aquells temps es tenia un concepte diferent de les virtuts i les utilitats dels medicaments, però això no comporta de cap manera el descrèdit ni la falta d'importància de les drogues vegetals», matisa.

Funció de les farmacopees

La funció d'aquests codis no s'ha alterat essencialment al llarg dels segles: igual que les farmacopees d'avui dia, el *Receptari florentí* feia un recull de tots els preparats que oficialment l'Estat considerava utilitzables, amb les seves principals característiques i formes de presentació i aplicació.

Encara que existeixen anteriors llistes de medicines, aquest *Nuovo Receptario Composto dal Famossissimo Collegio degli Eximii Doctori della Arte et Medicina della Inclita Cipta di Fierenze*, publicat el 21 de gener de 1498, sol ser considerat la farmacopea més antiga en termes de rigor científica i oficialitat política.

El mateix monjo dominic Savonarola, gran protagonista de la vida florentina d'aquella època, va figurar entre els impulsors i revisors del cèlebre incunable.

L'Institut Medicofarmacèutic de Catalunya, una de les escasses entitats científiques d'Europa que reuneix els estaments mèdic i farmacèutic, n'ha editat amb el consentiment exprés del Ministeri de Béns Culturals i Ambientals italià mil exemplars corrents i cinquanta de superluxe.

Concepció terapèutica

«El *Receptari florentí* va ser una farmacopea totalment adaptada i avançada en el marc de la concepció terapèutica de la seva època», assegura Anna Maria Carmona.

Abans de la *Farmacopea Londinensis* de 1618, que es pot considerar com la primera publicació moderna d'aquest gènere, les obres d'aquest tipus (entre les quals excel·leix aquest *Receptari florentí* i també la catalana *Concordie Apothecariorum Barchinone*, del 1511) no associaven tant els preparats a uns efectes específics com a unes virtuts guaridores generals.

«Llavors es distingien les virtuts comunes de la planta, que eren primàries, de les específiques, que es consideraven com a secundàries», diu Carmona.

La farmacologia moderna va sorgir precisament quan, de la mà de metges com el suís Paracels, la primacia va

passar a les antigues qualitats secundàries i les substàncies contingudes a les plantes medicinals van començar a ser aïllades.

Ni aquesta tasca està encara enllestida ni sempre l'elaboració artificial de les substàncies de les plantes ha igualat els resultats de les drogues naturals.

Per aquests motius, assegura Carmona, «les plantes medicinals continuen tenint una gran importància en el domini de la terapèutica moderna».

(Avui, 15 de desembre de 1992)

1. NOVA ESTRATÈGIA DE RECERCA FARMACOTERA- PÈUTICA ANTTUMORAL I ANTIVÍRICA

El concepte de farmacologia històrica experimental pot resumir els aspectes principals d'una nova proposta per elucidar estructures en teràpia humana, que realment constitueix un exemple de recerca original, innovadora i d'alta qualitat en el camp dels productes naturals, i que està enfocada cap a la investigació de la medicina tradicional a la recerca de noves substàncies amb activitat farmacològica.

Les plantes dels boscos humits són destruïdes ràpidament i amb elles el potencial per descobrir noves drogues basades en substàncies fitoquímiques. La gran diversitat d'espècies manté l'esperança que molts components valuosos terapèuticament romanen sense descobrir; però investigar aquest gran nombre de plantes i els seus components d'una manera sistemàtica és extremament car (Carmona, 1992; Holland, 1994).

Hi ha un corpus gran i accessible fàcilment de medicina i farmàcia tradicional que descriu una gran quantitat de plantes i altres substàncies que no han estat estudiades recentment d'una manera sistemàtica. Em refereixo a la medicina occidental premoderna, encarnada en els escrits de l'antiga Grècia i Roma, a més dels de l'edat mitjana i el Renaixement (Burton, 1990), moment en què apareixen les primeres farmacopees. Molts dels remeis reportats s'han deixat de banda perquè evidentment eren forassenyats. La revolució científica que va començar a mitjan segle XVI rebutjava la medicina galènica aristotèlica com si estigués carregada d'errors i com si tingués una influència nefasta. Aquesta actitud ha persistit i ha fet que mirem la medicina antiga i medieval com una curiositat històrica més que com una font de teràpies potencials. Però els herbaris i els remeis grecs i llatins contenen, en alguns casos, descripcions de plantes amb activitat farmacològica l'efectivitat de les quals

s'han oblidat (Carmona, 1992; Holland, 1994). La manera de penetrar en les antigues pràctiques terapèutiques necessita experts competents ja que no es pot passar directament des de les dades antigues al camp de les aplicacions actuals. En el camp de la botànica, si les característiques dels vegetals no estan ben descrites pels observadors, obtenim una identificació inexacta. Per això, cal treballar amb investigadors de gran experiència en tots aquests camps (Delaveau, 1988).

Després de totes aquestes premisses penso que és evident que ha arribat el moment de fer una revisió sistemàtica de les teràpies esmentades en els textos grecoromans i medievals, mitjançant un diàleg entre farmacòlegs i historiadors del món clàssic, de la farmàcia i de la medicina. Aquesta cooperació, que enllaçaria els textos antics amb patrons de proves moderns, podria resultar una font útil i gens cara de components potencialment terapèutics.

1.1 Identificació i estudi dels remeis tradicionals

Aquest punt inclou una selecció de remeis simples i compostos de les fonts principals de la literatura com ara manuscrits o farmacopees (medicina europea, hindú i xinesa) complementada amb les fonts orals per intentar identificar diverses plantes desconegudes, descriure'n l'ús en la medicina històrica, explicar com eren preparats per farmacòlegs d'aquell temps i interpretar-ne els usos en el passat d'acord amb les teories farmacològiques i terapèutiques de cada època. Així, l'avaluació dels conceptes terapèutics de cada època té una paper important en aquest tipus de recerca, ja que la mesura de l'activitat farmacològica depèn de l'època en què es va valorar (Carmona, 1992; Riddle, 1985). Per tant, tots aquests conceptes ens indiquen que replantejar les percepcions antigues en termes moderns per a malalties i afeccions serà una passa important en aquest tipus de recerca.

El darrer estadi d'aquesta recerca consisteix en la comprovació, en un pla experimental, de les activitats específiques dels productes seleccionats en la recerca històrica farmacològica prèvia, en el marc d'una recerca fitoquímica especialitzada i en el camp dels components naturals biològicament actius, que inclou la matèria mèdica per tractar càncers humans, activitats antiinflamatòries i antivíriques, entre d'altres. Aquesta tasca implica l'ús de mètodes de bioassaig establerts per assistir la purificació de components actius i l'elucidació estructural final d'aquests per mètodes espectroscòpics moderns.

S'ha portat a terme en col·laboració amb els estudiosos del món clàssic d'àmbit internacional l'inventari de tots els tractats manuscrits i farmacopees de la medicina occidental premoderna, com també la interpretació dels textos i la identificació de les fonts principals d'aquests tractats i farmacopees.

Aquesta tasca ha inclòs el registre i la transcripció de les fonts, i, finalment, l'estudi i la interpretació dels resultats per identificar els remeis presents. També s'ha portat a terme la descripció dels usos d'aquests remeis i els mètodes de preparació dels farmacòlegs de l'època, l'establiment d'un índex d'aquests remeis i la interpretació dels usos d'acord amb les teories farmacològiques i terapèutiques de l'època en qüestió. Aquest punt constitueix una passa important en la recerca i ha permès establir una nova teoria que mostra la relació entre la terminologia *effectus* i *operatio*, entre d'altres, emprats pels farmacòlegs medievals i que ha calgut investigar en funció de les activitats farmacològica i farmacocinètica trobades en els diferents productes naturals

Les tècniques emprades per establir la relació entre text i imatges i per identificar els noms medievals en els manuscrits botànics i de matèria mèdica han estat l'enregistrament de les dades mitjançant escàner; l'emmagatzematge de les dades textuals en CD-ROM; l'emmagatzematge de les dades

d'imatge en CDI i també mitjançant nou *software* específic per a la recerca, especialment en la xarxa d'Internet

Com he dit abans el coneixement adquirit referent als productes naturals ben documentats històricament per al tractament de malalties com el càncer i la sida m'ha permès rebre propostes de col·laboració d'empreses farmacèutiques i de grups de recerca internacionals que investiguen en aquest camp, com ara el del professor Capasso de Nàpols, el dels professors Evans i Moncada de Gran Bretanya, el del professor Philianos de Grècia i el de la professora León de Cuba, entre d'altres, cosa que ha permès establir una proposta per a un projecte en el camp de l'intercanvi i la mobilitat de les xarxes de recerca en l'àmbit europeu.

Els contactes amb tots aquests grups ha permès establir el protocol de verificació experimental següent:

- Revisió bibliogràfica per saber si s'ha trobat alguna activitat d'aquest tipus en els productes naturals investigats.

- Per als productes per als quals no s'ha establert cap activitat, l'activitat es verifica *in vitro*.

- Si s'obtenen resultats positius es procedeix a la identificació i aïllament dels principis actius, a l'elucidació de les estructures, a la confirmació de l'activitat mitjançant la investigació dels seus mecanismes biològics d'acció, a l'estudi farmacològic i al control toxicològic i farmacològic

Coneixem l'esforç econòmic important que representa avui dia la investigació indiscriminada en el camp dels productes químics per lluitar contra algunes malalties. S'ha de fer notar també que, a través de la verificació de la validesa de les utilitats dels remeis, el programa aportarà els mitjans per contribuir a la millora del control científic, legal i econòmic de l'ús actual dels productes naturals i dels seus derivats.

Els països de la Unió Europea han començat programes de recerca per establir el balanç de les seves farmacopees tradicionals. L'Organització Mundial de la Salut va emetre una resolució on recomanava preservar, inventariar i estudiar el patrimoni terapèutic tradicional.

En el pla tecnològic, aquest programa aportarà l'establiment de noves tècniques en el camp de la farmacologia històrica a través de tecnologies informàtiques adequades i també en el camp de la recerca fitoquímica i farmacològica en els àmbits de l'aïllament, la identificació i l'elucidació estructural.

2. EQUIPS DE RECERCA DE LA XARXA MUNDIAL

La selecció dels equips per portar a terme aquesta recerca s'ha fet d'acord amb les seves qualificacions per al paper que havien de tenir, l'experiència i el coneixement. Només s'han elegit els equips que tenien unes qualificacions i una experiència que els feia particularment adequats per a les tasques incloses en la recerca.

D'acord amb aquestes premisses s'han seleccionat set equips amb gran experiència i perícia com es podrà veure en la informació següent.

- Equip català: especialitzat en recerca farmacohistòrica en fonts primàries i secundàries, comprovació i valoració de la medicina tradicional.

- Equip britànic: expert en aïllament, purificació i elucidació d'estructures dels productes naturals, assajos bioquímics i farmacològics, i també en avaluació clínica.

- Equip italià: expert en l'estudi de noves molècules sobre models experimentals d'inflamació i control farmacològic i toxicològic.

- Equip grec: expert en recerca farmacognòstica i fitoquímica en relació amb plantes medicinals de fonts antigues.

- Equip portuguès: expert en índexs de l'ús mèdic de drogues en la història des del segle setze fins al dinou i també en història de la farmàcia, etnofarmacologia i farmacognòsia.

- Equip alemany: expert en la recerca sobre fonts primàries i secundàries en manuscrits i farmacopees, i en la descripció dels usos en la medicina històrica i dels mètodes històrics de preparació.

- Equip danès: expert en la identificació i l'estudi dels remeis autoritzats tradicionals, per mitjà de la interpretació dels usos d'acord amb les teories farmacològiques i terapèutiques de cada època.

També s'han inclòs altres països en aquesta recerca d'acord amb els contactes previs dels respectius camps de recerca:

- Institut de Química. Universitat de Novisad. Iugoslàvia
- Universitat de Semmelweis. Budapest. Hongria. Prof. Dr. Karol Zalai
- Hospital Christiana de Bucarest. Romania: Prof. Sturza
- Universitat de Sibin. Prof. Dragulescu
- Universitat de Varsòvia. Polònia. Prof. Barbara Kuznicka
- Universitat de l'Havana. Cuba: Prof. Olga S. León

Tota aquests equips tenen gran experiència en proves biofísiques i bioquímiques d'extractes de plantes, recollició de dades bibliogràfiques sobre plantes i fase clínica de recerca, i hem pogut obtenir beneficis del seu coneixement científic i ajudar-los en el camp de la tecnologia.

2.1 Estructura de les tasques a desenvolupar

La coordinació ha anat a càrrec de la Prof. Dra. Anna M. Carmona del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Barcelona.

L'inventari de les fonts primàries, el desxiframent, i també el registre, la transcripció i la lectura de les fonts escrites, seguit per l'estudi, la interpretació i la identificació de fonts primàries, i també la identificació dels simples i dels compostos farmacològics s'ha fet en col·laboració entre els equips següents:

- Direcció: equip català (Universitat de Barcelona). Responsable: Prof. Dra. Anna M. Carmona. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Assessor: Prof. Dr. F. García Valdecasas, metge farmacòleg.

- Equip danès. Responsable: Prof. Dr. Poul R. Kruse. Reial Escola Danesa de Farmàcia.

- Equip alemany. Responsable: Prof. Dr. Wolf. D. Müller-Jahncke. Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg.

La tasca relacionada amb els mètodes de preparació dels remeis i l'índex de substàncies amb els usos i viceversa s'ha fet en col·laboració entre els equips següents:

- Direcció: equip català (Universitat de Barcelona). Responsable: Prof. Dra. Anna M. Carmona. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Assessor: Prof. Dr. F. García Valdecasas, metge farmacòleg.

- Equip grec. Responsable: Prof. Dr. Argyris Loukis. Universitat d'Atenes.

- Equip portuguès. Responsable: Prof. Dr. J. Pedro Sousa Dias. Universitat de Lisboa.

L'estudi farmacològic, la verificació d'activitat, la identificació i l'aïllament dels components actius, l'elucidació de les estructures, la confirmació d'activitat, l'estudi farmacològic i el control toxicològic i farmacèutic s'ha fet en col·laboració entre els equips següents:

- Direcció: equip català (Universitat de Barcelona). Responsable: Prof. Dra. Anna M. Carmona. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Assessor: Prof. Dr. F. García Valdecasas, metge farmacòleg.

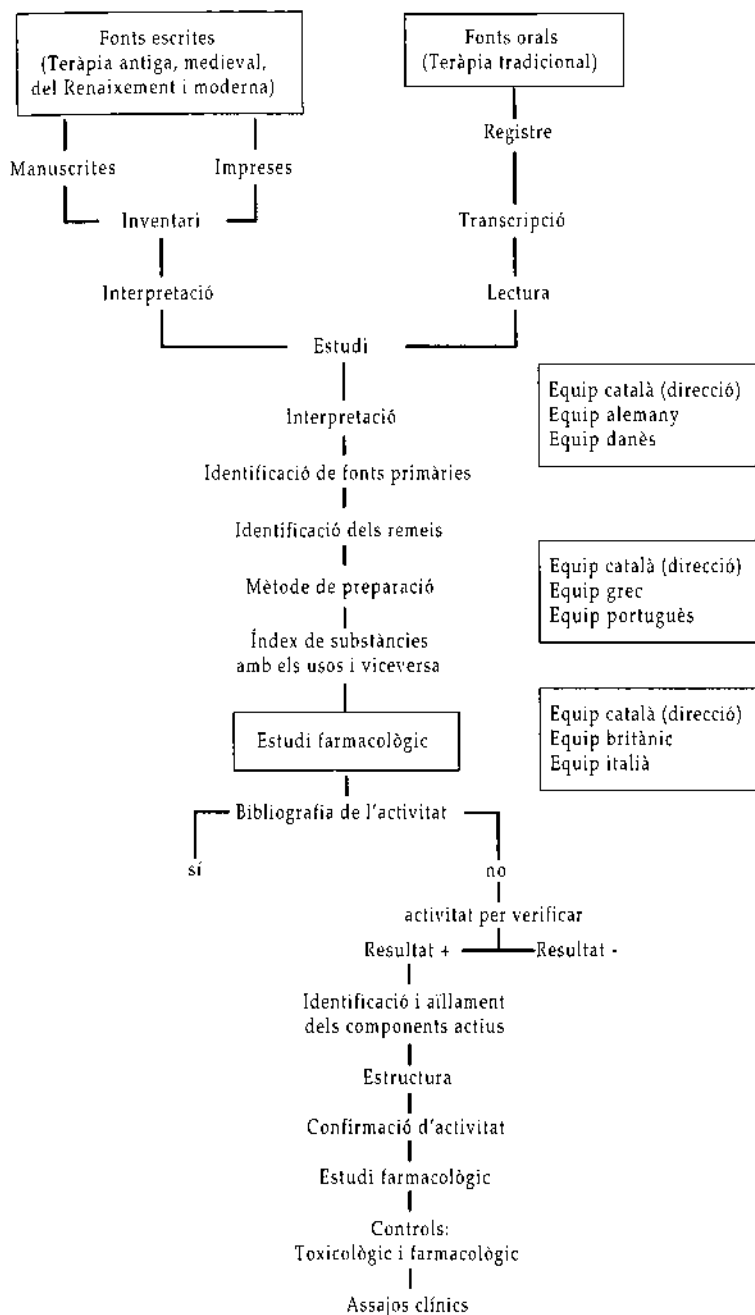
- Equip italià. Responsable: Prof. Dr. Francesco Capasso. Università degli studi di Napoli «Federico II».

- Equip britànic. Responsable: Prof. Dr. Fred J. Evans. Assessor: Prof. Dr. S. Moncada University of London.

- Equip cubà. Responsable: Prof. Dra. Olga S. León. Universitat de l'Havana

Recerca històrica de drogues

Estructura general de la recerca



2.2 Equip britànic

Prof. Dr. Fred J. Evans. Escola de Farmàcia. Universitat de Londres.

El Departament de Farmacognòsia és l'únic departament que queda al Regne Unit amb aquest nom. Durant els darrers 150 anys ha acumulat una gran experiència en la investigació de plantes com a medicines. Al Departament hi ha equipament i experiència per a l'aïllament, purificació i elucidació de les estructures de productes naturals. També han participat en assajos clínics d'hospitals de Londres. El paper del Departament en el projecte té a veure amb les plantes usades per tractar càncers humans, plantes per tractar malalties inflamatòries i per alleugerir el dolor, plantes usades per tractar infeccions cutànies incloses les causades per virus i fongs. La contribució d'aquest departament ha inclòs l'ús de mètodes de bioassaig establerts per assistir la purificació de components actius i l'elucidació estructural final amb mètodes espectroscòpics moderns.

Assessor: Prof. Dr. S. Moncada, Director of Research at the Wellcome Foundation in the Cruciform Project, Londres.

2.3 Equip italià

2.3.1 *Paper de l'equip de recerca*

- Estudiar els efectes de noves molècules en models experimentals d'inflamació (colitis per àcid acètic i oli de ricí, alliberament de lípids endògens per leucòcits) i diarrea (diarrea per oli de ricí, trànsit GI).

- Caracteritzar els nivells de lípids endògens (PGE₂, LTB₄, PAF) i NOS en teixits d'animals inflamats (rates i ratolins) tractats amb noves molècules i no.

- Relatar la presència de lípids endògens i NOS en grau d'inflamació.
- Estudiar la toxicitat (aguda i crònica) de noves molècules en rates i ratolins.

2.3.2 *Qualificacions de l'equip italià*

El professor Capasso ha estat involucrat durant anys en la investigació del paper dels lípids endògens i altres substàncies en les inflamacions i en les secrecions i en la motilitat gastrointestinals. El Dr. Mascolo és un investigador ben conegut i ha treballat devers un any en els laboratoris del Dr. Binder, Departament de Medicina Interna, Universitat de Yale, EUA.

El Dr. Izzo i el Dr. Di Carlo tenen una gran experiència en la identificació i quantificació del lípids endògens i en la reproducció de models per estudiar drogues antiinflamatòries i antidiarrièiques. El Dr. Izzo ha treballat durant un període curt als laboratoris del professor Benveniste, INSERM 200, París, i 8 mesos als laboratoris del Dr. Marcello Costa, Departament de Fisiologia, Adelaida, Austràlia. El Dr. Borrelli també cooperarà en aquest projecte als laboratoris de Nàpols.

El grup de Nàpols està constituït per personal entrenat i disposa dels aparells necessaris per portar a terme el projecte de recerca. Particularment, els laboratoris de Nàpols estan molt ben equipats per a les propostes d'investigacions bioquímiques del metabolisme i de l'activitat dels lípids intestinals. El personal té gran experiència en la detecció i quantificació de PGE₂, LTB₄, PAF i NOS i disposa d'un ampli rang de serveis analítics de suport. El paper principal dels laboratoris de Nàpols ha estat l'estimació i caracterització de NOS en els intestins.

2.4 Equip grec

Prof. Dr. A. Loukis. Universitat d'Atenes

Tots els membres de l'equip grec pertanyen al Laboratori de Farmacognòsia de la Universitat d'Atenes. L'equip té molta experiència en recerca fitoquímica (prop de 30 anys) i història de la farmàcia. L'equip ha preparat moltes tesis o han estat supervisades pels participants.

2.5 Equip portuguès

Prof. Dr. José Pedro Sousa Dias
Gabinete de Estudos Históricos e Sociais da Farmácia
Facultade de Farmácia. Universidade de Lisboa

2.5.1 *Paper de l'equip*

L'equip portuguès ha contribuït amb la producció d'un índex dels usos mèdics històrics de drogues de Portugal, Angola i altres regions africanes que s'han localitzat en fonts des del segle setze fins al dinou. La recerca ha inclòs l'estudi bibliogràfic de l'activitat farmacològica. L'equip també ha preparat una bibliografia de fonts primàries i secundàries en relació amb diferents aspectes de la història de farmàcia i protofarmacologia a Portugal.

L'equip, basat en la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Lisboa, inclou investigadors procedents de camps de la història de la farmàcia, etnofarmacologia i farmacognòsia, amb experiència en direcció de projectes d'aquests camps. Estan conduint des del 1993 un projecte de farmacologia històrica, el projecte IPECA, que pretén establir un índex de drogues existents a l'imperi portuguès, amb una mirada es-

pecial cap a Brasil i Angola, esmentades en fonts des del segle setze fins al dinou.

2.6 Equip alemany

Prof. Dr. Wolf D. Müller-Jahncke. Universitat de Ruprecht-Karls de Heidelberg

El professor Müller-Jahncke i el seu equip fa recerca en fonts primàries i literatura secundària en manuscrits i farmacopees de l'època medieval i renaixentista per tractar d'identificar diverses plantes ara desconegudes, descriure'n l'ús en medicina històrica i com eren preparades per farmacòlegs de l'època.

Durant anys el professor Müller-Jahncke ha treballat en una nova valoració de textos farmacològics de l'edat mitjana i el Renaixement. Les seves publicacions més recents demostren que els seus interessos estan en la relació entre text i imatges en manuscrits botànics medievals i en la identificació de noms de plantes medievals.

2.6.1 *Equip de recerca*

- Julian Paulus: especialista en fonts manuscrites medievals de biblioteques de l'Europa central.

- Kathrin Pfister, M. A.: experta en manuscrits llatins medievals, diverses publicacions en medicina i astrologia en el Renaixement.

- Dr. med. Maike Rotzoll: dissertació en medicina italiana en el Renaixement, diverses publicacions sobre història de la medicina.

- Dr. med. Nat. Ulrike Schofer: dissertació en farmàcia i medicina a Alemanya en el Renaixement, coneixement profund en botànica.

2.7 Equip danès

Prof. Dr. Poul R. Kruse

L'únic membre de l'equip danès ha contribuït en el projecte en forma d'un estudi de la teràpia mèdica tradicional a Dinamarca en el segle disset, quan les autoritats daneses van introduir les drogues autoritzades amb la publicació d'un *dispensatorium*, tarifes de medicines i fullets d'epidèmies amb prescripcions. Les tasques que ha dut a terme han estat les següents:

- Fer un inventari de les publicacions mèdiques oficials daneses del segle disset (*dispensatorium*, tarifes de medicina i fullets sobre epidèmies).
- Identificar i estudiar els remeis tradicionals autoritzats i els seus usos.
- Interpretar els usos d'acord amb les teories farmacològiques i terapèutiques de l'època en qüestió.
- Índex de remeis relacionats amb els seus usos i viceversa.

En relació amb les qualificacions per al projecte es poden esmentar els punts següents:

- Professor associat al Departament de Farmàcia Social de l'Escola Reial Danesa de Farmàcia.
- Ph. D. i D. Sc. d'Història de Farmàcia.
- Coneixement particular i experiència en recerca d'aspectes socials de la legislació mèdica i la teràpia mèdica a Dinamarca en el segle disset.

La indústria europea està molt interessada en aquesta proposta per l'experiència en recerca i els resultats esperats dels equips de recerca, perquè per mitjà de l'obtenció d'informació dels usos dels remeis, aquest projecte reduirà la investigació portada a terme tradicionalment per obtenir un nou manual essencial de drogues, i així serà possible evitar el procés costós que representa la modificació química d'estructures genèriques i aportarà els mitjans per produir substàncies més barates.

L'equip de la Universitat de Barcelona ha rebut diverses propostes per a les recerques en components marins i la seva experiència en investigació farmacològica i assajos bioquímics.

Els altres equips europeus també han rebut diverses propostes d'aquest tipus, entre les quals podem destacar les següents:

- Equip britànic: diverses empreses amb relacions fortes amb la Royal Pharmaceutical Society de Londres.
- Equip italià: Laboratori INSERM 200.
- Equip alemany: Laboratoris farmacèutics Bayer.

L'objectiu bàsic d'aquest projecte és millorar els coneixements sobre les causes, la prevenció i el tractament del càncer i facilitar les dades fiables i comparables sobre la incidència del càncer, incloses les d'oncologia pediàtrica, i l'acció sobre els canvis d'informacions i d'experiències en matèria de difusió de dades fiables i comparables quant als registres del càncer (prevalença, incidència i mortalitat, entre d'altres) en cooperació amb el Centre Internacional d'Investigació sobre el Càncer (CIRC).

Aquest projecte ha comportat una dimensió transnacional amb un enfocament innovador com a projecte pilot d'avaluació i revisió, amb una clara resolució de projecte de viabilitat i d'impacte.

3. BREU HISTÒRIA DEL CÀNCER

Tal com ens recorda Thomas J. Deeley, els intents de mirar cap enrere es troben amb el greu problema de què cal acceptar i de què cal ignorar. És inevitable que qualsevol investigació històrica està obstaculitzada per conclusions errònies, mites i resums incomplets i inadequats. És necessari cercar primer els fets, determinar si aquests són immutables i després intentar explicar-los sobre el coneixement contemporani.

Un dels problemes de qualsevol anàlisi històrica és el canvi de nomenclatura que s'ha esdevingut a través dels anys i és necessari distingir què és una malaltia maligna, ja que de vegades és gairebé impossible diferenciar entre una massa benigna i una de maligna.

En l'Antic Egipte ja tenim papirs que descriuen tumors. En un paper traduït pel professor George Ebers trobem descrits diferents tractaments de tumors; la majoria són tumors quístics o nòduls inflamatoris, però hi ha un tumor uterí que es tracta amb aplicacions vaginals locals de dàtils i pedra calcària amb o sense cervell de porc. Això últim serviria només com un tampó per reduir la sagnia, però els dàtils serien higroscòpics. Aquestes cures podien eliminar part del pus ofensiu.

Escrits hindús antics (els llibres Aiurvèdics) suggerien que el càncer ja s'havia diagnosticat correctament cap al 2000-2500 aC i s'havia considerat incurable. El càncer de la cavitat oral, de faringe, d'esòfag, de pelvis i de recte eren comuns, però el càncer de cèrvix, pulmó, pit i d'os no s'esmenten.

A Grècia, Hipòcrates de Cos, en els seus *Aforismes*, en el 38 diu que «els càncers ocults no s'han de guarir, perquè aquells a qui se'ls guarien morien aviat, mentre que aquells a

qui no se'ls guarien vivien més temps». L'aforisme 14 diu que «tot càncer no corromp solament la part afectada sinó que s'escampa més». El 67 diu que «els tumors tous són bons, però que els durs i toscos són dolents.»

Galè, d'altra banda, afirmava que «els tumors cancerosos es desenvolupen molt freqüentment en els pits de les dones» i considerava que s'esdevenien perquè els pits no eren capaços de desfer-se dels residus nocius. Aquí se suggereix que el càncer de pit és més comú en dones que no han donat el pit. Galè va descriure encertadament un tumor sorgit sobre la pell que s'estenia al llarg dels vasos limfàtics radialment en totes direccions i sovint amb línies vermelles. Aquests tumors produeixen ulceracions i descarreguen una secreció vermellosa fosca i fètida. Va comparar aquesta lesió amb un cranc -en grec *karkinos*, i en llatí *cancer*. També va reconèixer que la cirurgia era l'únic remei i que s'havia d'aplicar en un estadi primerenc, quan és possible l'escissió de tota la lesió, encara que hi havia un perill considerable de dessagnament. Coneixem la seva afirmació: «non curare praestat» (no guarir és millor), que vol dir que no fer res pot ser millor que una intervenció inútil. Les contribucions de Galè a la medicina es basaven principalment en els escrits de clínics anteriors, així podem veure evidències d'Hipòcrites, que va viure gairebé sis segles abans, en els escrits de Galè sobre el càncer. Galè, de totes maneres, va recollir tot el material mèdic conegut de l'època i va dur a terme tota una sèrie de tractats que s'havien d'esmentar com a fets durant molt d'anys després, fins que hi va haver un ressorgiment del pensament durant el Renaixement.

Cels (25 aC-50) va descriure el càncer de pell. Plini (23 aC-79) ens informa que la cura d'aigües era popular per a moltes malalties, fins i tot el càncer.

En l'edat mitjana, tot el pensament mèdic estava governat per l'autoritat, usualment l'autoritat escrita de Galè i, tal vegada, alguns altres metges grecs i romans. De totes mane-

res, fins i tot en aquest període fosc hi va haver un grup de metges excepcionals i algunes referències al càncer. La cirurgia per al càncer va ser practicada per alguns cirurgians capdavanters com ara Pau d'Egina (625-690) que és ben conegut per les seves paraules: «Alguns diuen que el càncer s'anomena així perquè s'adhereix amb una obstinació tal que, com un cranc, no se'n pot separar sense dificultat». Pensava que els càncers més comuns eren els d'úter, als quals no es podia fer res, i els de pit, que només es podien extirpar en un estadi primerenc. També podem destacar Avenzoar (cap al 1092-1162) i Abulkasim (cap al 1105).

El Renaixement, que es va originar a Itàlia en el segle quinze, va portar nous interessos en totes les esferes de la vida i una atmosfera cultural creixent. D'aquest període destaquen Thomas Linacre (1461-1524), Adrew Boorde (1490-1549), Paracels (1493-1541), Ambroise Paré (1510-1590) i Andreas Vesalius (1514-1564). Però el càncer probablement no va ser una malaltia comuna en aquesta època i hi ha poques referències. Vesalius estava interessat per la diferenciació clínica i Paré va emfasitzar la importància de la metastasi. També destaca Thomas Sydenham (1642-1689), anomenat l'Hipòcrates anglès. Des de la seva època es va negar la hipòtesi humoral, exposada en primer lloc per Galè, i el càncer ja no es va suposar que era causat per un excés de bilis negra.

Les propietats tòxiques dels metalls pesants s'han conegut durant molts anys, l'arsènic aplicat per al càncer de pell tenia efectes indirectes.

La cirurgia només pot tenir èxit si tot el tumor està en el teixit extret. Això s'emfasitza durant tota la història: s'ha d'extirpar només si es pot eliminar tot, si no és així, no hi ha guariment.

Els desenvolupaments futurs aconseguiran proposar moltes altres disciplines per ajudar la pràctica clínica a en-

tendre la malaltia que es tracta i a desenvolupar noves tècniques de tractament. Aquest és el concepte que va avançar per primera vegada William Marsden l'any 1851.

4. HISTÒRIA DE LA TERÀPIA CANCERÍGENA

Aquest estudi no pretén ser una investigació filològica sobre diversos manuscrits d'interès medicofarmacèutic per arribar a les versions originals o per elaborar-ne una tipologia sinó que es proposa respondre a un objectiu immediat: la recerca sobre les drogues que, en un període que arriba fins al 1700, es pensava que podien tenir efectes sobre el càncer.

La importància de la lluita contemporània contra el càncer va quedar palesa en el First Wisconsin Intramural Symposium on Cancer Research (Madison, Wisconsin, 28 de juny de 1955), al qual van assistir cinquanta-quatre experts que presentaren els últims resultats obtinguts en les seves recerques. Tots els estudis es basaven en el treball experimental o havien estat contrastats per l'experimentació. L'única excepció va ser el tema tractat per Urdang i els seus col·laboradors, Goldat, Queller i Glenn Sonnedecker, de la Universitat de Wisconsin. Pel que fa a la recerca purament literària, Urdang, en la seva sol·licitud per a una beca d'investigació a l'Institut Nacional de la Salut el 1954 i el 1955, s'expressà com segueix: «Investigacions recents que han experimentat amb diversos materials botànics per la seva capacitat de danyar tumors experimentals i amb plantes descrites com a catàrtiques, diürètiques i pesticides han donat resultats força encoratjadors. Els mateixos resultats es van obtenir provant experimentalment materials procedents de coníferes. Ja que aquests resultats es van obtenir amb materials als quals s'havien atribuït popularment altres efectes diferents al de danyar tumors (anticancerígens), sembla probable que amb materials als quals s'havien atribuït tradicionalment efectes anticancerígens els resultats podien ser més esperançadors. Com Morris Belkin i Dorothea B. Fitzgerald han indicat en el seu estudi sobre plantes usades com a catàrtics, «en el càncer, i en d'altres àmbits, l'ús de plantes per tractar aquesta malaltia és molt antic». Així, la nostra tasca essencial seria la recerca en aquell àmbit de la

literatura «antiga» que amb més probabilitat pugui contenir informacions interessants per als nostres objectius, per exemple, els textos de medicina d'època grecoromana, les obres de botànica medievals i obres posteriors, fins al 1700».

Aquesta va ser la idea que es va discutir en la conferència de Bethesda (Maryland, el 17 març de 1953), dirigida pel Dr. J. R. Heller i a la qual van assistir els doctors R. G. Meader i M. J. Shear.

Una vegada més va ser la mentalitat grega la que va obrir el camí al raonament sistemàtic sobre els fenòmens de la realitat i, amb aquesta base, els grecs van posar els fonaments per al desenvolupament del pensament científic. Pel que fa a la medicina i, particularment, a la teràpia amb drogues, aquesta mentalitat va influir en el seu desenvolupament de dues maneres: com a benefactora, oferint una base experimental per als principis teòrics generals, i, simultàniament, com a beneficiària, aprofitant i recollint aquests principis. Durant 1500 anys la filosofia mèdica sistematitzada per Galè, en el segle II, va dominar el panorama en els àmbits teòric i pràctic.

La raó d'aquesta influència dilatada, concretament pel que fa a la teràpia amb drogues, és comparativament simple. Malgrat tot, el llistat de drogues usades en el tractament de les malalties s'ha incrementat només numèricament, no pel que fa a la qualitat o als tipus. Fins al 1700, els remeis encara consistien principalment en drogues ofertes per la natura, per exemple, drogues d'origen vegetal, animal i mineral en les quals l'activitat humana es limitava a processos de purificació i a les possibles combinacions d'aquests béns naturals.

En el cas del càncer o, més ben dit, en els diferents tipus de càncer, l'etiologia s'explicava en termes de patologia humoral. La simptomatologia s'expressava en els termes procedents de l'experiència directa o de la tradició i la teràpia es

practicava en forma d'intervencions quirúrgiques, cauteritzacions i dietes. La medicació s'utilitzava com un recurs auxiliar, amb finalitat lenitiva, i amb molt poca fe en la capacitat guaridora de les drogues emprades.

No va ser fins al desenvolupament de les anomenades ciències *fonamentals*, especialment la química, que no es va produir un canvi definitiu. S'obria la possibilitat d'elaborar drogues que la natura no ens podia oferir.

L'estudi del càncer que avui presentem s'ha consagrat principalment a la història de la medicació usada en el tractament del càncer des del segle V aC fins al final del segle XVII. De totes maneres s'han inclòs tots aquells canvis etiològics i simptomatològics significatius per donar una imatge més equilibrada i completa de l'estudi de la literatura antiga a la recerca de drogues amb suposats efectes contra el càncer.

El problema per determinar amb certa exactitud la presència de veritables càncers és extremament difícil, més encara per a l'historiador que per al farmacèutic contemporani. Els mètodes moderns de diagnòsi són molt més intensius i extensius que una simple comparació amb el passat, cosa injustificada i injustificable. Més enllà de descripcions «clares» de la malaltia, la nostra base primària per distingir la presència d'un càncer és la terminologia. Aquest és un mitjà artificial i arriscat. Però, molt sovint, és l'únic mitjà de què disposem; i podem enumerar els termes emprats per referir-se al càncer: càncer, carcinoma, *cacohets*, tumor maligne, úlcera maligna.

El desenvolupament històric d'aquest estudi s'ha establert anteriorment en la taula de continguts. Un llistat, per ordre alfabètic, de substàncies utilitzades en el tractament del càncer precedeix les conclusions finals. Tots els llistats de fonts i obres secundàries consultades s'indiquen en una bibliografia específica al final de l'estudi. En tots casos, ens re-

ferim a les fonts originals publicades disponibles. La documentació ha resultat ser bastant extensa. Per exemple, el llistat de substàncies usades en el tractament del càncer en l'antiguitat arriba a les 600 referències.

La qüestió de la varietat de termes utilitzats per referir-se a la mateixa substància, en l'antiguitat i, sovint erròniament, en els segles següents ha estat tractada per mitjà de referències creuades i la font principal, en aquest sentit, és l'obra d'Hermann Fischer *Mittelalterliche Pflanzenkunde* (Munich, 1929).

D'aquesta manera, acaba l'actuació de l'historiador de les ciències de la salut i es deixa el camí obert al químic farmacèutic, al bioquímic, al farmacèutic i al metge.

4.1 El període prehel·lènic

En l'obra de Jacob Wolff *Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart*,³ es presenta una breu exposició sobre la diagnosi i la teràpia del càncer entre els metges de les tres grans civilitzacions antigues de les valls del Nil, de l'Indo i de la conca del Tigris i l'Eufrates. Malauradament, l'anàlisi de Wolff es basa en traduccions de fonts antigues. El problema de la identificació de veritables casos de càncer és molt difícil, fins i tot en les obres crítiques sobre el Corpus Hipocràtic i els seus successors.

En les traduccions més recents dels textos egipcis els autors són molt prudents a l'hora d'utilitzar el terme *càncer*. B. Ebbell, en la seva obra *The Papyrus Ebers*,⁴ s'inclina per acceptar la traducció de *wnm.t* com *úlceres (càncer) de la matriu* i *bnwt* significaria *úlcerós, fagedònic o cancerós*. Comentant «un obstacle en el cardi (d'un home)», amb presència de dolor quan alguna cosa entra en l'estómac, Ebbell

diu que això es refereix a una malaltia de desgast molt seriosa, una síndrome com es pot trobar, per exemple, en el cas del càncer de ventricle.

James Henry Breasted, en el primer volum de la seva obra *The Edwin Smith Surgical Papyrus*,ⁱⁱⁱ teoritza sobre la interpretació donada a l'expressió *wmm.t.* en el papir Ebers com a procés «devorador» de la vulva. L'autor sembla que no s'arrisca a utilitzar el terme càncer. Finalment, Henry E. Sigerist, en el primer volum de la seva obra *A History of Medicine*,^{iv} es refereix a una publicació de Karl Sudhoff que porta el títol «Krebsgeschwülste in altägyptischen Papyri» de la manera següent: «Karl Sudhoff examina tots els passatges que poden fer alguna referència al càncer i arriba a la conclusió que és impossible saber fins a quin punt els egipcis coneixien el que nosaltres considerem com a càncer». Aquest fet ens ha portat a renunciar a un intent de conèixer de manera específica el tractament del càncer en les civilitzacions antigues de l'Orient, reconeixent, de passada, la influència general de la medicina egípcia i, probablement també de les medicines mesopotàmica i hindú, en els grecs.

4.2 El període grecoromà

Abans del període hipocràtic en la història de la medicina, ja es reconeixien els càncers d'estómac, d'úter i de pell encara que es qualificaven simplement de tumors incurables, classificació que inclou moltes malalties no canceroses.^v Els termes *carcinos* i *carcinoma* s'utilitzen per primer cop.^{vi} Sota la denominació de *carcinos* s'inclouen totes les úlceres incurables, fins i tot les hemorroides, mentre que en el terme *carcinoma* s'inclouen només els càncers incurables, malignes.^{vii} També es distingeix entre càncers ocults i superficials, els primers dels quals representen un gran esforç mèdic. El *Prorrhetic*, un tractat que pot ser prehipocràtic, remarca que tots els adults poden ser subjecte de càncers ocults, mentre

que la gent d'edat avançada poden ser subjecte dels dos tipus de càncer.^{viii}

Al llarg de tot el Corpus Hipocràtic trobem referències a càncers de nas, de coll, d'estómac, de pit i de matriu. Se'ns ofereix una descripció del càncer de pit bastant completa. Es pot desenvolupar, segons *Les malalties de les dones*, a partir d'una obliquïtat crònica en el coll de l'úter, causant l'obstrucció dels fluids menstruals els quals són reconduïts cap als pits i la pacient adquireix tots els símptomes de l'embaràs fins al setè o vuitè mes amb contraccions del ventre i pèrdua de la llet.

«Llavors es formen tumors durs en els pits...; no supuren però es tornen cada vegada més durs; després es formen càncers ocults. Des del moment en què es formen els càncers, el gust es torna amarg i tot el que la dona menja té gust amarg; si li'n donem més, ho refusa i fa fàstics. S'altera la ment, es ressequen els ulls; s'afebleix la vista. El dolor passa dels pits al coll i als omòplats. El pacient té molta set. S'asseca el pit i el cos sencer queda demacrat. Els narius s'assequen i queden obstruïts i no s'aguanten drets; s'afebleix la respiració, s'anul·la el sentit de l'olfacte. No hi ha dolor a les orelles però, de vegades, es pot formar una concreció en aquesta zona. Quan la malaltia ha arribat a aquest nivell és incurable, i causa la mort de la pacient. Però quan se sotmet a tractament abans d'haver progressat tant i es restableixen les regles, la dona es recupera.»^{ix}

També es interessant reproduir una descripció clínica més succinta, característica dels historials del Corpus Hipocràtic: «Una dona d'Abdera tenia un carcinoma al pit i, a través del mugró, supurava un humor sangonós; després d'haver aturat la supuració, la dona morí.»^x

En *Les malalties de les dones* també s'ofereix una breu descripció d'un càncer d'úter, repetida en el tractat *Sobre la naturalesa de la dona*: «Quan l'úter esdevé dur i creix cap als

genitals, quan s'endureixen els engonals i hi ha sensació de calor als genitals, el càncer d'úter es comença a formar».xi Les ulceracions no tractades en els genitals femenins poden esdevenir carcinomatoses.xii El gust amarg detectat en el diagnòstic del càncer de pit també és símptoma de càncers que es produeixen com a resultat d'una alteració de l'estómac o de la tos.xiii Els càncers de nas i de coll només es mencionen però no es descriuen.xiv

Segons Wolff, el càncer d'estómac apareix sota la denominació de *melaïna*.xv Es descriuen dues varietats de melaïna. La primera és incurable i es caracteritza per vòmits de substàncies de color negre, barrejades, de vegades, amb sang. En aquest cas, els vòmits tenen l'olor de la sang i la boca i el coll es ressequen amb els vòmits. Tant insuportable resulta el menjar com el dejuni. Si el pacient no menja, la saliva es torna àcida. Si menja, sent una gran pesantor al seu interior, punxades a l'esquena i al pit, dolor als costats, febre i somnolència, mal de cap, pèrdua de la visió, pesantor a les cames, el color s'enfosqueix i es va consumint a poc a poc. L'altra varietat no és mortal i es caracteritza pels vòmits del menjar, bilis i flegma, un color vermellós, aprimament de la pell, ulls groguencs, esgarriances i febres, i debilitat.xvi

No es mostra gaire confiança en les possibilitats de guariment del càncer. En casos de càncers ocults, segons els *Aforismes*, és millor no aplicar cap tractament: «El tractament accelera la mort però ometre el tractament és prolongar la vida».xvii En canvi, es recomana la cauterització per al càncer de nas. Després de la cauterització, s'aplica *ellebora* i, quan el càncer s'ha consumit totalment, la ferida es neteja amb òxid roig de coure (*flos aeris*) amb mel.xviii La cauterització també s'usava per curar el carcinoma en el coll.xix

La melaïna, que és mortal, és tractada amb laxants de xerigot i amb una dieta d'aliments freds i relaxants. El pacient ha d'evitar el vi i els dolços i els aliments greixosos, amargs i salats. Ha d'abstenir-se de fer exercici, dels banys calents i

de les relacions sexuals. Si no se sent gaire feble es pot sagnar pels braços. La malaltia no es cura amb aquests remeis, però sí que resulta alleugerida i el pacient pot ser que visqui més temps. Si no s'aplica cap tractament, però, el pacient morirà. En el cas de la melaina no mortal el pacient també es laxa i, després, es prescriu llet de cabra. També es recomana el mateix tipus d'aliments, incloent els peixos de riu, els peixos cartilaginosos, i vegetals com la remolatxa i els cogombres. El pacient ha de beure molt de vi blanc rebaixat amb aigua. Les contraindicacions són similars a les prescrites en el cas de la varietat més greu.^{xx}

En un altre tractat hipocràtic es recomana, en el cas de càncers produïts per alteracions de l'estómac, administrar *elaterium* dos o tres cops si el pacient no és gaire feble i, posteriorment, aplicar externament per mitjà d'un embenat o d'una esponja òxid roig de coure.^{xxi} En el cas del càncer d'úter es recomana un purgant consistent en la part interior d'un cogombre (*cucurbita*) i mel, barrejats en aigua, i injectat via anal.^{xxii}

Cal preguntar-se, però, si l'exposició sobre el càncer en els tractats mèdics de l'antiguitat va anar més enllà de les referències a la malaltia que trobem en el Corpus Hipocràtic. La qualitat d'aquests escrits rara vegada ha estat igualada.

Gran part dels nostres coneixements sobre la medicina antiga procedeix de manuals i enciclopèdies no professionals. Cató, que no era un professional de la medicina, però que era un home entès en moltes matèries, ens ofereix en l'obra *De re rustica* una classificació dels diferents tipus de càncer: «Si un càncer és negre, fa pudor i emet substàncies espúries. Si és blanc, és purulent. Si és fistulós, supura per sota de la carn». Com a taxonomista, Cató ens ofereix una informació interessant pel que fa a la identificació de les malalties que incloïa sota la denominació de càncer. Cató menciona específicament el carcinoma de pit, i afirma que la col

aixafada pot curar-lo, a més de diferents tipus de càncer incurables amb altres medicaments.^{xxiii}

Es coneix ben poc de la vida del més gran dels escriptors romans sobre la ciència mèdica: Aulus Cornelius Celsus va viure durant el primer segle de la nostra era; un altre fet en el qual els estudiosos també sembla que estan d'acord és que va escriure una sèrie d'obres que formaven una enciclopèdia. A part d'alguns fragments dispersos, l'obra *De Medicina* és tot el que ens ha arribat. *De Medicina* està format per vuit llibres precedits d'un interessant proemi. La major part de la informació que l'obra ens ofereix deriva de fonts gregues; el mateix estil de l'obra ens fa pensar en una traducció d'un text grec.^{xxiv}

El llibre cinquè tracta d'aquelles malalties que, segons afirma Cels, la medicina «combat..., en gran mesura, amb medicaments».^{xxv} En aquest llibre s'estableix la simptomatologia del càncer.

Cels, en parlar dels tractament del càncer recomana un eficaç emol·lient per a les inflors carcinomatoses, que consisteix en vuit grams de sofre, setze grams de soda, vint-i-quatre grams de mirra, tres grams i tres desenes parts de sutge d'encens (*fuligo thuris*), cinquanta-sis grams de sal d'amoníac i tres-cents trenta-sis grams de cera.^{xxvi} Un altre medicament per alleugerir les inflamacions carcinomatoses es compon de quatre grams de *galbanum*, suc de vesc, amoníac i resina de turpentina, cent seixanta-vuit grams de greix de bou i tant com es pugui afegir de pòsits de vi cremat perquè el preparat no quedi gaire sec per ser utilitzat com a emol·lient.^{xxvii} Segons ha estat observat per altres autors,^{xxviii} Cels se'ns presenta bastant pessimista pel que fa a les probabilitats de guariment del carcinoma en estadis avançats i, fins i tot, és molt prudent quant a les possibilitats de guariment en fases inicials.

Dioscòrides, contemporani de Cels, elaborà una enciclopèdia de remeis que es va considerar com una referència clau durant molts segles. En una obra d'aquestes característiques no podem esperar trobar cap exposició o descripció profunda sobre el càncer al mateix nivell que el que ofereix Cels. Però la seva llista de remeis, si més no, ofereix diversos medicaments indicats per al càncer. Les fulles d'ortiga, per exemple, aixafades amb sal, s'apliquen per curar formacions canceroses.^{xxix} El sutge d'encens pot aturar el creixement del carcinoma.^{xxx} Una cataplasma tèbia feta de suc, fulles, tiges i llavors d'ortiga asiàtica (*Galiopsis*), aplicada dues vegades al dia, pot dissoldre els càncers. Una decocció dels mateixos materials pot ser utilitzada eficaçment com a anticancerígen.^{xxxi} El suc de les llavors d'àrum (*Dracunculus minor*) atura el carcinoma. L'arrel d'aquesta planta, aixafada amb brionia i mel, neteja les úlceres malignes anomenades *cacoethes*.^{xxxii} El *Dracunculus maior* també elimina el carcinoma.^{xxxiii} Les glans aplicades amb llard salat estan indicades en les formacions malignes anomenades *cacoethes*, i són especialment beneficioses les de roure.^{xxxiv} Es recomana també un unguent de mostassa (*erysimum*) amb aigua o mel per als carcinomes ocults.^{xxxv} Encara que Cels no es refereix als càncers interns, Dioscòrides ens demostra que els coneixements mèdics d'aquell temps no es limitaven als càncers de tipus superficial, i recomana una cataplasma de cigrons per als carcinomes i els *cacoethes*.^{xxxvi} Les cendres dels crancs de riu amb mel es pensava que alleugerien els carcinomes.^{xxxvii}

El tractament del càncer proposat per Scribonius Largus, menys conegut i potser una mica posterior a Dioscòrides, és molt similar. La seva obra presenta un enfocament farmacèutic i, per tant, és abundant en remeis d'aquest tipus, però també hi trobem nombroses teoritzacions sobre les malalties. Prescriu medicaments per al càncer però a causa de la manca de descripcions de la malaltia encara resulta més difícil saber a què es refereix amb aquest terme. Sembla, però, que el que nosaltres anomenem *càncer* s'inclou en el significat del terme, encara que sense excloure altres malalties.

A més de prescripcions per a tots els tipus de càncer, l'autor també menciona de manera específica el càncer de boca i el càncer intestinal. El primer tendeix a escampar-se cap al coll si no s'atura aviat.^{xxxviii} El segon, es caracteritza per evacuacions sangonoses.^{xxxix}

El càncer de boca, si no s'atura ràpidament, causa la mort en poc temps. Quan es detecta per primera vegada s'ha d'aplicar ferro cremat (*misy*) barrejat amb mel; després s'utilitza un glopeig fet amb aigua d'ullastre o de pell de magrana.^{xl} Per als qui pateixen de còlics, per exemple, «aquells que tenen càncer d'intestins» s'ha d'administrar per via anal una píndola composta pels següents ingredients: trenta denaris de cendres de papir, vint-i-quatre de llima, dotze d'arsènic trisulfide (*auripigmentum*), i sis grams d'arsènic disulfide (*sandaraca*); aquesta barreja es polvoritza i s'humiteja amb vi en el qual s'han bullit roses i lleties. S'elaboren petites píndoles amb aquest preparat i, just abans d'usar-les, es dissolen en vi o aigua on s'han bullit roses o lleties. També es recomanen fulles de murtra bullides amb brots d'ullastre o d'olivera.^{xli}

Una medecina eficaç per al càncer es compon de sis denaris d'arsènic trisulfide (*auripigmentum*), tres denaris d'òxid negre de coure (*aeris squama*), un denari d'*elaterium* i tres denaris de cendres de papir. Sobre les ferides es posaven embenats humitejats amb aquest compost dissolt en *attar* de roses (un oli greixós en el qual s'han remullat les roses), amb el qual Scribonius afirmava que les úlceres infectades es purificaven de manera ràpida i sense dolor.^{xlii} Una altra medecina recomanada per al càncer contenia deu denaris de pells de magrana, vuit o nou^{xliii} d'aristolòquia, quatre d'àloe, dos de mirra, vuit de nous, tres d'alum i dos d'òxid vermell de coure (*flos aeris*). Una vegada reduïts a pols i garbellats aquests ingredients es barregen amb vi de panses de Creta fins a arribar a la consistència de mel. La medecina es dilueix amb vi agre abans d'usar-la.^{xliv} Scribonius atribueix a un cirurgià anomenat Trifon un medicament

per tractar els tumors: sis denaris d'òxid vermell de coure, quatre denaris de coure, sulfat (de ferro) i calç calcinada. Aquest compost actua com a cauteritzador ja que produeix una crosta molt gruixuda que impedeix l'extensió del càncer.^{xlv} A un cirurgià anomenat Glicó se li atribueix l'elaboració d'un apòsit verd anomenat *isis* que, segons Scribonius, era el millor medicament per aturar l'extensió del càncer. Es componia d'una lliura de mineral de coure calcinat, ratlladures de verdet (*aerugo*), sal en mineral, amoníac, encens masclat, aristolòquia rotunda, aristolòquia en branca (*aristolochia sarmentorum*) o aristolòquia enfiladissa, i alum rodó, una sisena part de lliura de mirra, gálban i àloe, un terç de lliura de cera, quatre lliures o dues lliures i mitja^{xlvi} de turpentina colofoniana i un sextari d'oli. Aplicat damunt els càncers aquest medicament els purifica i n'evita l'extensió. També és efectiu per cicatritzar úlceres permanents.^{xlvii} Finalment, en un passatge de significat confús, sembla que recomana el vi per al càncer.^{xlviii} Scribonius Largus prescriu compostos d'una manera molt més lliure que Dioscòrides, el qual confia més en els preparats simples. Ambdós, però, mostren certa confiança en l'eficàcia dels medicaments que recomanen contra el càncer.

Un altre gran savi però molt diferent de Cels va ser Plini el Vell, el qual va completar una monumental història natural l'any 77 de la nostra era. Lector infatigable, segons es desprèn de la seva prodigiosa bibliografia, va acceptar de manera acrítica el que va trobar en les seves lectures i ho va traspassar als seus lectors. La seva *Història Natural*, però, és un riquíssim compendi de la ciència i les supersticions del món antic. Conté un gran nombre de remeis per a malalties que podien ser de tipus cancerós. El càncer sembla que queda inclòs en el terme *carcinoma* usat per Plini, el qual fa referència a totes les malalties malignes superficials. Sembla que els càncers interns eren desconeguts per aquest autor.^{xlix} El traductor de Plini en el segle XVII, Philemon Holland, en el seu índex de termes tècnics usats en la traducció, diu sobre el càncer:

«El càncer és un creixement dolorós de sang dolenta, en el qual les venes apareixen de color negre i amb capacitat d'estendre's; tant en llatí com en grec es denomina *carcinoma*. Aquest tipus d'úlceres alimentades per aquest humor es denominen canceroses, són molt difícils de curar i pitjor de tractar.»^l

Aquesta és la interpretació que fa Holland del terme *carcinoma* usat per Plini; si la seva interpretació és correcta, *càncer* és el sinònim modern. Cal observar que, de vegades, Holland tradueix *cacoethes* per càncer, mentre que l'ús que en fa Cels és per referir-se al càncer incipient. Per tant, els remeis per al *cacoethes* es discutiran de manera similar.

Per començar d'una manera curiosa les prescripcions de Plini per al carcinoma direm que un remei que diu que és eficaç per al carcinoma dels òrgans femenins és el cranc femella reduït a pols just després de la lluna plena amb flor de sal i aigua.^{li} Les cendres de cranc de mar, calcinades amb plom també es recomanen per aturar el progrés del carcinoma, com també les cendres de cranc de riu amb mel i lli o alum.^{lii} S'ha de tenir en compte l'acceptació de Plini del que sembla màgia simpatètica (o creença en la teoria de les signatures), ja que Dioscòrides també ofereix aquest remei i fins i tot Aristòtil aprova les cendres de cranc per al càncer d'úter.^{liii} Un altre medicament donat per Plini són les cendres de caps de perques salades, especialment si la sal s'afegeix a les cendres barrejades amb caps d'*origanum* en oli d'oliva.^{liv} El *myaces*, una mena de crustaci, també curaria el carcinoma.^{lv} Les llagues carcinomatoses també es tractaven amb ferment de llebre combinat amb una proporció igual de tàperes en vi.^{lvi} També s'indiquen centpeus aixafats amb turpentina i terra de Sínope per tractar el carcinoma.^{lvii} Per al càncer de genives es recomana un preparat a base de *lana succida* o *oesypum*, que és el greix de la llana que creix en les cues de les ovelles, assecat i polvoritzat, i la mateixa substància barrejada amb cendres d'ordi i verdet també s'utilitza per al carcinoma.^{lviii} Les cendres dels fems de les

ovelles amb nítró es diu que són molt efectives per curar el càncer i també les cendres dels ossos de la cuixa dels xais, especialment en els casos que les llagues costen de cicatritzar.^{lix} També s'utilitzaven les cendres d'excrements, anomenats *botyron*, per curar el carcinoma; Plini atribueix aquest remei a Aeschines d'Atenes, que afirmava que guaria malalts amb aquest preparat.^{lx} Les cendres del cabell humà també es deia que presentaven virtuts guaridores en el cas del carcinoma.^{lxi}

Els carcinomes que no poden curar-se per altres mitjans poden tractar-se amb l'aplicació de fulles de col en pols dues vegades al dia després de rentar la llaga amb aigua calenta.^{lxii} Unes figues ben riques són també una cura específica per a carcinomes que no presenten llagues.^{lxiii} Per curar les llagues carcinomatoses s'indica l'argemona (*lappa canaria*) en vi amb plàtan i milfulles.^{lxiv} També és eficaç aplicat amb mel.^{lxv} L'àrum és un bon remei per a la mateixa malaltia^{lxvi} i també l'ortiga salada.^{lxvii} Per guarir el carcinoma també s'utilitzava sal amb raïm negre (*uva taminia*).^{lxviii} L'arrel d'aristolòquia, amassada amb saliva humana, és un tractament efectiu per al carcinoma.^{lxix} Per curar les llagues carcinomatoses cal utilitzar tamarell bullit en vi, batut i aplicat amb mel.^{lxx} L'ortiga (*leuce*) té un efecte beneficiós contra el carcinoma.

Rufus d'Efes, un dels metges grecoromans més importants del segle II, va descriure per primera vegada el càncer melanòtic, encara que de manera confusa. Fragments de l'obra de Rufus han sobreviscut en Oribasi i Aetios. Rufus diu que el carcinoma és com les berrugues o els tumors, però més fosc, més gruixut i més profund i es desenvolupa sobretot a les galtes, els llavis o les orelles. Era molt reticent a operar-lo.^{lxxi}

El famós metge Galè, en l'altre extrem de Plini, proposa un tractament força dogmàtic i sistematitzat. El sistema galènic és impressionant en tots els seus vessants i no ho és

menys en el camp del tractament dels tumors. Galè sembla que va establir una classificació dels tumors que encara és vàlida. Els classificà en tumors que van d'acord amb la naturalesa (hiperplàsia fisiològica), tumors que excedeixen la naturalesa (hiperplàsia patològica) i tumors contraris a la naturalesa (tumors veritables). Entre l'últim grup trobem els tumors malignes que l'autor anomena càncer o carcinoma.^{lxxii}

«El càncer és un tumor dur, irregular, arrodonit, inflat, d'aspecte desagradable, més fosc i menys calent que una inflamació, lívid, fosc, venós, molt resistent al tractament. Les venes inflades són rodones i sangonoses i humoroses, en forma de pinces de cranc... Apareix de cop, primer de manera insensible, però, amb el temps, afecten el pacient amb un dolor continuat.»^{lxxiii}

Galè defineix el carcinoma com un tumor maligne, molt dur, ulcerat o no. Sembla que no va tenir en compte el càncer intern.^{lxxiv}

Però, en Galè, la teoria humoral de la malaltia, que en el corpus hipocràtic mai no s'havia enfrontat amb el sentit comú, aquí esdevé un dogma inflexible. El càncer és produït, segons el sistema galènic, per la cacoquímia, un licor defectiu corromput i putrefacte.^{lxxv} Els humors més espessos són els causants del problema,^{lxxvi} ja que el càncer creix en aquelles zones del cos en les quals s'ha acumulat un excés de bilis negra.^{lxxvii}

En l'elecció de l'humor melancòlic la raó és encertada. Galè va observar que la sang en les zones afectades pel càncer és espessa i negra cosa que atribuï al fet de no estar prou purificada de sediments. Això podia ser degut a l'excessiva densitat de l'humor atrabiliari que evitaria la seva expulsió natural a través de la pell.^{lxxviii} Pel que fa a l'origen, aspecte i tractament del càncer de pit, Galè elabora aquesta teoria humoral:

«Els tumors carcinomatosos s'acostumen a formar en totes les parts del cos, però especialment en els pits de les dones, que no es purifiquen de forma natural. Si els pits d'una dona conserven una proporció adequada, la dona gaudirà d'una bona salut. Tots aquests tumors són produïts per l'excés de bilis negra... Aquest humor, mentre la sang es forma al fetge, es genera en proporció als pòsits del vi. Es purifica en la melsa, que l'usa com a aliment. Quan, d'aquesta manera, un temperament natural ha generat una mica d'aquest humor, la dieta és favorable i la melsa l'atreu i no se'n produeix cap excés que s'acumuli a les venes. Però quan passa el contrari, l'humor es multiplica a les venes i produeix aquelles malalties de les quals parlarem. Quan em refereixo a fets contraris als que hem esmentat anteriorment vull dir que el fetge sigui capaç de produir un excés d'aquest tipus, que la dieta consisteixi en aquells aliments que, per naturalesa, produeixin un humor espès i feculent i que la melsa sigui feble per naturalesa de manera que no pugui atraure per ella mateixa l'excés de bilis negra que es generi. Així el tumor creix en el cos i la sang continguda en les venes es fa més espessa.»^{lxxix}

Entre les causes que poden produir un increment perillós de la bilis negra hi ha la supressió de les regles i les hemorroides.^{lxxx} Es poden observar algunes conseqüències d'aquest estat, incloent les hemorroides, la lepra i les venes varicoses. Moltes vegades dona lloc a una afecció del pit, en el qual creix un tumor de forma similar a un cranc amb les venes disposades com les potes d'aquest animal.^{lxxxi} El carcinoma també es pot desenvolupar en la cara, orelles, nas i llavis. Si la bilis negra és acre el càncer crearà úlceres, però si l'humor atrabiliari és lleuger en resultarà un càncer sense úlceres. Aquesta opinió es mantingué durant segles.

Galè emfasitza la necessitat de diagnosticar la malaltia des del principi; una vegada que la malaltia ha arrelat, l'única cura és la cirurgia o la cauterització,^{lxxxii} ambdós remeis són força perillosos ja que si el tumor s'extirpa com-

pletament hi ha risc d'hemorràgia, la qual no es pot controlar amb lligadures perquè la malaltia no s'escampi a les zones circumdants. La cauterització de les arrels de la malaltia també resulta perillosa a causa de la proximitat de parts vitals. Però, quan la malaltia es troba en un estadi inicial, especialment quan la bilis negra no és gaire espessa, Galè afirma que es pot curar amb l'ús de drogues indicades per purgar el cos d'aquest humor.^{lxxxiii}

El mateix principi s'aplica a tots els casos de càncer. Es recomana utilitzar les evacuacions per eliminar la bilis negra. Amb aquesta finalitat s'usa la farigola amb xerigot i vi de mel.^{lxxxiv} També es donava al pacient sang d'oca, un remei popular antic.^{lxxxv} Si s'apliquen externament metalls cremats i nets, a més de la droga indicada per a l'evacuació, la combinació presenta un gran poder guaridor en el cas de càncers incipients.^{lxxxvi} Una cataplasma feta de mostassa, mel i aigua és també beneficiosa per als càncers interns.^{lxxxvii} Les drogues que provoquen l'eliminació de l'aigua eviten l'extensió del càncer.^{lxxxviii} Es diu que les ortigues el curen,^{lxxxix} com també les fulles, arrels i, especialment, el fruit de *dracunculus*.^{xc} Segons Galè, els cigrons amb mel poden curar una úlcera anomenada *cacoethes*.^{xc} Una medicina anomenada *cyzicenum*, eficaç per dissoldre quists, ja que els neteja, els redueix i els cicatritza, es recomana per als quists cancerosos. Hi pot haver variacions en les quantitats dels diferents ingredients. Andròmac afegeix àloe a la composició. Heras suprimeix el vi i el vinagre, i aplica el *cyzenicum* amb unguent d'iris.^{xcii} L'herba móra és indicada per als afectats de càncer, o si es prefereix una aplicació més seca es pot preparar a base de *chalcitis* o *pompholyx*, una medicina elaborada a partir del sutge d'òxid de zinc impur. Un bàlsam o unguent recomanat per Galè es compon de plom, *pompholyx*, encens, corc, cera i suc d'herba móra. Per a càncers sense úlceres recomana una cataplasma feta de pa, cendres i altres ingredients. Com a pal·liatiu s'usa un unguent a base de caps de planta de l'opi i també es recomanen les sagnies.^{xciii} En la dieta del pacient han de ser presents els següents aliments: suc d'ordi perlat,

xerigot, verdures, bledes, cogombres, peixos de roca i ocells, llevat d'aquells que viuen en aiguamolls.^{xciv} D'altra banda, les lleties i altres aliments que produeixen bilis negra tenen tendència a produir càncers.^{xcv}

Galè es reafirma en l'advertiment hipocràtic contra l'intent de tractar els càncers interns. Galè afirma que tots els que han intentat tractar-los els han potenciat causant la mort del pacient en poc temps. Per tant, recomana no aplicar cap tractament radical en aquest tipus de càncer. D'altra banda, els càncers superficials poden tractar-se. Galè, però, és incapaç de dir si Hipòcrates tenia la intenció de prohibir el tractament dels càncers superficials que no presenten ulceracions ja que el terme *càncer ocult* és ambigu.^{xcvi}

Si cal utilitzar la cirurgia, en primer lloc també cal usar les evacuacions. Així, s'eradicaran les veritables arrels del càncer. El cirurgià no ha d'intentar inhibir el flux de sang sinó que ha d'esprèmer les venes circumdants per eliminar tot l'humor atrabiliari. Finalment, la ferida s'ha de guarir de manera normal com qualsevol altra ferida.^{xcvii}

Leònides d'Alexandria va ser contemporani de Galè. Va diferenciar l'esteatoma i el lipoma del càncer i també va definir el pit cirròtic i el càncer de pit. Va observar la retracció dolorosa dels mugrons en el cas del càncer de pit. Leònides va ser un dels primers cirurgians que va emprendre mesures operatives contra el càncer de pit amb úlceres, malgrat les advertències d'Hipòcrates. Com que no va crear escola el seu tractament quirúrgic no va ser considerat per altres metges durant segles.^{xcviii}

Un deixeble de Galè va ser Oribasi, el metge de l'emperador Julià l'Apòstata. L'autor del segle IV accepta la teoria humoral establerta per Galè i creu que el càncer és causat per la bilis negra calenta i, en el cas que la bilis negra sigui prou acre, el càncer esdevé ulcerós.^{xcix}

Els càncers són d'un color més fosc que les inflamacions a causa de la bilis negra, encara que sense presència de calor. Les venes tampoc són vermelles com en el cas d'una inflamació ja que el color de l'humor es fa palès en les venes. En el cas del càncer les venes tenen més fluid i estan més disteses.^c A més dels càncers que es poden observar fàcilment, com els que afecten als pits, Oribasi també pren en consideració el càncer d'úter encara que no sap com tractar-lo.^{ci}

Al capdavant, no és gaire optimista pel que fa al tractament del càncer: «a causa de l'espessor de l'humor (bilis negra) el càncer és incurable. De fet, no és possible treure'l o dissoldre'l i, fins i tot, no cedeix ni amb una purga del cos sencer. No l'afecten la medicació moderada i, en el cas de medicaments més forts, encara s'agreuja». Si es tracta en un estadi inicial l'augment del càncer es pot evitar purgant la part afectada de l'humor atrabiliari. De la mateixa manera que Galè, recomana amb finalitat purgant mostassa amb xerigot o vi de mel. Segons Galè encara es poden aplicar externament compreses molles amb herba móra. El *pompholyx* s'usa en el cas de càncers que presentin úlceres. L'autor copia exactament la dieta proposada per Galè per als pacients amb càncer.^{cii} Dóna importància a usar estris de plom ja que «el plom té més humitat que augmenta amb el fred».^{ciii} Un medicament utilitzat especialment per a càncers molt corrosius es compon d'una lliura de sumac, un pes igual de boles de xiprer, sis unces de moll de roure i sis unces de cassia en un vi fort ben bo. La barreja es deixa reposar durant quatre dies i es fa bullir remenant amb una cullera de fusta de xiprer. Es premsa la barreja i el líquid resultant es bull fins a arribar a la consistència de la mel. Es diu que és un remei excel·lent,^{civ} que ja usava un metge antic anomenat Arquigenes.^{cv} El càncer d'úter no es pot curar, però es pot alleugerir el dolor usant altres productes.^{cvi}

Soranus d'Efes, que visqué al principi del segle II, és considerat com el millor ginecòleg de l'antiguitat. Valentin Rose va editar el text grec de Soranus amb la traducció llati-

na paral·lela de Mustio, un seguidor de l'escola de Soranus que treballà al nord d'Àfrica cap a l'any 500. Els passatges que es refereixen al càncer en el text llatí no es troben en la versió grega; per tant, podien haver estat elaborats per Mustio o per qualsevol altre deixeble de la mateixa escola. O bé podien haver estat traduïts de fragments del text grec avui perduts.

En l'obra de Mustio trobem dos passatges ben extensos dedicats al càncer d'úter,^{cvi} un que fa referència al càncer amb úlceres i l'altre al càncer sense úlceres. Si una úlcera de l'úter esdevé cancerosa diu que té una olor fètida molt forta. També es produeixen sortides de sang i líquids negres. Hi ha dolor al cap, coll i ulls, febre continuada i debilitament del cos.^{cvi} Si el càncer no presenta úlceres hi ha dolor amb punxades i dolor generalitzat a les zones circumdants, que s'estenen a la zona lumbar, als ossos dels malucs i al llombrígol. El dolor s'intensifica amb la respiració. Es desequilibra el cos sencer amb dolor al cap i als nervis de la base dels ulls, suors fredes, ment confusa, lassitud, dificultat per respirar i per dormir i pèrdua de les ganes de menjar. El càncer es fa dur al tacte. La malaltia té alts i baixos però quan la malaltia està en el punt alt el menjar que rep el pacient o bé és rebutjat o bé no s'assimila. A més es produeixen diarrees i tos seca. Quan la malaltia disminueix els símptomes esmentats retrocedeixen o s'apaivaguen.^{cix}

Els tractaments de l'escola de Soranus es basen en drogues d'efectes relaxants o que contrauen. Si hi ha abundància de fluid s'han d'usar substàncies que contreguin. Si hi ha febre, es recomanen substàncies que produeixin calor (*calasticae*). Si el càncer d'úter presenta úlceres i està en un estat en què es poden aplicar els medicaments habituals per al càncer, aquests s'han d'usar. Però si la ulceració es troba a l'interior de l'úter i no s'hi pot accedir aleshores el tractament ja és més difícil. S'ha d'elaborar una infusió amb alguna droga moderada com, per exemple, alguna composta de suc de plàtan, gíngebre, lupines i endívies dissolt en vi o

vinagre. Al mateix temps s'ha d'aplicar externament una cataplasma tèbia. Si el càncer augmenta aleshores s'ha d'aplicar un tractament més indicat com, per exemple, una decocció de pells de magrana, amb pètals de rosa, brots de branques d'olivera o ullastre, brots tendres de xiprer i condony. Alhora, es poden utilitzar aplicacions externes.^{cx}

En el cas de càncers del tipus que no presenten úlceres es poden usar substàncies lenitives mentre es troben en l'estat d'accés. S'han d'usar, però, amb molt de compte ja que hi ha risc d'empitjorar l'afecció. Si hi ha hagut flux, s'injecta *attar* de roses, o plàtan, o bé endíviies. Es poden usar soles o bé amb una mica de vi en el qual s'han bullit pètals de rosa, clau i safrà. Els mateixos ingredients es poden usar com a pessari. Si hi ha febre s'ha d'usar oli dolç i aplicar un pessari simple amb una mica de mel. El pessari ha d'estar compost de *cilium*, (la part més tendre de la molsa), i d'un ou cuit amb dàtils en mel o vi de mel. De vegades, també s'afegeix greix d'oca o de pollastre. També es pot utilitzar com a lavativa, vaporització i cataplasma. Durant els períodes de disminució el pacient ha d'evitar tota mena d'excés, especialment en el menjar. Encara que aquest tractament no guareixi del tot la malaltia el pacient pot viure força temps alleugerit dels dolors.^{cx}

Caelius Aurelianus, que visqué al segle V, va ser un altre seguidor i traductor de Soranus. Encara que va ser un predecessor de Mustio la consideració de la seva aportació en el tractament del càncer no ha estat possible fins als nostres dies ja que l'obra de Caelius en la qual es refereix al càncer ens ha arribat de manera molt fragmentària i els fragments més importants es troben combinats amb passatges de Mustio en un manuscrit del segle XIII. Els editors d'aquest manuscrit intentaren indicar quins passatges eren obra de Mustio imprimint-los en un tipus de lletra més petit, però no separaren les dues fonts.

Aurelianus presenta una descripció del càncer similar a la que trobem en Mustio:

«El carcinoma neix a l'úter, de vegades amb una úlcera, d'altres sense. El pacient pateix dolors en forma de punxades que afecten el llombrícol, les natges i les cames especialment quan el pacient vol caminar. El cos i la salut es desequilibren, els membres esdevenen freds i entumits, amb presència de dolor al cap, als nervis del coll i a la base dels ulls, confusió, debilitat, suor freda als membres, moviments lents en accions habituals, dificultat per respirar i per dormir, pèrdua de les ganes de menjar. Quan el càncer presenta úlceres a més hi ha secreció de fluids d'olor repugnant.»

Fins aquí els editors atribueixen l'exposició a Aurelianus. El següent passatge està imprès en lletra més petita per indicar que la font és Mustio:

«[...] i de vegades també es nota al tacte dur i inflat. En l'estadi d'accés el menjar que rep el pacient és rebutjat o no li fa profit i apareixen diarrees i tos seca. En període de remissió alguns d'aquests símptomes disminueixen i altres s'aturen.»^{cxii}

Ambdues parts de la descripció, tant l'atribuïda a Aurelianus com l'atribuïda a Mustio, són molt properes a la versió de Mustio parafrasejada anteriorment,^{cxiii} per tant, sembla possible atribuir la primera part a Aurelianus. Potser aquest passatge està inclòs en altres fragments de Caelius que han arribat fins a nosaltres. És evident que les traduccions d'Aurelianus i Mustio són independents, encara que la similitud de les descripcions dels símptomes indica que es va utilitzar una font anterior comuna, potser un passatge perdut de Soranus.

En aquesta versió s'inclouen alguns dels remeis recomanats per Mustio. També es recomana en altres condicions una infusió que contingui oli dolç, mel, rovells d'ou i greix

d'oca o de pollastre. Aquest últim s'atribueix a Aurelianus.^{cxiv} La ulceració pot ser causada pel tractament dels quists amb pessaris o banys de seient i és a partir de les úlceres que creixen els *cacoethes*. Els *cacoethes* s'han de tractar amb fumigacions de safrà o mirra, i resina de l'arbre estírax, o bé amb diverses decoccions. També se li ha de donar al pacient una beguda a base de vi de mel en el qual s'ha cuit cardamon i poniol.^{cxv}

En el tractat ginecològic d'Aetius d'Amida, el metge de Justinià, s'ofereix una exposició bastant completa del càncer i es distingeixen dos tipus de càncer, els que es desenvolupen sense ulceració i els que s'ulceren. Aetius d'Amida diu que la majoria dels metges antics anomenaven càncers ocults (interns) els càncers que es desenvolupaven sense úlceres, encara que Philoxenus usava l'expressió càncer ocult només per als càncers d'úter i d'intestins.^{cxvi}

Aetius descriu els càncers de pit, d'úter i d'ulls. La seva descripció del càncer de pit s'atribueix a Arquigenes i Leònidès. Els càncers als pits són freqüents, especialment en dones amb pits grans i carnosos. El nom derivaria del caràcter ferm de la malaltia que atrapa la part afectada com un cranc atrapa un objecte amb les seves pinces sense deixar-lo anar. És una malaltia molt resistent que desafia el tractament i s'agreuja amb la manipulació. El càncer de pit que no desenvolupa úlceres es caracteritza per una gran massa tumerosa, irregular al tacte i amb arrels profundes i extenses. S'adhereix a les venes circumdants formant varius en la zona. De vegades és de color gris cendra, d'altres vegades vermell violat o també negre blavós. Sembla tou, però és molt dur al tacte. Produeix dolors penetrants en un sentit radial ample a partir de la zona afectada, fins a la regió de l'escàpula i la clavícula. Els càncers ulcerats erosionen contínuament la zona i penetren profundament, de manera que no romanen estacionaris, i supuren una gran quantitat de fluids aquosos i sangonosos d'olor molt desagradable. Els

dolors són molt severes, mentre que els tractaments mèdics i quirúrgics encara agreugen més la malaltia.^{cxvii}

4.3 El període medieval: el món islàmic

Al-Razi, anomenat Rhazes en llatí, que visqué al principi del segle X, és considerat com el més gran dels clínics entre els metges islàmics. En qüestions de teràpia va ser profundament hipocràtic encara que la seva teoria de la medicina, com la de tots els àrabs, prové de Galè. La seva immensa enciclopèdia, coneguda a Occident com a *Liber continens*, no es va imprimir en la seva llengua original i no tenim cap còpia de la traducció llatina. Segons Wolff, però, no conté cap informació nova sobre el càncer; Wolff afirma que el *Liber Almansoris*, una compilació més curta de l'obra d'Al-Razi, és molt més valuosa.^{cxviii} No hem tingut accés a cap còpia completa d'aquesta obra més curta en cap llengua, però hem utilitzat el famós *Liber nonus* en una edició llatina antiga (1490) a més de fonts secundàries.

Al-Razi defineix el càncer com «una gran apostema dura amb arrels profundes en el cos». Pot anar acompanyada d'ulceracions d'olor fètida i de llavis gruixuts.^{cxix} La malaltia es caracteritza per una gran fatiga i sembla que és incurable.^{cxx}

Com els grecs segles abans, els àrabs creien que el càncer era causat per la conversió de la sang en bilis negra. Certes substàncies que arriben al cos, com el vi de panses, tenen tendència a formar pòsits i impureses a la sang. Quan el cos és incapaç d'eliminar aquestes impureses, els pòsits es transformen en humor atrabiliari, és a dir maligne.^{cxxi} Segons Al-Razi, altres aliments com la carn de bou,^{cxxii} la col^{cxxiii} i les lleties^{cxxiv} també tenen aquesta qualitat.

A més dels càncers superficials, Al-Razi també es va preocupar pels càncers que afecten els òrgans interns, especialment pel càncer d'úter. Va diagnosticar com a càncer una apostema en forma de quist a la matriu, no resolta, però permanent, en la qual el quist presentava poca calor i el dolor i les pulsacions no eren gaire fortes.^{cxxv} També es remarca el símptoma característic del dolor en forma de punxades.^{cxxvi} Sembla que l'autor estava familiaritzat amb els dos tipus de càncer d'úter, els que presenten ulceració i els que no en presenten.^{cxxvii}

També es tracten de manera específica els càncers de nas i d'ull. Un creixement cancerós en el nas es distingeix d'un pòlip per la seva sequedat, duresa i per les venes inflades que l'envolten. De vegades el càncer de nas pot estendre's fins al paladar.^{cxxviii} La distensió de les venes també és un símptoma característic del càncer d'ull, a més del dolor sever, la inflamació, la incapacitat de resistir les aplicacions i la pèrdua de les ganes de menjar.^{cxxix}

Al-Razi també demostra poca confiança en les possibilitats de tractament i guariment del càncer. Malgrat tot, creu que se'n pot impedir l'extensió si es tracta convenientment en una fase inicial. Una vegada ha arrelat, però, romandrà en el pacient al llarg de tota la seva vida.^{cxxx} També creu que si la formació maligna no es pot extreure totalment i la zona no es crema posteriorment la intervenció quirúrgica només causa ferides. L'autor menciona un cas de càncer de pit en el qual es va extirpar el pit completament però la malaltia va reaparèixer en l'altre cantó.^{cxxxi} S'ha dit, però, que en el *Liber continens* es mostra més optimista pel que fa a la cirurgia i a la cauterització.^{cxxxii} Quan es fa una intervenció quirúrgica, Al-Razi també recomana la pràctica galènica d'esprémer les venes per eliminar tot l'humor atrabiliari contingut a la zona afectada.^{cxxxiii}

Al-Razi considera que el càncer dels òrgans interns són particularment resistents.^{cxxxiv} No obstant això, prescriu

tractament per al càncer d'úter. Cal usar un medicament basat en plom o blanc de plom; s'ha de sagnar la pacient de la vena basilica; llavors s'ha d'abstenir de prendre totes les coses que produeixen bilis negra, especialment els condiments.^{cxxxv} Quan un càncer d'úter està avançat, sigui com sigui, segur que és incurable.

No tots els metges musulmans eren tan poc inclinats a operar com al-Razi. Ali ibn Abbas, per exemple, metge del segle dotze i autor d'un treball ben conegut que es diu *Kitab al-Maliki* (*El llibre reial*), recorria més freqüentment al bisturí. Ali ibn Abbas caracteritza el càncer com una apostema forta amb les venes inflades. El càncer es pot desenvolupar en qualsevol part del cos, però és més comú a l'úter i (segons Galè) als pits de la dona.^{cxxxvi}

El metge àrab més famós és Ibin Sina, o Avicenna, (980-1037), el *Cànon de Medicina*^{cxxxvii} del qual va mantenir l'autoritat durant sis segles. Se'l destaca per la rigorosa organització escolàstica, que es fa evident en el tractament del càncer. Les apostemes fredes (no calentes) són o bé de substància melancòlica, flegmàtica, aquosa o aèria. I dels que són problemes malenconiosos n'hi ha de tres tipus: enduriment, càncer i glandular. El tipus glandular està bastant lliure entre els teixits on està, o simplement s'adhereix a la pell, mentre que els altres dos tipus de tumors atrabílics estan entremesclats i fosos en la substància dels teixits on estan.

Pel que fa a l'ús de medecines contra el càncer, el metge té quatre opcions. Pot usar medicaments per intentar destruir totalment el càncer, encara que és difícil. O pot usar medicaments per prevenir que s'escampi la malaltia. En tercer lloc, pot intentar prevenir la ulceració. O, finalment, el seu objectiu pot ser curar una ulceració que ja existeix.

El metge, en intentar destruir el càncer amb medicaments, ha d'usar drogues que ataquin la bilis negra, la causa de la malaltia.

El *Cànon d'Avicenna* va tenir una gran autoritat a Occident des de la seva traducció per Gerard de Cremona. El treball d'Ibn al-Baitar, considerat com el botànic i farmacèutic més gran de l'Islam, no va ser tan afortunat. Va aparèixer en la primera meitat del segle tretze, després de l'edat d'or de les traduccions occidentals de les obres àrabs, per això els seus dos compendis van tenir poca influència en el món llatí. Els seus dos treballs capitals difereixen bastant en la composició. El primer és una llista alfabètica de drogues amb descripcions bastant completes de les substàncies i dels usos mèdics. El segon es va ordenar amb criteris terapèutics. Desafortunadament, només el primer, el *Kitab al-jami*, s'ha publicat. Ibn al-Baitar, afegint-se a la tradició Hipocràtica i Galènica, atribueix el càncer a la bilis negra.^{cxxxviii}

4.4 Període medieval: el món occidental

Hauríem de començar el nostre estudi objectiu de la literatura pertinent del període de l'edat mitjana llatina amb un treball sobre el qual tenim poques dades. Desconeixem exactament qui és l'autor del treball, que usa el nom d'Apuleu, per això se'l coneix com el pseudo-Apuleu.^{cxxxix} Tampoc sabem quan es va fer, per això, la presumpció que va ser escrit en el segle catorze o quinze és bastant arbitrària. Desconeixem també si és una traducció llatina d'un original grec o un treball original en llatí. Sabem, però, que es un treball significatiu.

La funció i la raó de ser d'un herbari és descriure determinades plantes (i altres substàncies d'origen animal i mineral), presentar il·lustracions i donar una llista de sinònims, i descriure'n les propietats i virtuts.^{cxl} Ja que l'*Herbarius* del pseudo-Apuleu està dins aquest gènere de literatura científica natural, tota menció del càncer està en relació només amb plantes particulars.

De la gran difusió de l'*Herbarius* del pseudo-Apuleu, com ja ha estat remarcat, en donen testimoni els nombrosos manuscrits llatins; a més a més, en la primera meitat del segle onze,^{cxli} se'n va fer una traducció a l'anglosaxó. Encara que aquesta obra no és una mera traducció, ja que té coses afegides i se'n supprimeixen d'altres que apareixien en el treball llatí. Un altre cop, l'exposició del càncer apareix conjuntament amb les plantes que es presenten.

Moltes enciclopèdies medievals continuaren en la tradició de Martianus Capella^{cxlii} i Flavius Magnus Aurelius Cassiodorus i van fer compilacions dels coneixements antics. Dues de les figures més importants i influents van ser Isidor de Sevilla^{cxliii} i Hugh de Sant Víctor.^{cxliv} El segon dels quals tractava de medicina i malalties en la manera sumària d'un enciclopedista,^{cxlv} mentre que en el cas d'Isidor de Sevilla, el càncer només s'esmenta breument.^{cxlvi}

Una mica anterior que la versió anglosaxona de l'*Herbarius* del pseudo-Apuleu és el treball conegut com el *Leech Book of Bald*, un treball compilat per diverses mans cap a la segona meitat del segle dotze i en la mateixa llengua que l'esmentada versió anglosaxona del pseudo-Apuleu.

Un altre tipus de literatura popular medieval és la poesia didàctica en què una branca particular del coneixement es presenta versificada.^{cxlvii} L'*Hortulus* de Walahfrid Strabo^{cxlviii} i el *Macer Floridus*, probablement d'Odo de Meung, representen els treballs més populars^{cxlix} d'aquesta varietat d'erudició que pertany a la tradició dels herbaris. En el *Macer Floridus* el tractament del càncer s'esmenta nombroses vegades, en relació, per descomptat, amb les herbes de què es parlen.

Encara un altre exemple d'aquesta forma general de poesia didàctica és el *Regimen Sanitatis*^{cl} associat a l'Escola de Salern. Tal vegada el prototipus d'aquest treball s'ha de veu-

re en el *Secretum secretorum* i també en les poemes medico-botànics de què hem parlat, sigui qui sigui l'autor,^{clii} hi pot haver petites qüestions relacionades amb el seu gran ús i popularitat -els nombrosos manuscrits donen fe d'aquest fet. En la part cinquena, que tracta de l'etiologia,^{clii} es donen les diverses causes de les malalties i el càncer es diu en un lloc que està causat per una condició colèrica mòrbida, i en un altre lloc es diu que està causat per l'humor melancòlic. La segona part del tractat, que parla dels remeis, recomana tres cures amb herbes: una és l'àloe que, a més de ser un dessecant per a ferides, elimina el càncer del prepuci; l'*ambroisa* es recomana per eliminar càncers i fístules; la tercera és la *nigella* que quan es tritura amb *raphanus* i algunes sals purga càncers i guareix ferides que creixen.

Hi ha hagut, hi ha i hi haurà molts punts de vista i opinions en relació amb la història de l'Escola de Salern, l'activitat mèdica de la qual aconsegueix una prominència històrica en el segle onze. Era una *civitas hippocratica* que preservava la medicina i l'esperit mèdic antics?^{cliii} o era una nova estructura que s'inclinava lentament cap a la fi de l'edat obscura amb l'ajut de les influències de l'altra banda de la Mediterrània?^{cliv} Sigui quina sigui la resposta -si, de fet, hi ha una resposta- se sap una cosa, i és que Salern era una de les escoles mèdiques més cèlebres, si no *la* més, en la baixa i alta edat mitjana.

Un dels llibres clàssics de l'Escola de Salern que ens permet fer-nos un idea de la patologia i del tractament és el *De aegritudinum curatione*. És un dels nombrosos textos anònims d'un període en què els escrits de diversos autors es reunien en una compilació; és probablement del segle dotze, i dóna una evidència clara de la influència àrab.^{clv} Un altre tractat associat amb l'Escola de Salern és *l'Ars Medendi*^{clvi} que es va atribuir a Copho, un professor de medicina de Salern del principi del segle dotze, però que ara es pensa que va ser escrit per Esteve d'Antioquia.^{clvii}

L'*Antidotarium Nicolai* va ser un dels treballs més famosos sobre remeis del final de l'edat mitjana i del Renaixement; es va atribuir erròniament a un Nicolau Praepositus, que va viure en el segle quinze; especialistes moderns ara l'atribueixen a un metge poc conegut de Salern, Nicolau Salernitanus.^{clviii} Un segon treball, ben conegut, escrit també per un metge de Salern es el *Circa instans*, un tractat sobre simples escrit per un tal Johannes Matthaeus Platearius,^{clix} que va viure fins al 1161.^{clx}

Roger de Salern,^{clxi} que va viure en la segona meitat del segle dotze, és un dels dels cirurgians més cèlebres de Salern. En el seu *Cirurgia*, fet cap al final del segle dotze i escrit en quatre volums, tracta diverses vegades sobre el càncer i sobre què es considerava com a malalties associades. Un altre manual molt popular i molt difós que parla de simples és el treball atribuït a un tal Johannes Mesue.^{clxii} Aquest tractat es va imprimir moltes vegades i va esdevenir un dels llibres patró sobre la matèria.^{clxiii} El segon llibre que s'atribueix a Mesue és el *Grabadin*;^{clxiv} aquest tractat conté dos llibres, el primer dels quals tracta dels compostos i el segon dels remeis usats per a dolors de cada part individual del cos.^{clxv}

Petrus Hispanus,^{clxvi} un dels filòsofs i lògics més eminents del segle tretze, que també va ser metge, va escriure un llibre de medicina molt popular titulat *El tresor dels pobres*.^{clxvii} En el *Tresor* adverteix que el càncer de pit o qualsevol úlcera cavitada del pit es destrueix amb l'ús d'excrement de boc temperat amb mel.

Lanfranc de Milà,^{clxviii} que va ser un dels escriptors sobre cirurgia més influents del segle tretze va escriure la *Chirurgia Parva*^{clxix} durant la seva estada a la ciutat de Lió.^{clxx} En la segona part d'aquest treball, es fa una petita descripció humoral del càncer.^{clxxi}

A Bizanci va viure un individu que es deia Nicolau Myrepsus (μυρεψος, elaborador d'ungüents), que va esdevenir

metge de Joannes Dukas Vatatzes, emperador de Nicea del 1222 al 1254. Nicolau va fer una obra titulada el *Δυσάμερον*, que és una col·lecció llarga de receptes farmacèutiques, dividida en quaranta-vuit capítols i que conté més de dues mil sis-cents receptes.^{clxxii} El *Δυσάμερον* dona nombroses terapèutiques clíniques en relació amb moltes malalties entre les quals hi ha el càncer i les úlceres malignes.^{clxxiii}

4.5 Període postmedieval fins al segle XVII

Tal com apunta Hermann Fisher, «l'aparició sobtada de l'art de la medicina, en les llengües nacionals, durant la segona meitat del segle quinze, va tenir les seves arrels, d'una banda, en el fort creixement de les ciutats i, de l'altra, en l'art de la impressió, que va poder portar el coneixement del poder guaridor de les herbes també a les llars menys benestants».^{clxxiv} Entre els primers herbaris impresos hi ha l'*Hortus Sanitatis* que es va imprimir a Magúncia el 1485.^{clxxv}

L'*Ortus Sanitatis* va ser un altre dels primers herbaris impresos, sembla ser, en algunes parts, una traducció llatina de l'*Hortus Sanitatis*, encara que hi ha notables diferències i afegits.^{clxxvi} L'*Ortus Sanitatis* té, a més de la secció de les herbes, seccions d'animals de diversos tipus i de minerals.^{clxxvii} En el «Tractatus De Herbis» trobem nombrosos remeis que s'han d'usar en cas de càncer.

Pel que fa als primers herbaris anglesos si *The Grete Herball* és només una traducció anglesa d'una obra francesa, o si pot tenir diferents fonts encara sembla una qüestió oberta.^{clxxviii} En qualsevol cas, d'acord amb Arber: «entre els primers herbaris anglesos, la reputació més alta no pertany al *Herbal* de Bancke en qualsevol de les seves formes, sinó a *The Grete herball*.

Hieronimus Brunschwig, un cirurgià famós de la ciutat d'Estrasburg,^{clxxxix} va fer una obra molt influent sobre l'art de la destil·lació, el títol del qual era *Liber de arte distillandi*.^{clxxx} Aquesta obra, que es va traduir a l'holandès i després a l'anglès,^{clxxxi} sembla que es va difondre més tard en una versió alemanya que portava el títol *Das Buch zu Distillieren*.^{clxxxii} En el *Liber de arte distillandi*, trobem nombroses afeccions que poden ser tractades amb les aigües destil·lades procedents de diverses herbes. En una part de *Das Buch zu Distillieren* trobem algunes drogues ben conegudes que es recomanen per ser usades contra el càncer

Un altre personatge destacat d'aquesta època és Theophrastus Bombastus von Hohenheim. Ningú no pot negar que el caràcter d'aquest personatge és controvertit, ningú no pot negar que les seves idees són controvertides, ningú no pot negar que el seu lloc en la història és controvertit. Fins i tot, aquest home ha estat, és i hauria de ser, en moltes maneres, una *persona arcana* -tot això és part del seu llegat. Tot això, tal vegada, diu poc, planteja menys i no explica res, tal vegada no hauríem d'aventurar res més. Wolff ha apuntat que amb Paracels trobem el primer intent d'un altre sistema teòric en conceptes mèdics des de Galè.^{clxxxiii} En el seu treball, *Von allen ofnen Scheden*,^{clxxxiv} trobem en el sisè llibre una exposició del càncer. Després de donar les condicions i el mecanisme que condueix al sorgiment del càncer sobre la base de les seves teories mèdiques, presenta les mesures terapèutiques que s'han de prendre. La cura que manté és doble: mèdica i quirúrgica, la primera s'usava en relació amb la causa del càncer i la segona per la recuperació dels efectes. La cura física (mèdica) es dividia a més en allò que pertanyia a les causes inherents de l'afecció i en allò que pertanyia a l'afecció en si mateixa. Paracels també recomana altres medicaments per usar en casos de càncer. Així, en el seu *Archidoxis*, en el llibre setè, afirma que el càncer es pot guarir per mitjà d'específics corrosius.^{clxxxv}

Konrad Gesner va ser sense cap dubte un dels polihistoriadors del seu temps, el seu coneixement enciclopèdic en va fer un veritable Plini del seu temps.^{clxxxvi} El seu *Thesaurus* comprèn nombrosos remeis, la manera per preparar-los i les seves aplicacions apropiades.^{clxxxvii}

Otto Brunfels^{clxxxviii} és el primer del grup que es coneixeria amb el nom dels *pares alemanys de la botànica*.^{clxxxix} Entre els llibres^{cx} que va fer hi ha l'*Onomastikon Medicinæ*.^{cxci} El segon personatge il·lustre d'aquest grup es Hieronymous Book, que, malgrat ser contemporani de Brunfels, va completar la seva obra més tard.^{cxcii} Tal com afirma Arber,^{cxciii} «la reivindicació principal de Book per la qual ha de ser recordat, tal vegada, no depèn de les seves il·lustracions, sinó de les seves admirables descripcions, escrites en el pla i viu alemany del poble». En el seu *Kreütterbuch*,^{cxciv} Book fa una llista d'herbes, en què es poden trobar les seves virtuts i els seus usos.

La tercera figura dels *pares alemanys de la botànica* és Leonhart Fuchs,^{cxcv} que va ser un metge practicant i un professor de medicina, herborista i editor. En la seva obra, titulada *Methodus Seu Ratio Compendiaria*,^{cxcvi} afirma que «el càncer o el carcinoma té un aspecte irregular, lívid i brut, i amb l'afecció hi ha un tumor que es pot produir en qualsevol part del cos humà. Encara que s'esdevingui en els ulls i a l'úter, es produeix particularment i més sovint en els pits femenins que són flonjos i tous, i prové de la substància més gruixuda de l'atrabilis. Com que aquest mal prové de l'embolcall de l'atrabilis, si es més irritant, també comporta una ulceració.» Una altra obra mèdica de Fuchs, *De Sanadis Totius Humani Corporis*,^{cxcvii} també descriu el càncer. En el seu herbari famós, *De Historia Stirpium*,^{cxcviii} en la versió alemanya, *New Kreütterbuch*, Fuchs apunta que el poder del *cardobenedictum* és molt útil per al càncer de pit.

L'excel·lent herborista francès del principi del segle setze, Jean Ruel,^{cxcix} a més de les seves influents interpreta-

cions dels treballs de Dioscòrides i Scribonius Largus, va fer una obra titulada *De Natura Stirpium*.^{cc}

A Itàlia, Pierandrea Mattioli,^{cci} que va ser un dels principals comentaristes i herboristes del final del Renaixement, a part de publicar el seu *Commentarii in sex libros Pedacii Dioscoridis*, també va publicar un *Compendium De Plantis*.^{ccii} En la darrera obra esmentada, Mattioli presenta, juntament amb les herbes, les designacions en diverses llengües, les qualitats, i les virtuts.

El metge i teòleg anglès William Turner no sense raó ha estat considerat com el pare de la botànica britànica.^{cciii} La seva obra excepcional va ser el *Herball*,^{cciv} que revela tal com afirma Arber «moltes evidències de la independència de caràcter de Turner, que sembla haver estat més gran que la seva independència de pensament». El llibre de Turner sobre banys^{ccv} afirma que entre les malalties guaribles amb banys hi ha el càncer.

Tal com Tschirch indica ben justificadament,^{ccvi} l'edat dels viatges transoceànics va obrir nous panorames al coneixement europeu de les plantes; encara que el contacte s'havia establert, en diversos graus, amb l'Orient des de l'antiguitat, el descobriment (o redescobriment) del Nou Món en els segles setze i disset porta canvis significatius i influents en diversos aspectes de la vida a Europa. El metge, i herborista, Nicolás de Monardes^{ccvii} és un primer representant del creixent coneixement de les plantes, i la seva obra *De la Historia Medicinal*^{ccviii} és un dels primers llibres que presenta herbes del Nou Món.

Rembert Dodoens és un dels primers representants excepcionals de l'art esponerós dels herboristes en els Països Baixos.^{ccix} Entre les seves obres n'hi ha una titulada *Cruydt-boeck*^{ccx} que es va traduir al francès i a l'anglès. Nicholas Culpeper, que va ser un dels exponents més grans de la doctrina de les signatures, en la seva versió no autoritzada

de la *London Pharmacopeia*,^{ccxi} indica alguns preparat que són útils per a les úlceres malignes.

Per a la identificació de la majoria de les substàncies que oferim els mètodes usats per fer la llista han estat els següents:

- Els noms de totes les substàncies trobades s'han ordenat alfabèticament.

- Cada sinònim s'ha entrat separatament en ordre alfabètic i amb una referència creuada que remet a l'entrada principal anotada de la substància particular.

- L'entrada principal anotada per a una substància particular proporciona el nom de l'entrada principal, els tipus que es distingeixen i com s'usa la substància.

Tot això s'ha fet amb estudis basats en l'evidència de dades obtingudes en el Napralert, Medline, International Pharmaceutical ABS (IPA) i Natural Products (Windows).

4.6 Llista de substàncies

<i>Acacia arabica</i>	<i>Amygdalus comunis</i> L.
<i>Acacia sp.</i>	<i>Anchusa azurea</i> Miller
<i>Achilea millefolium</i> L.	<i>Anethum graveolens</i> L.
<i>Acorus calamus</i> L.	<i>Anethum graveolens</i> L.
<i>Adiantum capillus veneris</i> L.	<i>Angelica archangelica</i> L.
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	<i>Anthemis nobilis</i> L.
<i>Agrimonia eupatorium</i> L.	<i>Arboris incognatae</i> L.
<i>Alchemilla vulgaris</i> L.	<i>Arctium lapra</i> L.
<i>Allium porri</i> L.	<i>Arsènic</i>
<i>Aloe sp.</i>	<i>Artemisa dracunculus</i> L.
<i>Althaea officinalis</i>	<i>Artemisia absinthium</i> L.
<i>Amni visnaga</i> Lamarck	<i>Artemisia maritima</i> L.

Artemisia vulgaris L.
Asparagus officinalis L.
Avena sativa L.
Boswellia carterii Birdw.
Brassica nigra L.
Calendula officinalis
Capsella bursa-pastoris Medikus.
Cassia angustifolia Vahl.
Cassia fistula L.
Centaurea aspera L.
Centaurea cyanus L.
Centaureum lina riifolium G. B.
Chelidonium majus L.
Chenopodium bonus-henricus L.
Cinnamomum sp.
Cnicus benedictus L.
Cochlearia sp.
Cola sp.
Commiphora myrra L.
Coriandrum sativum L.
Cornopus squamatus Fork
Cupressus sempervivens L.
Curcuma longa L.
Cyclamen balearicum Willk.
Cydonia maliformis Miller
Cynara scolymus L.
Daphne laureola L.
Dictamus albus L.
Dipterix odorata Wild.
Elettaria cardamomun
Ephedra americana
Euphrasia officinalis
Fagopirum esculentum
Filipendula hexapetala
Fraxinus sp.
Fumaria officinalis L.
Gentiana Lutea L.
Glycyrrhiza glabra L.
Guaiacum officinalis
Helicrysum sp.
Hibiscus abelmoschus
Hibiscus sabdariffa L.
Hypericum perforatum L.
Hyssopus officinalis L.
Illicium verum Hooker
Inula helenium L.
Iris germanica L.
Juniperus communis L.
Junclans Regia L.
Lamium album
Laserpitium siler L.
Lathyrus vernus L.
Laurus medica L.
Laurus nobilis L.
Lavandula Spica L.
Lavandula stoechas L.
Levisticum officinalis Koch.
Linum usitatissimum L.
Lithospermum fruticosum L.
Lithospermum officinale L.
Malva sylvestris L.
Marrubium vulgare L.
Matricaria Chamomilla L.
Melilotus Officinalis Medikus
Melissa officinalis L.
Melittis melissophyllum L.
Mentha piperita L.
Mentha pulegium L.
Mentha sp.
Menyanthes Trifoliata L.
Mespilus germanica L.
Moringa Burm. Ssp
Myristica fragans H.
Ocimum basilicum L.
Olea europaea L.
Origanum dictamus L.

<i>Origanum vulgare</i> L.	<i>Salvia officinalis</i> L.
<i>Papaver rhoeas</i> L.	<i>Sambucus nigra</i> L.
<i>Parietaria officinalis</i> L.	<i>Satureja montana</i> L.
<i>Pastinaca opopanax</i>	<i>Selaginella lepidophylla</i> Spreng.
<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	<i>Sideritis</i> sp.
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	<i>Sinapis alba</i> L.
<i>Pimpinella anisum</i> L.	<i>Sisymbrium officinale</i> Scopoli.
<i>Pistacia terebinthus</i> L.	<i>Solanum dulcamara</i> L.
<i>Plantago ovata</i> Forssk.	<i>Solidago gigantea</i> L.
<i>Plantago psyllium</i> L.	<i>Spiraea ulmaria</i> L.
<i>Plantago</i> sp.	<i>Sylium marianum</i> L. Gaertner
<i>Polipodium leucotomos</i>	<i>Tanacetum vulgare</i> L.
<i>Polygonum bistorta</i> L.	<i>Taraxacum officinalis</i>
<i>Potentilla reptans</i> L.	<i>Taxus baccata</i> L.
<i>Pterocarpus santolinus</i> L.	<i>Teucrium chamhedrys</i> L.
<i>Rhamnus frangula</i> L.	<i>Ulmus campestris</i> L.
<i>Rhamnus purshiana</i> D. C.	<i>Vaccinium</i> sp.
<i>Rheum paponticum</i> L.	<i>Verbena officinalis</i> L.
<i>Ribes nigrum</i> L.	<i>Vinca minor</i> L.
<i>Rosa camina</i> L.	<i>Viola tricolor</i> L.
<i>Rosa Gallica</i> L.	<i>Viscum album</i> L.
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.
<i>Salvia triloba</i> L.	

4.7 Taula de referències

Taula de referències de la revisió sistemàtica de l'*Aloes*, com a exemple de totes les que s'han estudiat i que s'han indicat en aquest apartat, i en la qual s'esmenten les obres i els autors que fan referència a la seva activitat antitumoral.

Nom llatí (document):

Nom llatí científic:

Ref. fins al 1900:

Aloes

Aloes caballinum, *Aloes citrinum*, *Aloes epaticum*, *Aloes gallica*, *Aloes lignum* / *Aloe africana*, *Aloe arabica*, *Aloe barbadensis*, *Aloe vilgaris*, *Aloes perfoliata* (*aloes* sp. And sp.)
SribaniusLargus(cancer-Andronis(III,54)-surgeonGlycon(III,57))/Galen(non-ulceratedcancer(III,120)/Andromachus(aloesinCyzicenum(III,127))/Aetius (breastcancer(III,163)) /IbnSinal(cancerousulcerations(IV,47)) \ "RegimenSanitatis" (prepucecancer(V,66)) / "DeAegritudinumCuratione" (consolidatingwounds-powderaloe(V,74)) / "ArsMedendi" (cancerhieralogodionandtheodorion(V,91)) / "AntidotariumNicolai" (HielaGalen(V,97)) / RogeroffSalerno(V,119)/JohannesMesue(cancer-UnguentumDiaphoenicon(V,140)-malignantulcers-UnguentumMagnumCrasesos(V,142))/NicholasMyrepsus(malignantulcers,cancerousulcers-EmplastrumAthena(V,173)-carcinoma-EmplastrumCalbianum(V,175)-carcinoma-EmplastrumPampathes(V,178)-malignantulcers,cancerousulcers-HieraLogadij(V,180)) /HieronymusBrunschwygk(cancer-lignumaloesinOleumBenedictumCompositum(VI,53)-cancer-plasteraoflesinaquaalbantum(VI,61)/KonradGesner(cancer-TowofHemp(VI,98)-malignantulcers,cancer-lignumaloes+aloeshepatica(VI,103))/RemberDodoens(cancerouswellings-leavesaloes(VI,236))/Culpeper(non-ulceratedcancer-woodaloes + aloesinPiiulaeIndae(VI,261))

Ref. després del 1900:

33:135-138 Reitz, P. Paulino. 1950. Plantas Medicinai de Santa Catarina. In An Bot. Herbario \ "Barbasa Rodrigues" 2:71-116/ Abu Mansur. Achundow, A.-C.. 1893. Die pharmakologischen Grundsätze (Liber fundamentorum pharmacologiae) des Abu Mansur Muwaffak ibn Ali Harawi. In Historische Studie aus dem Pharmakologischen Institute der Kaiserlichen Universität Dorpat, ed. R. Kobert, Halle Tausch and Grosse. III:139-420,450-581/Dioscorides. 1934The Greek herbal of Dioscorides. Ed. R. T. Gunther, Oxford, Oxford Univ. Press. 701pp/Antonelli. G. 1939. La piante che Ridanno la Salute, 2ed. Rome, F. Pustet. 557pp/ Oertel, A. and Bauer, E. 1935. Plantas Medicinales, 2d ed. Barcelona, Maucci. 414pp/Joachim. H. 1890. Papyrus Ebers. Berlin, G. Reimer. 214pp/Galen. I. Methodus medendus. 2 . De simplicium medicamentorum facultatibus. 3. De compositione medicamentorum. 4. De alimentorum facultatibus (Cited from Urdang Re-

Ref. després del 1900:
(cont.)

- port)/Morra, V. J. and Lust, B. 1951. *Plantas Medicinails*. Lisbon, Empr. Edit. Natura Lda. 167pp./Budge, E. A. W. 1913. *Syrian anatomy, pathology and therapeutics, or the book of medicines*, vol. 1-2. London Oxford Univ. Press/Sigerist, H. E. 1923. *Studien zur Geschichte der Medizin*. Heft 13, *Studien und Texte zur frühmittelalterlichen Rezeptlitteratur*. Leipzig, J. A. Barth Verlag. 220pp (in latin)/K. P. Balitski, A. L. Vorontzova and A. M. Karpukhina. 1966. *Medicinal plants in therapy of malignant tumors (In Russian)*. Kiev, "Zdorovia"/Alexander of Tralles. 1878-1879. *Alexander von Tralles*, vol. 1-2 Vienna, W. Braumüller. (transl. by T. Puschmann)/Marcellus Empiricus. 1889. *Marcelli de Medicamentis Liber*. ed. G. Helmreich. Leipzig B. G. Teubner. 414pp./Ibn al-Baitar. Leclerc, L. 1877-1883. *Traité des Simples par Ibn el—Beïthar*. Notices et Extraits des Manuscrits de la Bibl. Nat., Paris, 1877, 23(1), 476pp.; 1881, 25(1), 489pp.; 1883, 26(1), 483pp./Mesue, J. 1589. *I. de Purgantium Medicamentorum Simplicium...* Book 2. *De Simplicibus*. Venice, 1589, 50pp. 2. *Gradabin*. 1589 (Cited from Urdang Report)/de Renzi, S. *Collectio Salernitana*. 1852-1859. Naples, Filiaire-Sebezio. 1842, Vol. 1, 535pp. ;1853, Vol. 2, 800pp.; 1854, Vol. 3, 346pp.; 1856, Vol. 4, 622pp.; 1859, Vol. 5, 412pp./Avicenna. Sontheimer. 1845. *Heilmittel der Araber*. Freiburg, Herder Verl. 288pp./Leclerc, L. 1876 *Histoire de la Médecine Arabe*, vol. 1-2. Paris, E. Leroux. 587+526pp./Norrbon, S. 1921. *Das Gothaer Mittelniederdeutsche Arzneibuch und seien Sippe*. Hamburg. 240pp./Nicolaus Saleritanus. 1896. *L'antidotaire Nicolas*. ed. P. Dorveaux, Paris, H. Wetter. 109pp./Nicholas Myrepsus of Alexandria. 1549. *Medicamentorum Opus...* Fuchs (transl., ed.) Basel, J. Oporinum. (Cited from Urdang Report)/Brunschwkgk, H. 1517-1532. *I. Die distellacien ende virtuyten der Wateren*. Brussels, T. van de Noot, 1517. 2. *Das Buch zu Distillieren*. B. Grüniger, Strassburg, 1532. (Cited from Urdang Report)/Shroder, J. 1669. *The compleat chymical dispensatory*. (transl. by W. Rowland). London 545 pp./Gesner, C. 1552-1559. *I. Thesaurus Evonymi Philiatri*. F. and R. Vuysenbachium, 1552. 2. *The treasure of Evonymus*. (transl. by P. Morwing). London, J. Daie, 1559. (cited from Urdang Report)/Short, T. 1751. *Medicina Britannica*, 3d ed. London. Reprinted, Philadelphia, B. Franklin and D. Hall. 339pp+appendix+Brartram's Appendix (/pp.)// Ferrandiz, V. L. *Personal communi-*

Ref. després del 1900:
(cont.)

cations, 1958, 1959. / Miscellaneous Nostrums, 5th ed. 1923. Chicago, Amer, Med Assoc. 222pp./
Scott, C. 1939. Victory over cancer without radium or surgery. London, Methuen and Co. 272pp./
National Cancer Institute, central files / Rufinus. Thorndike, L. 1946. The herbal of Rufinus. Chi-
cago, Univ. of Chicago Press. 476pp./ Shöffler, Petter. 1458. 1924. Hortus Sanitatis Deutsch.
Mainz, 1485. Reprinted for Münchner Drucke, Munich, 1924 / Cassius Felix. 1879. Cassii Felicit
de Medicina ex Graecis Logicae Sectae Auctoribus Liber Translatus. ed V. Rose. Leipzig, B. G.
Teubner. 260pp./ Zin, J. 1930. La Salud por Medio de las Plantas Medicinales por un Sacerdote
Salesiano, 5th ed. revised. Santiago de Chile, La Gratiitud Nacional Esc. Tip. 701pp./

Parts droga:

Lf, px, juice, lf pulp

Forma farmacéutica:

cataplasms, powder, plaster, pills, with wine, fluidextract, mouth rinse

Teràpies:

Indurations of the uterus, putrid tumors, indurations in every limb, anal condiloma,
scirrhotic parotid, gland tumors, undurations of the bowels, liver and stomach, cancer of the pre-
puce, tumors of the larynx, eye, lacrimal and lips, nasal polyps, apostemes of the eyes, cancerous
ulcers, cancer of the tongue, breast tumors

5. ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA TRADICIONAL

La primera obra sobre plantes medicinals que ens ha arribat sencera, el llibre IX de la *Recerca sobre plantes* de Teofrast, d'autenticitat dubtosa, fa una síntesi de les dades que aleshores eren disponibles en la matèria i, en particular, informa sobre les pràctiques amb totes les probabilitats tradicionals, que testimonien una coneixença ja aprofundida dels *pharmaka* i de les seves activitats. Encara que Teofrast es valgui del terme *dynamis*, no sembla conèixer la teoria de la *dynamis* dels *pharmaka*.

Heròfil afirma que per permetre que els *pharmaka* expliquin els seus efectes s'han de manipular de manera adequada. Aquesta afirmació d'Heròfil forneix la farmàcia d'un fonament teòric des del moment que el preparador havia de ser un especialista i no es podia identificar ja amb el metge que portava els remeis necessaris per a la seva pràctica.

El rebuig de l'especulació sobre l'invisible també obligava els empiricistes a rebutjar qualsevol teoria sobre la manera d'acció dels *pharmaka*. Pel que fa a la teràpia mèdica, s'atenien al seu mètode, anomenat del *trípode*, que consistia a transferir d'una síndrome a una altra, semblants en la seva manifestació externa, els remeis que s'havien demostrat eficaços en el tractament de la primera.

Encara que l'empirisme podia afectar la *dynamis*, això no va passar, ja que, a causa de l'impuls de l'empirisme, la farmacologia es va enriquir amb una certa dimensió experimental. Dioscòrides, per exemple, fa al·lusió a l'experiència, probablement en un intent d'individualitzar la *dynamis* de cada remei.

Les diverses variants de la farmacologia que hi havia a l'inici de la nostra era van confluïr, excepte el metodisme, en el tractat *De Materia Medica* de Dioscòrides (segle I), que ba-

sava la seva obra en la teoria de la *dynamis*, i que l'enriquia amb l'exigència empírica d'una certa experimentació. Per a cada remei simple va fer una fitxa, que reportava en particular tots els elements necessaris per reconèixer les matèries en el terreny o per identificar les activitats, i estenia la teoria amb cada tipus de *dynamis*, generals o específiques. En aquest tractat, els remeis estan agrupats a partir de la seva *dynamis*.

El corrent que amb Dioscòrides arriba al punt culminant, la terapèutica dels medicaments simples, va sofrir la competència dels medicaments compostos, que en mesclaven molts de simples. La toxicologia i la farmacologia, simple i composta, es van posar de moda, i van determinar, en el segle I, una síntesi com la de Cels o la més específica recollida per Scribonius Largus, o fins i tot l'extraordinari fresc que representa la *Naturalis historia* de Plini, que dedica una secció àmplia als *pharmaka*. En aquesta època podem col·locar Dioscòrides, que també va fer un tractat en què els *pharmaka* estaven dividits per patologies.

L'enciclopedisme del segle I i el desenvolupament dels *pharmaka* compostos va recórrer a la farmacologia de Galè, simple i composta, en què estava analitzada una llista llarga de remeis, que requerien una reorganització sistemàtica. En un primer tractat, Galè va estudiar els *pharmaka* simples, començant amb una secció teòrica llarga, per passar després a l'anàlisi dels mateixos *pharmaka*, classificats per tipus - vegetals, animals o minerals- i, dins cada tipus, en ordre alfabètic.

La identificació del concepte de *dynamis* amb la qualitat dels humors permetia, a més, donar vida a un sistema global, com el de Dioscòrides, que posava la farmacologia en relació amb el macrocosmos. A diferència del sistema de Dioscòrides, que es pot caracteritzar com a farmacocèntric, el de Galè era més que res medicocèntric.

Contemporàniament, es va fer una resistemització alfabètica del tractat de Dioscòrides per transformar-lo en un diccionari de terapèutica mèdica. Stefanus d'Atenes en va fer una altra resistemització cap a l'any 600, en què va classificar per ordre alfabètic les indicacions farmacològiques, reportant per a cadascuna els *pharmaka* esmentats per Dioscòrides. Totes aquestes reelaboracions es caracteritzaven per modificar el tractat amb finalitats pràctiques, sense preocupar-se de la teoria, tal vegada en el marc d'un ensenyament de la farmacologia.

A Bizanci hi ha un parèntesi pel que fa a l'evolució de les teories mèdiques. Podem destacar el tractat de Teofan Cristobalant (segle X) que exposa una sèrie de prescripcions per patologies classificades *a capite ad calcem*, sense nocions teòriques.

Per assistir a l'aparició de noves teories sobre els *pharmaka* hem d'arribar al món àrab, que van crear noves teories en el sector de la farmacologia, com la formulació seguint un model matemàtic dels graus galènics de les propietats dels *pharmaka*, fet per al-Kindí, i la invenció d'un sistema nou de representació de les dades farmacèutiques, les *taules* usades per Ibn Butlân.

Occident es va mostrar menys creatiu, i continuava amb la difusió de la saviesa alexandrina i traduint els tractats antics. A partir del segle XII, va fer pròpies les teories antigues i les reelaboracions àrabs, començant per Constantí Africà a Salern, i continuant per Toledo, França i Itàlia septentrional. Així van aparèixer l'*Antidotario* de Nicolau de Salern i el *Circa instans* de Matteo Plateario o el tractat sobre els verins de Pietro d'Abano, que restituïrien a la pràctica de la farmacologia, que no s'havia interromput mai, els fonaments teòrics que l'havien caracteritzada originàriament.

Tornant cao endarrere hem d'afegir que la producció mèdica de Galè fou de tal magnitud que resultava impossible

ser llegida o ensenyada en un període prudencial de temps, per exemple, 4 o 5 anys. Galè no va aconseguir sistematitzar els seus escrits ni ordenar-los. Per això, quan va morir s'inicià un procés que durà segles i que tenia per objecte ordenar i estructurar les seves ensenyances, de tal manera que formessin un sistema coherent i de proporcions tals que poguessin ser ensenyades als estudiants a les escoles de medicina en un període de temps no superior a 4 anys. Es va aplicar bàsicament a la ciutat d'Alexandria, gran focus intel·lectual del Mediterrani durant tot el període de l'hel·lenisme i els primers segles de l'imperi bizantí, fins que la conqueriren els àrabs (642).

Cap a la segona mitat del segle VI s'establí un *cànon* de llibres galènics, un total de 16 que tot metge havia d'estudiar. En el segle VII es va compondre una mena de resum general de la doctrina dels 16 llibres, és a dir, una introducció general a la medicina (*Eisagogé*) que a l'Europa llatina es va conèixer amb el nom d'*Isagoge Ioannitii*. És important perquè s'hi estableixen les línies mestres de tota la medicina medieval. Tant la medicina bizantina com l'àrab, la jueva i la llatina medieval segueixen en les seves línies fonamentals l'esquema de la *Isagoge*, que es converteix així en el llibre més important per comprendre la medicina de l'edat mitjana.

En la part dedicada a la medicina pràctica, la *Isagoge Ioannitii* té per objecte l'estudi de la medicina. Els medicaments són productes de la naturalesa, animals, vegetals o minerals: generalment vegetals, perquè els productes animals són tan similars als homes que actuen més com a aliments que com a fàrmacs, i els minerals són tan poc similars que en lloc d'actuar com a medicaments actuen com a verins.

El primer pas de la farmacologia antiga és l'estudi detallat dels productes naturals amb virtut guaridora: és l'objecte de la denominada *matèria mèdica*.

Una segona qüestió és la del coneixement de la virtut farmacològica de la planta (*dynamis*), que l'autor de la *Isagoge* (Joan d'Alexandria) denominà *effectus*, i també el seu mecanisme d'acció o *operatio*.

L'estudi de l'*operatio* i de l'*effectus* dels productes de la matèria mèdica és l'objecte de la farmacologia.

De les tècniques concretes de preparació d'aquestes diferents formes de medicaments, se n'ocupà la farmacologia pràctica o farmàcia.

Durant molts anys ha estat una afirmació tòpica en història de la farmacologia que la botànica mèdica de l'edat mitjana depenia quasi completament dels grans tractats de l'antiguitat grecoromana, Teofrast, Dioscòrides, etc., i que la seva originalitat era quasi nul·la.

La investigació de les últimes dècades ha canviat de manera substancial aquest panorama.

S'ha vist que el que hi ha escrit sobre botànica àrab medieval fou molt superior, tant en quantitat com en qualitat, als precedents mediterranis coneguts.

L'expansió musulmana i l'actiu tràfic comercial amb l'Orient asiàtic van ampliar en gran mesura el comerç de fàrmacs, que al mateix temps van començar a estudiar-se millor, com a conseqüència del perfeccionament de les tècniques d'identificació i descripció de plantes.

En el llibre de Maimònides sobre els medicaments hi ha sinònims en siríac, persa, àrab, hebreu, berber i espanyol antic.

Per més que aquests estudis estiguin en el seu origen, han servit ja per desterrar l'antiga idea que la farmacologia àrab fou una simple còpia de les fonts gregues, en especial de Dioscòrides.

Fent una anàlisi estadística de la matèria mèdica present en un tractat del segle IX tan representatiu com el *Formulari mèdic* d'al-Kindi, M. Levey ha trobat que el 31 % dels noms dels medicaments del text procedeixen d'antics termes mesopotàmics, tramesos mitjançant intermediaris siríacs, arameus, hebreus, perses i potser també grecs. Un 33 % procedeixen de fonts gregues; un 18 %, de perses; un 13 %, d'hindús; un 5 %, d'àrabs; i un 3 %, d'egípcies. La resta resulta impossible de determinar. Si considerem que les relacions entre Pèrsia, la Xina i l'Índia eren molt intenses, i unifiquem els percentatges, assolim un total similar al de Mesopotàmia, la qual cosa ens determina que la influència de Grècia resta relegada en tercer lloc. Martin Levey ha corroborat aquestes xifres per al segle XIII amb l'anàlisi del *Formulari mèdic* d'Al-Samarquandi. Per ell, els simples procedents de Pèrsia-Índia suposen el 54 %; els de l'antiga Mesopotàmia, el 20 %; els de Grècia, el 17 %; els àrabs preislàmics, el 6 %; i els provinents de l'antic Egipte, el 2 %.

Els gèneres literaris d'exposició dels simples farmacològics són diversos. Hi ha, en primer lloc, les llistes de sinònims. Són sèries alfabètiques de medicaments simples, acompanyats dels equivalents tant en el seu propi idioma com en d'altres. Seguint l'ordre alfabètic es redacten també els grans tractats de simples farmacològics, tant en el món bizantí com en l'àrab i el llatí. Aquesta és una novetat important pel que fa al llibre de Dioscòrides, el qual no està ordenat alfabèticament. És Galè qui va fer possible el mètode d'organització, al mateix temps que prenia el contingut de les descripcions, generalment, de Dioscòrides. Poc després, els metges bizantins tornaren a escriure *La Matèria Mèdica* de Dioscòrides posant els fàrmacs per ordre alfabètic, ja que Oribasi (325-403) ens explica que utilitzà aquesta obra per redactar el seu tractat de compostos. En el segle VII, Pau d'Egina dedicà el setè llibre de la seva enciclopèdia mèdica a l'estudi dels fàrmacs; aquest text gaudí d'una gran fama durant l'edat mitjana. La primera part tracta de simples farmacològics ordenats alfabèticament, amb l'especificació de les propietats i usos d'acord amb Galè.

Als medicaments compostos, hi va dedicar la segona part; els agrupa en: purgants, unguents, emenagogs, antídots, píndoles, pólvores, pomades, xarops, col·liris, emplastres, olis, odorífers, etc. Els seus mentors intel·lectuals són Dioscòrides, Galè i Oribasi. Introdueix una segona novetat, a més a més de l'ordre alfabètic: la fixació del grau de la virtut farmacològica. Ordre alfabètic i grau de virtut del medicament són les dues característiques fonamentals de la matèria mèdica medieval.

Tota aquesta bibliografia grega i bizantina es tradueix a l'àrab durant el segle IX, especialment a l'escola de Hunain ibn Ishaq, i es barreja amb les altres tradicions farmacològiques abans esmentades, l'asiàtica i la mesopotàmica. Això es veu clarament en el tractat del persa Abu Mansur *Llibre dels fonaments de les veritables propietats dels remeis*, extremament impregnat per la farmacologia hindú i responsable de la seva difusió entre els metges àrabs. El llibre de simples més interessant és el d'Ibn Samajun (1001) de Còrdova, titulat *Col·lecció d'exposicions de metges i filòsofs antics i moderns sobre simples farmacològics*, en el qual els remeis es descriuen en l'ordre de l'alfabet àrab com succeeix després amb Ibn al-Baitar. Cal anomenar també el tractat d'Al-Gafiqi (1164) titulat *Llibre dels medicaments simples*, ja que comporta el punt màxim de discussió de la matèria mèdica en el món àrab. A partir d'aquest moment el gènere esdevé escolàstic com s'adverteix en l'obra d'Ibn al-Baitar (1197-1248) *Col·lecció de simples*. En el prefaci s'especifiquen així els sis objectius del tractat: a) descriure els simples utilitzats per Dioscòrides i Galè i els seus resultats, i explicar la pròpia experiència; b) exposar amb fidelitat la veritat de la botànica antiga, i resoldre nombroses contradiccions; c) evitar repeticions i escriure amb claredat; d) utilitzar l'ordre alfabètic a fi de fer el llibre més útil; e) detallar l'ús de cada remei en els antics i moderns i segons la pròpia experiència, i f) oferir els sinònims en diverses llengües, els llocs on es troben els remeis, etc.

5.1 Farmacologia pràctica medieval àrab

En el començament del llibre segon del *Cànon*, dedicat a l'estudi de la farmacologia, Avicenna dedica el primer capítol a les complexions (qualitats), el segon i tercer a les virtuts (principis actius), i el quart i cinquè a les operacions (mecanismes d'acció).

D'acord amb les ensenyances d'Empèdocles, els metges antics acceptaren, llevat de rares excepcions, que tots els cossos de la naturalesa estaven formats per quatre elements cosmològics - aire, aigua, foc i terra- i que la proporció diferent d'uns i altres els atorga qualitats o complexions diferents, de manera que s'estableix un sistema fisiològic general format per les complexions (freda, càlida, humida i seca), els humors (bilis, atrabilis, sang i flegma) i els temperaments (sanguini, flegmàtic, biliós i atrabiliari o melanconiós).

Aquestes qualitats biològiques varien segons l'edat de la vida (infantesa, joventut, maduresa, vellesa), l'estació de l'any (primavera, estiu, tardor, hivern) i l'hora del dia (matí, migdia, tarda, nit).

Així, un cos en el qual predomini l'element terra, té una qualitat, complexió o temperament més sec i fred que un altre del qual l'element fonamental sigui l'aire, amb una complexió càlida i humida.

Oribasi i els bizantins van afegir als medicaments grecs una gran quantitat de medicaments perses, hindús, egipcis i mesopotàmics, i van canviar la manera d'estudiar-los.

Dioscòrides ho havia fet sense ordre, en canvi, els medievals bizantins i els altres medievals, per influx seu, els cataloguen alfabèticament i afegeixen el grau de virtut del medicament fixat per Galè, també absent en Dioscòrides.

Galè havia establert una escala de quatre graus de *virtut* dels fàrmacs més el grau zero o temperat. Segons aquesta es-

cala, un medicament temperat és aquell que no produeix cap efecte sobre el cos. Un medicament calent o fred en primer grau és aquell que produeix un efecte tan imperceptible que no pot ser conegut més que pel raonament; i al contrari, un medicament de segon grau té un efecte manifest, el de tercer grau un efecte notable i el de quart grau un efecte extremat, fins i tot pot mortificar el membre al qual s'aplica.

Aquesta complexió varia amb l'estació de l'any i l'hora del dia.

Per exemple, una planta de complexió freda té un efecte més gran si s'administra a vells, de nit i a l'hivern. En canvi és més tènue si s'administra a joves, al migdia i a l'estiu.

En el segle XIII s'intentà establir una fórmula que permetés relacionar els graus de virtut farmacològica amb la intensitat de les qualitats dominants, és a dir, amb la complexió.

El problema és el següent: suposem per exemple que tenim una planta amb una virtut farmacològica determinada que està formada pels quatre elements en les proporcions següents: 1 de terra, 2 de foc, 3 d'aire i 4 d'aigua. Cadascun d'aquests elements té dues qualitats: l'aigua és freda i humida, l'aire és càlid i humit, el foc és càlid i sec i la terra és freda i seca.

Explicació: La complexió d'aquesta planta, com ja hem dit, ve determinada per la seva qualitat dominant, per tant en aquest exemple, les qualitats dominants són dues, la fredor i la humitat, ja que ambdues depenen de l'element aigua; el seu poder és el de 4, enfront de les qualitats dels altres tres elements que tindran una activitat de 3, de 2 i d'1. Però, si s'analitza amb més cura, ens adonem ben aviat que aquests graus són una simplificació que falseja la realitat.

Aquesta planta no és, en principi, tan freda com humida, ja que la humitat és qualitat compartida per l'element aigua,

que es troba en la proporció 4, i per l'aire amb proporció 3; en conseqüència el grau d'humitat és 7, mentre que el de fredor és 5.

Si fem el mateix amb les altres qualitats veiem que el grau de calor és 5 i el de sequedat 3. Les proporcions són, doncs, 7 d'humitat, 5 de fredor, 5 de calor i 3 de sequedat.

La qualitat dominant és, doncs, la humitat; però com que una qualitat no es troba mai aïllada sinó a l'interior d'un parell d'oposats, resulta que el parell de qualitats dominants és: 7 d'humitat i 3 de sequedat. L'altre parell, 5 de calor i 5 de fred, no és dominant, encara que també actua a la complexió total.

Si les xifres del nostre exemple haguessin estat menys rodones, les quantitats de calor i fred haurien resultat diferents, per exemple, 6 de calor i 2 de fred. El parell dominant hauria seguit sent humitat-sequedat, però les dues qualitats de més gran intensitat serien ara la humitat i la calor. Aquestes dues qualitats són les úniques capaces de manifestar-se (les altres han quedat anul·lades i sense capacitat de manifestació) i, per tant, de ser percebudes pels sentits.

El farmacòleg pot, mitjançant això, determinar les qualitats de major intensitat i la complexió d'un simple farmacològic.

Pensem ara en un medicament compost, quin és el plantejament?

Avicenna defensa la interpretació que les substàncies simples s'uneixen de forma purament accidental, és a dir, es mesclen però no es combinen. Per això, els simples per a un sector dels teòrics medievals de la farmacologia, en unir-se en un compost *maduren* o *fermenten*, fins i tot durant mesos, que és el període de temps d'interacció mútua, temps en què les propietats dels simples es dissolen i sorgeix la nova substància del compost. A vegades, la complexió final depèn de

l'experiència i també de com fermenta, a més a més de la mescla matemàtica.

La complexitat farmacològica agreujada per la inexactitud i l'arbitrarietat de la unitat utilitzada, el grau de la virtut medicinal, molt inexacta i subjectiva, obligava a ser visualitzada mitjançant els *tawquins* (taules d'escacs), per poder explicar l'estructura farmacològica.

En cadascuna d'aquestes taules es trobaven els quatre elements amb les quatre qualitats oposades als quatre graus d'acció dels medicaments, dels quals realitzaren diferents combinacions.

Des del punt de vista galènic, seguint un exemple d'Averrois, pensem en un medicament compost de dos simples, un de càlid amb intensitat de 4 i l'altre fred amb intensitat de 2. El compost és càlid amb intensitat de 2, ja que quan les qualitats són contràries els graus se sostreuen.

Però pot succeir que el compost consti de 2 simples amb la mateixa qualitat dominant.

Utilitzant la fórmula anterior, resulta que la intensitat de la qualitat del compost és la suma de les intensitats dels simples. En canvi, i per raons molt lògiques, no és així, sinó que el resultat és la mitjana de les intensitats de les qualitats primàries.

Les dosis també influeixen en la mescla dels simples, per tant és necessari saber com es relacionen quantitat i qualitat.

La resposta d'al-Kindi és la següent: suposem que el compost consta de 2 simples, un càlid en segon grau i l'altre càlid en primer.

Suposem també que del primer en tenim 2 dracmes i del segon, 5 dracmes. Segons Al-Kindi, la qualitat dominant de cada simple és el resultat de multiplicar el seu grau de calor

per la quantitat de substància; per tant, en el primer serà 4 i en el segon, 5.

El metge àrab al-Kindi va fixar la fórmula que relaciona les complexions dels fàrmacs amb els graus d'acció o virtuts farmacològiques dels medicaments i va indicar que el creixement aritmètic dels graus de virtut farmacològica exigeix el creixement geomètric de la qualitat complexional dominant.

Complexió del medicament, qualitat de què depèn	Virtut farmacològica (graus)
$2^0 = 1$	0 temperat (grau zero)
$2^1 = 2$	1 1r grau
$2^2 = 4$	2 2n grau
$2^3 = 8$	3 3r grau
$2^4 = 16$	4 4t grau
2^n progressió geomètrica	

Averrois, segons el seu llibre *Colliget*, interpreta que la proporció entre la intensitat de les qualitats complexionals i el grau de la virtut farmacològica exigeix un creixement aritmètic.

Així doncs, tenim:

Complexió del medicament, qualitat de què depèn	Virtut farmacològica (graus)
$0 + 1 = 1$	0 temperat (grau zero)
$1 + 1 = 2$	1 1r grau
$2 + 1 = 3$	2 2n grau
$3 + 1 = 4$	3 3r grau
$4 + 1 = 5n + 1$ progressió aritmètica	4 4t grau

Els àrabs foren els principals innovadors i reconeixadors de la farmàcia matemàtica, i establiren polèmiques entorn de l'acció dels medicaments i la relació entre l'acció terapèutica i els graus de la qualitat de què depenen. D'ací la gran polèmica

d'Averrois i al-Kindi, plasmada en escrits d'Averrois contra les teories alkindianes.

Aquesta tradició farmacològica fou introduïda en el món llatí per Salern, i assolí la màxima expressió a Montpeller, on Arnau de Vilanova va escriure l'obra *Aphorismi de gradibus*, en la qual va fondre les dues tradicions àrabs, l'alkindiana i l'averroista, entorn de les complexions, els graus de la virtut farmacològica i la quantitat de simples amb la qualitat final del compost.

En el món llatí o medieval, la bibliografia botànica i farmacològica àrab principalment, s'introdueix a l'Occident europeu a través de les escoles de Salern, les escoles de traductors de Toledo i l'escola de Sicília entre altres.

El fet més important és que elaboren herbolaris, és a dir, herbaris enormes, i tractats de simples farmacològics, en els quals bàsicament s'esmenten l'anís i el comí. Destaquem les obres del *Tacuinum sanitatis de Viena* i el *Macer floridus*, com a més representatives dels simples farmacològics del món llatí.

Aquesta tradició farmacològica va entrar en el món llatí per l'escola de Salern, principalment amb la figura de Constantí l'Àfricà, amb la seva obra *Liber graduum* (*Llibre de graus*), que va adquirir la seva màxima expressió a Montpeller, on Arnau de Vilanova va escriure els seus *Aphorismi de gradibus*.

És precisament Arnau de Vilanova qui resol els problemes que planteja la determinació de les complexions i virtuts dels compostos en el mètode d'al-Kindi. Quant a la qualitat dels simples que influeixen en la qualitat final del compost ho fa segons Averrois.

Recordem que les complexions dels simples farmacològics corresponen a *qualitats*.

Recordem que les virtuts corresponen a *principis actius*.

Recordem que les operacions corresponen a *mecanismes d'acció*.

Fou precisament en els monestirs on es desenvolupà una funció cultural molt lloable, en l'edat mitjana llatina. Així doncs, trobem que sant Benet fundà el seu monestir a Montecassino, on es van conservar els manuscrits antics, principalment d'Hipòcrates, Dioscòrides i Galè. Els monestirs benedictins tenien biblioteca i escola, i fins i tot petits jardins botànics i hospitals annexos. La finalitat fou conservar la tradició hipocràtica i àrabiça mitjançant els manuscrits antics, com ja hem indicat anteriorment.

La tasca del metge monacal era atendre els seus germans i els malalts de fora del convent, i cuidar a més el jardí botànic i l'*Armarium pigmentorum*, que no era res més que una farmàcia on es preparaven i distribuïen els medicaments.

És interessant indicar que en aquesta època sorgeixen figures sanitàries amb el nom, per exemple, de *rasorius*, que després es coneix amb el nom de barber cirurgià; el de *pigmentarius*, que era l'especialista en l'elaboració dels medicaments; i els físics, que després rebran el nom de metges, segons els principals còdexs legislatius de l'època.

En la medicina conventual cal destacar la monja i abadessa Hildegarda de Bingen, benedictina, per la seva obra *Liber simplicis medicinae*. Quant als compostos, aporta una recopilació dels coneixements botànics, zoològics i minerals en una àmplia farmacopea basada en la tradició popular. L'obra d'aquesta mística medieval és innovadora per l'aportació del principi mantenidor de la vida i joventut, que denominà *viriditas*, semblant a l'*arcanum* de Paracels, que ens ho aporta molts anys després.

En aquesta escola de caràcter laic i ecumènic, s'agruparen els principals metges de l'edat mitjana llatina, on desenvolupen la farmàcia, bàsicament.

El nom de Salernus vol dir que ensenya en llatí; l'escola de Salern, vinculada al monestir de Montecassino, va desenvolupar una tasca científica de gran interès, fins i tot, si tenim en compte l'elaboració dels textos farmacèutics, els *Antidotaris salernitans*, que influiran durant tota l'edat mitjana i, fins i tot, seran els textos farmacèutics més consultats de l'Europa culta. També va assolir una gran fama el *Règim Salernità*, conjunt de normes dietètiques i higièniques per conservar la salut.

Vinculat a l'escola de Salern, com ja hem dit abans en parlar de la tradició farmacològica, hi figura Constantí l'Africà, coneixedor de la medicina àrab, que tradueix de l'àrab al llatí nombroses obres, i renova l'escola salernitana.

Entre el gran nombre de metges de l'escola de Salern, destacà Plateari, autor del *Circa instans*, obra de gran importància ja que ens proporciona una informació fefaent de l'ordenació alfabètica de tots els aliments i medicaments coneguts, fins a un total de 273 drogues, de les quals ens ofereix la descripció farmacològica, un comentari etimològic i consideracions històriques.

En la història de les ciències medicofarmacèutiques, Paracels fou un revolucionari, que va destruir el galenisme, raonable i filosòfic però paralitzat en el seu creixement.

És sens dubte el precursor de la *farmàcia moderna*, perquè va obrir el camí cap al medicament del futur.

Generalment, les substàncies minerals havien estat considerades pel galenisme medieval més properes al verí que al remei terapèutic.

Només en la distant cultura xinesa, cert nombre d'investigadors s'havien esforçat a manipular aquestes substàncies, principalment el mercuri, a fi de tornar-les admissibles per a l'organisme humà. Els seguidors del *tao* cercaven la fórmula d'un elixir que perllongués la vida humana. El mètode de treball era l'alquímia, i les dosis de les substàncies minerals utilitzades (mercuri, plom i or), eren tan elevades que en la majoria dels casos les seves pocions conduïen al fi contrari al proposat.

En qualsevol cas, no és la medicina oficial, sinó la marginal alquímia la que, en passar a Europa a través del món àrab, permetrà als científics de l'Occident cristià incorporar al seu arsenal terapèutic les substàncies minerals tècnicament manipulades.

Aquesta innovació, fonament d'un dels atacs més radicals contra el paradigma galènic, tindrà lloc en l'obra de l'autor més controvertit de la història de la medicina occidental: Teophrastus Bombast von Hohenheim, més conegut com Paracels.

Paracels coneixerà, sense cap dubte, el paradigma mèdic galènic i l'alquímic, és a dir, els dos corrents, amb les experiències com a cirurgià militar i metge de les mines de Fugger, que li permetran tenir una clara visió de l'efecte i acció dels metalls en l'organisme humà sobretot dels miners; i també les malalties sorgides com l'antracosi i silicosi determinaran el pensament paracelsià.

Paracels, encara que no nega la possibilitat de transmutació, considerava d'interès secundari aquest aspecte de l'alquímia.

Segons les seves pròpies paraules, deia: «Molts han dit que serveix per fer or i plata. Però per a mi, aquest no és el fi que es proposen, sinó considerar solament que la virtut i el poder poden residir en les medicines.»

El seu objectiu principal fou utilitzar els processos alquímics per a la preparació de substàncies terapèutiques, principalment a partir de fonts inorgàniques, i d'aquesta manera crear o fundar l'art o la ciència de la iatroquímica • química mèdica • o com diríem ara, la quimioteràpia.

De quina manera aconseguí Paracels els remeis per a cada malaltia?

Els fàrmacs no han de ser elegits basant-se en la creença que tenen determinada qualitat o complexió segons la medicina medieval.

Amb mentalitat homeopàtica, aquests verins es converteixen en verins per a la llavor de la malaltia, de tal forma que aconseguí preparats atòxics i n'estableix les seves dosis terapèutiques. Un dels seus triomfs fou el preparat de mercuri actiu, per combatre la sífilis.

També utilitza els derivats mercurials i en reconeix les virtuts diürètiques, que aplicarà al tractament de la hidropesia.

Realitza en el camp de la farmacologia mineral una sèrie de descobertes, per exemple amb l'antimoni prepara les píndoles eternes.

Estableix la relació que hi ha entre el cretinisme, el goll endèmic i el contingut mineral de les aigües, que ens condueix cap a la hidroteràpia i balneoteràpia, com un exponent clar de la terapèutica mineral paracelsiana.

Entre les recerques quimicofarmacològiques de Paracels, cal destacar el descobriment de l'èter i de les seves propietats narcòtiques. Després d'experimentar-ne els efectes amb animals, va decidir utilitzar-lo en el tractament de l'epilèpsia i altres convulsions.

És interessant ressaltar que Paracels, com ja hem vist en altres explicacions referents al tema de la terapèutica sifilítica, estava en contra del comerç realitzat en pro del guaiac, i atacava a metges i farmacèutics per la seva ignorància i mercantilisme. Defensa com ja sabem la utilització del mercuri.

En lloc del llatí, que era el que s'utilitzava en la docència, Paracels ensenyava en alemany. Va cremar públicament les obres d'Avicenna, etc.

Si fem una avaluació correcta de la seva obra farmacològica, podem dir, sense cap dubte, que Paracels, introdueix nous preparats amb Hg, Sb, As, S, Ag, Au, etc. i millora l'administració dels ja coneguts però no utilitzats a causa de la seva toxicitat.

Introdueix el laboratori químic en la recerca farmacològica. Hi ha una simplificació de les pautes terapèutiques. A la polifarmàcia galènica, s'hi oposa la recerca dels principis actius de les substàncies naturals, és a dir, la separació dels principis actius, l'aïllament de la seva llavor *arcanum*, oposada al galènic, que obté per extracció els ingredients de cada planta i els mescla en fórmules polifarmacèutiques, ignorant la funció concreta de cada principi actiu i la seva dosificació i identificació.

Estableix una terapèutica de base etiològica: l'*arcanum* farmacològic ha d'actuar sobre la llavor de la malaltia.

Aquesta terapèutica ha de ser específica i cada llavor ha de ser destruïda solament per l'*arcanum* que li correspongui.

Hi ha, sense cap dubte, un *entusiasme terapèutic*, basat en el fet que a tota malaltia li correspon un remei específic. Això comporta una individualització de les pautes terapèutiques.

Finalment, només cal indicar que de totes les farmacopees a nivell mundial, l'única que inclou seccions de sals de me-

talls, minerals, olis químics i preparacions químiques és la *Pharmacopea Londinensis*, és a dir, la farmacopea de Londres de 1618.

6. ELS HERBARIS EN L'ANTIGUITAT I LA SEVA TRANSMISSIÓ A ÈPOQUES POSTERIORS

No va ser fins al principi del Renaixement que l'home va descobrir la natura en tota la seva riquesa es va llançar a la seva investigació. Això va donar sortida a nous mètodes d'estudi veritablement empírics i experimentals, que contrastaven molt amb l'aproximació escolàstica tradicional i amb una concepció mística del món.

Els tractats mèdics escrits en llatí tenien una circulació limitada com a llibres de text entre un grup reduït de metges i apotecaris. La gent de la professió mèdica confinada en les ciutats i els pobles on es podien trobar les escasses farmàcies eren incapaces de fer front a les malalties i les epidèmies que s'escampaven. Moltes persones havien de tenir cura d'ells mateixos o recórrer al consell dels curanderos. El coneixement mèdic popular era una font d'informació general passada de generació a generació. La seva difusió va ser més senzilla quan van aparèixer els herbaris en aquella època. Aquests van ser els primers llibres de botànica i medicina impresos de naturalesa enciclopèdica. Difícilment els qualificariem de científics en el sentit actual de la paraula des que els conceptes de l'edat mitjana i del principi del Renaixement es van dirigir cap a arranjar i popularitzar el que ja es coneixia. Per tot això, aquests llibres eren signes dels temps i una passa important en el camí de la ciència.

Un herbari és una col·lecció de descripcions de plantes reunides amb una finalitat mèdica. Els remeis d'herbari són un atac directe contra la malaltia sense entrar mai en les teories. El seu objectiu és purament pràctic.

Un herbari, a més, es diferencia de molts altres treballs mèdics no només en el mètode, sinó també en la forma. Un herbari, de fet, és principalment un llista de drogues descriptiva o, dit d'altra manera, una farmacopea,^{ccxii} que inclou

un nombre de substàncies que no poden ser classificades com a d'origen vegetal. Les farmacopees del món grecoromà sovint eren molt pròximes a la naturalesa dels herbaris. Els herbaris resumien uns textos determinats des del segle IV aC, i aquesta forma va persistir durant els segles amb molt poques alteracions.

Els escrits grecs antics que contenien un coneixement extensiu de les plantes tenien una finalitat mèdica. En el Corpus Hipocràtic, dels segles V i IV aC, s'esmenten molts de remeis de plantes.^{ccxiii} El primer autor conegut d'un herbari grec és Diocles de Karystos (cap al 350 aC). També tenim una gran col·lecció d'escrits sobre plantes que porta el nom de Teofrast d'Eresos (372-287 aC), el deixeble i successor d'Aristòtil. Molta part d'aquesta col·lecció té un gran caràcter científic, però alguns fragments són interessants per al nostre propòsit perquè conté gran quantitat de folklore i d'informació en relació amb els recol·lectors de plantes o *rizotomistes*. Teofrast és l'autor de la *Historia plantarum*. Al llarg de tota aquesta obra es poden observar les restes dels primers herbaris grecs que ens han arribat. Concretament, en el llibre novè, les seccions ix-xii són les que més clarament s'han extret d'herbaris. Aquestes seccions donen una idea del caràcter dels herbaris alexandrins perduts i sobre els quals s'han basat els herbaris posteriors. S'ha de tenir en compte que el període alexandrí de desenvolupament mèdic va ser molt fèrtil en l'elaboració de treballs sobre plantes.

Després dels fragments del llibre novè de la *Historia plantarum* de Teofrast, els treballs de naturalesa herbària més antics que han perviscut són els poemes *Theriaka* i *Alexipharmaka* de Nikander, escrits cap al 200 aC.^{ccxiv} Aquests dos poemes tracten dels verins animals i vegetals i dels seus possibles antidots, respectivament. D'una manera general, aquests poemes estan en la línia principal de la tradició dels herbaris, fins i tot pel que fa a l'aspecte irracional.

Krateuas i els seus *Dibuixos de plantes* va exercir una gran influència en el desenvolupament dels herbaris i va ajudar a fixar-ne la forma. De Krateuas, el rizotomista, Plini diu que «entre les altres facultats amb què va ser dotat aquest home hi havia una devoció especial per les qüestions mèdiques. Va recollir informació de tots els llocs [...] i tenia el costum de prendre notes de les seves experiències. Aquests memoràndums [...] van caure en les mans de Pompei [...] qui va encarregar al gramàtic Linaeus traduir-los al llatí.»

En absència de terminologia tècnica —una deficiència compartida per tots els departaments de la ciència antiga— les figures de Krateuas van ser una eina molt valuosa. Les figures estaven seguides per breus exposicions sobre l'ús mèdic de les plantes.

Pamphilos, un metge grec que treballava a Roma, va escriure un treball sobre plantes que, per primera vegada, seguia un ordre alfabètic.

Menecrates, metge de l'emperador Tiberi (14-37), va escriure un tractat sobre drogues que incloïa un preparat del qual encara parlen els metges avui dia; es coneix com a *emplastre de diaquiló*, i la seva preparació va ser descrita per Galè. El treball de Menecrates s'ha perdut, però un emplastre de diaquiló ha sobreviscut en la medicina moderna. El nom ens ha arribat a través de l'edat mitjana, encara que la composició s'ha alterat contínuament. Avui dia només persisteix el nom, ja que el diaquiló antic estava compost de suc de plantes mentre que el diaquiló modern és un preparat de plom.

Des de l'antiguitat també ens han arribat descripcions d'un nombre considerable de preparats d'Andròmac de Creta.

Dioscòrides, en el prefaci del seu gran treball, *De Materia Medica*, ens diu que va visitar molts països i que des de la seva joventut es va dedicar a l'estudi de les plantes. El seu interès primordial era de caràcter pràctic. S'ha de recordar que la tasca d'identificar les plantes de Dioscòrides no s'ha d'abandonar fins que s'hagi fet una exploració científica completa de la flora de l'Àsia Menor.^{ccxv} El botànic de Tournefort (1656-1708), durant el seu viatge per aquesta regió va poder identificar un gran nombre de les plantes de Dioscòrides.^{ccxvi} Moltes també van ser identificades per John Sibthorp (1758-96), qui va viatjar llargament per l'est de la Mediterrània i va examinar personalment el *Juliana Anicia Codex*.^{ccxvii}

Dioscòrides esmenta devers cinc-centes plantes. D'aquestes, aproximadament cent trenta apareixen al Corpus Hipocràtic. Moltes d'aquestes drogues, per tant, es van usar en el món grec almenys quatre segles abans del treball de Dioscòrides. Un nombre considerable dels articles de la farmacopea de Dioscòrides han persistit en les modernes farmacopees oficials d'Europa,^{ccxviii} així podem trobar *ametlles, àloes, amoníac, llavor d'anís, belladona, camamilla, cardamom, canyella, còlquic, coriandre, safrà, anet, gal·les, genciana, gíngebre, ginebró, espígol, llinosa, regalèssia, malva, marduix, mostassa, mirra, oli d'oliva, pebre, menta, cascall, ruibarbre, sèsam, midó, estírax, estramoni, sucre, farigola, absentia*, etc. Tots aquests reculls ens han arribat a través de l'edat mitjana, alguns d'una manera continuada i d'altres a través dels metges àrabs en traduccions fetes entre els segles tretze i catorze. D'aquests quaranta-quatre articles només una quarta part tenen una acció farmacològica definida; la resta són dissolvents, agents aromàtics, emol·lients i semblants.^{ccxix}

Després de Dioscòrides, l'únic autor grec que sabem que hagi influït profundament en els herbaris va ser Galè. El seu treball *Perí kraseos kai dunámeos ton aplon pharmakon* també es coneix amb el títol *De simplicibus*. Algunes parts

s'inclouen en el *Juliana Anicia*. Són onze llibres, els vuit primers dels quals van ser escrits abans de l'any 180. Els llibres I i II tracten de diversos punts de la composició dels medicaments i, així, són més importants per la desenvolupament de la farmàcia que no dels herbaris. En els llibres III-V hi ha les bases d'una teoria farmacològica molt peculiar que va tenir un gran efecte en el desenvolupament de la medicina medieval, però que ara no ens concerneix. En els llibres VI-VIII hi ha una llista de drogues i dels seus usos ordenats alfabèticament d'acord amb els noms de les plantes. Aquest és l'herbari alfabètic més antic que ens ha arribat.

L'herbari alfabètic de Galè es divideix en paràgrafs, molts dels quals corresponen a una planta. Els paràgrafs comencen amb el nom de la planta, i alguns cops s'hi afegeixen sinònims. Després, Galè normalment esmenta el lloc d'on prové la planta i les semblances i les diferències amb plantes emparentades. Més rarament fa una descripció de la planta. El paràgraf es tanca quan parla de les aplicacions mèdiques.

Els primers herbaris llatins que van passar a l'edat mitjana eren d'origen grec. Cató el Censor posseïa un llibre de remeis amb l'ajut del qual va tractar les malalties del seu fill, dels seus servents i dels seus amics. Alguns extractes d'aquest llibre es poden trobar al seu *De re rustica*. Contenia molts remeis herbaris simples entremesclats amb encanaments i sortilegis. Sigui com sigui, els herbaris llatins que ens han arribat contenen relativament pocs elements màgics.

En el segle V o VI el *De simplicis* de Galè, com també el *De materia medica* de Dioscòrides, va ser traduït al llatí. Van tenir molta influència en els herbaris medievals posteriors.

Parcialment derivat del Dioscòrides llatí també hi ha l'herbari famós en vers que porta el títol *Marcer Floridus*, escrit el 1161 per Odo de Meune. Un altre herbari ben conegut del segle dotze que retorna a la mateixa font és l'anomenat

Circa Instans de Matthaëus Platearius de Nàpols. En el segle següent és evident que Simó Cordo de Gènova es va inspirar en el *Dioscòrides Lombardus* per fer el seu popular diccionari de simples. De la mateixa manera, alguns dels grans enciclopedistes escolàstics com ara Bartomeu l'Anglès (~1260) i Vicent de Beauvais (~1190 ~1264) també van dependre de la traducció llatina de Dioscòrides. També cal afegir que tota la pràctica mèdica dels món àrab també va ser influïda per Dioscòrides.

Finalment, en els segles setze i disset es van fer moltes edicions i traduccions de Dioscòrides, una de les més importants és la de Pietro Andrea Mattioli (1501-1577), publicada per primera vegada a Venècia el 1554, que repassa un gran nombre d'edicions en moltes altres llengües i que és un treball bàsic de la botànica moderna.

Fins aquí hem traçat d'una manera molt resumida el camí dels herbaris des de l'antiguitat fins a l'època moderna.

7. IDENTIFICACIÓ DE PLANTES EN LA LITERATURA BOTÀNICA PRELINNEANA

James L. Reveal, en el seu estudi sobre la identificació dels noms de les plantes afirma que en el moment de sorgir les primeres civilitzacions, el coneixement de les plantes va créixer ràpidament quan els pobles establerts es van poder permetre el luxe de tenir gent especialitzada en una comprensió esotèrica de les plantes. També va ser d'igual importància el traspàs de plantes útils d'una cultura a una altra. Entre els primers escrits de les civilitzacions modernes hi ha les referències a la introducció de noves plantes per als jardins. Amb cada nova introducció venia un vocabulari nou, nous experiments sobre el seu ús potencial i modificacions de les pràctiques establertes. Les tècniques de criar plantes van evolucionar. Si els aspectes de l'agricultura es van reportar aviat, la recollida del coneixement de les plantes va arribar no gaire després. Un herbari assiri datat en el segle VII aC presenta un llistat ordenat de plantes medicinals completat amb una nomenclatura i un esquema de plantes. Una taula sumèria del segle III aC s'ha descrit com la primera farmacopea ja que el seu autor hi va descriure l'ús de diverses plantes, en combinació amb animals o parts d'animals i minerals, com a remeis per a diverses malalties. No ens pot sorprendre que alguns dels noms moderns de les plantes es remuntin als assiris, encara que hagin sofert modificacions després de passar per l'àrab, el grec o el llatí, fins a arribar a les formes modernes.

A l'Egipte antic, el coneixement de les plantes es va ampliar per incloure no solament les d'importància potencial per a l'alimentació i la medicina, sinó també les que estaven relacionades amb la curiositat general i el plaer. Les males herbes i altres plantes indesitjables eren anotades i les plantes de valor purament horticultural van ser introduïdes. Els registres d'introduccions van esdevenir més freqüents, i els papirs mèdics Ebers i Hearst relaten un espargiment de l'ús

de plantes autòctones i introduïdes per metges cap al 1500 aC. El papir Ebers és particularment interessant perquè el seu autor, probablement un sacerdot de Tebes, va organitzar les plantes sistemàticament per grups i per usos. Fins i tot, l'ús del papir, una espècie de paper fet del jonc *Cyperus papyrus* dels aiguamolls del Nil, va ser la major contribució botànica egípcia a la base de coneixement del món.

Si passem a una altra part del món, la Xina, l'agricultura va començar molt aviat en la història d'aquest país. L'emperador Xen Nung va fer un herbari cap al 2800 aC. L'ús de plantes locals per al tractament de malalties va començar aviat en la història de la Xina i persisteix avui dia. El desenvolupament de la nomenclatura pels xinesos, de totes maneres, va tenir poc impacte sobre la botànica moderna, però els seus usos de les plantes encara és significatiu.

En el segle IV aC, Grècia estava en el límit d'una frontera intel·lectual, i no estava particularment afectada per religions ni supersticions, era el moment ideal perquè un grup d'estudiosos explorés el coneixement pur. L'estudi de les plantes va passar d'una esfera utilitària estricta a una de filosòfica. Hipòcrates, el pare de la medicina, va néixer cap al 460 aC, i va ensenyar als seus alumnes les propietats de més de 200 plantes medicinals. Quan es va posar a prova el rol del metge, es va desenvolupar una subestructura de cercadors d'arrels (*rhizotomoi*), normalment pagesos sense formació que recollien plantes en el camp, i mercaders de drogues (*pharmacopuloi*) que transformaven les plantes recollides en components i preparacions, i que després els venien, ocasionalment per recomanació d'un metge. Com que el coneixement de les plantes entre els intel·lectuals havia quedat restringit sovint a les que tenien usos medicinals (en oposició a les utilitzades en l'agricultura), els sistemes de classificació de plantes es van establir a partir de l'ús. Alhora, els noms (tal com els coneixem avui) es van començar a establir.

Els noms de les plantes tenen dos orígens principals. Alguns com ara *rosa* són tradicionals i s'han aplicat sempre a la planta. Altres, com ara *astragalus*, reflectien un tret particular, mentre que altres expressaven un hàbitat particular (*potamogeton*). Amb el temps aquests noms van prendre un significat específic i van passar a designar la planta en lloc del significat anterior.

Segurament hi va haver conflictes entre els que busquen i venien plantes medicinals, i aquells que les usaven per tractar malalties i lesions. Les supersticions abundaven entre els que recollien i preparaven plantes per vendre ja que aquestes creences eren sovint crítiques a l'èxit econòmic. Un problema addicional era la tendència a donar el nom de plantes importants a altres de més poc valor, especialment quan aquelles no es podien obtenir durant bona part de l'any. Amb el temps, es van confondre aquestes plantes. Amb l'expansió grega feta per Alexandre en el segle III aC, el coneixement de les plantes es va incrementar i es va donar un sistema de classificació més científic basat en la filosofia del gran Aristòtil.

Des d'un punt de vista purament botànic, la filosofia d'Aristòtil ha tingut un impacte molt profund en la ciència dels dos mil anys següents. Encara que només han perviscut fragments dels seus escrits, és clar que va posar la seva empremta sobre la manera de veure les plantes en l'esquema general dels organismes vius. Va crear un jardí botànic, tal vegada el primer amb finalitats purament intel·lectuals. Al seu Eden va portar el més estrany de Pèrsia i l'Índia, que li envià Alexandre per mitjà del seu company d'estudis, Teofrast. La sèrie de plantes estrangeres, quan es van juntar amb les natives de Grècia i l'Àsia Menor, van necessitar no solament molts de noms sinó també uns mitjans per poder-les classificar.

Després de la mort d'Aristòtil i d'Alexandre, el 323 aC, Teofrast es va fer càrrec del Liceu, de la biblioteca i del jardí.

Amb l'ajut de molts estudiants va classificar les plantes. Per classificar-les primer va establir els principis, que tenien relació amb les fulles, l'hàbitat i la durada. Va dividir les plantes en tres grups: arbustos, subarbustos i herbes, i va classificar devers 500 espècies diferents sota aquestes categories. Pel que fa a la nomenclatura, hi havia una multitud de noms, alguns confosos amb els de plantes procedents d'altres bandes, i els va reduir a uns pocs. Va assignar un nom general a cada grup que en molts casos es correspon amb el nom genèric modern. Dins cada grup va aplicar modificadors per associar cada exemplar amb el seu grup.

Les ensenyances de Teofrast van sobreviure al col·lapse del món d'Alexandre. Armat ara amb mitjans lògics per tractar la identificació de les plantes i la nomenclatura, fins i tot quedant limitat a llocs com ara Alexandria a Egipte, el camp de la medicina es va expandir. A mesura que s'anaven descobrint noves plantes, s'anaven classificant adequadament, se n'enregistraven els trets, i se'ls aplicava un nom per usar-los en l'estudi. No obstant això, el coneixement pel coneixement pur estava destinat a patir. La religió i la superstició va prendre la botànica com una forma de bruixeria i màgia; les veus futures del coneixement haurien d'esperar una cultura nova i diferent.

Mentre el món de les plantes acompanyava la medicina a Grècia, la seva associació a Roma va ser molt més pràctica —les plantes de *Flora* van ser destinades a ser les assistents del món de l'agricultura de *Ceres*. Al principi, els romans van tenir poc interès per la nomenclatura i la classificació, però en la segona meitat del segle primer hi va haver un increment brusc en la curiositat intel·lectual juntament amb la conquesta de noves terres.

La influència de Roma va anar de la Gran Bretanya a l'Índia, i mentre la riquesa es va mesurar en termes d'or i esclaus, molts tornaven a Roma amb plantes, llavors i esqueixos. El nou historiador natural va ser Caius Plinius Secun-

Plini el Vell, Plini va ser un gran viatger, va anar a l'Àfrica, a Grècia i a través d'Europa fins a Bèlgica. Va recollir informació de cada lloc i va fer observacions constantment. La seva obra sobre història natural es componia de 37 llibres, 16 dels quals tenien com a tema principal les plantes. Encara que va tenir molta cura amb la nomenclatura, ja que encara de vegades és possible associar els seus noms de plantes amb un gènere modern —de vegades fins i tot amb una espècie—, no va intentar mai crear un sistema de classificació. Malgrat retenir les línies generals del sistema proposat per Teofrast, el va tornar a usar com un criteri, i va dividir, per exemple, els arbres entre els del bosc, els fruiters i els de llocs llunyans. Les seves descripcions, dels detalls dels trets de les plantes i dels seus usos, són freqüentment exactes i detallades. Les seves observacions, però, eren més agronòmiques que mèdiques.

El paper d'observador mèdic del món botànic durant l'era romana va caure en Pedanius Dioscòrides, nascut cap a l'any 40 en una ciutat de Turquia. Com Plini, Dioscòrides va viatjar molt, principalment com a cirurgià de les tropes de Neró. Cap al 77 va escriure el *De Materia Medica*, l'obra botànica més important per als metges dels 16 segles següents.

Dioscòrides era un observador curós. Probablement va prendre notes detallades de les plantes en el camp i en el jardí. Les seves descripcions estaven ben organitzades, amb les característiques de les arrels, tiges, fulles, flors i fruits descrites com es fa avui. Es va concentrar bàsicament en les característiques de les plantes en si perquè els fruits i les flors eren més estacionals. És significatiu el fet que Dioscòrides mantingués molt de la nomenclatura tradicional i que establís nous noms amb cura; alhora va abandonar tota pretensió d'un sistema de classificació basat en les parts de les plantes, i les va ordenar segons l'ús: aromàtiques, culinàries i mèdiques. No obstant això va reconèixer certs grups que ara equivalen a famílies: les mentes (*Laminaceae*), els pèsols

(*Fabaceae*), les pastanagues (*Apiaceae*) i els gira-sols (*Asteraceae*).

Tot plegat, Dioscòrides va escriure descripcions i va donar informació sobre més de 200 espècies diferents. Cadascuna va rebre un nom únic. Quan va ser possible va mantenir els noms d'Aristòtil i Teofrast però no va fer com els seus predecessors i no va donar un nom simple per a cada grup. A més dels noms tècnics en grec, quan va ser possible va donar noms per a cada tipus en diverses llengües, inclòs el llatí. La reproducció de les propietats farmacèutiques era particularment astuta.

Aviat es van fer còpies del *De Materia Medica*. La còpia il·lustrada més espectacular és el *Codex Vindobonensis*. Fet cap al 512 a Constantinoble, el *Codex* té prop de 400 pàgines plenes d'il·lustracions de plantes. Aquesta obra va passar per moltes mans abans de ser adquirida per la Biblioteca Imperial de Viena el 1569. Una altra còpia il·lustrada de Dioscòrides és el *Codex Napolitanus* del segle VII. Es van imprimir quatre còpies de prop de 400 gravats sense color de les plantes dels dos còdex. Una la va rebre Linné i aquest treball el va ajudar a entendre alguns dels noms usats en els segles de l'antiguitat.

Després de la caiguda de l'Imperi romà hi va haver algunes contribucions notables. En aquesta època es va examplar el coneixement del món cap a l'est. Amb les noves exploracions van arribar noms de plantes noves per als metges i naturalistes. La informació sobre l'ús medicinal de les plantes es va registrar en obres individuals que no tenien en compte les plantes que no tenien cap interès per als metges. Aquestes obres que rebien el nom d'*herbaris*, algunes vegades estaven il·lustrats, però gairebé sempre consistien en descripcions detallades de les plantes, dels seus usos, i de com s'havien de tractar.

El que tal vegada encara no s'ha valorat prou d'aquesta època és la contribució dels estudiosos islàmics. Per exemple, Còrdova tenia un jardí botànic ple de plantes del nord d'Àfrica, dels deserts de l'Orient Mitjà, i fins i tot de l'Àsia llunyana. Els autors àrabs van fer nombroses obres sobre plantes, com un del segle X que descriu prop de 600 components farmacològics detalladament. Un dels autors islàmics més importants va ser Avicenna. Al seu *Cànon de medicina*, que es va traduir al llatí el segle XII, va descriure l'ús de nombroses plantes no esmentades pels autors grecs. Aquesta obra es va usar juntament amb la de Dioscòrides durant generacions.

L'autor més proper a Dioscòrides va ser Albertus Magnus. Gran part de la seva obra botànica medicinal està basada en la d'Avicenna, però no s'està de corregir els errors que aquell va cometre. La seva obra més important, que va ser molt difosa, és el *De Vegetabilibus*. La invenció de la impremta va permetre una difusió més gran dels herbaris. El primer herbari imprès significatiu, del 1530, va ser l'*Herbarum Vivae Eicones* de l'alemany Otto Brunfels, nascut el 1488. L'obra contenia 86 gravats en les aproximadament 266 pàgines. Aquest llibre es basava bàsicament en les obres clàssiques de Teofrast, Plini i Dioscòrides, però presentava algunes millores notables. Brunfels va prendre els noms clàssics antics de les plantes com els noms veritables i va proposar evitar els noms en les llengües d'origen perquè sovint eren locals i molt nombrosos. També va tendir a ordenar les espècies sense tenir en compte els seus usos potencialment diferents. Brunfels encara publicaria dues edicions més de la seva obra ampliada.

Hieronymus Bock, també conegut com a Tragus, va publicar el 1539 l'obra no il·lustrada *New Kreütter Buch*, i el 1546 el *Kreütter Buch*, aquesta sí que va estar il·lustrada amb 477 gravats de David Kandel. Bock va fer unes descripcions excel·lents, i va detallar les característiques específiques de

moltes flors per primera vegada. També va intentar ordenar les plantes de manera natural.

El més famós dels primers herboristes alemanys va ser Leonhart Fuchs. El seu *De Historia Stirpium* (1452) tenia 509 pàgines de gravats. Va intentar alliberar les seves obres de les supersticions tradicionals que trobem en obres anteriors, com a resultat d'això va eliminar molts errors. Fuchs va mantenir molt de control sobre els seus gravadors, encara que no va poder evitar que algunes il·lustracions fossin una mica estilitzades. Fuchs també va introduir algunes plantes medicinals i d'importància econòmica del Nou Món.

Pel que fa a les noves plantes d'Amèrica, Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdés va escriure el 1526 la seva *Historia General y Natural de las Indias*, en què es va encarar amb el problema de la nomenclatura. Oviedo va descriure moltes plantes medicinals importants d'aquelles terres, com, per exemple, el *guayacan* (*Guaiacum sanctum*; *Zygophyllaceae*) que era un remei molt efectiu per a la sífilis. També tenim les obres de Nicolás Bautista Monardes, *Primera y Segunda y Tercera Partes de la Historia Medicinal* (1569), i la que van escriure dos asteques convertits, Martín de la Cruz i Juan Badiano, que tracta sobre les plantes medicinals usades pels asteques. Aquesta obra del 1552, que es coneix com el *Badianus Manuscript*, consisteix en moltes pàgines amb il·lustracions acolorides que descriuen les plantes medicinals, els seus usos, els preparats, la distribució i els noms en asteca i en llatí.

Valerius Cordus va ser un dels primers que va descriure les plantes sistemàticament. Va escriure cinc manuscrits que pensava publicar com una sola obra, però va morir als 29 anys el 1544. Conrad Gesner va publicar aquests manuscrits el 1561 amb el títol *Annotationes in Pedacii Dioscoridis Anazarbei de Materia Medica*, afegint-hi 280 il·lustracions del *Kreüterbuch* de Bock. Cordus va fer alguns canvis en la qüestió de la nomenclatura; va assignar els noms usant una

o dues paraules, i rarament va proposar un nom genèric basat en una llengua moderna. Essencialment és el mètode que s'usa avui dia. Però, molts dels noms usats per Cordus van ser ignorats per Linné i, per tant, només tenen valor històric.

El belga Matthias de Lobel va escriure el 1576 el seu *Plantarum seu Stirpium Historia*. Per poder identificar cada planta, Lobel proporciona breus informacions per a cada grup de gèneres, per a cada gènere, i en alguns casos per a grups d'espècies. Lobel va ser un dels primers que va organitzar els gèneres en grups que correspondrien d'alguna manera al nivell modern de les famílies.

El primer herbari anglès veritable va ser escrit per William Turner, conegut com el *pare de la botànica anglesa*. Va escriure dues petites obres, *Libellus de re Herbaria* i *The names of Herbs*. Però la fama de Turner ve d'una altra obra, *A New Herball*, una obra presentada en tres parts, 1551, 1562 i 1568. Turner va escriure la seva obra en anglès perquè fos entenedora per als metges anglesos. Les il·lustracions eren còpies de les obres de Fuchs i, sovint, no gaire acurades.

Però, l'herborista anglès més important va ser John Gerard. Va construir un gran jardí a Holborn i en va publicar un recompte de plantes el 1596, *Catalogus Arborum*, on s'enumeren devers 1033 espècies. En aquesta obra trobem la primera referència a la patata. L'any següent va escriure el seu *Herball*, que seria un llibre molt significatiu per motius diferents. Alguns el van acusar d'estar ple d'errors i també es va criticar que usés el sistema de classificació de Lobel en lloc del tradicional (atributs farmacològics). Malgrat això el llibre va ser un èxit.

La practica establerta d'organitzar les plantes d'acord amb el seu ús va fer que una gran allau de plantes d'arreu del món arribés a Europa. I amb aquesta allau van aparèixer els que es van dedicar a identificar-les i classificar-les. La medicina s'havia especialitzat i el paper del farmacèutic era

més important. El segle setze seria testimoni de la preparació del terreny per al paper que tindria Linné.

Andrea Cesalpino va publicar el 1583 l'obra *De Plantis*, que va establir uns principis per classificar les plantes i assignar-los nom. Afirma que les plantes s'han de classificar abans d'assignar-los nom. Cesalpino va afirmar que els gèneres s'havien de definir i delimitar per característiques. Com Lobel, va organitzar els gèneres en grups i els va donar un nom.

El metge i botànic suís Caspar Bauhin va escriure el 1596 el *Phytopinax*, que descrivia detalladament 2.700 espècies, i el 1620 va publicar *Prodromos Theatri Botanici*, que descriu 600 plantes que creia que eren noves per a la ciència. Finalment el 1623 va publicar el *Pinax Theatri Botanici* on va classificar i donar nom a més de 6.000 espècies, donant a cadascuna un nom, la majoria dels quals només tenia dos mots.

El 1629, John Parkinson va publicar un herbari popular, el *Paradisi in Sole Paradisus Terrestris*. L'èxit d'aquest llibre va fer que s'encomanés al farmacèutic Thomas Johnson una edició revisada del *Herball* de Gerard, publicada el 1633, i que també va tenir molt d'èxit. El 1640 Parkinson va publicar el *Theatrum Botanicum: The Theater of Plants*, que era una compilació de molts escrits botànics.

Nicholas Culpeper va publicar el 1649 *A Physicall Directory*, una traducció no autoritzada de la *Pharmacopeia Londinensis*. El 1653 va revisar aquesta obra i la va publicar amb el títol *Pharmacopeia Londinensis: or the London Dispensatory*. Des del punt de vista de la botànica, *The English Physitian: or an Astolog-Physical Discourse of the Vulgar Herbs of this Nation* va ser l'obra més significativa. Desgraciadament, aquesta obra només tracta de les plantes angleses, i s'hi inclouen teories astrològiques per adscriure els usos de les plantes.

Arriba un moment en què la medicina i la botànica van començar a separar-se. Al final del segle disset, la ciència de la botànica va començar a tenir la seva identitat pròpia. Els herbaris, com a font primària per informar sobre el món de la botànica, van cedir el lloc a les *flores*, llibres concebuts per recollir les plantes d'una regió determinada.

Robert Morison, el 1680, va començar a publicar el *Plantarum Historiae Universalis Oxoniensis*, que intentava ser una obra il·lustrada de les plantes del món, però Morison va morir només tres anys després i només va poder publicar-ne un volum. Moltes de les seves informacions estaven basades en les observacions de l'equip que tenia cura dels de l'Oxford Botanic Garden, Jacob Bobart i el seu fill. Quan el jove Bobart va succeir el seu pare, va dedicar els seus esforços a publicar el segon volum de la flora de Morison.

La botànica va canviar fonamentalment amb les publicacions de John Ray. El 1682 va publicar el *Methodus Plantarum Nova*, en què descrivia com s'havien d'organitzar i classificar les plantes. El 1686 va publicar *l'Historia Plantarum* en què va escriure descripcions en llatí de totes les plantes conegudes i va aplicar el seu mètode classificant les plantes en grups grans. El seu mètode, però, no va acabar de tenir èxit.

A França tenim la figura del metge Joseph Pitton de Tournefort. El 1694 va publicar *Eléments de Botanique*, en què estudiava cada planta en detall i les ordenava en grups petits i molt semblants als gèneres moderns. El 1700 va publicar *Institutiones rei Herbariae*.

Els punts de vista de Ray i de Tournefort van influir molt en les creences inicials de Linné quan començava l'era dels enciclopedistes, al principi del segle divuit. Linné va començar a desenvolupar mitjans més efectius per identificar les plantes. La reducció que feia Tournefort de les plantes en un seguit de gèneres era més prometedora que no el siste-

ma de Ray. Cada gènere es podia definir en una sèrie de trets observables. Reduint el nombre de gèneres, Linné podria simplificar la manera en què els gèneres es podrien identificar només mitjançant les parts reproductores. D'aquesta manera Linné va canviar la manera d'identificar les plantes.

Els naturalistes amateurs van començar a aparèixer per tot el món, canviaren les obres de Ray i Tournefort pel *Genera Plantarum* de Linné, i n'adoptaren el mètode de classificació. Al mateix temps, van arribar a Europa noves espècies i plantes medicinals. Linné va proporcionar algunes guies per posar nom a les plantes i a partir del seu treball molts estudiosos d'altres països van començar a donar nom a noves plantes, de vegades sense la benedicció del mateix Linné.

Linné va definir aquest mètode de classificació del món biològic el 1735 amb la primera edició del *Genera Plantarum*. Amb un estil enciclopèdic va descriure prop de cent gèneres en 380 pàgines. Les espècies, però, encara eren un problema. El 1740 va publicar una segona edició de *Systema Naturae*, i el 1746 va començar a treballar en el problema de les espècies. Va començar a distribuir cada espècie en cadascun dels seus gèneres. El 1748 va completar un resum de gairebé la meitat de la flora del món. En aquesta època usava noms polinòmics, i encara no havia adoptat el que avui dia es coneix com a epítet específic.

El sistema binari el va usar per primera vegada el 1746 per fer un índex de plantes de Suècia. En una dissertació del 1749, *Pan Suecicus*, va emprar un format de columnes en que, a causa de la limitació d'espai, va reduir molts noms a un nom genèric i un epítet específic. El 1752, en l'obra *Philosophia Botanica* Linné va formalitzar la seva recomanació que cada espècie hauria de tenir un *nomina trivalia*, un mot simple agafat de qualsevol banda.

El 1749 pressionat per altres obligacions i frustrat pels problemes de la nomenclatura, Linné va abandonar l'intent de fer un recull de totes les espècies de plantes. El 1751 va començar a treballar en l'*Species Plantarum*, que no va arribar a les impremtes fins al 1753.

Durant la resta d'anys de la dècada l'acceptació del mètode de Linné va créixer a Anglaterra amb la publicació del *Flora Anglica* de William Hudson. Miller no va usar el mètode binari fins a la vuitena edició del seu *Dictionary*, 1768, i Hill en l'obra *The Vegetal System*, del 1761. A Holanda, Johannes Burman el va usar el 1755 quan va publicar l'*Herbarium Amboinense* de Georg Rumphius.

Mentre el seu sistema binari de nomenclatura ha continuat fins avui dia, el seu sistema de classificació va ser víctima d'un desig de tenir un sistema de classificació més natural i evolucionista. Aquest canvi va venir de la mà, sobretot, dels naturalistes francesos com ara Michael Adanson, Bernard de Jussieu i Antoine Laurent de Jussieu.

Els investigadors moderns que volen resoldre la identificació dels noms prelinneans no tenen una tasca tan descoratjadora com pot semblar. El *Pinax* de Bauhin és un recull extraordinari dels noms prelinneans d'abans del 1623, i Linné va citar molt noms antics associant-los amb els binòmics moderns. Una base de dades de noms trobats en les dissertacions de Linné es pot trobar al Hunt Institute for Botanical Documentation de Pittsburg.

La identificació dels noms proposats entre el 1623 i el 1753 no sempre és possible amb la literatura actual. Encara que alguns estan citats en el *Pinax* inèdit de Shererd i Dillenius, que està al Departament of Plant Sciences de la Universitat d'Oxford, el seu ús és complicat. És una mica més productiva la consulta al *Sheridan Herbarium* també de la Universitat d'Oxford. Les identificacions addicionals també

es poden fer amb la consulta de l'*Sloane Herbarium* del Museu d'Història Natural de Londres.

També és difícil clarificar la nomenclatura dels herboristes alemanys. Malgrat tot, pot ajudar el *Burser Herbarium* de l'Institut de Botànica Sistemàtica de la Universitat d'Uppsala. També hi ha l'herbari de Bauhin que es pot trobar a la Universitat de Basel. Pel que fa als naturalistes francesos, molts dels espècimens es poden trobar en els herbaris especials del Museu Nacional d'Història Natural de París, i l'obra dels botànics holandesos es troba espargida per altres països.

8. TERÀPIA DEL CÀNCER EN LES FARMACOPEES MÉS REPRESENTATIVES D'UNA NOVA ÈPOCA CONCEPTUAL TERAPÈUTICA

Ningú no nega que, en les dècades recents, components orgànics complexos, sovint alcaloides de plantes, han produït d'una manera creixent resultats reeixits a mesura que s'han descobert i provat clínicament agents nous. Una aproximació orientada històricament a través dels productes naturals inclosos en les primeres i més importants farmacopees europees com a selecció de les cures més eficients de la primera medicina podria constituir una guia important per a la revelació de noves possibilitats en fonts naturals d'activitat anticancerosa, com les dels compostos descoberts en els anys 60 i 70 i que s'usen habitualment per a tractaments de càncer. Sabem certament que els nostres avantpassats tenien càncer i que eren prou capaços de distingir entre neoplàsies benignes i malignes. Hem comprovat que els agents de quimioteràpia moderns van ser emprats de la mateixa manera pels nostres avantpassats i les drogues que empraven s'han avaluat per controlar concentracions, dosis i freqüència d'administració per començar les proves d'investigació pertinents.

Fa poc més de tres dècades que molts encara qüestionaven si el tractament amb drogues prendria mai un lloc equivalent a la cirurgia i la radiació com a arma de l'oncologia clínica (Carter, 1978). Certament encara avui dia es desconeix com s'ha identificat completament la història del tractament del càncer amb herbes amb la història de la medicina, fins i tot de la civilització. Per citar l'exemple més ben documentat, aquest tractament ha estat l'assumpte dels escriptors mèdics començant per un dels dos orígens de la medicina occidental, Egipte, i continuant a través l'antiga Grècia i Roma fins als musulmans, l'Escola de Salern, l'Europa medieval i moderna i, finalment, Amèrica. Com a exemple d'això, s'ha de destacar que en el segle I, Dioscòri-

des (50-79) va emprar una droga extreta del còlquic (*Colchicum autumnale*) per dissoldre tumors (Riddle, 1985). Devers vint segles més tard, A. P. Austin, el 1938, va publicar el seu informe sobre les propietats antimitòtiques de la colquicina —l'alcaloide més important del còlquic—, fet que va obrir una nova era en quimioteràpia (Austin, 1938). El 1955 el United States Cancer Chemotherapy National Service Center (NSC) va començar a catalogar agents de plantes potencialment antitumorals. Encara que es van incloure fonts històriques, no es va fer servir cap recerca històrica qualitativa per identificar agents potencials. El resultat, més de 3.000 espècies llistades, és segurament una guia difícil per a les proves de laboratori (Riddle, 1985; Hartwell, 1982).

Paral·lelament a petits casos de recerca històrica en aquest camp (Harrod, 1969), la quimioteràpia va continuar el seu avenç, però segurament una de les dificultats del desenvolupament de drogues és que no és un procés ràpid i, per tant, passen molts anys abans que nous models experimentals poden ser clínicament validats (Carter, 1978). A més a més, investigar innumbrables plantes i els seus compostos d'una manera sistemàtica és car. Una aproximació històricament orientada a través dels productes naturals inclosos en les primeres i més importants farmacopees com a selecció de les cures més eficients de la primera medicina podria constituir una guia important per a la revelació de noves possibilitats en fonts naturals d'activitat anticancerosa. Riddle ja va demostrar amb fonts antigues i medievals (Riddle, 1985) que agents de quimioteràpia moderns van ser usats en les primeres farmacopees europees i que es pot donar el cas que altres drogues que usaven i que no hem avaluat puguin ser un punt lògic per començar proves d'investigació.

La metodologia emprada ha consistit a fer un llista dels remeis més importants usats com a agents anticancerosos en les primeres i més importants farmacopees europees i avalu- ar-los sota el punt de vista dels estudis mèdics moderns. En

primer lloc, hem escollit receptes incloses en les tres farmacopees més representatives d'una nova època conceptual terapèutica (Urdang, 1951; Carmona, 1989) *Receptari de Florència* (1498), *Dispensatori de Nüremberg* (1546) i *Pharmacopeia Londinensis* (1618), les aplicacions terapèutiques de les quals incloïen termes qualificats per descriure tumors i altres lesions, i que intentaven fer èmfasi en aquells termes que tractaven de tumors malignes (Riddle, 1985). S'ha seguit el mètode d'estandardització aplicat a la recerca històrica de drogues (Schneider, 1957) i s'ha fet la selecció consegüent a partir de l'evidència i interpretació de l'aplicació terapèutica diferenciada de les teories mèdiques de cada època.

Després d'identificar els components *myrobalanum citrinorum*, *indorum*, *chebulatorum*, *emblicorum* i *bellicorum* s'ha intentat trobar-los en fonts primerenques i examinar les propietats terapèutiques atribuïdes. S'ha trobat que el *myrobalanum citrinorum* és utilitzat per Ibn-Sina per tractar el càncer incipient (Eltorai, 1979). Roger de Salern recomana, per a les genives, després de netejar-les amb vinagre, l'ús d'un líquid per fer massatges; un dels components d'aquest líquid és el *tassus barbassus*. Un tipus d'electuari recomanat per Johannes Mesue per purgar la bilis i destruir el càncer, conté *Myrobalanum citrinorum*, *Myrobalanum chebulatorum*, *Myrobalanum negre*, *myrobalanum bellicorum*, *myrobalanum emblicorum* entre els seus ingredients. Un altre tipus d'electuari *hamech*, per purgar l'humor malenconiós i útil contra el càncer, conté *myrobalanum negre* i *myrobalanum emblicorum*. El xarop d'*epithimum*, que es diu que servia per curar càncer i úlceres malignes, conté entre els seus components *myrobalanum indorum*, *citrinorum*, *emblicorum* i *bellicorum*. Per a úlceres malignes, es recomana la *catapotia polycresta minora*; entre els seus ingredients hi ha *myrobalanum groc* i *myrobalanum emblicorum*. La *catapotia inda haly*, es diu que és efectiva contra el càncer, i conté *myrobalanum negre*. Petrus Hispanus recomana per al càncer un preparat que conté *myrobalanum*. Culpeper recoma-

na, com a purga per al càncer, *confectio hamech*, que conté escorces de *myrobalanum citrinorum*, *chebulorum* i *negre*. La *pilulae indae*, per a càncers no ulcerosos, conté *myrobalanum indorum*. S'ha intentat identificar aquests components i hem trobat que corresponen a diferents variants de rave rusticà (*Moringa pterygosperma* Gaërtth). És una planta originària de l'Índia que conté alcaloides, i de la qual s'empren les llavors, l'escorça i les arrels en la medicina popular de l'Índia contra tumors abdominals (Mohan, 1930; Moss, 1953) i contra altres tipus de tumors en algunes zones d'Àfrica (Sébire, 1899; Pobeguín, 1912), però que no és usada en la medicina occidental, almenys, fins al segle passat. Entre les receptes d'administració tòpica s'ha de destacar la presència de *Narcissus sp.*, que conté colquicina. Un extracte del bulb s'utilitza en la quimioteràpia moderna contra el càncer, mentre que la colquicina no és una droga de preferència per a la teràpia del càncer (Riddle, 1985). També és important la presència del *Ricinus comunis* L., que conté ricí, normalment reconegut per les seves qualitats antitumorals i emprat en la recerca de la quimioteràpia del càncer, encara que a causa de la seva citotoxicitat alta, l'atenció actual es dirigeix cap a unir-li anticossos monoclonals per donar especificitat de tumor (Riddle, 1985). S'ha demostrat que els agents de quimioteràpia moderns van ser emprats gairebé de la mateixa manera en les primeres farmacopees europees, aquest és el cas d'altres drogues que han estat avaluades com ara la *Moringa pteygosperma* Gaërrnt, entre d'altres, sobre les quals ja s'ha portat a terme la investigació experimental pertinent.

9. LA QUIMIOTERÀPIA DEL CÀNCER

En un article, Stephen K. Cartes afirma que la quimioteràpia del càncer és avui dia una metodologia de tractament del càncer perfectament establerta. Només fa poc més d'una dècada que molts encara es qüestionaven si el tractament amb drogues podria arribar algun dia a tenir la mateixa importància que la cirurgia i les radiacions en els recursos de l'oncòleg clínic. Durant molts anys el professional de la teràpia química del càncer (que esdevindria aviat, en molts casos, l'oncòleg mèdic) va haver de justificar la seva modalitat a través de l'emfasització dels seus èxits en tumors com ara coriocarcinomes, tumors de Burkitt, leucèmia infantil, limfomes malignes i tumors sòlids infantils. Alhora, el quimioterapeuta va haver de defensar-se dels atacs sobre la toxicitat de les drogues que algunes vegades eren qualificades com a *verí*.

Ara fa gairebé trenta-cinc anys de la descoberta de la mostassa de nitrogen i, avui dia, el llistat de drogues anticancerígenes establert és impressionant. Els programes de desenvolupament de drogues estan augmentant en nombre i àmbit. La quimioteràpia combinada s'utilitza avui dia en una àmplia varietat de formacions malignes humanes. El concepte de modalitat de tractament combinat, encara que no és nou, s'està aplicant molt en estudis d'investigació. La immunoteràpia és la modalitat més nova que s'ha revelat com a significativament activa. Mentre aquesta nova aproximació terapèutica intenta validar-se i establir-se, la quimioteràpia del càncer és ja una modalitat perfectament establerta.

A mesura que la quimioteràpia del càncer entra en la seva maduresa, cal plantejar-se els seus èxits i les direccions de futur. L'èxit comporta noves responsabilitats i nous problemes que requereixen un replantejament dels conceptes i de les tècniques utilitzades. Per exemple, els programes de

desenvolupament de drogues avui dia han de procurar trobar un equilibri entre la recerca de noves estructures i un desenvolupament anàleg. I una recerca anàloga requereix models i estratègies d'avaluació diferents en funció de la nova recerca de drogues. Avui dia s'està emfasitzant l'aspecte tòxic del valor terapèutic de manera paral·lela a l'èxit terapèutic

L'avaluació clínica de noves drogues presenta dificultats creixents ja que hi ha tractaments establerts per a molts tumors que anteriorment eren un terreny nou per a l'exploració de noves drogues. L'experimentació de noves drogues ha d'integrar-se en les estratègies orientades a la malaltia des d'un enfocament multidisciplinari com ja es du a terme en molts centres d'investigació del càncer. Els tipus de tumors que responen més bé al tractament mitjançant drogues no són objecte d'experimentació de noves drogues fins que no s'ha demostrat la inefectivitat de la quimioteràpia combinada.

Les expectatives d'activitat per a aquests tumors són considerablement altes; d'aquesta manera, es requereix que una nova droga mostri un alt valor de resposta en pacients molt avançats perquè es pugi qualificar com a *activa*. Els programes de desenvolupament de drogues centren la seva atenció en els tumors sòlids que menys reaccionen amb el tractament químic combinat, i reconeixen la necessitat de trobar noves drogues actives en el tractament del càncer de pulmó, el càncer gastrointestinal, el càncer genitourinari, el càncer ginecològic, els càncers al cap i al coll, els melanomes i els sarcomes. Aquests tipus de tumors requereixen nous models experimentals i, en aquests moments, ja hi ha molts candidats en experimentació. Una de les grans dificultats, però, és que el desenvolupament de noves drogues és un procés lent i, per tant, haurem d'esperar encara bastants anys fins que els nous models experimentals puguin ser validats clínicament. Cal treballar intensament en el desenvolupament d'estratègies per validar els nous experi-

mentals que han de representar un equilibri entre l'anàlisi retrospectiva de dades sobre substàncies actives i inactives i l'estudi clínic de tipus prospectiu. Actualment, s'està donant una importància creixent als models d'heterotrasplantament. Aquests models són cars i complexos però ofereixen la possibilitat de diagnosticar un tumor sòlid amb més seguretat que els models habituals de trasplantament. Què vol dir una estratègia per validar la capacitat predictiva d'aquests models? Encara que trobem molts estudis relacionats amb metodologia dels models per si mateixos, n'hi ha ben pocs de relacionats amb metodologia de la validació. Aquesta és una de les àrees cabdals en la qual el professional experimentalista i el professional clínic han de desenvolupar un diàleg continu i una col·laboració estreta.

La quimioteràpia combinada ha estat la clau que explica els èxits més importants del tractament amb drogues. Ha estat la combinació d'agents actius simples que ha portat a la remissió de la malaltia a llarg termini en casos de leucèmia infantil, en la malaltia de Hodgkin, en el limfoma histiocític difús i en el carcinoma testicular. A més, un alt percentatge de remissions amb un allargament de les expectatives de supervivència es pot aconseguir avui dia mitjançant teràpies combinades en casos de càncer de pit, càncer de pulmó, sarcomes dels ossos i dels teixits tous, leucèmia en adults i mieloma múltiple; i es continua la recerca activa en molts altres tipus de càncer. Aquestes combinacions s'han desenvolupat predominantment a través d'un procés d'empirisme racional. S'ha treballat molt en l'experimentació de combinacions de drogues en tumors trasplantables, però no s'ha fet el mateix en l'elaboració d'un sistema amb una predictibilitat establerta. La combinació MOPP, vincristina més prednisona, la combinació CVP, velban més bleomicina, i moltes altres no es van experimentar perquè en un tumor de predicció experimental haguessin estat sinèrgiques. Aquestes substàncies es van provar empíricament a causa de la seva activitat com a agents simples, i perquè no presentaven me-

canismes d'acció diferenciats ni formes de toxicitat que interaccionen entre si.

Però la selecció de drogues per a combinacions afortunades no només ha estat empírica sinó que també s'han considerat les variables crítiques de seqüència, de planificació i de valor. Quan tenim en consideració les nombroses maneres de combinar quatre drogues en funció dels seus valors i dels seus nivells de dosi de tolerància màxims, tots integrats amb els seus esquemes i seqüències, ens preguntem per què s'ha escollit una integració i per què se n'han rebutjat milers d'altres. Quan recordem també que encara no s'ha elucidat la farmacologia clínica de la majoria de combinacions de drogues, la necessitat d'experimentació encara es fa més palesa. L'empirisme racional de l'investigador clínic expert ha millorat molt i cal tenir-ho molt en compte. El que es necessita són models d'experimentació millors per establir combinacions de drogues d'una manera més efectiva. El desenvolupament de la farmacologia comparativa ens ajudarà a maximitzar els potencials per obtenir efectes sinèrgics i a minimitzar l'elecció d'una interacció negativa.

Aquesta és una d'aquelles àrees cabdals en les quals l'experimentador, el farmacòleg i el professional clínic han de desenvolupar un diàleg i un intercanvi continuus.

La quimioteràpia combinada presenta altres efectes que la relacionen una altra vegada amb el desenvolupament de drogues. Les noves drogues han de ser fàcilment combinables amb altres components i s'ha d'evitar l'aparició d'efectes de ruptura. Els models de toxicitat aguda són de gran importància, i les drogues no mielosupressores són desitjables per tots els clínics per la possibilitat d'utilitzar-les a dosis terapèutiques completes o en combinacions. La quimioteràpia combinada també presenta les seves dificultats des del punt de vista de l'avaluació clínica anàloga. Com s'ha de provar un nou alcaloide de la vinca en el cas de limfomes malignes o leucèmia infantil? Com es pot provar una nova

tiopurina o antifòlic en leucèmies infantils, o un nou anàleg de l'arabinòsid citosina en leucèmies d'adults? Com a regla general, quan més èxit presenta una combinació en un tumor donat més difícil serà avaluar clínicament un anàleg d'una de les drogues que la componen en relació amb el mateix tipus de tumor.

La perspectiva de la modalitat combinada és un dels elements essencials en l'oncologia clínica. Després d'èxits inicials en tumors sòlids infantils com el tumor de Wilms, el tumor d'Ewing i el rhabdomiosarcoma embrionari, l'atenció s'ha centrat últimament en els tumors sòlids en adults. S'espera que la quimioteràpia aconseguirà eradicar els residus cel·lulars microscòpics dels tumors després d'intervencions quirúrgiques o radioteràpia per eliminar el tumor primari. El concepte bàsic d'eradicar les cèl·lules residuals i nombrosos estudis experimentals sobre els tumors han fet pensar als investigadors en la possibilitat que les drogues que poden provocar una regressió objectiva en malalties metastàtiques també podrien eradicar residus cel·lulars, que en teoria presenten formes cinètiques més favorables, fet que coincideix amb un nombre comparativament menor d'aquestes cèl·lules.

Els resultats preliminars obtinguts en càncers de pit i sarcomes osteogènics han incentivat aquesta línia d'investigació i es creu que aquest enfocament tindrà gran incidència en els resultats finals relatius a aquests tipus de tumors. A mesura que s'han analitzat aquests estudis, ha minvat la certesa que es tenia, i les reserves, que els mateixos autors tenien a causa del caràcter preliminar de les dades, han resultat ser vàlides. Malauradament, aquestes precaucions no sempre es van tenir en compte i s'ha produït una certa decepció en alguns àmbits de la investigació, malgrat la validesa d'aquests estudis pel que fa a la certesa i a la capacitat de mostrar que s'està en el camí correcte. També cal reconèixer que l'impacte immediat no serà tan gran com s'esperava en un principi. Sembla que es necessitarà que les

drogues en qüestió demostrin un grau més alt d'activitat en casos de malaltia per assolir l'eradicació de cèl·lules desitjada en la situació adjuvant. També hi ha la possibilitat que els models de trasplantament de creixement exponencial no ofereixin prediccions acurades i que la cinètica de les restes del tumor residual després de la intervenció quirúrgica no siguin tan favorables com s'havia pensat en un principi. L'obra més recent de Norton i Simon a l'NCI indica que un tumor petit amb una alta fracció de creixement pot no ser tan sensible a una dosi per eradicar les cèl·lules residuals com un tumor de dimensions mitjanes amb un grau de creixement màxim. El que aquest fet implica, si és cert, és la necessitat d'incrementar la intensitat de la teràpia inicial després de la intervenció quirúrgica i d'utilitzar els enfocaments d'última intensificació després de la inducció de la remissió completa en casos avançats.

El que també ens han ensenyat els estudis sobre la quimioteràpia adjuvant és que l'anàlisi s'ha de plantejar com un procés a llarg termini. La fase inicial de l'anàlisi implica els valors de recaiguda i toxicitat aguda, però en la fase final seran significatius els valors de supervivència i de toxicitat crònica. Un èmfasi excessiu en l'anàlisi inicial dels valors de recaiguda pot portar a un optimisme prematur. El problema s'aguditza si s'utilitzen controls històrics. Ens calen més estudis sobre l'ús de tècniques actuarials per definir els valors de recaiguda amb la finalitat d'establir quan podem estar segurs que les prediccions seran validades per un seguiment a llarg termini. Els estudis sobre el càncer de pit i l'osteosarcoma han demostrat que, quan els pacients han estat seguits durant períodes de temps més llargs, les corbes que en un principi eren altament positives han deixat de ser-ho tant.

Un altre aspecte significatiu dels estudis sobre la quimioteràpia adjuvant és el fet que alguns pacients tractats que s'han guarit han estat tractats també amb intervencions quirúrgiques i/o radioteràpia. Per tant, hem de centrar-nos en

l'anàlisi de la toxicitat crònica localitzada als òrgans i en la carcinogènesi. S'ha evidenciat que drogues com l'adriamicina provoca danys cardíacs subclínic en gairebé tots els pacients que han rebut dosis totals moderades per damunt dels 200 mg/m². En l'ús coadjuvant de drogues hem de desenvolupar tècniques d'anàlisi per examinar la reducció de la funció cardíaca durant els cinc anys posteriors en el grup de pacients tractats en comparació amb els grups de control. Cal fer el mateix en els casos de la toxicitat pulmonar de la bleomicina, la toxicitat renal del dicloride diammina cisplatínum, i les toxicitats cròniques de moltes altres drogues. La carcinogènesi és una propietat biològica de la majoria de drogues anticancerígenes actives. Quan analitzem els estudis sobre quimioteràpia coadjuvant hem de desenvolupar tècniques d'anàlisi de l'existència de segons tumors i intentar establir quins tumors es deuen a la teràpia coadjuvant amb drogues i quins altres, a la tendència individual incrementada al càncer, que provoca el desenvolupament d'una segona formació maligna. Fins que no comptem amb aquesta informació no serem capaços d'establir l'activitat d'un règim coadjuvant. No s'ha d'oblidar, però, que l'interès per sobre la toxicitat crònica i la carcinogènesi és una manifestació de l'èxit de la quimioteràpia. L'aparició d'aquesta preocupació és perquè esperem que els pacients visquin molt de temps després del tractament amb drogues. Els quimioterapeutes no s'han d'arronsar a l'hora de pensar en la discussió sobre les complicacions a llarg termini. L'oncòleg de la radioteràpia i l'oncòleg cirurgià sempre han tingut més confiança en el potencial guaridor de les seves especialitats. Cal que l'oncologia mèdica faci el mateix.

L'enfocament de la modalitat combinada és un altre camp en el qual cal esperar les aportacions dels estudis experimentals. Les qüestions fonamentals no són només quines drogues cal seleccionar per a l'estudi coadjuvant, sinó que també cal plantejar-se el programa, el nivell de dosi i el període de duració del tractament. Quan s'utilitza la quimioteràpia de combinació en una situació adjuvant la comple-

xitat augmenta de manera exponencial. Tots els règims adjuvants han de seleccionar-se empíricament en funció dels seus components, dels seus programes, de les seves duracions, etc. Quan es combinen drogues i radioteràpia apareix la qüestió de la potenciació a més de considerar l'eradicació cel·lular adjuvant. S'han de desenvolupar models capaços de predir la manera d'utilitzar les drogues i les radiacions, les drogues i les intervencions quirúrgiques i les drogues i les intervencions quirúrgiques més la radioteràpia. Caldran moltes hores de reflexió crítica per establir com se'n pot validar la capacitat predictiva.

La quimioteràpia ha fet grans avenços. La visió dels seus pioners s'ha revelat encertada. Aquells que van treballar en aquest camp en els seus primers anys tenen moltes raons per estar orgullosos. Quan s'explora un nou àmbit tot sembla excitant. Els riscos són grans, però l'èxit pot ser immens. Quan s'estableix un àmbit d'estudi la tasca de consolidació s'inicia ben aviat, cosa que resulta menys excitant però no menys important. I es comença a establir un equilibri entre les noves exploracions i una major comprensió dels resultats. Un país tot just descobert només té exploradors, pocs investigadors i cap historiador. Amb el temps, el país es desenvolupa, però ho fa a part de la perspectiva de la seva història i de la comprensió profunda dels seus orígens i preceptes. La visió històrica no és obstacle per a nous avenços i descobertes. La quimioteràpia del càncer tindrà un desenvolupament espectacular. Algunes descobertes es produiran per la depuració dels coneixements adquirits. Altres, ens arribaran a partir dels avenços conceptuals que superaran els antics conceptes.

10. DE L'EVIDÈNCIA A LA CERTESA: ASSAJOS ALEATORIS I RESULTATS EXPERIMENTALS

Estudi de toxicitat aguda oral, capacitat antioxidant o prooxidant i citotòxica de l'extracte fluid d'*Aloe spp.*, *Polygonum leucotomos*, *Plantago psyllium* L., *Myristica fragans* H., *Artemisia absinthium* L. i *Lamium album*.

10.1 Antecedents

En els darrers anys s'han acumulat un gran nombre d'evidències experimentals que han demostrat que els radicals lliures o *espècies reactives d'oxigen* (ERO) constitueixen una classe rellevant de carcinògens (Guyton i col., 1993).

El desenvolupament del càncer és ara comunament reconegut com un procés microevolutiu que requereix l'acció acumulativa d'events múltiples (Klein, 1987). Aquests processos s'esdevenen en un clon cel·lular i inclou, en el model simplificat, tres estats:

- la inducció de mutagènesi de l'ADN en una cèl·lula somàtica (*iniciació*)
- l'estimulació de l'expansió tumorigena del clon cel·lular (*promoció*)
- la conversió maligna del tumor en càncer (*progressió*).

Les ERO poden estimular el desenvolupament del càncer en els tres estats descrits: *iniciació* (Hussain i col., 1994), *promoció* (Nakamura i col., 1988) i *progressió* (Salim, 1993).

L'existència d'un estrès oxidatiu, com a expressió del trencament de l'equilibri basal entre els sistemes generadors i segrestadors de les ERO, està evidentment associada a les

accions cancerígenes dels radicals lliures. En aquest sentit, la recerca d'antioxidants té molt interès per a la manipulació farmacològica d'aquests desordres i de molts altres.

L'ús de plantes per a l'obtenció de fàrmacs amb valor terapèutic, de manera destacada per als antioxidants naturals, ha anat guanyant un espai cada cop més gran. Es va dir, en el Simposi sobre Fitofàrmacs d'Europa fet a Orlando, Florida, que sense el desenvolupament europeu dels fitomedicaments la medicina herbària no existiria actualment.

Al voltant del 17 % dels americans consumeixen medicines procedents de plantes, percentatge que s'està incrementant prop d'un 20 % cada any. S'ha estimat que aquest mercat excedirà els 15 bilions de dòlars cap al 2000 (Nettleton, 1996).

Tot el que s'ha exposat abans avala, sense cap dubte, la realització d'investigacions en el camp dels productes naturals procedents de plantes i la recerca de fàrmacs amb propietats antioxidants i de toxicitat baixa.

10.2 Objectius

- Determinar la toxicitat aguda oral de l'extracte fluid d'*Aloe spp.*, *Polipodium leucotomos*, rizomes, *Plantago psyllium* L., *Myristica fragans* H., *Artemisia absinthium* L. i *Lamium album*.
- Estudiar la capacitat antioxidant i prooxidant dels extractes enfront dels sistemes:
 - Dany a l'ADN induït per Fe³⁺-Bleomicina i Cu⁺-Fenantrolina.
 - Capacitat antioxidant en homogenats de cervell de rata.
- Investigar les accions citotòxiques dels extractes en el model d'eritròcits de rates.

10.3 Procediments

10.3.1 Preparació dels extractes

Els extractes fluids de les plantes en estudi es van preparar amb el mètode de repercolació, usant aigua destil·lada com a menstru. En el cas del *Plantago psyllium* L. es va emprar etanol al 50 % i, un cop obtingut l'extracte, el solvent es va extreure per rotoevaporació i es va completar el volum amb aigua destil·lada.

Als extractes fluids se'ls va determinar un percentatge de sòlids totals i es va expressar, en tots els casos, la concentració sobre la base d'aquest indicador.

Un cop obtinguts, els extractes es van conservar congelats a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en microtubs d'assaig de 2 ml.

10.3.2 Assajos de toxicitat aguda per via oral en ratolins

Es van portar a terme assajos límits amb 5 animals de cada sexe, a una dosi de 15.000 mg/kg de pes (PNT/TEC/0201A) de cada extracte fluid.

10.4 Assajos de la capacitat prooxidant sobre l'ADN induït per Fe^{3+} -Bleomicina

L'assaig es va dur a terme segons Aruoma (1993) i PNT/TEC/0329 vigent en el CIEB.

El complex Bleomicina-Fe degrada l'ADN en presència d'oxigen i agents reductors com ara l'àcid ascòrbic. Qualsevol compost capaç de reduir el complex Bleomicina- Fe^{3+} a Bleomicina- Fe^{2+} pot causar danys a l'ADN.

10.5 Assaig de la capacitat prooxidant sobre l'ADN induït per Cu-Fenantrolina

L'assaig es va fer segons el que va descriure Aruoma (1993) i PNT/TEC/0330 vigent en el CIEB.

El complex Cu-Fenantrolina en presència d'oxigen origina modificacions estructurals sobre l'ADN, en el qual danya fonamentalment les bases. La capacitat d'un compost per reduir el complex Cu^{2+} -Fenantrolina a Cu^{+} -Fenantrolina està relacionada amb la capacitat reductora de la substància i amb la capacitat prooxidant.

10.6 Assaig de la capacitat antioxidant sobre els lípids de cervell de rates

L'assaig es va fer segons el que va descriure Ozdemirler i col. (1995) i PNT/TEC/0317 vigent en el CIEB.

L'homogenat de cervell de rata és ric en fosfolípids i és susceptible d'experimentar processos peroxidatius, mitjançats per l'acció dels enzims. Aquesta tècnica posseeix una altra variant analítica, quan s'incorpora al medi de reacció FeCl_3 (Aruoma i col., 1996, PNT/TEC/0317 vigent en el CIEB). Es registra l'increment en el grau de peroxidació catalitzat pel metall.

L'extensió de la peroxidació lipídica es quantifica mitjançant la formació de productes reactius amb l'àcid tiobarbitúric. En introduir-se un agent, en el medi de reacció, és possible determinar si aquest inhibeix o no els processos peroxidatius.

10.7 Assajos per determinar l'activitat citotòxica

L'assaig es va fer segons el que va descriure Vogel (1981).

La capacitat d'una substància per promoure la lisi de les cèl·lules eritrocitàries, amb l'alliberament consegüent d'hemoglobina, expressa una mesura de la seva citotoxicitat.

10.8 Processament estadístic

Per als assajos de toxicitat aguda oral es van calcular diferents paràmetres descriptius per a les variables analitzades (mitjana i desviació estàndard). Per comparar els grups ex-

perimentals, tenint en compte les variables en qüestió, es va utilitzar el test *t* de Student per a mostres independents, previ a una prova de normalitat (Shapiro-Wilks) i homogeneïtat de variància (prova de Levene). Posteriorment es van calcular els pendents de les corbes de guany de pes corporal i es van comparar amb les que va reportar IFA CREDO (1986) per a animals de la mateixa edat. Les dades es van processar utilitzant els programes estadístics MICROSTA i STAD.

Per als assajos duts a terme sobre les activitats prooxidants i antioxidants, es van comparar els grups tenint en consideració les variables estudiades, i es va fer servir una anàlisi de variància (ANOVA) de classificació simple, seguit d'una prova de comparació múltiple de Duncan, en cas de ser necessari.

10.9 Criteris de selecció utilitzats en els assajos de les propietats prooxidants i antioxidants

A causa de l'heterogeneïtat del comportament dels percentatges d'inhibició, en l'interval de concentracions investigades per als extractes estudiats, vam establir criteris que ens permetessin seleccionar aquells que exhibissin més percentatge d'inhibició a dosis més baixes amb una mesura de la seva eficàcia. Per aquests efectes hi va haver els criteris següents:

- El criteri d'inhibició mitjana observada, dels processos oxidatius, ha de ser superior al 50 % en almenys una de les concentracions assajades en l'interval estudiat.
- Que els percentatges més alts d'inhibició s'abastin en les concentracions més baixes.

Es van comparar estadísticament ($p < 0,05$) i interactivament en funció de la concentració (de menys a més) els percentatges d'inhibició entre les plantes investigades fins a determinar, de manera precisa, la planta que exhibia el percentatge més alt d'inhibició.

10.10 Canvis en el pla d'estudi

No se'n van produir.

10.11 Dades de la mostra d'assaig

Les plantes (1 kg) van ser lliurades, el mes de desembre de 1997, per la Dra. Anna Carmona i Cornet de la Universitat de Barcelona.

10.12 Mètodes

Es van seguir els mètodes i procediments analítics següents, establerts en el CIEB-IFAL: PNT/TEC/0201-A, PNT/ANI/000, PNT/ANI/007, PNT/ANI/011, PNT/ANI/010, PNT/TEC/0317, PNT/TEC/0329, PNT/TEC/0330.

10.13 Sistemes d'assaig

10.13.1 Toxicitat aguda oral: ratolins OF1 sans, amb un pes de 20-22 g, d'ambdós sexes

Els animals es van mantenir 7 dies abans i durant l'assaig (14 dies) amb un pinso de la mateixa composició i aigua *ad libitum* a una temperatura de 20 ± 4 °C, un fotope-

ríode de 12 hores i una humitat relativa de 50 ± 5 %. En tots els casos es va rebre el certificat que en va avaluar l'estat de salut, segons examen bacteriològic, virològic, parasitològic i patològic.

10.13.2 Assaig d'efectes prooxidants sobre l'ADN induït per Fe^{3+} -Bleomicina

Es va fer servir un sistema *in vitro* en el qual s'usa ADN d'esperma de salmó (83 mg/ml) i solució de $FeCl_3$ (50 μ M) amb Bleomicina (0,05 mg/ml) per induir dany a l'ADN. Tots els reactius procedien de Sigma.

10.13.3 Assaig d'efectes prooxidants sobre l'ADN induït per Cu^{2+} -Fenantrolina

Es va fer servir un sistema *in vitro* que contenia homogenat de cervell de rata diluït en PBS 3,4 mM pH = 7,4. En el cas de la determinació per via enzimàtica només es va addicionar al sistema la mostra en assaig.

Per a la determinació de l'autooxidació no enzimàtica es va addicionar, a més a més, una solució de $FeCl_3$ 100 mM i àcid ascòrbic 100 mM com a catalitzadors de la peroxidació lipídica. Tots els reactius procedien de Sigma.

10.13.4 Assaig de l'activitat citotòxica en eritròcits de rata

Es va fer servir un sistema *in vitro* que consistia en una superposició estàndard d'eritròcits de rata d' 1×10^8 cèl·lules/ml (250 μ l), *buffer* Tris-HCl 10 mM i les mostres que s'havien de sotmetre a assaig. Es van fer servir 2 temps

d'incubació (30 i 180 min). Les percentatges d'hemòlisi, com a mesura de la citotoxicitat, es van calcular a partir d'un control positiu on es va promoure el 100 % d'hemòlisi. Tots els reactius procedien de Sigma.

10.14 Descripció de les dosis i vies d'administració

- Per a l'assaig de toxicitat aguda oral es va fer servir una dosi única de 15.000 mg/kg.

- En l'assaig d'activitat prooxidant sobre l'ADN per Fe³⁺-Bleomicina es van usar 3 concentracions: 0,008 %, 0,012 % i 0,026 %. Per a cadascuna d'aquestes es va dur a terme un assaig per triplicat, amb un coeficient de variació no superior al 5 %.

- En l'estudi d'efectes prooxidants sobre l'ADN per Cu²⁺-Fenantrolina es van assajar concentracions dels extractes (0,012 %, 0,026 % i 0,06 %) per a totes els plantes.

Per a cadascuna d'aquestes es va fer l'assaig per triplicat, amb un coeficient de variació no superior al 5 %.

- En l'assaig de la capacitat antioxidant dels lípids de cervell (enzimàtica i catalitzada per FeCl₃) es van fer servir les concentracions següents: 0,008 %, 0,012 %, 0,026 %, 0,06 % i 0,1 %. Per a cadascuna d'aquestes es va fer l'assaig per triplicat, amb un coeficient no superior al 5 %.

Per a totes les determinacions analítiques es van incloure, a més dels controls establerts pels diferents procediments, un control addicional que permetés eliminar les interferències de la coloració de les mostres.

10.15 Descripció de les circumstàncies que puguin afectar la integritat dels resultats

No se'n van produir.

10.16 Resultats analítics

10.16.1 Resultats de l'assaig de toxicitat aguda per via oral

Els grups d'animals formats (n = 5) tenien el pes corporal mitjà que reflectim a continuació.

PLANTA	GRUP	SEXE	PES MITJÀ (g)	SD
<i>Aloe spp.</i>	I	Mascles	20,16	1,07
	II	Femelles	21,55	0,46
<i>Plantago Psyllium L.</i>	I	Mascles	19,33	1,11
	II	Femelles	21,62	0,29
<i>Myristica Fragans H.</i>	I	Mascles	20,04	1,03
	II	Femelles	21,49	0,32
<i>Artemisia Absinthium L.</i>	I	Mascles	20,67	1,12
	II	Femelles	21,93	0,80
<i>Lamium album</i>	I	Mascles	19,49	1,06
	II	Femelles	21,24	1,24
<i>Polipodium Leucotomos</i>	I	Mascles	19,49	1,39
	II	Femelles	21,60	0,27

L'anàlisi de variància (ANOVA I) va demostrar que no hi havia diferències significatives ($p < 0,05$) entre els pesos corporals dels animals d'un mateix sexe.

10.16.1.1 Resultats de l'observació dels signes tòxics reflexos

Durant el període d'assaig (14 dies) no es van apreciar signes de toxicitat retardada ni letalitat en els animals tractats. D'altra banda, els mesuraments dels reflexos flexor homolateral, pineal, corneal i resposta al sobresalt (indicatiu de les funcions sensorials i motores) no van evidenciar alteracions en relació amb el comportament normal.

10.16.1.2 Comportament del pes corporal

Al cap de 7 dies el pes es va comportar de la manera següent:

PLANTA	GRUP	SEXE	PES MITJÀ (g)	SD
<i>Aloe spp.</i>	I	Mascles	27,56	0,63
	II	Femelles	25,61	0,93
<i>Plantago Psyllium L.</i>	I	Mascles	27,35	0,94
	II	Femelles	25,54	0,71
<i>Myristica Fragans H.</i>	I	Mascles	27,22	0,92
	II	Femelles	25,15	1,64
<i>Artemisia Absinthium L.</i>	I	Mascles	27,21	0,55
	II	Femelles	24,38	2,14
<i>Lamium album</i>	I	Mascles	27,42	0,28
	II	Femelles	25,59	1,42
<i>Polipodium Leucotomos</i>	I	Mascles	27,63	0,46
	II	Femelles	25,00	0,68

Els pesos finals al cap de 14 dies van ser els següents:

PLANTA	GRUP	SEXE	PES MITJÀ (g)	SD
<i>Aloe spp.</i>	I	Mascles	29,15	1,33
	II	Femelles	27,08	0,66
<i>Plantago Psyllium L.</i>	I	Mascles	29,24	1,11
	II	Femelles	27,59	0,29
<i>Myristica Fragans H.</i>	I	Mascles	29,04	1,03
	II	Femelles	27,66	0,32
<i>Artemisia Absinthium L.</i>	I	Mascles	29,15	0,66
	II	Femelles	26,72	0,47
<i>Lamium album</i>	I	Mascles	28,76	1,05
	II	Femelles	27,17	0,68
<i>Polipodium Leucotomos</i>	I	Mascles	29,64	0,87
	II	Femelles	27,32	0,80

La comparació entre els pendents de les corbes de guany de pes corporal obtingudes en aquest estudi i les reportades per IFFA CREDO (1986) per a animals de la mateixa edat i sexe, no van mostrar diferències significatives $p < 0,05$, en cap dels temps estudiats.

10.16.1.3 Resultats de la necròpsia

Segons el protocol d'assaig, després de 14 dies d'observació, els animals es van sacrificar per dislocació cervical, se'ls va practicar la necròpsia i es van examinar els òrgans següents: estómac, fetge, ronyons, pulmons, cor, intestí, melsa, gònades, i glàndules suprarenals.

Com a resultat d'aquest examen no es van apreciar canvis macroscòpics, per tant, el patòleg va considerar que no era necessari fer l'estudi histopatològic.

10.16.2 Accions dels extractes estudiats sobre els diferents sistemes generadors d'ERO

10.16.2.1 Accions prooxidants sobre l'ADN: sistema Fe³⁺-Bleomicina

El dany a l'ADN en aquests sistemes està mitjançat per la generació de radicals O^{H•}. En particular, els efectes lesius s'esdevenen a nivell de l'ADN dúplex i en resulta la formació d'adductes radicàlics amb les bases. La modificació de les bases de l'ADN per via oxidativa més freqüent és la 8-OH-Gua que pot originar transversions Guanina-Citocina a Timina-Adenina (GC-TA). Aquestes transversions es detecten amb freqüència en l'oncogen RAS i representen un possible mecanisme d'iniciació de tumors per ERO. La transversió GC-TA en el gen supressor del tumor TP53 s'ha observat en càncer de pulmó i de fetge (Takahashi i col., 1989; Hsu i col., 1991).

En el sistema Fe³⁺-Bleomicina es va apreciar, amb excepció de l'*Aloe spp.*, una inhibició del dany a l'ADN d'esperma de salmó per a totes les plantes estudiades. El percentatge d'inhibició va ser, en general, dependent de la dosi estudiada.

En la concentració mínima (0,008 %/V) es van obtenir percentatges alts d'inhibició, i va ser la més efectiva en la protecció del dany a l'ADN l'*Artemisia absinthium* L. que, en la concentració de 0,026 %/V va ser significativament superior ($p < 0,05$) en relació amb el *Plantago psyllium* L. i el *Polipodium leucotomos*.

Taula 1. Resultats per a la resta de plantes, en el sistema Fe³⁺-Bleomicina.

Sistema Assajat	Concentració (%/ V)	Extensió del dany a l'ADN a 535 nm	%d'inhibició ^(b)
Sense ascorbat	—	0,015	—
Ascorbat (50 µM)	—	0,100	—
<i>Aloe spp.</i> ^(a)	0,026	0,542	—
	0,012	0,865	—
	0,008	0,762	—
<i>Myristica Fragans</i> H.	0,026	0,050	50
	0,012	0,040	60
	0,008	0,028	72
<i>Lamium Album</i>	0,026	0,058	42
	0,012	0,029	68
	0,008	0,059	35

^(a) L'*Aloe spp.* va ser prooxidant per a totes les concentracions assajades

^(b) Els percentatges d'inhibició es van calcular en relació amb l'absorbància a 535 nm del control positiu ascorbat 50 µm

L'*Aloe spp.* va potenciar el dany a l'ADN en un nivell superior a l'ascorbat i es va diferenciar de les altres 5 plantes. S'ha de destacar que l'ADN, en aquest assaig, està exposat directament a l'ascorbat i als extractes estudiats i que perquè en un sistema *in vitro* es produeixi aquest tipus de lesió sobre el material genètic, l'agent en qüestió ha de posseir la capacitat de travessar les biomembranes. D'altra banda, si és un promotor d'ERO haurà de produir peroxidació lipídica i afectar la integritat de la bicapa lipídica.

La *Myristica fragans* H. i el *Lamium album* (Taula 1), en comparació amb l'*Artemisia absinthium* L. i el *Polipodium leucotomos* van promoure percentatges moderats d'inhibició sobre el dany a l'ADN, i va resultar, igual que aquestes, que eren protectors contra l'estrès oxidatiu, encara que en quantia menor.

10.16.2.2 Accions prooxidants sobre l'ADN: sistema Cu²⁺-Fenantrolina

En aquest sistema, on el dany a l'ADN es produeix també a través de la formació de radicals OH, es van obtenir resultats semblants al de l'assaig analitzat abans. Totes les plantes, a excepció de l'*Aloe spp.*, van ser capaces d'inhibir el dany al material genètic i aquests efectes van ser dependents, en general, de les concentracions assajades.

Els percentatges més alts d'inhibició es van abastar per a la *Myristica fragans* H. i l'*Artemisia absinthium* L. en la concentració més baixa (0,008 %/V). Particularment, la *Myristica fragans* H. va exhibir un percentatge més alt d'inhibició amb significació estadística ($p < 0,05$) en relació amb l'*Artemisia absinthium* L.

La resta de plantes van exhibir accions inhibidores sobre el dany a l'ADN amb excepció del *Lamium album*, en el qual els percentatges d'inhibició abastats van ser suficientment baixos per considerar-los com a mancats d'efectes en aquest sistema experimental. En la taula 2 es mostren els resultats.

Taula 2. Accions dels extractes assajats sobre el dany de l'ADN induït pel complex Cu²⁺-Fenantrolina

Sistema assajat	Concentració (%/ V)	Extensió del dany a l'ADN a 535 nm	% d'inhibició ^(b)
Sense ascorbat	—	0,094	—
Ascorbat (50 µM)	—	0,172	—
<i>Aloe spp.</i> ^(a)	0,060	0,210	—
	0,026	0,297	—
	0,012	0,282	—
<i>Plantago Psyllium L.</i>	0,060	0,006	97
	0,026	0,138	20
	0,012	0,147	15
<i>Lamium album</i>	0,060	0,167	3
	0,026	0,223	0
	0,012	0,153	11
<i>Polipodium Leucotomos</i>	0,060	0,070	59
	0,026	0,178	0
	0,012	0,087	49

(a) L'*Aloe spp.* va ser prooxidant per a totes les concentracions assajades

(b) Els percentatges d'inhibició es van calcular en relació amb l'absorbància a 535 nm del control positiu ascorbat 50 µm

10.16.2.3 Peroxidació dels lípids presents en homogenats de cervell de rata

La generació de reaccions radicalàries en cadena mitjançada per les accions de les ERO sobre les membranes cel·lulars indueix la peroxidació lipídica, l'apoptosi i la promoció de tumors; les dues últimes, mitjançades per calci (Dreher i col., 1996).

Quan es van estudiar les accions dels extractes de plantes sobre la peroxidació lipídica (POL) en les dues variants analítiques —POL-enzimàtica i POL-catalitzada per FeCl_3 — es va comprovar que tots els extractes de les plantes estudiades van ser capaços d'inhibir la POL, tant l'enzimàtica com la catalitzada per FeCl_3 . En aquest sentit s'ha de destacar que, a diferència dels estudis sobre ADN, l'*Aloe spp.* no només va ser capaç d'inhibir la peroxidació dels lípids de membrana sinó que va estar entre el grup de plantes que van exhibir un percentatge més alt d'inhibició. És important indicar que el *Polipodium leucotomos* es va distingir particularment, ja que en els dos assajos va abastar EL 100 % d'inhibició de la POL en la concentració de 0,026 %/V, i va resultar estadísticament significativa ($p < 0,05$) en relació amb les altres.

D'altra banda, el *Polipodium leucotomos* en l'interval de concentracions de 0,008-0,012 % va exhibir un percentatge d'inhibició menor per a la POL catalitzada per FeCl_3 en relació amb l'enzimàtica. Aquest fet suggereix que en aquest interval els principis actius continguts en l'extracte, no van poder contrarestar de manera tan efectiva les accions inductores de la POL, mitjançades pel metall.

És interessant destacar que en la concentració de 0,026 %/V es va obtenir el 100 % de la inhibició de la POL en ambdós assajos i, a partir d'aquesta concentració, els efectes inhibitoris van ser pràcticament idèntics per a les concentracions de 0,06 % i 0,1 % en la POL enzimàtica i catalitzada. Això indica que el *Polipodium leucotomos*, en un interval de concentració de 0,026-0,1 %/V, va ser capaç d'anul·lar les accions peroxidatives induïdes pel metall, i que va mantenir els nivells d'inhibició corresponents a la POL enzimàtica, a través d'un probable efecte quelant del ferro. El que hem exposat abans es va evidenciar quan es van correlacionar els percentatges d'inhibició per a la POL enzimàtica i la catalitzada per FeCl_3 , en els quals es va obtenir un pendent molt pròxim a la unitat.

$$\text{POL (enzimàtica)} = 0,98 (\text{POL}) \text{FeCl}_3 + 2,2 \quad r = 0,998$$

La resta de plantes (*Plantago psyllium* L., *Myristica fragans* H. i *Lamium album*) va exhibir percentatges d'inhibició moderats.

10.16.2.4 Citotoxicitat en suspensions de cèl·lules eritrocitàries de rata

Atenent als resultats obtinguts amb l'*Aloe spp.*, en relació amb el dany a l'ADN d'esperma de salmó, es va dur a terme un estudi adicional sobre cèl·lules eritrocitàries on l'efecte de l'extracte de les plantes sobre el model cel·lular va permetre conèixer la capacitat dels principis actius d'afectar la integritat de la membrana i aconseguir el pas a l'interior de cèl·lula, de manera tal que tinguessin accés al material genètic. Els resultats es mostren a la taula 3.

Taula 3. Efectes dels extractes sobre la integritat cel·lular d'eritròcits de rata

Extracte assajat	Concentració (%/ V)	% d'hemòlisi	
		30 min	180 min
<i>Aloe spp.</i>	0,5	0,15 ± 0,5	4,3 ± 1,2
<i>Plantago Psyllium</i> L.	0,5	1,60 ± 0,35	11,2 ± 0,43
<i>Myristica Fragans</i> H.	0,5	3,54 ± 1,25	13,3 ± 2,7
<i>Artemisia Absinthium</i> L.	0,5	5,59 ± 2,2	4,91 ± 0,3
<i>Lamium Album</i>	0,5	0	0
<i>Polipodium Leucotomos</i>	0,5	0	0

Com es pot observar, cap dels extractes en una concentració del 0,5 %, 5 cops superior a la concentració més alta emprada en els estudis anteriors, van aconseguir promoure disrupció de la membrana eritrocitària malgrat mantenir-los en incubació durant 3 hores.

Aquests resultats, juntament amb les accions inhibidores de la POL, indiquen com resulta d'improbable l'accés de l'*Aloe spp.* a l'ADN, d'aquí que els efectes farmacològics fonamentals són causats a les seves accions antioxidants.

Els percentatges d'hemòlisi obtinguts permeten classificar els extractes assajats com a no hemolítics i sense significació *in vivo*.

10.17 Conclusions

- Els extractes assajats no van produir letalitat ni signes tòxics de rellevància en la dosi de 15.000 mg/kg de pes per via oral en el model assajat.

- No es van apreciar signes de toxicitat retardada després de l'administració dels extractes en la dosi assajada.

- Els extractes investigats van exhibir, en general, efectes antioxidants protectors, dependents de la dosi, al dany a l'ADN i van resultar particularment importants en aquests models l'*Artemisia absinthium* L. i la *Myristica fragans* H..

- El *Polipodium leucotomos* va exhibir efectes antioxidants notables sobre la POL en la dosi de 0,026 %/V i se'n va destacar la capacitat de quelatar ferro, i la consegüent potencialitat d'inhibir la generació de radicals lliures OH, reconegut com el radical més lesiu.

- L'*Aloe spp.* va ser capaç d'inhibir la POL (enzimàtica i catalitzada per FeCl₃). L'absència d'efectes lesius sobre la membrana eritrocitària suggereix que l'acció farmacològica fonamental en els assajos portats a terme rau en la capacitat antioxidant.

10.18 Recomanacions

- Estudiar els efectes d'aquests extractes en altres models experimentals (generadors de radicals OH[•], O₂^{•-}, H₂O₂ i d'altres).

- Correlacionar les accions antioxidants d'aquests agents amb efectes farmacològics en models de malalties mitjançats per ERO (càncer, inflamatòries, autoimmunes, etc.).

10.19 Personal responsabilitzat de l'estudi

Directora de l'estudi: Dra. Olga Sonia León Fernández

Investigadors principals: Lic. Gema Pérez Davison
M. C. Gregorio Martínez Sánchez

Unitat d'Estadística: Lic. Rubén Castillo Jiménez

Anatomia Patològica: Dra. Susana Sam Rodríguez

Tècnics: Tèc. Dayné Horta Fernández
Tèc. Eduardo Cruz González

Unitat de
Garantia de Qualitat: Lic. Ivón González Blanco

11. VALORACIÓ DE LA MEDICINA TRADICIONAL BASADA EN L'EVIDÈNCIA

11.1 *Silybum marianum* L.

Mitjançant les dades de Napralert i Medline s'han elaborat els diferents estudis basats en l'evidència dels resultats obtinguts. Els extractes flavonoides purificats dels fruits del *Silybum marianum* L. contenen principalment silimarina, una mescla isomèrica de sibilinina, isobilinina silicristina i silidianina. La silimarina s'usa per al tractament oral del dany tòxic al fetge (produït per l'alcohol, les drogues o les toxines ambientals), per a teràpies de suport en malalties inflammatòries cròniques del fetge i en cirrosi. La silimarina i el seu principal isòmer, respectivament, s'ha demostrat que posseeixen propietats antioxidants que prevenen la peroxidació dels lípids i la destrucció de la membrana de les cèl·lules. A més, la biosíntesi de les proteïnes i la regeneració de la cèl·lula s'acceleren en el fetge danyat i porten a la restauració de les funcions hepàtiques. Certes toxines de bolets no poden entrar en les cèl·lules del fetge gràcies a la sibilinina, a causa de la inhibició competitiva dels receptors en la membrana de la cèl·lula. El tractament intravenós amb un derivat soluble de sibilinina és un factor de salvament important en la teràpia estàndard de casos d'enverinament per *Amanita phalloides*. Finalment, s'ha demostrat recentment que la silimarina inhibeix la producció de leucotrien que n'explica l'efecte antiinflamatori i que té una acció antifibròtica. Assajos clínics han confirmat els efectes positius trobats en estudis experimentals. Així, la silimarina és avui dia no només la millor droga documentada per a la teràpia del fetge sinó també un dels extractes de plantes més intensament investigats amb mecanismes d'acció coneguts.

El *Silybum marianum* (família: Compositae) és una planta anual o bianual nativa de l'àrea mediterrània, però

que ara es pot trobar en altres regions càlides i seques. Arriba a una alçada de 60-150 cm i té fulles llargues amb nervis blancs i costats dentats amb punxes. Les flors són de color porpra i estan en la part superior de la tija i de les ramificacions. Els fruits, de 6-7 mm, són marronosos i allargats i tenen un papus blanc i sedós a l'apex.

Els extractes flavonoides enriquits del fruit s'usen com a droga. Els extractes que s'usen en preparacions farmacèutiques poden variar considerablement en la concentració de silimarina (del 40 al 80 %) i en la proporció d'isòmers. Com que la silibinina és l'isòmer amb l'eficàcia més ben documentada, la qualitat de l'extracte depèn no solament de l'alt contingut de silimarina sinó també de l'alta proporció de silibinina. La qualitat de la preparació farmacèutica es determina, a més, per la biodisponibilitat de silibinina de la droga administrada.

L'eficàcia de la silimarina o de la silibinina en la prevenció de dany tòxic del fetge s'ha demostrat en un ampli rang de models experimentals *in vitro* i *in vivo* (Leng-Peschlow i Strenge-Hesse, 1991). La silimarina s'incorpora a les membranes cel·lulars i n'incrementa la resistència contra les influències malignes, probablement canviant-ne les propietats fisicoquímiques. Prevé l'acció de les toxines de bolets (amanitina, phalloidina) per mitjà de la inhibició competitiva de receptors en la membrana externa. La silimarina és un escombriaire radical i és capaç de capturar radicals lliures i de transformar-los en molècules de reactivitat i toxicitat més baixes. Els radicals lliures tenen una gran potència d'unir-se a diversos components de la cèl·lula i estan fortament implicats en molts processos patològics coma ara inflamacions, necrosis i fibrosis. Les reaccions de les cadenes de radicals son responsables de la peroxidació dels lípids i de la destrucció de la membrana, La silimarina manté antioxidants fisiològics i en prevé l'esgotament i el dany estructural consegüent en la cèl·lula.

Resultats molt recents mostren que la silibinina inhibeix l'activitat lipoxigènica i, per tant, la síntesi del mediador de la inflamació leucotrien LTB₄ (Dehmlow et al., 1996). La inflamació i la necrosi són els disparadors principals per incrementar la síntesi de col·lagen la fibrosi/cirrosi del fetge. A part de la seva acció antiinflamatòria, la silimarina i la silibinina s'ha demostrat que posseeixen activitat antifibròtica directa en un model de fibrosi de rata (Shuppan et al., 1995) i que inhibeixen el creixement de les cèl·lules hepàtiques d'Ito transformades en miofibroblasts *in vitro* (Fuchs et al., 1995).

Finalment, la silimarina i la silibinina simulen la biosíntesi de proteïnes en la cèl·lula hepàtica i acceleren la regeneració dels teixits hepàtics danyats (Leng-Peschlow i Streng-Hesse, 1991).

Taula 1. Propietats farmacològiques i ús mèdic de la silimarina

Propietats farmacològiques
Incrementador de la resistència de la membrana cel·lular
Inhibidor de competitiva de l'acció de la toxina en les cèl·lules hepàtiques
Escombriaire radical i antioxidant
Inhibidor de la peroxidació dels lípids
Antiinflamatori
Antifibròtic
Simulador de la biosíntesi de proteïnes
Accelerador de la regeneració del fetge

Ús mèdic
Malalties del fetge produïdes per:
Alcohol
Drogues
Altres agents tòxics (toxines ambientals, toxines laborals)
Malalties inflamatòries cròniques del fetge
Fibrosi del fetge/cirrosi
Antídote per a la intoxicació per <i>Amanita phalloides</i> .

11.2 Estudi de diverses plantes de la medicina tradicional

Aquests són els resultats dels bioassajos usats per investigar l'activitat biològica de diferents plantes de la medicina tradicional i es fa la comparació d'aquesta activitat amb altres estudis farmacològics.

Les plantes analitzades són: *Cistus populifolius*, *Tubera-ria lignosa*, *Santolina oblongifolia*, *Tanacetum microphyllum*, *Satureja obovata*, *Sideris phoetens*, *Sideritis pusilla sub. almeriensis* i *Teucrium buxifolium*; i les guatemalènques: *Chiranthodendro pentadactylon*, *Eugenia jambos*, *Hibiscus sabdarifa*, *Lippia alba*, *Tecoma stans*. Els resultats obtinguts mostren l'eficiència d'aquest mètode per predir les activitats farmacològiques. Els resultats positius s'han de considerar entre 0 i 1000 µg/ml. També hem estudiat la toxicitat de drogues ben conegudes. Sorprenentment ni l'atropina ($LD_{50} > 2000$ µg/ml), ni la phentolamina ($LD_{50} > 1000$ µg/ml) eren actius. A més, la histamina va mostrar una activitat baixa en aquest bioassaig (LD_{50} 325,38 amb un 95 % CL 217,74-486,21).

El regne vegetal representa una reserva enorme de noves molècules per ser descobertes potencialment útils per a la terapèutica. Sigui com sigui, el procés que porta de la planta a un constituent pur farmacològicament actiu és molt llarg. Un bioassaig general efectiu és simplement investigar substàncies que són tòxiques per a sistemes zoològics simples, perquè molts principis actius de plantes són tòxics en dosis elevades (McLaughlin, 1991; Michael et al., 1956).

L'*Artemia salina* s'ha usat en bioassajos anteriors per a diverses substàncies tòxiques i aquest mètode s'ha ampliat també a extractes de plantes per facilitar l'aïllament de components biològicament actius que es poden usar potencialment en la terapèutica (De Giulio et al., 1992). En les taules següents es presenten els resultats obtinguts.

Taula 1. Medicines tradicionals espanyoles. Valors LC₅₀ (amb límits de fiabilitat del 95 %) en *Artemia salina* en els rangs de concentració de 10-1000 µg/ml

Planta	LD ₅₀ (µg/ ml)	95 % de límits de fiabilitat	Activitat farmacològica
<i>Cistus populifolius</i> L. (<i>Cisteceae</i>)			
- infusió	12,01	(5,56-25,95)	AV (Sánchez de Rojas et al., 1995)
- extracte de diclorometà	6,12	(1,54-24,32)	
- extracte etanòlic	13,60	(6,46-28,62)	
<i>Santolina oblongifolia</i> B. (<i>Compositae</i>)			
- infusió	45,13	(19,90-102,37)	AAI
- extracte de diclorometà	8,58	(3,70-19-91)	
- extracte etanòlic	23,28	(11,47-47,25)	AAI
<i>Satureja obotava</i> Lag. (<i>Lamiaceae</i>)			
- infusió	25,85	(13,39-49,87)	AV (Sánchez de Rojas et al., 1994)
- extracte de diclorometà	112,23	(50,09-251-45)	
- extracte etanòlic	19,80	(10,18-38,50)	
<i>Sideritis phoetens</i> Clem. (<i>Lamiaceae</i>)			
- infusió	117,92	(56,78-244-91)	AAI
- extracte de diclorometà	709,06	(190,17-2643,78)	AAI
- extracte etanòlic	84,19	(32,36-219,03)	AAI
<i>Sideritis pusilla</i> sub. <i>Almeriensis</i> (<i>Lamiaceae</i>)			
- infusió	16,25	(4,95-53,31)	
- extracte de diclorometà	25,46	(8,83-73,38)	ND
- extracte etanòlic	28,35	(16,72-48,06)	

<i>Tanacetum Microphyllum</i> D. C. (Compositae)			
- infusió	0,53	(0,09-2,81)	AAI/AAU (Abad et al., 1991)
- extracte de diclorometà	18,21	(6,54-50,74)	
- extracte etanòlic	12,01	(5,56-25,95)	
<i>Teucrium buxifolium</i> S. (Lamiaceae)			
- infusió	8,59	(3,29-22,43)	
- extracte de diclorometà	13,27	(6,27-28,07)	ND
- extracte etanòlic	12,17	(5,54-26,75)	
<i>Tuberaria lignosa</i> (S) Samp.(Cistaceae)			
- infusió	57,50	(28,21-117,19)	AAI (Martín-Aragón et al., 1994)
- extracte de diclorometà	31,38	(12,44-79,14)	
- extracte etanòlic	23,92	(12,05-47,49)	

AAI = activitat antiinflamatòria; AAU = activitat antiulcerogènica;

AV = activitat vasodilatadora; ND = no determinada

Taula 2. Medicines tradicionals de Guatemala. Valors LC₅₀ (amb límits de fiabilitat del 95 %) en *Artemia salina* en els rangs de concentració de 10-1000 µg/ml

Planta	LD ₅₀ (µg/ ml)	95 % de límits de fiabilitat	Activitat farmacològica
<i>Chiranthodendro Pentadactylon</i> (Larr) (<i>Esterculiaceae</i>)			
- infusió	14,63	(6,77-31,59)	AAI
- extracte de diclorometà	18,69	(9,65-36,17)	AAI
- extracte etanòlic	4,81	(1,84-12,60)	AAI
<i>Eugenia jambos</i> (L) (<i>Mirtaceae</i>)			
- infusió	5,40	(2,11-13,81)	AAI (Slowing et al., 1994)
- extracte de diclorometà	21,73	(11,40-41,44)	AAI (Slowing et al., 1994)
- extracte etanòlic	47,95	(22,89-100,44)	AAI (Slowing et al., 1994)
<i>Hibiscus sabdarifa</i> (L) (<i>Malvaceae</i>)			
- infusió	9,59	(4,23-21,72)	AAI
- extracte de diclorometà	24,51	(13,19-45,56)	AAI
- extracte etanòlic	4,75	(1,81-12,49)	AAI
<i>Lippia alba</i> (MILL)N. E. Browne ex. Britton & Willson (<i>Verbenaceae</i>)			
- infusió	39,13	(22,01-69,58)	AAI
- extracte de diclorometà	2,72	(0,63-11,71)	AAI
- extracte etanòlic	25,19	(13,21-48,03)	AAI
<i>Tecoma stans</i> (LHBK) (<i>Bignoniaceae</i>)			
- infusió	12,86	(5,69-29,08)	AAI
- extracte de diclorometà	20,94	(11,34-38,68)	AAI
- extracte etanòlic	1,53	(0,39-6,00)	AAI

AAI = activitat antiinflamatòria

Tot això es pot trobar a:

Serrano, C.; Ortega, T.; Villar, A. M. (1996). «Biological activity of traditional medicins from Spain and Guatemala. *Artemia salina* bioassay: a revision». A: *Phytotherapy Research*, vol. 10 pàg. S118-S120.

11.3 Referències d'altres recerques extretes del Medline

11.3.1 Activitat antitumoral

Les referències següents parlen dels efectes citotòxics i antitumorals de l'*Hipericum perforatum* L., *Taxus baccata* L., *Fagopyrum esculentum* L., *Matricaria Chamomilla* L., *Glycyrrhiza glabra* L.

- Odenthal, K. P. (1996) «Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) with Cucurbita, Hypoxis, Pygeum, Urtica and Sabal serrulata (*Serenoa repens*)».

- Verstraeten, V.; Keuleleire, D. (1996) «Separation and Fractionation of Taxoids from the Needles of *Taxus baccata*».

- Vandebogaerde A. L.; Witte P. A., (1996) «Hypericin as a Natural Photosensitizer with Cytotoxic and Antitumour Effects.»

- Samel D.; Witte P. A., (1996) «Selective Inhibition of PK-C Activity by *Fagopyrum esculentum* Extract.»

- Avellone R.; Zanolli P.; Corsi L.; Cannazza G.; Baraldi M., (1996) «Benzodiazapine-like Compounds and GABA in Flower Heads of *Matricaria chamomilla*.»

- Hrelia P.; Fimognari C.; Maffei F.; Vigagni F.; Cantelli-Forti G., (1996) «Potencial Antimutagenic Activity of *Glycyrrhiza glabra* Extract.»

En relació amb el *Lamium Album* hi ha les referències següents:

- Budzianowski, J.; Skrzypczak, L., (1995) «Phenylpropanoid esters from *Lamium album* flowers». Poznan, Pòlònia.
- Conolly, A. (1994) «Castles and abbeys in Wales: Refugia for «medieval» medicinal plants.»
- Khokhryakov, A. P. (1995) «Three new species from genus *Lamium* L. from north-east Turkey.»
- Skvirtsiv, A. K. (1997) «Notes on the flora of the Lower Volga Region.» (*Apera interrupta*, *Populus pruinosa*, *Delphinium schmalhauseni*, *Cerastium semidecandrum*, *Prunus cerasifera*, *Lamium album*, *Anchusa azurea*).
- Damtoft, S.; Jensen-S-R. (1995) «Hemialboside, a hemiterpene glucoside from *Lamium album*.»
- Sarker, S. D.; Dinan, L.; Sik, V.; Ress, H. H. (1997) «9-zeta-O-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-megastigmen-4-one from *Lamium album*.»

Pel que fa al *Plantago psyllium* L. hi ha les referències següents en què es parla del seu ús en la prevenció del càncer de colon a més dels seus efectes hipocolesterolèmics:

- Delargy, H. J.; O'Sullivan, K. R.; Fletcher, R. J.; Blundell, J. E. (1997) University of Leeds, UK. «Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite.»
- Arjmandi, B. H.; Sohn, E.; Juma, S.; Murthy, S. R.; Daggy, B. P. (1997) University of Illinois at Chicago, 60612, USA. «Native and partially hydrolyzed psyllium have comparable effects on cholesterol metabolism in rats.»
- Voderholzer, W. A.; Schatke, W.; Munldorfer, B. E.; Klauser, A. G.; Birkner, B.; Muller-Lissner, S. A. (1997) University of Munich, Germany. «Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation.»
- Hiks, V. A.; Chen, S. C.; Kritchevsky, D. (1995) Kellogg Company. Sciene and Technology Center, Battle Creek, U-SA. «The cholesterol-lowering properties of a psyllium-based breakfast cereal in hamsters.»

- Kritchevsky, D.; Tepper, S. A.; Klurfeld, D. M. (1995) Philadelphia. «Influence of psyllium preparations on plasma and liver lipids of cholesterol-fes rats.»

- Rosado, J. L.; Diaz, M. (1995) Mexico, D. F. «Physico-chemical properties related to gastrointestinal function of 6 sources of dietary fiber.»

- Hertz, J.; Plein, K. (1994) Allgemeines Krankenhaus Celle. Innere Medizin, klinik fur Innere Medizin und Gastroenterologie, Freiburg. «Wirkung von Plantago-Samenschalen im Vergleich zu Weizenkleie auf Stuhlfrequenz und Beschwerden beim Colon-irritabile-Syndrom mit Obstipation».

- McCall, M. R.; Mehta, T.; Leathers, C. W.; Foster, D. M. (1992) Washington State University, Pullman. «Psyllium Husk. I: Effect on plasma lipoproteins, cholesterol metabolism, and atherosclerosis in Agrican green monkeys.»

- Day, C. E. (1991) Leichfield, KY 42754. «Activity of psyllium hydrophilic colloid for reducing serum cholesterol in sea quail fed a diet supplemented with cholesterol.»

- Freeman, G. L. (1994) Arizona. «Psyllium hypersensitivity.»

- Gelissen, I. C.; Brodie, B.; Eastwood, M. A. (1994) Edinburg, UK. «Effect of *Plantago ovata* (psyllium) husk and seeds on sterol metabolism: studies in normal and ileostomy subjects».

-Freeman, G. L. (1994) Arizona, Phoenix. «Psyllium hypersesitivity».

Pel que fa al *Plantago ovata* Forssk, hi ha moltes referències al Medline, al Napralert Database Description, al Natural Products (Windows) i a l'Int. Pharmaceutical ABS (IPA) que evidencien la prevencó del càncer de colon, utilitzada com a fibra. Hi ha també una referència al plantago com a profilàctic per al càncer de mama en la formació de tumors:

- Nordgaard, I.; Hove, H.; Clausen, M. R.; Mortensen, P. B. (1996) University of Copenhagen, Denmark. «Colonic productin of butyrate in patients with previous colonic can-

cer during long-term treatment with dietary fibre (*Plantago ovata* seeds).»

- Turnbull, W. H.; Thomas, H. G. (1995) University of London, UK. «The effect of a *Plantago ovata* seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake.»

- Stolz, J.; Darnhofer-Femar, B.; Sauer, N. (1995) Universität Regensburg, Germany. «Rapid purification of a functionally active plant sucrose carrier from transgenic yeast using a bacterial biotin acceptor domain.»

- Morgan, M. S.; Arlian, L. G.; Vyszynski-Moher, D.L.; Deyo, J.; Kawata, T.; Fernandez-Caldas, E. (1995) Dayton, Ohio, USA. «English plantain and psyllium: lack of cross-allergenicity by crossed immunoelectrophoresis.»

- Vogelzang, S. A.; Prins, H. B. (1995) University of Groningen, The Netherlands. «Kinetic analysis of two simultaneously activated K⁺ currents in root cell protoplasts of *Plantago media* L.»

- Ewe, K.; Ueberschaer, B.; Press, A. G. (1993) I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, FRG.»

- Tomas-Ridocci, M.; Anon, R.; Minguez, M.; Zaragoza, A.; Ballester, J.; Benages, A. (1992) Unidad de Motilidad Digestiva, Hospital Clínic Universitari, València. «The efficacy of *Plantago ovata* as a regulator of intestinal transit. A double-blind study compared to placebo.»

- Lithander, A. (1992) Sweden. «Intracellular fluid of waybread (*Plantago major*) as a prophylactic for mammary cancer in mice.»

- Leng-Peschlow, E. 1991. Department of Pharmacology, Madaus A. G. Köln, Germany. «*Plantago ovata* seeds as dietary fibre supplement: physiological and metabolic effects in rats.»

Pel que fa al *Polypodium leucotomos*, que serveix com prevenció pel càncer de pell, per les propietats fotoprotectives i per tant per als neoplasmes, s'han trobat les referències següents:

- Gonzalez, S.; Pathak, M. A.; Cuevas, J.; Villarrubia, V. G.; Fitzpatrick, T. B. (1997) Boston.»

- Horvath, A.; Alavarado, F.; Szocs, J.; Alvarado, Z. N. de; Padilla, G. (1967) «Metabolic effects of calagualine, an anti-tumoral saponine of *Polypodium leucotomos*.»

Pel que fa a la *Boswellia carterii* Birdw, que serveix com a prevenció per la leucèmia, es troben les referències següents:

- Jing, Y. K.; Han, R. (1993) China. «combination induction of cell differentiation of HL-60 cells by daidzen (S86019) and BC-4 or Ara-C.»

- Jing, Y.; Xia, L.; Han, R. (1992) China. «Growth inhibition and differentiation of promyelocytic cells (HL-60) induced by BC-4, an active principle from *Boswellia carterii* Birdw.»

Pel que fa a la *Sinapis alba* L. s'ha trobat el següent:

- Broekaert, D.; Van Oostveldt; Van Paris, R. (1977) Belgium. «Histophotmetric DNA measurements in *Sinapis alba* L. seedlings and crown-gall tumors.»

També és molt interessant la investigació de les plantes medicinals a Turquia perquè algunes plantes presenten propietats antigenotòxiques com ara la *Urtica dioica* i la *Euphorbia rigida*, entre d'altres. S'han investigat les plantes següents: *Arctium minus*, *Ecballium elatterium*, *Momordica charantia*, *Plantago major*, *Urtica dioica*, *Viscum album*, *Salvia triloba*, *Euphorbia rigida*, *Stachys lavandulifolia*, *Acteoside*, *Abies nordmannia*. Això es pot trobar a la referència següent:

-Basaran, A. A.; Yu, T. W.; Plewa, M. J.; Anderson, D. (1996) Ankara Turkey. «An investigation of some Turkish herbal medicines in *Salmonella typhimurium* and in the COMET assay in human lymphocytes.»

També podem trobar referències d'estudis semblants fets a Cuba, on s'han investigat plantes com ara les següents: *Lepidium virginicum* L., *Plantago major* L., *Plantago lanceolata* L.; *Ortosiphon aristatus* Blume, *Mentha X piperita* L., *Melissa officinalis* L., *Plectranthus amboinicus*, *Cymbopogon citratus*, *Passiflora incarnata* L., *Zingiber officinale* Roscoe, *Piper auritum* HBK, *Schinus terebinthifolius* Raddi i *Momordica charantia* L.

- Ramos Ruiz, A.; De la Torre, R. A; Alonso, N.; Villaescusa, A.; Betancourt, J.; Vizoso, A. (1996) Ciudad de la Habana, Cuba. «Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*.»

El Servei de Farmàcia de l'Hospital de Granollers ha col·laborat en la revisió de la recerca feta al Medline dels compostos d'arsènic, *Artemisia absintium* i *Acacia arabica*. De les nombroses referències que s'han enregistrat en la recerca només s'han pogut observar possibles accions farmacològiques amb finalitat terapèutica en les següents situacions:

Pel que fa als compostos d'arsènic es podria citar el tractament de la leucèmia promielocítica, malalties respiratòries i malalties canceroses de la pell.

Respecte de l'*Artemisia absintium* s'han obtingut unes referències que tenen a veure amb la seva utilització terapèutica en la intoxicació per paracetamol i l'acció hepatoprotectora en:

- Gilani, A. H.; Janbaz, K. H. (1995) «Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CC14-induced hepatotoxicity.»

Pel que fa a l'*Acacia arabica* les referències obtingudes ens informen sobre les possibles utilitats terapèutiques en el tractament de les malalties relacionades amb la hipercoleste-

rolèmia, el tractament de la filària, i la inhibició del creixement dels bacteris periodònics.

En el Natural Products, es parla d'un diccionari on surten les descripcions dels productes vegetals, però no és una base de dades bibliogràfiques. Hi ha referències de tots els gèneres del *Plantago*, *Artemisia absintium*, *Spinacia oleracea*, *Artemisia sieversiana*, *Magnolia grandiflora* i *Fagus sylvatica*. De cadascun se cita el sinònim i algunes de les característiques fisicoquímiques, la fórmula química, el pes molecular, el punt d'ebullició i la rotació òptica. S'indiquen també les variants possibles (formes R, So +/-) o els derivats, també amb els sinònims, les característiques físiques (pols, cristalls, etc.), fisicoquímics i la forma d'obtenció. Al final de cada nom o grup se citen les referències.

11.3.2 Activitat antiretroviral

Pel que fa a l'acció antivírica, a través de la revisió del Medline express ® 1991-1995 i dels dos darrers anys podem trobar les referències següents:

- Solov'ev, A. G.; Novikov, V. K.; Morozov-Slu; Kagramanov, V. N.; Atabekov, I. G. (1993) Russia. «Primary structure of the triple block RNA genes of the *Plantago asiatica* mosaic virus.»

- Polak, Z. (1996) Praha, Czech Republic. «Spontaneous hosts of alfalfa mosaic virus ascertained in ruderal plant associations of Central Bohemia.»

- Solovyev, A. G.; Novikov, V. K.; Merits, A.; Savenkov, E. L.; Zelenina, D. A.; Tyulkina, L. G.; Morozov, S. Y. (1994) Moscow State University. Russia. «Genome characterization and taxonomy of *Plantago asiatica* mosaic potexvirus.»

El Servei de Farmàcia de l'Hospital del Mar ha facilitat les dades sobre la situació actual del tractament de la infec-

ció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), especificant que la teràpia ha evolucionat àmpliament, des de l'ús de la monoteràpia amb zidovudina passant per l'associació de dos anàlegs de nucleòtids, fins arribar al tractament combinat amb tres fàrmacs: dos anàlegs de nucleòtids més un inhibidor de la proteasa.

La càrrega vírica és una dada de rellevància especial a l'hora d'establir l'inici o la modificació dels règims de teràpia antiretroviral.

Els bons resultats immunològics, virològics i clínics obtinguts amb teràpia triple, fan que aquesta sigui d'elecció quan es planteja un tractament antiretroviral en qualsevol estadi de la infecció per VIH.

S'ha de destacar que la investigació en aquest camp és constant, per la qual cosa s'inclouran noves molècules a la plèthora antiretroviral disponible en aquests moments, d'acord amb el desenvolupament de noves teràpies que inclouen la immunoteràpia i la teràpia gènica.

Pel que fa a aquesta temàtica destaquem les referències següents:

- Miller, M. D.; Anton, K. E.; Mulato, S. et al. (1998) Chicago. «Antiviral Susceptibilities of VIH-1 RT Recombinant Viruses Derived from AIDS Patients after Prolonged Adefovir Dipinixil Therapy.» (abstract 677) 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

- Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Departament of Health and human Services, 1997.

L'article «Drug leads from the Kallawaya herbalists of Bolivia. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity» de Samia Abdel-Malek, Joseph W. Bastien, Willian F. Mahler, Qi Jia, Manfred G. Reinecke, W. Edward Robinson,

Jr., Yong-hua Shu, Jaime Zalles Asin (1995) expressa els resultats de diferents assajos amb extractes de 60 plantes medicinals utilitzades pels Kallawaya per provar l'activitat d'aquestes contra l'HIV. Altres articles descriuen resultats similars per altres malalties com ara el càncer, les infeccions per fongs i bacteris oportunistes, la tuberculosi, la malaltia de Chagas, la malària i la leishmaniosi.

L'HIV s'ha pres com a objectiu prioritari des que la OMS va manifestar que en absència d'una teràpia satisfactòria, més de 20 milions de persones a tot el món estaran infectades l'any 2000. L'AZT (Zidovudina) és el fàrmac més important, però poden aparèixer resistències, i al final d'una llarga investigació el Concorde Study ha trobat benefici al tractament primerenc amb AZT.

Sigui quina sigui la raó, aquesta observació suggereix que aquestes plantes haurien de ser estudiades preferentment per l'activitat anti-HIV, i confirmen, d'aquesta manera, el valor d'aquesta investigació per al desenvolupament de nous fàrmacs.

12. ESTRATÈGIES ONCOLÒGIQUES ACTUALS

En la darrera dècada, s'ha fet molt de progrés en la comprensió dels mecanismes moleculars de la transformació de les cèl·lules mamàries i dels itineraris que controlen la replicació cel·lular. Aquest coneixement s'explota avui dia per crear inhibidors racionals basats en el mecanisme de processos bioquímics específics que són essencials per al fenotip maligne de les cèl·lules cancerígenes. Alguns productes naturals s'ha demostrat que exerceixen una activitat inhibidora específica contra senyals de transducció aberrants. Actualment s'usen com a components principals per al desenvolupament de drogues contra el càncer.

Tradicionalment, les estratègies en oncologia s'han centrat en el desenvolupament d'agents que destrueixen les cèl·lules cancerígenes mitjançant la inhibició de la síntesi de l'ADN o la interferència de les seves funcions. Sigui com sigui, és clar que encara que les drogues anticàncer que hi ha, principalment agents antimetabòlics i alquilants, han demostrat una activitat significant contra alguns càncers de creixement ràpid, la majoria de càncers humans són refractaris a aquests tractaments, per tant, hi ha una necessitat urgent per trobar noves drogues anticàncer més eficaces.

Els avenços més importants en la comprensió dels mecanismes de regulació que controlen el creixement i la transformació de les cèl·lules vénen de la identificació d'oncogens i de la dissecció de les vies dels senyals de transducció dels factors de creixement activats. Els oncogens es formen dels gens de les cèl·lules normals (protooncogens) com a conseqüència d'alteracions genètiques que donen com a resultat qualsevol expressió gènica anormal o la síntesi de proteïnes alterades (Bishop, 1987). L'acumulació de mutacions dels protooncogens en combinació amb la pèrdua o inactivació dels gens supressors de tumors provoca que les cèl·lules creixin sense restriccions, fet que dona com a resultat una

transformació maligna. Així, la carcinogènesi es pot veure com una distorsió en la transducció del senyal. És raonable esperar que la inhibició de les vies de senyalització activades pels oncogens podrien restaurar la transducció del senyal a la normalitat en les cèl·lules cancerígenes i portar a la transformació inversa de la cèl·lula.

12.1 Activació oncogènica

Tenint en compte la importància del mecanisme de transducció del senyal per a la transmissió precisa i equilibrada dels estímuls reguladors del creixement extracel·lular a la maquinària que controla la replicació a l'interior del nucli de la cèl·lula, no és sorprenent que molts components de les vies de senyalització siguin productes de protooncogens. Mentre que els protooncogens s'expressen normalment en diferents tipus de cèl·lules i funcions per regular la proliferació normal de les cèl·lules, l'expressió desregulada o l'activitat de les seves rèpliques dona com a resultat la pèrdua del control del creixement normal i porta al desenvolupament del tumor. Els productes oncogens poden exercir els seus efectes en la proliferació cel·lular alterant les vies de senyalització a diferents nivells (Hunter, 1991). Sovint la transformació oncogènica produeix una proteïnquinasa que mostra una supressió en un domini regulador responsable de la seva baixa regulació. Conseqüentment, el missatge es passa per mitjà de la fosforilació constitutiva de les seves proteïnes.

Un altre tipus de gens tenen un paper important en l'etiologia del càncer humà. Són els gens supressors de tumors i, com que els seus productes estan involucrats en el control negatiu de la proliferació cel·lular, provoquen transformacions malignes per una pèrdua de funció. Entre aquests, el retinoblastoma i el gen p53 sembla que tenen un

paper principal en la patologia de diversos tumors (Liu i Weissman, 1992; Fowlis i Balmain, 1993).

12.2 Components naturals com a inhibidors de la PTK

Una de les primeres passes en el desenvolupament de drogues anticàncer que actuen per inhibició dels senyals intracel·lulars, és identificar els objectius de les senyals (oncoproteïnes) que són essencials per al creixement de la cèl·lula cancerígena. Després d'haver establert un assaig bioquímic *in vitro* sensitiu apropiat, els components s'han d'investigar per trobar els inhibidors específics i potents.

De la discussió anterior queda clar que hi ha diverses possibilitats d'interacció per interferir específicament amb les vies de senyalització intracel·lulars de les cèl·lules cancerígenes. Sigui com sigui, des de les fosforilacions aberrants per mutacions o la sobreexpressió de la PTK de vegades, per sota, hi ha una transformació. Especialment en el cas dels receptors de membrana, ha sorgit una intensa recerca d'inhibidors de PTK potents i específics (Burke, 1994). Principalment, els inhibidors de PTK antisenyaltzació poden actuar (i) blocant la unió del substrat a la zona catalítica, (ii) interrompent les interaccions específiques dels ponts d'SH₂ entre la PTK i les proteïnes de senyalització, i (iii) interferint amb altres mecanismes reguladors les funcions de la PTK (Burke, 1994).

Els inhibidors de PTK d'origen natural més ben estudiats són els inhibidors dirigits de la zona catalítica que bloquegen l'activitat de la PTK. Els inhibidors de la unió de la PTK a l'ATP més ben estudiats són els bioflavonoides, la quertecina, la genisteïna i la miritecina (Chang i Geahlen, 1992). Un altre inhibidor de PTK és la lavendustina A (Onoda et al., 1989), de lluny l'inhibidor *in vitro* més potent de l'EGFRPTK aïllat de fonts naturals (IC₅₀ = 10 nM). La styre-

neamina, originàriament aïllada de l'*Streptomyces sp.* és un component *tyrosine-mimetic* que inhibeix les PTK, RGF-R i Scr-related. *In vivo* mostra una activitat antitumoral però és bastant inestable i s'ha de tenir cura per prevenir una degradació ràpida (Toi et al., 1990; Umezawa i Imoto, 1991). El piceatannol, que s'ha provat recentment *in vivo* com a agent antileucèmic, mostra activitat contra les PTK p40 i p56lck (Geahlen i McLaughlin, 1989).

Altres productes naturals com ara els antibiòtics benzoquinonoides, herbimycina A, raddicol i (+)-aeropylsinina-1, inhibeixen l'activitat de les PTK probablement per mitjà zones múltiples d'interacció en la PTK (Burke, 1994). L'alcaloide staurosporina mostra activitat inhibidora contra les PTK PDGF-R i Ins-R, mentre que és menys efectiva contra la PTK EGF-R (Secrist et al., 1990). La staurosporina mostra un rang més extens d'activitat si el comparem amb altres blocadors de PTK (Tamaoki, 1991).

Molts dels components naturals s'han usat com a guies estructurals per sintetitzar molècules amb característiques i especificitat comprovades (Levitzki i Gazit, 1995). Alguns d'aquests darrers són actius en la inhibició de la proliferació de cèl·lules cancerígenes *in vitro* i el creixement *in vivo* de cèl·lules cancerígenes implantades en ratolins. Aquestes observacions proven la rellevància clínica de l'estratègia anti-PTK. A més, els primers resultats dels assajos clínics usant inhibidors de PTK o altres elements enzimàtics de la transducció de senyals es pot esperar aviat. Es pot esperar que l'ús terapèutic d'aquesta nova aproximació contra el càncer representarà un trencament en la quimioteràpia de les malalties neoplàsiques.

13. REFLEXIONS FINALS

S'ha de tenir en compte que els objectius bàsics de l'ensenyament de farmàcia són proporcionar la formació adequada en tots els aspectes relacionats amb el disseny, la investigació i el desenvolupament de principis actius nous, com també els relacionats amb el medicament en les àrees de producció industrial i assistencial. Un altre dels objectius és donar els fonaments bàsics per a l'accés posterior de l'alumnat a l'especialització farmacèutica, investigació científica i docència universitària, com també garantir el caràcter sanitari de la professió farmacèutica.

Per tant, el farmacèutic, com a agent de salut, ha de proporcionar, d'una banda, el que segons Hepler és «proveir medicaments als pacients, establint objectius terapèutics definits, dirigits a millorar-ne la qualitat de vida, fent un seguiment dels tractaments i assumint la responsabilitat dels resultats que deriven de les actuacions del farmacèutic» i, de l'altra, consell i educació sanitària, prevenció i assistència en aquest model nou de l'oficina de farmàcia com a centre sanitari, cosa que comporta l'establiment d'una metodologia adequada pel que fa a l'ensenyament de farmàcia a desenvolupar pels docents i dels mecanismes necessaris per aprendre a motivar i facultar per a l'adquisició de coneixements sobre les fonts d'informació i documentació que el farmacèutic assistencial haurà d'utilitzar per a l'atenció farmacèutica.

Tot això implica, en relació amb el que hem indicat anteriorment, un coneixement adequat de les condicions legals i d'*altres* relatives a l'exercici de les activitats farmacèutiques.

Hem subratllat *altres* perquè, reflexionant novament, no podem obviar les condicions jurídiques, sociològiques i deontològiques de complementació bàsica de l'atenció farmacèutica. Pel que fa als aspectes jurídics i deontològics s'han

de seguir les directrius marcades per cada comunitat autònoma o estatal. En el cas de la Comunitat Autònoma de Catalunya, les del Servei Català de la Salut, que considera el model d'atenció primària en la seva concepció com a eix integral i sistema integrat d'assistència sanitària.

Per tant, hi ha la necessitat imperiosa de crear uns vincles més estrets entre els coneixements científics, sociològics, jurídics, deontològics i de gestió que es tradueixen en una educació, prevenció i promoció de la salut millors.

Per a això és indispensable conèixer els àmbits concrets d'actuació dels serveis farmacèutics d'atenció primària, entre els quals hi ha el de promoció de l'ús racional dels medicaments del suport als programes sanitaris relacionats amb la promoció de la salut i la prevenció de la malaltia.

De les actuacions del farmacèutic, l'objectiu prioritari ha de ser no tan sols l'ús racional del fàrmac, sinó també una cultura sanitària nova basada en la informació i en la formació dirigida a conduir, mitjançant instruments legals, actualitzats i efectius, els hàbits dels ciutadans.

Finalment i com a reflexió definitiva s'ha d'assenyalar que és totalment imprescindible plantejar un enfocament nou, tenint en compte l'adaptació i actualització de la deontologia medicofarmacèutica a la nova ètica professional, que implica assumir els valors de tota una col·lectivitat i prendre consciència de la perspectiva humanitzada de l'assistència al pacient, d'acord amb els principis de beneficència, autonomia, justícia i solidaritat com a resposta a l'atenció primària, per poder configurar d'aquesta manera un marc que integri les diferents perspectives ètiques de la professió, que afectin el camp de la investigació sociohistòrica del medicament i els problemes socials inherents a les polítiques sanitàries i les implicacions terapèutiques i jurídiques. D'aquesta manera es pot orientar una bioètica general que s'ocuparia de fonaments ètics, raonaments, valors i principis d'ètica mèdica i

fonts documentals de la bioètica (dret institucional, deontologia i legislació); una bioètica especial que analitzaria els gran problemes mèdics i biològics i, finalment, una bioètica clínica que examinaria, en la pràctica mèdica concreta, els valors i els mitjans correctes.

D'altra banda, s'ha de tenir en compte que som en una nova era de contenció de despeses, cosa que implica una reimplantació de noves formes de gestió i d'estratègia sanitària com a control, que dóna molta més importància als valors i a la responsabilitat de cada professional, per demostrar-ne així la utilitat en el sistema sanitari, ja que en cas contrari desapareixeria, pel ressorgiment de noves tècniques de gestió sanitàries a través de la medicina gestionada, gestió de malalties i la medicina basada en l'evidència, tal com ha quedat reflectit en aquest discurs.

Amb tot el que he exposat m'agradaria acabar la meua breu presentació sobre un tema que espero que hagi estat del seu interès i que també espero que contribueixi a afavorir i millorar la col·laboració en la recerca farmacològica futura.

14. NOTES

- ⁱ Jacob Wolff (1929) *Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart*. 2a ed. 4 vol. Jena, vol. I, pàg. 1-4.
- ⁱⁱ B. Ebbell (1937) *The Papyrus Ebers*. Copenhagen; Londres.
- ⁱⁱⁱ James Henry Breasted (1930) *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago.
- ^{iv} Henry E. Sigerist (1951) *A History of Medicine*. Oxford.
- ^v Charles Oberling (1944) *The Riddle of Cancer*[trad. de William H. Woblow]. Nova York, pàg. 10; Hippocrates (1939-1961) *Ouvres completes d'Hippocrate*[trad. al francès de E. Littré]. París, vol. V, pàg. 220.
- ^{vi} Wolff, *op. cit.*, vol. I, pàg. 5.
- ^{vii} *Ibid.*, vol. I, pàg. 5; Hippocrates-Littré. *Epidémies*, vol. 5, pàg. 220-221.
- ^{viii} Hippocrates-Littré, *Prorrhétique*, sec. 11, vol. IX, pàg. 33.
- ^{ix} Hippocrates-Littré, *Des maladies des femmes*, lli. 2, sec. 133, vol. 8, pàg. 281.
- ^x Hippocrates-Littré, *Epidémies*, lli. 7, sec. 116, vol. VI, pàg. 463.
- ^{xi} Hippocrates-Littré, *La nature des femmes*, sec. 31, vol. VII, pàg. 347; Hippocrates-Littré, *Des maladies des femmes*, sec. 159, vol. VIII, pàg. 337-339. Wolf diu que en aquest passatge d'Arquigenes d'Aetios sabem per primer cop el que els antics entenien per càncer uteri i intestinal. Wolf, vol. I, pàg. 9.
- ^{xii} Hippocrates-Littré, *Des maladies des femmes*, sec. 40, vol. VIII, pàg. 99.
- ^{xiii} Hippocrates-Littré, *Epidémies*, lli. 2, sec. 6 i 22, vol. V, pàg. 137.
- ^{xiv} Hippocrates-Littré, *Maladies*, lli. II, sec. 37, vol. VII, pàg. 53; *Epidémies*, lli. VII, sec. 111, vol. V, pàg. 461.
- ^{xv} Wolf, *op. cit.*, pàg. 5.
- ^{xvi} Hippocrates-Littré, *Maladies*, lli. II, sec. 73-74, vol. VII, pàg. 111-113.
- ^{xvii} *Hippocrates* (1923-31) [trad. anglesa de W. H. S. Jones]. 4 vol. Londres, sec. 6, par. 38, vol. IV, pàg. 189; Hippocrates, 1595, sec. 7, pàg. 357.
- ^{xviii} Hippocrates-Littré, *Maladies*, lli. 2, sec. 37, vol. V, pàg. 53.
- ^{xix} «Celui qui avait un carcinome dans la gorge fut cautérisé par nous et guéri.» Hippocrates-Littré, *Epidémies*, lli. 7, sec. 111, vol. V, pàg. 461.
- ^{xx} Hippocrates-Littré, *Maladies*, lli. 2, sec. 73 i 74, vol. VII, pàg. 111-113.
- ^{xxi} Hippocrates-Littré, *Epidémies*, lli. 2, sec. 6 i 22, vol. V, pàg. 137.
- ^{xxii} Hippocrates-Littré, *La nature des femmes*, sec. 31, vol. VIII, pàg. 337-339.
- ^{xxiii} Cató, *De re rustica*, cap. 157, citat per Wolf, vol. I, pàg. 6-7.
- ^{xxiv} Celsus (1935-1938) *De Medicina* [trad. anglesa de W. G. Spencer]. 3 vol. Londres, pàg. vii-xiv.
- ^{xxv} S, CM, vol. II, lli. V.1.1.
- ^{xxvi} S, CM, vol. II lli V.18.17.
- ^{xxvii} S, CM, vol. II, lli. V.18.23.

xxviii Wolff, vol. I, pàg. 8.

xxix Pedanios Dioscòrides (1934) *The Greek Herball of Dioscòrides* [trad. anglesa de John Goodyer, 1655]. Oxford: Robert T. Gunter, lli. 4, cap. 94, pàg. 491; Pedantos Dioscòrides (1554) *De materia medica, ...* ab Andrea Matthioli emendati ac restituti (Lugduni, apus Ioannem frellonium), lli. 4, cap. 89, pàg. 493.36; Pedanios Dioscòrides (1610) *Krauterbuch, ...* erstlich durch Ioannem Danzium von Ast ... nunmehr aber von Petro Uffenbach (Franckfurt am Mayn, durch Johann Bringern, in verlegung Conrad Corthoys), lli. 4, cap. 88, pàg. 297. Citats, d'ara endavant com a Dioscòrides-Goodyer, Dioscòrides-Matthiolus i Dioscòrides-Uffenbach, respectivament.

xxx Dioscòrides-Goodyer, lli. 1, cap. 84, pàg. 47; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 4, cap. 90, pàg., 494.28; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 1, cap. 81, pàg. 39.

xxxi Dioscòrides-Goodyer, lli. 4, cap. 95, pàg. 491; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 4, cap. 90, pàg. 494.28; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 4, cap. 90, pàg. 298.

xxxii Dioscòrides-Goodyer, lli. 2, cap. 196, pàg. 207-208; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 2, cap. 161, pàg. 288.45; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 2, cap. 79, pàg. 135-136.

xxxiii Dioscòrides-Goodyer, lli. 2, cap. 195, pàg. 205-206; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 2, cap. 160, pàg. 288.16. La traducció alemanya ha confós aquest passatge amb el que hem citat abans.

xxxiv Dioscòrides-Goodyer, lli. 1, cap. 143, pàg. 77; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 1, cap. 121, pàg. 119.53; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 1, cap. 136, pàg. 67.

xxxv Dioscòrides-Goodyer, lli. 2, cap. 188, pàg. 197-198; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 2, cap. 152, pàg. 282.15; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 2, cap. 79, pàg. 130.

xxxvi Dioscòrides-Goodyer, lli. 2, cap. 126, pàg. 136; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 2, cap. 97, pàg. 233; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 2, cap. 19, pàg. 95; Pedanios Dioscòrides (1543) *De medicinali materia*, Joanne Ruellio Suessionensi interprete ... additis annotationibus ... per Gualtherum H. Ryff accessere in eundem autorem scholia nova Ioanne Locinero autore (Francofurti, apud Chr. Egenolphum), lli. 2, cap. 96, pàg. 238; Paulus Aegineta (1844-47) *The Seven Books of Paulus Aegineta* [trad. de Francis Adams]. 3 vol. Londres, vol. III, pàg. 113. Els dos darrers treballs se citaran com a Dioscòrides-Ruellius i Pau d'Egina, respectivament.

xxxvii Dioscòrides-Goodyer, lli. 2, cap. 12, pàg. 65-96; Dioscòrides-Matthiolus, lli. 2, cap. 10, pàg. 163; Dioscòrides-Uffenbach, lli. 7, cap. 10, pàg. 446; Dioscòrides-Ruellius, lli. 2, cap. 9, pàg. 99; Pedanios Dioscòrides (1537) *De materia medica, ...* Joanne Ruellio Suessionensi interprete, nunc primum a ipso Ruellio recognitit, & suo mitori restituti (Pasisiis, apud Simonem Colinaeum), # 9, pàg. 56.

xxxviii Scribonius Largus (1887) *Compositiones*, editit Georgius Helmrich, *Bibliotheca scriptorum latinorum recentioris aetatis*. Lipsiae, sec. 62, pàg. 28; Scribonius Largus (1529) *De compositione medicamentorum liber*, iam pridem Io. Ruelli (Basel, apud Andream Cratandrum), pàg. 46.

- xxxix Scribonius-Helmreich, cap. 114, pàg. 49-50; Scribonius-Ruellius, pàg. 84-85.
- xl Scribonius-Helmreich, cap. 62, pàg. 28; Scribonius-Ruellius, pàg. 46.
- xli Scribonius-Helmreich, cap. 114, pàg. 49-50; Scribonius-Ruellius, pàg. 84-85. Així doncs, el càncer intestinal ja era conegut, no com afirma Wolff, vol I, pàg. 9.
- xlii Scribonius-Helmreich, cap. 237, pàg. 94-95; Scribonius-Ruellius, pàg. 165-166.
- xliii Els textos difereixen en aquesta quantitat.
- xliv Scribonius-Helmreich, cap. 63, pàg. 28; Scribonius-Ruellius, pàg. 46.
- xlv Scribonius-Helmreich, cap. 240, pàg. 95; Scribonius-Ruellius, pàg. 167.
- xlvi Els textos difereixen en aquesta quantitat.
- xlvii Scribonius-Helmreich, cap. 206, pàg. 83-84; Scribonius-Ruellius, pàg. 145-148.
- xlviii Scribonius-Helmreich, cap. 235, pàg. 94; Scribonius-Ruellius, pàg. 165.
- lix Plinius Secundus (1938-53) *Natural History* [trad. anglesa de H. Rackham i W. H. S. Jones]. 10 vol. Londres, vol. VI, pàg. xi.
- ¹ Plinius Secundus (1601) *The historie of the worlde. Commonly called, the Natural Historie* [trad. anglesa de Philemon Holland]. Londres.
- ii *Natural History*, lli. 32, cap. 46.
- iii *Ibid.*, lli. 32, cap. 44; Plinius Secundus (1855-57) *The Natural History of Pliny* [trad. anglesa de John Bostock i H. T. Riley]. 6 vol. Londres, lli. 32, cap. 44.
- iiii Aetios d'Amida (1950) *The Gynaecology and Obstetrics of the Vith century A.D.* [trad. de Cornarius, 1542, i anotat per James V. Ricci]. Toronto, cap. 94, pàg. 101-102.
- lv *Natural History*, lli. 32, cap. 44.
- lvi *Ibid.*, lli. 32, cap. 31.
- lvii *Ibid.*, lli. 28, cap. 74.
- lviii *Ibid.*, lli. 30, cap. 39.
- lix *Natural History*, lli. 29, cap. 10.
- lxi *Ibid.*, lli. 30, cap. 39.
- lxii *Ibid.*, lli. 28, cap. 10.
- lxiii *Natural History*, lli. 28, cap. 9.
- lxiv *Ibid.*, lli. 20, cap. 33.
- lxv *Ibid.*, lli. 23, cap. 63.
- lxvi *Ibid.*, lli. 24, cap. 116.
- lxvii *Ibid.*, lli. 26, cap. 87.
- lxviii *Ibid.*, lli. 24, cap. 92.
- lxix *Ibid.*, lli. 22, cap. 15.
- lxx *Ibid.*, lli. 31, cap. 45.
- lxxi *Ibid.*, lli. 22, cap. 75.
- lxxii *Ibid.*, lli. 24, cap. 41.
- lxxiii Wolff, vol. I, pàg. 10.
- lxxiv Oberling, *The Riddle of Cancer*, pàg. 10-11.

- lxxiii Galè, *De tumoribus praeter naturam*, citat a Wolff, vol. I, pàg. 12-14.
- lxxiv Galè, Galeni, 5 vol. (Venetiis, apud haeredes Lucaeantonii Iuntae Florentini, 1541-44) *Galeno scriptae finitiones medicae*, In. 48.
- lxxv Galè, Galeni. *De temperamentis*, lli. 3, I, 23.
- lxxvi Galè, Galeni, *Methodus medendus*, lli. 14, cap. 17, vol. VIII, pàg. 92.
- lxxvii Galè, Galeni, *De ultra bile*, cap. 5, vol. I, pàg. 41; *De arte curativa ad Glauconem*, lli. 2, cap. 10, vol. VII, pàg. 107; *De Hippocratis et Platonis decretis*, lli. 8, vol. I, pàg. 272; *De alimentorum facultatibus*, lli. 3, cap. 2, vol. II, pàg. 24.
- lxxviii Galè, Galeni, *De atra...*, cap. 4, vol. I, pàg. 40; Pau d'Egina (1844-1847) *The seven-Books of Paulus Aegineta* [trad. de Francis Adams]. 3 vol. Londres, vol. II, pàg. 82.
- lxxix Galè, *De arte...*, lli. 2, cap. 10, vol. VII, pàg. 107; Pau d'Egina, vol. II, pàg. 332.
- lxxx Wolff, vol. I, pàg. 12-14.
- lxxxi Galè, *De arte...*, lli. 2, cap. 10, vol. VII, pàg. 107; Pau d'Egina, vol. II, pàg. 332.
- lxxxii Galè, Galeni. *In Aphorismos Hippocratis*, lli. 6, In. 52.
- lxxxiii Galè, *De arte curativa ad Glauconem*, lli. 2, cap. 10, vol. VII, pàg. 107; Pau d'Egina, vol. II, pàg. 332; Galè, *Methodus medendus*, lli. 14, cap. 9, vol. VII, pàg. 90.
- lxxxiv Galè, *Methodus ...*, lli. 14, cap. 9, vol. VII, pàg. 90.
- lxxxv Wolff, vol. I, pàg. 12-14.
- lxxxvi Galè, *Methodus ...*, lli. 14, cap. 9, vol. VII, pàg. 90.
- lxxxvii Galè, *De simplicium medicamentorum facultatibus*, lli. 7, cap. 141, vol. V, pàg., 49.
- lxxxviii Galè, *De atra...*, cap. 6, vol. I, pàg., 41.
- lxxxix Galè, *De simplicium...*, lli. 6, cap. 16, vol. V, pàg., 43.
- xc Galè, *De simplicium...*, lli. 6, cap. 118, vol. V, pàg., 48.
- xcI Galè, *De simplicium...*, lli. 6, cap. 137, vol. V, pàg., 49.
- xcii Galè, *De compositione medicamentorum*, lli. 5, cap. 7, vol. V, pàg. 259.
- xciii Wolff, vol. I, pàg. 12-14.
- xciv Galè, *De arte...*, lli. 2, cap. 2, vol. VIII, pàg. 107; *De simplicibus...*, lli. 9, cap. 52, vol. V, pàg. 73-74.
- xcv Galè, Galeni. *De alimentorum facultatibus*, lli. 1, cap. 18, vol. II, pàg. 11.
- xcvi Galè, *In Aphorismos...*, lli. 6, In. 52.
- xcvii Galè, *Methodus...*, lli. 14, cap. 9, vol. VII, pàg. 90.
- xcviii Wolff, vol. I, pàg. 14-15.
- xcix Oribasius de Pergam (1557) *Opera, quae extant omnia*, Ioanne Baptista Rosario interprete (Basileae, apud Michaellem Isingrinium) *Ad eunapiumi*, lli. 3, cap. 28, pàg. 137-138; *Compendium ad Eustachium filium*, lli. 7, cap. 13, pàg. 231-32.
- c Oribasius *Ad eunapiumi*, lli. 3, cap. 28, pàg. 137-138; *Compendium ad Eustachium filium*, lli. 7, cap. 13, pàg. 231-32.
- ci Oribasius, *Compendium ...*, lli. 9, cap. 53, pàg. 330.

- cii Oribasius, *Ad eunapiumi*, lli. 3, cap. 28, pàg. 137-138; *Compendium...*, lli. 7, cap. 13, pàg. 231-32.
 ciii Oribasius, *Ad eunapiumi*, lli. 2, cap. 84; *Compendium...*, lli. 3, cap. 83.
 civ Oribasius, *Compendium ...*, lli. 3, cap. 79, pàg. 86.
 cv *Ibid.*, pàg. 77.
 cvi Oribasius, *Compendium ...*, lli. 9, cap. 53, pàg. 330.
 cvii Wolff, vol. I, pàg. 10, diu que s'assumeix que Soranus estava familiaritzat amb el càncer d'úter.
 cviii Mustio, Gyanecia, in Soranus, *Sorani Gynaeciorum vetus translatio Latina*, nunc primum edita cum additis Graeci textus reliquiism, nunc recognitis a Valentin Rose (Lipsiae, 1884), lli. 2, cap. 22, sec. 71-72, 101-103.
 cix Mustio, *op. cit.*, lli. 2, cap. 23, sec. 73-74, 103-105.
 cx Mustio, *op. cit.*, lli. 2, cap. 22, sec. 71-72, 101-103.
 cxii Mustio, *op. cit.*, lli. 2, cap. 23, sec. 73-74, 103-105.
 cxiii Caelius Aurelianus, *Gynaceae*, fragments d'una versió llatina del *Gynaceae* de Soranus, del segle XIII, editada per Miriam F. i Israel E. Drabkin a *Supplements to the Bulletin of the History of Medicine*, 1951, pàg. 112-113.
 cxiiii *Ibid.*, pàg. 59-60.
 cxlv *Ibid.*, pàg. 112-113.
 cxv *Ibid.*, pàg. 84, col. 2.
 cxvi Aetios d'Amida (1950) *The Gynaecology and Obstetrics of the Vith Century A.D.* [trad. de Cornarius (1542) i anotacions de James V. Ricci]. Toronto, cap. 43, pàg. 49-50.
 cxvii *Ibid.*, cap. 43, pàg. 49-50.
 cxviii Wolff, vol. I, pàg. 19.
 cxix *Ibid.*, vol. I, pàg. 19.
 cxx *Ibid.*, vol. I, pàg. 19.
 cxxi Ibn al-Baitar (1877-1883) *Traité des simples* [trad. de Lucien Leclerc]. A: *Notices et extraits des manuscrits de la Bibliothèque nationales et autres bibliothèques*, vol. XXIII.1, XXV.1, XXVI.1. París, cap. 2211, vol. XXVI.1, pàg. 363.
 cxxii *Ibid.*, cap. 334, vol. XXIII.1, pàg. 252-253.
 cxxiii *Ibid.*, cap. 1518, vol. XXV.1.1, pàg. 438-439.
 cxxiv *Ibid.*, cap. 1909, vol. XXVI.1, pàg. 156.
 cxxv Wolff, vol. I, pàg. 19.
 cxxvi Al-Razi (1490) *Almansoris liber nonus*, cum expositione Sillani. Venècia, pàg. 68.
 cxxvii Wolff, vol. I, pàg. 19.
 cxxviii Wolff, vol. I, pàg. 19-20; Al-Razi, pàg. 34.
 cxxix Pau d'Egina, vol. I, pàg. 433.
 cxxx Wolff, vol. I, pàg. 19.
 cxxxi Pau d'Egina, vol. II, pàg. 83 i pàg. 333.
 cxxxii *Ibid.*, vol. II, pàg. 333-334.
 cxxxiii Wolff, vol. I, pàg. 20.
 cxxxiv Wolff, vol. I, pàg. 20

- cxv Al-Razi. *Liber nonus*, pàg. 68.
- cxvvi Ali Ibn Abbas al-Majusi. «Eine bisher unveröffentlichte lateinische Version der Chirurgie der Pantegni nach einer Handschrift der Königl. Bibliothek zu Berlin». A: Julius Pagel (ed.). (1906). *Archiv für klinische Chirurgie*, LXXXI, lli. 1, pàg. 747.
- cxvii Ibn Sina. *Avicennae principis, et philosophi sapientissimi libri i re medica omnes, qui hactenus ad nos pervenire*, id est Libri canonis quinque, De viribus cordis, De removendis nocuentis in regimine sanitatis, De sirupo acetoso, et Cantica... 2 vol., (Venetis, apud Vincentium Valgrissium, 1564) *Canon*, lli. 1, fen 2, doc. 1, cap. 5, vol. I, pàg. 84-85. O. Cameron Gruner (ed.). (1930). *Ibn Sina, A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna incorporating a Translation of the First Book*, lli. 1, part 2, tes. 1, cap. 5, pàg. 211-213.
- cxviii Ibn al-Baitar. *Traité des simples*, cap. 227, vol. XXIII.1, pàg. 192-193; cap. 2216, vol. XXVI.1, pàg. 366.
- cxvix F. W. T. Hunger (1935). *The Herbal of Pseudo-Apuleius*, Leyden, pàg. xvii-xviii; E. Howard: H. E. Sigerist (1927). *Pseudo-Apulei Platonici Herbarius*, in *Corpus Medicorum Latinorum*, vol. IV, Leipzig.
- cx A. Arber (1938). *Herbals, Their Origin and Evolution*. Nova ed., Cambridge, pàg. 14.
- cxli Rev. O. Cockayne (1864). *Leechdoms, Wortcunning, and Starcraft of Early England*, vol. I, Londres, pàg. 1xxv.
- cxlii Martianus Felix Capella, escriptor llatí que va viure al nord d'Àfrica, 410-420, va escriure una obra que Fulgentius va titular *Liber de nuptiis Mercurii et Philologiae*. Aquest llibre en prosa i vers va ser una de les fonts de l'educació medieval i del coneixement de les set arts liberals.
- cxliii Isidorus Hispalensis, que va ser bisbe de Sevilla des del 600 fins al 636, va escriure entre altres obres una obra enciclopèdica que es va usar àmpliament en l'edat mitjana.
- cxliv Hugh de St. Victor, que va viure en la primera meitat del segle dotze, va escriure una obra enciclopèdica coneguda com el *Discalicon De Studio Legendi*; no hi ha cap menció del càncer en aquesta obra.
- cxlv Fr. C. H. Buttner (1939). *Hugonis de Sancto Victore Didascalicon De Studio Legendi*, A Critical Text. Washintong, D. C., pàg., 43-44.
- cxlvi W. M. Lindsay (ed.). *Isidori Hispalensis Episcopi Etymologiarium Sive Originum Libri XX*, vol. I, lli. IV.viii, 14: «Cancer a similitudine maritimi animalis vocatum.»
- cxlvii Fischer, *op. cit.*, pàg. 15-18, Die Mittelalterlichen Botanisch-Medizinischen Lehrgedichte.
- cxlviii M. Manitius. *Geschichte der Lateinischen Literatur des Mittelalters*. Erster Teil, pàg. 302-314.
- cxlix E. S. Rohde (1922). *The old English Herbals*. London, pàg. 42: «The popularity of this poem *Macer Floridus* is shown by the number of MSS. Still extant. It was translated into English as early as the twelfth century with the addition of 'A fewe herbes wyche Macer treyth not'.»; G. Frisk

(1949). *A Middle English Translation of Macer Floridus de Viribus Herbarum*. A: Essays and Studies on English Language and Literature (The English Institute in the University of Upsala) III, Frisk mantéins that the earliest of the manuscripts upon which his text is based was (pàg. 55) «written rather before than after the year 1400. It may perhaps be designed as late 14th century MS». Sobre els altres manuscrits consultats per Frisk vegeu les pàgines 20-28. També hi ha un llibre imprès més antic que porta el títol *A News Herbal of Macer. Translated out of Laten in to Englysshe*; el colofó diu: «Imprynted by me Robert Wyer dwellynge in Saint Martyns parryshe, at the sygne of Saynt Johannes Evangelyst besyde Charynge Crosse.» Arber *op. cit.*, pàg. 44, afirma que «seems to be no justification whatever for the use of the name either of the classical or medieval Macer on the title-page of *A new Herball of Macer*; except for some slight verbal alterations, it is identical with Bancke's *Herball* of 1525.» No es dona cap data de la impressió d'aquest llibre, Arber *op. cit.*, pàg. 247, suggereix tal vegada el 1535.

^d F. H. Garrison (1924). *An Introduction to the History of Medicine*. 3a ed. rev. i allargada. Filadèlfia, pàg. 139: «The Salernitan productions are contained in the Breslau Codex most of which has been reproduced in the collections of Salvatore De Renzi (1853-6) and Pierro Giacosa (1901). *The Regimen (Sanitatis) Salernitatum* or *Flos medicinae* (1260-1300), a poem in double rhymed hexameters, was first printed in Latin in 1484. Its date of origin is unknown...»

^{di} D. Riesman (1935). *The Story of Medicine in the Middle Ages*. Nova York, pàg. 44-45: «The author is unknown, but as the name of John of Milan often occurs in connection with the *Regimen* and as it occurs in no other connection, some have looked upon him as the author. There is however no proof of this; Arnold of Villanova says it was published by 'the doctors of Salerno'; Daremberg also considers it a composite work. According to Sudhorf the *Regimen* owes its origin in collecting form [underlining ours] to the Catalan, Arnold of Villanova, ... As a medical poem, the 'Schola Salernitana' is not an isolated phenomenon, but belongs to a whole class of metrical productions, to a cycle of poesy, or better, in the words of Daremberg, of versification which like many prose writings of the period are without the author's name.»

^{dii} G. E. T. Henschel; C. Daremberg; E. S. de Renzi (1852-1859). *Collectio salernitana ossia documenti inediti e tratti di medicina appartenenti alla scuola medica salernitana*. 5 vol. Nàpols. El *Regimen* es va editar dos cops a la *Collectio*, el primer cop en el vol. I i un altre cop en el vol. V en què es va comprovar el text. Vol. I, pàg. 445-516 i vol. V, pàg. 1-104 contenen el text llatí dels *Regimen*.

^{diii} A. Castiglioni (1947). *A History of Medicine*. 2a ed. rev. i allargada. Nova York, 299-300.

^{dlii} G. W. Corner (1927). *Anatomical Texts of the Earlier Middle Ages*. Washintong, D. C., pàg. 9-10.

- clv A. Castiglioni, *op. cit.*, pàg. 315; Riesman, *op. cit.*, pàg. 37; de Renzi. *Collectio salernatina...*, *op. cit.*, vol. II, pàg. 378.
- clvi L' *Ars Medendi* està a de Renzi, *op. cit.*, vol. IV, pàg. 415-505.
- clvii R. Ganszyniec (1923). *Stephanus De Modo Medendi*. A: *Archiv für Geschichte der Medizin*, vol. 14. Leipzig, pàg. 110-113.
- clviii G. Sarton (1950). *Introduction to the History of Science*. Reimpressió, vol. II, part 2. Baltimore, pàg. 239-240. E. Wickersheimer (1912). *Nicolaus Praepositi, ein französischer Arzt um Jahr 1500*. A: *Archiv für Geschichte der Medizin*, vol. 5, pàg. 302-312. *Antidotarium Nicolai cum Expositionibus et Glossis Clarissimi Magistri Ioannis Platearii*. A: *Ioannis Mesuae Damasceni Medici Clarissimi Opera*. Ed. de 1589. Venetiis. Entre les pàgines 159 ra i 191 vb hi ha l'Antidotarium.
- clix P. Diepgen (1949). *Geschichte der Medizin*. Berlín: Erster Bd, pàg. 204: «das sog. "circa instans" ... eine berühmte Darstellung der einfachen Medikamente, die dem Meister Matthaeus Platearius zugeschrieben wird.»
- clx Fischer, *op. cit.*, pàg. 20-24; *Platearius vulgo Circa instans nuncupatus de simplicibus medicinae novis exornatus additionibus* (1512). Lió.
- clxi J. Pagel (1902). *Die Spezialzweige der Heilkunde im Mittelalter*. A: *Handbuch der Geschichte der Medizin*. Jena: Erster Bd, pàg. 708-712.
- clxii Com passa amb moltes obres medievals, l'origen, l'autoria i la data del tractats de Mesue s'ha perdut en un mar de tradicions contradictòries complicat per opinions contradictòries dels historiadors. Per tant, hem de tractar Mesue en la tradició de l'edat mitjana cristiana, però amb coneixement de les dificultats implicades, tal com han apuntat T. Meyer-Steineg i K. Sudhoff. *Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen*. Jena, pàg. 221.
- clxiii *Ioannis Mesuae de Purgantium Medicamentorum Simplicium Castigatione Speciatim. Liber Secundus. Quem De Simplicibus Vocant* (1589) ... in *Ioannis Mesuae Damasceni Medici Clarissimi Opera* ... Venetiis, el *De Simplicibus* és a la pàgina 24 ra - 28 rb. A més, hem confrontat aquest text amb dues altres edicions, una del 1497: *Mesue cum expositione mondini super canones universales ac etiam cum expositione Christophori de Honestis in antidotarium eiusdem* ... SLND ... Colophon Hoc loci consumantur omnia opera Divi Joannis de greforijs fratres. 1947. die 14. Octobris; i l'altre del 1519: *Divi Joannis Mesue medicorum evangeliste opera* ... Impressa in fa, atissimo Lugdunesi. emphorio. Industria probi viri Gilberti de Villiers chalcographi Luddunen. incole. ... Anno domini Millesimo. ccccxcix. Die ultimo mensis Julij.
- clxiv *Ioannis Mesuae Grabadin idest Compendi Secretorum Medicamentorum* (1589), pàg. 95 ra - 258 vb. Cf. A. Tschirch (1933). *Handbuch der Pharmakognosie, Zweite, Erweiterte Auflage, Leipzig, Dritte Abteilung*, pàg. 1356: «Das Antidotarium, der sog. Grabaddin oder Grabadin (Korrumpiert aus al-akrâbâdhîn = zusammengesetzte Arzneimittel) i.e. Compendium secretorum medicamentorum.»

clv *Ioannis Mesuae Grabadin...* (1589) Liber Primus. Quo medicamenta composita alijs celebratoria describuntur

clvi Petrus Hispanus, que el 1276 es va convertir en el Papa Joan XXI i que va morir el 1277, pocs mesos després del seu ascens al papat, va escriure «work on logic, “summulae logicales,” which enjoyed great popularity; ... His fame as a physician rests upon two works: his “Theasaurus Pauperum” (Treasury of the Poor), wich is a collection of recipes for every known disease, and a “Liber de oculo” (Book on Diseases of the Eye), ...» D. Riesman, *op. cit.*, pàg. 82-84.

clvii *Theasurus Pauperum*; hem usat una traducció antiga d'aquesta obra: *The Treasuri of Health Contaynyng many profytable medicines, gathered out of Hipocrates, Galen and Avicenna by one Petrus Hyspanus and translated into Englysh by Hunifre Lloyd who hath added Therunto the causes and sygnes of every disease.* [London, 1550?] [Colophon:] Inprinted at London in fletestrete at the signs of the Rosengarland by William Coplande.

clviii J. Pagel, *op. cit.*, pàg. 723-737; E. Wickersheimer (1936). *Dictionnaire Biographique des Medecins en France au Moyen Age*. Paris. pàg. 518: «Lafranc de Milan. - Chirurgien milanais. Tout ce qu'on sait de sa vie est ce qu'il en dit lui-même á la fin de son oeuvre principal, la *Practica*.»

clxix Els dos treballs principals de Lafranc de Milà van ser la *Chirurgia parva* i la *Chirurgia magna*.

clxx E. Wickersheimer, *op. cit.*, pàg. 518: «Il a laisse deux ouvrages, la *Chirurgia parva*, redigée à Lyon et dediée à son ami Bernard el la *Practica que dicitur ars completa totius chirurgie* ou *Chirurgia magna*, dediée au même ainsi qu'au roi Philippe le Bel et ecrite à Paris, 1296.»

clxxi Hem usat una antiga traducció anglesa, *A most excellent and Learned Woorke of Chirurgerie, called Chirurgia parva Langranci, Lanfranke of Mylayne his briefe: reduced from dyvers translations to our vulgar or usuall frase, and now first published in the Englyshe prynte by Iohn Halle Chirurgien.* Imprinted at London in Fletestreate, nyghe unto saint Dunstones church, by Thomas Masrhe. AN. 1565.

clxxii I. Bloch (1902). *Byzantinische Medizin*. A: *Handbuch der Geschichte der Medizin*. Jena, Erster Band, pàg. 566.

clxxiii Hem usat l'edició de Fuchs, *Nicolai Myrepsi Alexandri Medicamentorum Opus, in Sectiones Quadraginta octo Digestum, hectenus in Germania non visum, omnibus tum Medicis, tum Seplasiatijs mirum in modum utile, a Leonharto Fuschio medico, & Scholae Tubigenensis professore publico, a graeco in latinum recens conversum, luculentissimisque Annotationibus illustratum.* ... Basileae, Per Io. Oporinum, Anno 1549. Mense Martio.

clxxiv Fischer, *op. cit.*, pàg. 74: «Das plötzliche Aufblühen der volkstümlichen Heilkunde in der zweiten Hälfte des 15. Jahrh.s hatte seine Ursache einerseits in dem Erstarken des Bürgertums, andererseits in der Entwic-

klung der Buchdruckkunst, die die Wissenschaft von der Heilwirkung der Kräuter auch dem weinger Bemittelten ins Haus bringen Konnte.»

clxxxv W. L. Schreiber. *Die Kräuterbücher des XV. und XVI. Jahrhunderts*, pàg. x; Fischer, *op. cit.*, pàg. 79-94; Arber, *op. cit.*, pàg. 22-28; E. H. F. Meyer (1857). *Gaeschichte der Botanik*, Königsberg: Vierter Bd., pàg. 189-198.

clxxxvi Meyer, *op. cit.*, pàg. 189-198; Fischer, *op. cit.*, pàg. 94-104; Arber, *op. cit.*, pàg. 28-35.

clxxxvii *Ortus Sanitatis De Herbis et plantis. De animalibus et reptilibus. De Avibus et volatilibus De piscibus et natalibus De Lapidibus et in terr venis nascentibus De urinis et earum speciebus Tabula medicinalis Cum directorio generali per omnes tractatus* (SLND) [Estrasburg, 1496? o 1497? o 1507]

clxxxviii Cf. Fischer, *op. cit.*, pàg. 104-109; Arber, *op. cit.*, pàg. 44-51; Rohde, *op. cit.*, pàg. 65-73.

clxxxix G. Klein (1911). *Das buch der Cirurgia des Hieronymus Brunschwig* (Alte Meister der Medizin und Naturkunde). Munich, pàg. VI; H. E. Sigrist (1923). *The Book of Cirurgia by Hieronymus Brunschwig*. Milà, pàg. V-XVI.

clxxx R. J. Forbes (1948). *Short History of the Art of Distillation*. Leiden, pàg. 109-110: «Brunschwygk's first book, the *Liber de arte distillandi de simplicibus ...* or the *Small Book of Distillation* was published on May 8th 1500 and this edition is famous as one of the early printed works. ... the first part of this work on simples was devoted to the construction of furnaces and various forms of stills, retorts, condensers, receivers, etc. and to various methods of distillation. The second part is a kind of herbal describing the plants, their useful parts and the correct time to distill waters from them, detailing also what purpose these waters served. The third part is devoted to all kind of diseases and their cures with the above-mentioned waters.»

clxxxii Forbes. *Ibid.*, pàg. 110-111, pàg. 368, manté que les versions holandesa i anglesa deriven del *Big Book of Distillation*. Si això és així, llavors la nostra afirmació que l'*Small Book of Distillation* es va traduir a l'holandès i a l'anglès no és totalment correcta. Només una comparació entre els textos següents pot determinar la resposta adequada: *Liber de arte distillandi de simplicibus* (1500); *Liber de arte distillandi Simplicia et Composita* (1509); *Liber de arte distillandi de Compositis* (1512); *Dies distellacien ende virtuyton der Waterne* (1517); *The vertuose Boke of Distyllacyon of the Waters* (1527); i també l'obra anglesa que porta el títol *The noble experience of the vertuous handy warks of surgeri* (1525).

clxxxii Vegeu Forbes, *op. cit.*, pàg. 109-111, pàg. 368, sobre les diverses edicions, traduccions i versions.

clxxxiii Wolff, *op. cit.*, pàg. 47: «Mehre als tausend Jahre hatte die Galen'sche Lehre von der Theorie der "atrabilis" ihre Gültigkeit, behalten. An dieser Theorie wagten selbst Männer, wie Vesal und Pare, nicht zu rütteln, trotz des Umschwungs, den die Medizin auf allen Gebieten diesen Männern zu

verdanken hat. Der erste, der die Theorie des Galeon von den 4 Homores umzustossen wagte und dafür andere Theorien, ween auch sehr unbestimmter und mystischer Natur, aufstellte, war Theophrastus Paracelsus, geboren 1493, gestorben 1541.»

^{clxxxiv} *Theophrast von Hohenheim gen. Paracelsus Sämtliche Werke* (1922). Herausgegeben von Karl Sudhoff und Wilhelm Matthiessen, I. Munich: Abteilung, Sechster Bd., pàg. 207-290, Von allen ofnen Scheden, so aus der Natur geboren werdwn, sibem Bücher, gewidnet an Konrad Wickram, Stetmeister zu Kolmar am 8. August 1528 ("De Ulceribus".)

^{clxxxv} *Paracelsus Sämtliche Werke, ed. cit.* (1930), I. Munich: Abteilung, Dritter Bd., *Decem libri Archidoxis Theophrasti Germani philosophi, ...*, pàg. 180-181: Von corrosivo specifico.

^{clxxxvi} Arber, *op. cit.*, pàg. 110-113. E. H. F. Meyer (1857). *Geschichte der Botanik*. Königsberg: Vierter Bd., pàg. 322-334.

^{clxxxvii} *Thesaurus Evonymi Philiatri. De Remedis Secretis, Liber Physicus, Modicus, et partim etiam Chymicus, & economicus in vinorum diversi saporis apparatu, medicis & pharmacologis omnibus praecipue necessariis, nunc primum in lucem editus ... Tiguri Per Andream Gessner. F. & Rodolphum Vuysenbachium. Anno Domini, M. D. LII.* Hem basat la nostra exposició de Gesner en aquesta edició del 1552 i després de compara-la amb l'edició del 1554: *Thesaurus Evonymi Philiatri ... Tiguri Per Andream Gessnerum F. Anno Domini M: D. LIIII*; hem trobat que la paginació és la mateixa que la del 1552. No obstant això, una edició del 1555: *Thesaurus Evonymi Philiatri. De Remediis Secretis, ... Lugduni, Apud Balthazarem Arnolletum. M. D. LV.*, té una paginació diferent que hauríem d'oferir.

Aquesta obra es va traduir a l'anglès: *The Treasure of Evonymus, conteyninge the wonderful hid secretes of nature, touchinge the most apte formes to prepare and destyl Medicines, for the conservation of helth: as Quintessence, Aurum Potabile, Hippocras, Aromaticall wyne, Balmes, Oyles Perfumes, garnishyng waters, and other manifold excellent confections. ... Translated (with great diligence, and labour) out of Latin by Peter Morvynge fellow of Magdaline Colledge in Oxford. Imprinted at London by Iohn Daie, dwelling over Aldergate, beneath Saint Martines.* (1559). D'aquesta traducció es van fer moltes reimpressions de recensions.

També hi ha una traducció en francès: *Tresor de Evonime, Philiatre des Remedes secretz. ... A Lyon, Chez Balthazar Arnoullet. M. D. LV.*, i una d'italiana: *Tesaurio di Evonimo Filiatro de Rimedi Secreti. ... Tradotto di Latino in Italiano per M. Pietro Lauro.* [Colophon:] In Venetia Appresso Gioan Battista et Marchion Sessa Fratelli. M D LVI.

^{clxxxviii} Arber, *op. cit.*, pàg. 52-55; E. H. F. Meyer, *op. cit.*, pàg. 259-303.

^{clxxxix} Meyer, *op. cit.*, pàg. 295: «Die deutschen Väter der Pflanzenfunde nennt Sprengel mit einem Audsruck, der erhalten zu werden verdient, ...»

^{cxv} Tschirch, *op. cit.*, pàg. 1637-1638, fa notar el següent: «Die Reformation der Apotecken gab seine Frau erst 1536 nach seinem am 23. November 1534 erfolgten Tode heraus, ebenso erschienen die Annotationes Ottonis Brunfelsi erst 1535...» El nostre repàs del *Reformation der Apotecken welche inhaltet vil güter stück die eynem veglichen fast nützlich sein so seiner gesundtheyt gern acht haben will als nemlich von kreütteren wurtzlen safft samen blümen üle feystigkleyten gebranten wassern Juleph und ander wie man solche ding Bekommen behalten und brauchen sell. ... Zü Strass, durch Wend. Ricl. M. D. XXXVI* va revelar que no hi ha exposició del càncer en aquesta obra. Fins i tot, una altra obra, *These Seu Communes, Loci totius rei Medicae. Argentorati Excudebat Georgius Ulricher Andalanus. Anno M D XXXII*, esmenta com a fonts antigues principalment Hipòcrates i Celsus.

^{cxvi} *Onomastikon Medicinae. Continens Omnia nomina Herbarum, Fructicum, Suffructicum, Arborum, Sentium, Seminum, Florum, Radicum, Lapidum preciosorum, Metallorum, Colorum, Definitionum medicinalium, Instrumentaorum Medicinae, Unguentorum, Diapasmatum, Emplastro- rum, Eclegmatum, Acoporum, Suffituum, Electariorum, Pharmacorom, Clysterium, Balanorum, ... Argentorati apud Ioannem Schottum, cum gratia & Privilegio Caes. Maiest. ad Quinquennium. M. D. XXXIII.*

^{cxvii} Arber, *op. cit.*, pàg. 55-61; Meyer, *op. cit.*, pàg. 303-309.

^{cxviii} Arber, *op. cit.*, pàg. 61.

^{cxix} *Kreütterbuch darin unterscheidt Namen und Wurckung der Kreuter Stau den/ Hecken unnd Beumen/ sampt jhren Fruchten/ so inn Teutschen Landen Wachsen/ auch der selben eigentlicher unnd wolgegruender Gebrauch inn der Atzney/ flessing dargeben/ Leibd gesundheit zuo fuerden und suo behalten/ sehr nuetzlich und troestlich/ bevorab dem Gemeinen und Einfaltigen Mann. ... Gedruckt zuo Strassburg/ durch Josiam Rihel. (1577).* Aquesta obra es va reproduir en llatí: *Hieronymi Tzagi. De Stripum, Maxime Earum, Quae in Germania Nostra Nascuntur, usitatis nomenclaturis, proprijsque differentijs, neque non temeraturis ac facultatibus, Commentariorum Libri tres, Germanica primum lingua conscripti, nunc in Latinam conversi, Tnterprete Davide Kybero Argentinensi. ... [Colophon:] Argentorati Excudebat Vuendelinus Rihelius, Anno M. D. LII.*

^{cxv} Arber, *op. cit.*, pàg. 64-70. Meyer, *op. cit.*, pàg. 309-317. Cf. A. von Bernus i H. Franke (1935) *Alt-Kräuterchlien Von der Kraft und Wirckung der Kräuter*. Heilbronn, pàg. 135-140.

^{cxvi} *Methodus Seu Ratio Compendiaria perveniendi ad veram solidamque medicinam, mirfice ad Galeni libros recte intelligendos utilis, unc recens in lucem aedita, Leonharto Fuchsio, scholae medice Tubingensis professore publico, autore. Eiusdem De Usitata Huius Temporis Componendorum miscendorumque medicamentorum ratione libri III. ijs qui medicinam faciunt, vel, ut hodie oquuntur, praxim exercent, maxime necessarij. ... Ba-*

sileae apud Michaelem Isingrinium, M. D. XLI. El Methodus ocupa, en aquesta edició, les pàgines 1-311.

^{cxvii} *De Sanadis Totius humani Corporis Eiusdemque Prtium Tam Internis quam externis malis libri quinque, accurata diligentia conscripti, et nunc primum in lucem editi. Leonharto Fucshio medico autore. ... Basileae (1542).*

^{cxviii} *De Historia Stirpium Commentari Insignes. Maximis Impensis et Vigilii Elaborati, Adiectis Earundem Vivis Plusquam quingentis imaginibus, numquam antea ad naturae imitationem artificiosius effectis & expressis, Leonharto Fuchsio medico hac nostra aetate longe clarissimo, autore. ... Basileae, in Officina Insigriniana, Anno Christi M. D. XLII.*

^{cxix} Meyer, *op. cit.*, pàg. 449-253; Arber, *op. cit.*, pàg. 116.

^{cc} *De Natura Stirpium Libri Tres Ioanne Ruellio Authore, Madico Hac Aetate longe clarissimo. Cum Indice omnium universi operis observatione dignorum copiosissimo, Basileae, in officina Frobeniana Anno M. D. XLIII.*

^{ccI} Arber, *op. cit.*, pàg. 92; Meyer, *op. cit.*, pàg. 366-378.

^{ccii} El títol complet d'aquesta obra, feta en quatre llibres, és el següent: *Petri Andreae Matthioli Senensis, Medici, Compendium DE Plantis omnibus, un cum earum iconibus, de quibus scripsit suis in commentariis in Dioscoridem editis, in eorum studiosorum commodum, atque usum; qui Plantis conquirendis, ac indagandis student. ... Venetiis, In Officina Valgrisiana. M D LXXI.*

^{cciii} Arber, *op. cit.*, pàg. 119-124; Rohde, *op. cit.*, pàg. 75-93.

^{cciv} L'edició del 1551 del *Herball* tenia una part; l'edició del 1562, dues, i la del 1568, tres. *The first and seconde parts of the Herball of William Turner Doctor in Phisick-lately oversene/ corrected and enlarged with the Thirde parte/ lately gathered/ and nowe set oute with the names of the herbes/ in Greke Latin/ English/ Duches/ Frenche/ and in the Apothecaries and Herbaries Latin/ with the properties/ degrees/ and naturall places of the same. ... Imprinted at Collen by Arnold Birckman/ In the yeare of our Lorde M. D. LXIII.*

^{ccv} *A Booke of the natures and properties/ as well of the bathes in England as for other bathes in Germany and Italy/ very necessary for all seik persones that can not be healed without the helpe of natural bathes/ gathered by William Turner Doctor of Physik. Imprinted at Collen by Arnold Birckman/ In the yeare of our Lorde M. D. LXII.*

^{ccvi} Tschirch, *op. cit.*, pàg. 1513-1541: «Die Folgen, die die Entdeckung der neuen Welt für die Pharmakognosie zeitigen, sind andere als jene, die die Auffindung des Seeweges nach Ostindien hatte ..., und übertreffen sie an Bedeutung noch erheblich. Auch eine neue Welt von Drogen und Heilpflanzen wurde entdeckt. Drogen, die zum Teil an Wert und Wichtigkeit für die Heilkunde noch die der alten Welt überboten, gelangten nunmehr zu uns, und so begann auch für die Pharmakognosie ein neues Zeitalter...»

ccvii F. R. Marín (1925) *La verdadera Biografía del Doctor Nicolas de Monardes*. Madrid, pàg. 9-41.

ccviii Sobre les edicions vegeu Marín, *op. cit.*, pàg. 27-29, i Arber, *op. cit.*, pàg. 105-108.

ccix Meyer, *op. cit.*, pàg. 340-350; Arber, *op. cit.*, pàg. 82-84.

ccx *Cruydt-Boeck Remberti Dodonaei, ... T'Antwerpen, Inde Plantijsche Druckerije van Balthasar Moretus*. M. DC. XLIV.

ccxi Per a la història de la *Pharmacopeia Londinensis* vegeu G. Urdang (1944) *Pharmacopeia Londinensis of 1618*. A: *Hollister Pharmaceutical Library*, núm. 2. Madison, pàg. 1-81. Les versions de Culpeper estan basades en la segona tirada de la primera edició i reimpressions següents.

Pharmacopeia Londinensis: or the London Dispensatory Fruther adorned by the Studies and Collections of the Fellows, now living of the said Colledg. ... By Nich. Culpeper Gent. Student in Physick and Astrology; living in Spittle-fields near London. ... London: Printed for Peter Cole, at the first sign of the Printing-Press in Cornhill near the Royal Exchange. 1653.

ccxii Antigament la paraula farmacopea era usada per descriure una manual per fer drogues i no un llistat de drogues. L'ús angles data del segle disset, i l'*Anatomy of Melancholy* de Burton (1621) n'és tal vegada el responsable. Una farmacopea moderna descriu només les drogues i la manera de preparar-les, sense discutir-ne l'aplicació.

ccxiii Pel que fa a les plantes esmentades en el *Corpus hipocràtic* vegeu R. Von Grot. «Ueber die in der hippokratischen Kenntnisse». A: R. Kobert. *Historische Studien aus dem Pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Universität Dorpat*. Halle, I, 1889, pàg. 58, i J. Berendes. *Die Pharmacie bei den alten Kulturvölkern*, 2 vol.. Halle, 1891.

ccxiv Els treballs de Nikander en l'edició d'F. S. Lerhs van ser convenientment editats en una reimpressió a París (Didot), sense data però cap al 1850.

ccxv Les identificacions més satisfactòries de la flora de Dioscòrides es pot trobar a J. Berendes. *Des Pedanios Dioscòrides aus Anazarbos Arzneimittellehre*. Stuttgart, 1902.

ccxvi J. P. de Tournefort. *Relation d'un voyage de Levant*. París, 1717.

ccxvii La *Flora Graeca* de Sibthorp va ser publicada pòstumament en una edició de només trenta còpies en deu volums per J. E. Smith i J. Lindley, entre el 1806 i el 1840.

ccxviii R. Schmidt. *Die roch gebräuchlichen Arzneimittel bei Dioscòrides*. Inaug. Diss., Tübingen, 1919.

ccxix Charles Singer. *Studies in the History and Method of Science*. II. Oxford: 1921, pàg. 63, per a una descripció de les diverses fonts dels *Juliana Anicia*.

15. BIBLIOGRAFIA

1. *A Lytel Herball* (1550). Londres: W. Powell.
2. *A Physical Directory: Or a Translation of the Dispensatory Made by the Colledg of Physitians of London, And by them imposed upon all the Apothecaries of England to make up their Medicines by. And in this Third Editionn is added A Key to Galen's Method of Physick. ... by Nich. Culpeper, Gent. Student in Physick and Astrologie. ... London: Printed by Peter Cole, at the sign of the Printing-Press in Cornhill, near the Royal Exchange. 1651.*
3. ACKERKNECHT, E. H. (1962) Aspects or the History of Therapeutics. *Bull. Hist. Med.*, vol. 36, núm. 5, pàg. 389-419.
4. ADAMS, F. (1847) *The Seven Books of Paulus Aeginata*, vol. III. Londres.
5. *Aemilius Macer de Herbarum Virtutibus, cum Ioannis Atrociani commentutilissimus, & numquam antea impressis.* (1530) Adhaec. Strabi Galli, Poetae et Theologi clarissimi Hortulus vernantissimus. Apud Friburgum. Brisgorisum.
6. AHMAD, J. et al. (1985) «Zakariya al-Razi's treatise on botanical animal and mineral drugs for cancer». A: *Hamdard Med.* 1985, núm. 28 (3), pàg. 76-93.
7. ALBRECHT, M.; FRERICK, H.; FUHN, U.; STRENGE-HESSE, A. (1992) «Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®». A: *Z. Klin. Med.*, núm. 47, pàg. 87-92.
8. ALI IBN ABBAS AL-MAJUSI. «Eine bischer unveröffentliche lateinische Version der Chirurgie der Pantegni nach einer Handschrift der Königl. Bibliothek zu Berlin». A: JULIUS PAGEL (ed.). (1906) *Archiv für klinische Chirurgie*, LXXXI, Bk. 1, pàg. 747.
9. ALLABY, M. (ed.) (1985) *The Oxford Dictionary of Natural History*. Oxford: Oxford University Press.
10. ALLABY, M. (ed.) (1992) *The Concise Oxford Dictionary of Botany*. Oxford: Oxford University Press.
11. ALLAN, M. (1964) *The Tradescant, their Plants, Gardens and Museum*. Londres: M. Joseph.
12. ANDERSON, F. J. (1977) *An Illustrated History of the Herbals*. Nova York: Columbia University Press.
13. APULEIUS PLATONICUS (1484) *Herbarium*. Roma: J. P. de Lignamine.
14. ARBER, A. (1912) *Herbals, their Origin and Evolution. A Chapter in the History of Botany 1470-1670*. Cambridge: Cambridge University Press. [2a ed. (1938)]
15. ARISTOTLE (1952) *The Works of Aristotle*. 2 vol. Chicago: Encyclopedia Britannica Inc.
16. ARUOMA, Io (1993) «Use of DNA damage as a measure of prooxidant food additives and nutrients components». A: B. HALLIWELL;

- Oi ARUOMA (ed.) *DNA and Free radicals*. Londres: Ellis Horwood, pàg. 315-327.
17. ARUOMA, Io; SPENCER, J.; ROSSI, R.; AESCHBACH, R. (1996) «An evaluation of the antioxidant and antiviral action of extracts of Rosemary and Provençal Herbs». A: *Food and Chemical Toxicology*, núm. 34, pàg. 449-456.
 18. AUSTIN, A. (1938) «Nouvelles applications des poisons caryoclassiques à la cancerologie». A: *Sang*, 12. Pàg. 677-697.
 19. BABA, K. et al. (1981). «Antitumor activity of hot water extract of dandelion, *Taraxacum officinale*. correlation between antitumor activity and timing of administration». A: *Yagigaku Zasshi*, núm. 101, pàg. 538-43.
 20. BACON, F. (1620) *Novum Organum*. Londres: J. Bill.
 21. BAPTISTA, M. T.; GOMES, E. T. (1993) «C-glycosylflavones from *Cerantonia siliqua* Cotyledons». A: *Phytochemistry*, num. 24, pàg. 1191-1193.
 22. BARKLEY, T. M. (1986) «History of Plant Taxonomy». A: RADFORT, A. E. *Fundamentals of Plants Systematics*. Nova York: Harper & Row Publishers, pàg. 37-59.
 23. BASARAN, A. A. et al. (1996) «An investigation of some Turkish herbal medicines in *Salmonella typhimurium* and in the COMET assay in human lymphocytes». A: *Teratog Carcinog Mutagen*, núm. 16:2, pàg. 125-138.
 24. BAUHIN, C. (1596) *Phytopinax*. Basil: S. Henrypetre.
 25. BAUHIN, C. (1620) *Prodomos. Theatri Botanici*. Frankfurt: P. Jacob & J. Treudel.
 26. BAUHIN, C. (1623) *Pinax Theatri Botanici*. Basil: L. Regis.
 27. BEDEVIAN, A. K. (1936) *Illustrated Polyglot Dictionary of Plant-Names*. El Caire: Argus & Papzian Presses.
 28. BELLAMY, D.; PFISTER, A (1992) *World Medicine. Plants, Patients and People*. Oxford: Blackwell Publishers.
 29. BERLIN, B. (1992) *Ethnobiological Classification*. Princeton: Princeton University Press.
 30. BERNUS, A. VON; FRANKE, H. (1935) *Alt-Kräuterchlien Von der Kraft und Wirkung der Kräuter*. Heilbron.
 31. BESSLER, O. (1958) *Die Identifikation mittelalterlicher Drogen und Arzneipflanzen. Die Vorträge der Hauptversammlung der Internationalen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie*. Heidelberg: Stuttgart, Bd., pàg. 1343-1355.
 32. BLOCH, I. (1902) *Byzantinische Medizin*. A: *Handbuch der Geschichte der Medizin*. Jena, Erster Band.
 33. BLUNT, W. (1971) *The Compleat Naturalist: A Life of Linnaeus*. Nova York: Viking.
 34. BLUNT, W.; RAPHAEL, S. (1979) *The Illustrated Herball*. Londres: F. Lincoln Publishers Inc.

35. BOARI, C.; MONTANARI, F. M.; GALLETI, G. P.; RIZZOLI, D.; BALDI, E.; CAUDEVILLA, R.; GENNARI, P. (1981) «Therapeutische Wirkungen von Silymarin bei berufsbedingten toxischen Hepatopathien». A: *Der Toxisch-metabolische Leberschaden*, pàg. 46-53.
36. BOCK, H. (1539) *New Kräuter Buch*. Estrasburg: W. Rihel.
37. BOCK, H. (1546) *Kräuter Buch*. Estrasburg: W. Rihel.
38. BONNET, E. (1903) «Essai d'identification des plantes medicinales mentionées par Dioscoride». *Janus*, núm. 8, pàg. 169-177, 225-232.
39. BOUCARD-MAITRE, Y. et al. (1988) «Cytotoxic and antitumoral activity of *Calendula officinalis* extracts». A: *Pharmazie*, núm. 43, pàg. 220.
40. BRIAN, C. P. (trad.) (1931) *The Papyrus Ebers*. Nova York: Appleton & Co.
41. BRITTEN, J.; HOLLAND, R. (1876-1886) *A Dictionary of English Plant-Names*. Londres: Trübner & Co.
42. BROTHWELL, D.; SANDISON, A. T. (1967) *Diseases in Antiquity*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
43. BROWN, R. W. (1975) *composition of Scientific words*. Washington: Smithsonian Institution Press.
44. BROWNE, J. (1756) *The Civil and Natural History of Jamaica*. Londres: publicat per l'autor.
45. BRUMMITT, R. K. (comp.) (1992) *Vascular Plant Families and Genera*. Kew: Royal Botanic Garden.
46. BRUNFELS, O. (1530) *Herbarum Vivae Eicones*. Estrasburg: J. Schott.
47. BRUNFELS, O. (1531) *Novi Herbarii Tomus II*. Estrasburg: J. Schott.
48. BRUNFELS, O. (1532) *Contrafayt Kräuterbuch*. Estrasburg: H. Schott.
49. BRUNFELS, O. (1534) *Kriiterbuch Contrafayt Vollkommen*. Estrasburg: H. Schott.
50. BRUNFELS, O. (1536) *Tomus Herbarii Othonis Brunfelsii III*. Estrasburg: J. Schott.
51. BRUNFELS, O. (1543) *In Dioscoridis Historiam Herbarum Certissima Adaptatio*. Estrasburg: J. Schott.
52. BURDET, H. M. (1985) *Ouvrages Botaniques Anciens*. Ginebra: Editions des Conservatoire et Jardin Botanique.
53. BURTON, J. L. (1990) *Lancet*, II, pàg. 1565-1566.
54. BÜSSING et al (1996) «Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with viscum album L. is mediated by the mistletoe lectins». A: *Cancer Lett*, núm. 99:1, pàg. 59-72.
55. BÜSSING et al. (1995) «Effects of *Viscum album*. L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression». A: *Cancer Left*, núm. 94:2, pàg. 199-205.
56. BUTTIMER, FR. C. H. (1939) *Hugonis de Sancto Victore Didascalicon De Studio Legendi, A Critical Tex*. Washintong, D. C., pàg. 43-44.
57. CAHEN, R. (1970) «Pharmacologic spectrum of *Marrubium vulgare* CR.», A: *Soc. Biol.* núm. 164, pàg. 1467-72.

58. CAMERON GRUNER, O. (ed.) (1930) *Ibn Sina, A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna incorporating a Translation of the First Book*, lli. 1, part 2, tes. 1, cap. 5, pàg. 211-213.
59. CAPASSO, F.; MASCOLO, N.; IZZO, A. A.; GAGINELLA, T. S. (1994) «Castor oil induced diarrhoeal and mucosal injury are independent in the rat: effect of L-NAME». A: *Br. J. Pharmacol.*, núm. 113, pàg. 1127-1130.
60. CARMONA, A. M. (1992) «Qualche considerazione sopra la influenza del Ricettario Fiorentino nella farmacia europea. En «Nuovo Receptario Composto dal famosissimo Chollegio degli eximii Doctori della arte et Medicina della inclita cipta di Firenze». Firenze MCCCLXXXVIII». Institut Mèdico-farmacèutic de Catalunya. Academia Italiana di Storia della Farmacia.
61. CARMONA, A. M. (1983) *Recerca inédita professional, científica i artística de la Farmàcia a Catalunya*. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Cultura.
62. CARMONA, A. M. (1993) «European perspective and innovation in the historical knowledge of pharmacy». A: *World Congress on Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Tòquio.
63. CARMONA, A. M. (1994) *Història de la Farmàcia [Versió anglesa Pharmacy in History]*. Barcelona: Gráficas Signo.
64. CARMONA, A. M. (1995) «European perspective and innovation in the historical knowledge of pharmacy». *The Japanese Journal for the History of Pharmacy*. vol. 30 (1), pàg. 32-35.
65. CARMONA, A. M. (1995) «Glycyrrhiza glabra throughout European pharmacopeias. The extract of Glycyrrhiza and its influence in Europe. About fabrication of liquiritia radix and its trade in Europe of 1820». A: *Atti e Memorie della Academia Italiana. Storia della Farmacia*, XII, Dept. Health Sciences, pàg. 35-40.
66. CARMONA, A. M. et al. (1985) «Història de la micologia catalana: ús terapèutic de l'agàric». A: *Gimbernat. Revista d'Història de la Medicina i de la Ciència*, núm. 6, pàg. 75-92.
67. CARMONA, A. M. et al. (1988) «Antecedentes históricos de las plantas medicinales de uso actual en dermofarmacia segun la CEE». A: *Congreso Internacional de Hª de la Farmacia*. Piacenza, Italia. pàg. 220-223.
68. CARMONA, A. M. (1980) «Les médicaments chimiques dans la Catalogne». Edizione la Farmacia Nuova. Anno XXXVI N.3.
69. CARMONA, A. M. et al. (1995) «La farmacologia prattica nell'opera di Saladino d'Ascoli e la sua ripercussione nella farmacoepa europea». A: *Atti e Mem.* núm. 2, pàg. 132-136.
70. CARMONA, A.M. (1992) «Studio farmacologico di «Nuovo Receptario Composto» di 1498 in relazione alle farmacopee europee». Pubblicazioni del Nobile Chollegio Farmaceutico romano. Roma.
71. CARTER, S. (1978) «Cancer chemotherapy as it approaches Middle Age». A: *Cancer Chemoter. Pharmacol.*, 1, pàg. 1-4.

72. CASTIGLIONI, A. (1947) *A History of Medicine*. 2a ed. rev i allragada. Nova York, 299-300.
73. CESALPINO, A. (1583) *De Plantis*. Florència: G. Marescott.
74. CHADWICK, A. F., et al. (1986) *An Introduction to the Scientific Literature in Herbs, Spices and Medicinal Plants*. Phoenix: The Oryx Press.
75. CLOKIE, H. N. (1964) *An Account of the Herbaria of the Morisonian Herbarium in the Possession of the University of Oxford*. Oxford: Oxford University Press.
76. CLUSIUS, C. (1557) *Histoire del Plantes*. Antwerp: J. Loë.
77. COBB, E. (1973) «Antineoplastic agent form *cnicus benedictus*». A: *Brit. Pat.*, núm. 1, pàg. 335.
78. COCKAYNE, REV. O. (1864) *Leechdoms, Wortcunning, and Starcraft of Early England*, vol. I, Londres, pàg. lxxxv.
79. COCKAYNE, REV. O. (1866) *Leechdoms, Wortcunning, and Starcraft of Early England*, vol. III. Londres.
80. COLE, W. (1656) *The Art of Simpling*. Londres: N. Brooke.
81. COLE, W. (1657) *Adam in Eden*. Londres: N. Brooke.
82. CORCELLET, P; CORCELLET, B. (1987) *La via delle spezie*. Milà: RCS Rizzoli Livri SPA.
83. CORDUS, V. (1561) *Annotationes in Pedacii Dioscoridis Anazarbei de Materia Medica*. Estrasburg: J. Rihel.
84. CORNER, G. W. (1927) *Anatomical Texts of the Earlier Middle Ages*. Washintong, D. C., pàg. 9-10.
85. CORNUT, J. P. (1635) *Canadiensium Plantarum Historia*. Paris: Simon le Moyne.
86. COUPE, S. A. et al. (1995) «Characterisation of an mRNA encoding a metallothionein-like protein that accumulates during ethylene-promoted abscission of *Sambucus nigra* L. leaflets». A: *Planta*, núm. 197:3, pàg. 442-447.
87. CRELLIN, J. K.; PHILPOTT, J. (1990) *Herball Medicine Past and Present. Volume II. A Reference Guide to Medicinal Plants*. Durham: Duke University Press.
88. CRONQUIST, A. (1981) *An integrated system of classification of flowering plants*. Nova York: Columbia University Press.
89. CULPEPER, N. (1649) *A Physicall Directory*. Londres: P. Cole.
90. CULPEPER, N. (1653) *Pharmacopeia Londinensis: or the London Dispensatory*. London: P. Cole.
91. CULPEPER, N. (1662) *The English Physitian; or an Astrologo-Physical Discourse of the Vulgar Herbs of This Nation*. Londres: P. Cole.
92. DALHGREN, G. (1989) «An updated angiosperm classification». A: *J. Linn. soc. Bot.*, núm. 100, pàg. 197-203.
93. DANDY, J. E. (1958) *The Sloane Herbarium*. Londres: Balding & Mansell.
94. DE BEER, G. (1953) *Sir Hans Sloane and the British Museum*. Londres: Oxford University Press.

95. DE LA CRUZ, M (1964) *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social.
96. DEELEY, T. (1983) «A brief history of cancer». A: *Clinical Radiology*, 34, pàg. 597-608.
97. DEHMLow, C.; ERHARD, J.; DE GROOT, H. (1996) «Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin». A: *Hepatology*, núm. 23, pàg. 749-754.
98. DELAVEAU, P. (1980) *Evaluations of Traditional Pharmacopoeias. Natural Products as Medicinal Agents*. Estrasburg: De. Beal. J.L. & Reinhard E, pàg. 395-403.
99. DELAVEAU, P. (1982) *Histoire et renouveau des plantes medicinales*. Paris: Albin Michel.
100. DELAVEAU, Pierre. (1988) «Les plantes médicinales et l'histoire humaine». A: *Le piante medicinali e il loro impiego in farmacia nel corso dei secoli*, Piacenza, pàg. 178-180.
101. DEMETZOS, C.; LOUKIS, A.; SPILOTIS, V.; ZOAKIS, N.; STRATIGAKIS, N.; KATERINOPOULOS, M. «Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Cistus creticus* L.». A: *J: Essent. Oil Res.*
102. DEMETZOS, C.; MITAKU, S.; LOUKIS, A.; HARVALA, C.; GALLY, A. (1994) «A new drimane sesquiterpene, isomers of mancyl oxide and other volatile constituents from the resin Ladano of *Cistus incanus* subsp. *creticus*». A: *J. Essent. Oil. Res.*, núm 6, pàg. 37-41.
103. DESAI, K. N. et al. (1996) «The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Roindex, on tumor promotion and regression». *Cancer Left*, núm. 101:1, pàg. 93-96.
104. DESCAUTELS, J.; GIRARD, M. (1983) *Les vegetaux dans le Corpus Hippocraticum. Formes de Pensée dans la Collection Hippocratique*. Ginebra: Universitat de Lausanne.
105. DESMOND, R. K (1994) *Dictionary of British and Irish Botanist and Horticulturalist*. Londres: Taylor & Francis; The Natural History Museum.
106. DI CARLO, G.; MASCOLO, N.; IZZO, A. A.; AUTORE, G.; CAPASSO, F. (1994) «Effect of quercetin on the GI tract in rats and mice». A: *Phyt. Res.*, núm. 8, pàg. 42-45.
107. DIEPGEN, P. (1949) *Geschichte der Medizin*. Berlín: Erster Bd, pàg. 204.
108. *Dies distellacien ende virtuyton der Waterne* (1517).
109. DOBELIS, I. N. (ed.) (1986) *Magic and Medecine of Plants*. Pleasantville: Reader's Digest Assotiation Inc.
110. DODOENS, R. (1552) *Crijdeboeck*. Antwerp: J. van der Loë.
111. DODOENS, R. (1574) *Purgantium*. Antwerp: C. Plant.
112. DOMBREDI, C. A., FOLDEAK, S. (1996) «Antitumor activity of *A. Lappa* ext Tumori»; 52: pàg. 173-5.
113. DORVEAUX, P. (1913) *Le livre des simples médecines. Traduction française du Liber de simplici medicina dictus Circa Instans*. Paris.

114. DORVEAUX, P. (1986) *Deux traductions françaises de l'Antidotarium Nicolai*. Paris.
115. DREHER, D.; JUNOD, A. F. (1996) «Role of oxygen Free Radicals in cancer development». A: *Eur. J. of Cancer*, vol. 32A, #1, pàg. 30-38.
116. DRUCE, G. C.; VINES, S. H. (1907) *The Dillenian Herbaria*. Oxford: Clarendon Press.
117. DUKE, J. A.; AYENSU, E. S. (1985) *Medicinal Plants of China*. 2 vol. Algonac: Reference Publication Inc.
118. EGGO, M. C.; SHEPPARD, M. C.; EVANS, F. J.; FORD, J. N. (1994) «Phorbol esters showing selective activation of PKC isotypes in vitro regulate thyroid function & insulin-like growth factor binding protein secretion. A: *Cellular Signalling*, núm. 6, pàg. 1-11.
119. ELTORAI, M. (1979) «Avicenna's view of cancer from his Canon». A: *american journal of Chinese Medicine*, vol. VII, núm. 3, pàg. 276-284.
120. EMMART, E. W. (1940) *Badianus Manuscript: An Aztec Herbal of 1552*. Baltimore: Johns Hopkins Press.
121. ENCKE, F.; BUCHEIM, G.; SEYBOLD, S. (1993) *Zander Handwörterbuch der Pflanzennamen*. Stuttgart: E. Ulmer.
122. EWAN, J. (1991) «Who conquered the New World? Or four centuries of exploration in an indehiscent capsule». A: *Ann. Missouri Bot.*, núm. 78, pàg. 57-64.
123. FINE, J. V. A. (1983) *The Ancient Greeks. A Critical History*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University Press.
124. FISCHER, H. (1929) *Mittelalterliche Pflanzenkunde*. Munic.
125. FISHER, J. (1982) *The Origins of Garden Plants*. Londres: Constable.
126. FLEMING, L; GORE, A. (1979) *The English Garden*. Londres: M. Joseph Ltd.
127. FLÜCKIGER, F. A.; HANDBURY, D. (1879) *Pharmacographia. a history of the principal drugs of vegetable origin met with in Great Britain and British India*. 2a ed. Londres: Mc Millan.
128. FORBES, R. J. (1948) *Short History of the Art of Distillation*. Leiden.
129. FRAMPTON, J. (1577) *Joyfull News of the Newe Founde Worlde*. Londres: W. Norton.
130. FRISK, G. (1949) *A Middle English Translation of Macer Floridus de Viribus Herbarum*. A: *Essays and Studies on English Language and Literature (The English Institute in the University of Upsala) III*.
131. FUCHS, L. (1542) *De Historia Stirpium*. Basel: M. Isingrin.
132. FUCHS, L. (1543) *New Kräuterbuch*. Basel: M. Isingrin.
133. GALLUCI, B. B. (1985) «Selected concepts of cancer as a disease: from the greeks to the 1900». A: *Oncol. Nurs. Forum*, núm. 12 (4), pàg. 67-71.
134. GANSZYNIEC, R. (1923) *Stephanus De Modo Medendi*. A: *Archiv für Geschichte der Medizin*, vol. 14. Leipzig, pàg. 110-113.
135. GARDNER, E. J. (1972) *History of Biology*. 3a. ed. Minneapolis: Burgess Publishing.

136. GARRISON, F. H. (1924) *An Introduction to the History of Medicine*. 3a ed. rev. i allargada. Filadèlfia, pàg. 139.
137. GEBHARDT, R. (1997) «Antioxidative and protective properties of extracts form leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes». A: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, núm. 144:2, pàg. 279-286.
138. GERARD, J. (1595) *Catalogus Arborum*. Londres: publicat per l'autor.
139. GERARD, J. (1597) *The Herball*. Londres: J. Norton.
140. GERARD, J. (1633) *Thr Herball*. Londres: A. Islip, J. Norton & R. Whittakers.
141. GERTH VAN WIJK, H. L. (1906-1916) *A Dictionary of Plant-Names*. 2 vol. La Haia: N. Nijhoff.
142. GREENE, E. I. (1983) *Landmarks of Botanical History*. 2 vol. Stanford: Stanford University Press.
143. GREUTER, W.; BRUMMITT, R. K.; FARR, E.; KILIAN, N.; KIRK, P. M.; SILVA, P. C. (1993) «Names in current use for extant plant genera». A: *Regnum Veg.*, núm. 129, pàg. 1-1464.
144. GRIGGS, B. (1981) *Green Pharmacy. a History of Herball Medicine*. Londres: J. Norman & Hob House Ltd.
145. GRIGSON, G. (1974) *A Dictionary of English Plant Names (and some Products of Plants)*. Londres: A. Lane.
146. GRONOVIVS, J. (1739) *Flora Virginica*. Leiden: C. Haak.
147. GRONOVIVS, J. (1762) *Flora Virginica*. 2a ed. Leiden: publicat per l'autor.
148. GUERIN, J. C.; REVEILLERE, H. P. (1984) «Antifungal activity of plant extracts used in therapy. Study of 41 plants extracts against fungi species». A: *Ann. Pharm. Fr.*, B, pàg. 553-559.
149. GUNN, C. R.; WIERSEMA, J. H.; RITCHIE, C. A.; KIRKBRIDE, JR, J. H. (1992) «Families and genera of spermatophytes recognized by the Agricultural Research Service. A: *USDA Techn. Bull.*, núm. 1796.
150. GUNTHER, R. T. (1934) *The Greek Herball of Dioscorides*. Oxford: Oxford University Press.
151. GUYTON, K. Z.; KENSLER, T. W. (1993) «Oxidatives mechanisms in carcinogenesis». A: *Brit. Med. of Cancer*, núm. 49, pàg. 523-544.
152. HADFIELD, M. (1955) *Pioneers in Gardening*. Londres: Routledge & K. Paul.
153. HAMARNEH, S. (1982) *Development of pharmacy, ancient times to middle age*.
154. HARIOT, T. (1583) *A Brief and True Report of the New Found Land of Virginia*.
155. HARROD, D. (1969) «Indications for anti-neoplastic activity in old herbals and medicals books». A: *Cercle Benelux d'Histoire de la Pharmacie*, núm. 41, pàg. 2-11.
156. HARTWELL, J. L. (1982) *Plants used against cancer: A survey*. Lawrence Mass. Quaterman Publications.

157. HEJTMÁNKOVA, N. et al. (1973) «The antifungal effects of some Cupressaceae». A: *Acta Univ. Placki Olomuc Fac. Med.*, núm. 60, pàg. 15-20.
158. HENREY, B. (1975) *British Botanical and Horticultural Literature before 1800*. 3 vol. Londres: Oxford University Press.
159. HENSCHEL, G. E. T.; DARENBERG, C.; DE RENZI, E. S. (1852-1859) *Collectio salernitana ossia documenti inediti e tratti di medicina appartenenti alla scuola medica salernitana*. 5 vol. Nàpols.
160. *Herball* (1525). Londres: R. Banckes.
161. HEYWOOD, V. H. (ed.) (1978) *Flowering Plants of the World*. Oxford: Elsevier Publishing Co.
162. HILL, J. (1756) *The British Herball*. Londres: T. Osborne & J. Shipton.
163. HILL, J. (1761) *The Vegetable System*. Vol 2. Londres: publicat per l'autor.
164. HILL, J. (1768) *Hortus Kewensis*. Londres: R. Baldwin & J. Ridley.
165. HOFFMANN, D. (1994) *The Information of Herbal Medicines*. Freedom: The Crossing Press.
166. HOLLAND; Bark, K. (1994) «Prospecting for drugs in ancient texts». A: *Nature*, vol. 396, pàg. 702.
167. HORT, A. (1916) *Enquiry into Plants*. Londres: Heinemann.
168. HOU, B. (1980) «The use of herbs as anti-cancer agents». A: *American Journal of Chinese Medicine*. núm. 8, pàg. 301-306.
169. HOWARD, E.; SIGERIST, H. E. (1927) *Pseudo-Apulei Platonici Herbarius*. A: *Corpus Medicorum Latinorum*, vol. IV, Leipzig.
170. HSU, I.; METCALF, R.; SUN, T.; WELSH, J. I col. (1991) «Multinational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas». *Nature*, núm. 350, pàg. 427-428.
171. HUANG, K. C. (1993) *The Pharmacology of Chinese Herbs*. Bocaaton: CRS Press.
172. HUDSON, W. (1762) *Flora Anglica*. Londres: J. Nourse & C. Moran.
173. HUNGER, F. W. T. (1935) *The Herbal of Pseudo-Apuleius*, Leyden, pàg. xvii-xviii.
174. HUNT, T. (1989) *Plant Names of Medieval England*. Woodbridge: Boydell & Brewer.
175. HUNTER, J. (1779) *Lectures on the Principles of Surgery*. The Red Lion, Fleet Street.
176. HUSSAIN, S. P.; AGUILAR, F.; AMSTAD, P.; CERITTI, P. (1994) «Oxyradical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and 249 of the human p53 gene». A: *Oncogene*, núm. 9, pàg. 2277-2281.
177. IFFA CREDO Laboratory Animals. (1986) *The OF1 mouse*, pàg. 74.
178. *Ioannis Mesuae Grabadin idest Compendi Secretorum Medicamentorum* (1589), pàg. 95 ra - 258 vb.
179. IZZO, A. A.; MASCOLO, N.; DIURNO, M. V.; AUTORE, G.; DI CARLO, G.; CAPASSO, F. (1994) «PAF potentiates rat paw oedema induced by different phlogogen agents». A: *Agents Actions*, núm. 41, pàg. 140-143.

180. IZZO, A. A.; NICOLETTI, M.; GIANNATTARIO, M.; CAPASSO, F. (1992) «Antidiarrhoeal activity of Terminalia Sericea extracts». A: CASPASSO, F.; MASCOLO, N. (Ed.) *Natural Drugs and the Digestive Tract*. Roma: EMSI, pàg. 223-230.
181. JACKSON, B. D. (1876) *A Catalogue of Plants in the Garden of John Gerard*. Londres: publicat per l'autor.
182. JEFFERS, R. H. (1967) *The Friends of John Gerard (1545-1612) Surgeon and Botanist*. Falls Village: Herb Grower Press.
183. *Johann von Cude Hortus Sanitatis* (1485) Magúncia [Colophon:] Disser herbarius ist rzumencz gedruckt und geendet uff dem xxvij dage des mertz. Anno. M. cccc. lxxxv. [Facsímil editat per W. L. Schreiber].
184. JONES, S. B.; LUCHSINGER, A. E. (1986) *Plant Systematics*. 2a ed. Nova York: MacGraw-Hill Book Co.
185. JUEL, H. O. (1936) «Joachim Burser's hortus siccus». A: *Symb. Bot. Upsal*, núm. 2, pàg. 1-187.
186. KARDINAL, C. (1993) «Cancer chemotherapy in historical perspective». A: *Med. V.* 45, núm. 4, pàg. 123-126.
187. KLEIN, G. (1911) *Das bucn der Cirurgia des Hieronymus Brunschwig* (Alte Meister der Medizin und Naturkunde) Munich.
188. KLEIN, G. (1987) «The approaching ers of tumor supressor genes». A: *Science*, núm. 238, pàg. 1539-1545.
189. KNOWALCHUK, J. K. et al. (1976) «Antiviral activity of fruit extracts». A: *J. Food Science*, núm. 41, pàg. 1013-1017.
190. KRUSE, Poul Reinhardt (1979) *Lægemedelforsyningens finansierling ved Kongsberg Sølvverk før 1805. En historisk-socialfarmaceutisk undersøgelse*. [Financing of the medicine supply at the Kongsberg Sølvverk before 1805. A historical socio-pharmaceutical study]. Ph. D . thesis. Bibliotek for Læger 171, pàg. 1-109.
191. KRUSE, Poul Reinhardt (1986) «Apothecken Taxt 1619 in the light of history». A: *Apothecken Taxt 1619*. Copenhagen: Danish Society of the History of Pharmacy, pàg. 13-28.
192. KRUSE, Poul Reinhardt (1988) «Apotekerordinansen af 1671 [The Pharmacist's Ordinance of 1671]. A: *Theriaca*, vol. XXIII. Copenhagen, pàg. 71-99.
193. KRUSE, Poul Reinhardt (1991) «Lægermiddelprikerne i Danmark indtil 1645. En undresøgelse af lovgivningen for fastsættelse af forbrugerprisen på lægemidler [The medicine prices in Denmark until 1645. A study of the legislation for fixing consumer prices of medicine]. A: *Theriaca*, vol. XXVII. Copenhagen, 315 pàg.
194. KRUSE, Poul Reinhardt (1992) *Medicinpriserne i 1500- og 1600- tallet i samfundshistorisk belysning* [The medicine prices in the 1500's and 1600's in the light of social history]. Bibliotek for Læger 184, pàg. 130-144.
195. KUZNICKA, Barbara. «The earliest printed herbals amb evolution of pharmacy». A: *Organon*, núm. 16/17.

196. LAZARI, D.; SKAL TSA, H.; CONSTANTINIDIS, TH.; HARVALA, H. (1993) «Flavonoids from *Cardopatum corymbosum* L.». A: *Scientia Pharmaceutica*, núm. 61, pàg. 55-58.
197. LEAKE, C. D. (1952) *The Old Egyptian Medical Papyri*. Lawrence: The University of Kansas Press.
198. LEE, K. H. et al. (1988) «The cytotoxic principles of *Prunella vulgaris*, *Psychotria serpens*, and *Hyptis capitata*: Ursolic acid and related derivatives». A: *Planta Med.* núm. 54, pàg. 308.
199. LEITH-ROSS, P. (1984) *The John Tradescants, Gardeners to the Rose and Lily Queen*. Londres: P. Owen.
200. LENG-PESCHLOW, E. (1996) «Properties and medical use of flavonolignans (Silymarin) from *Silybum marianum*». A: *Phytotherapy Research*, vol. 10, pàg. S25-S26.
201. LEÓN-PORTILLA, M. (1991) «Men of Maize». A: JOSEPHY, JR., A. M. (ed.) *America in 1492. The World of the Indian Peoples before the Arrival of Columbus*. Nova York: Alfred A. Knopf, pàg. 147-176.
202. LEVEY, M. (1969) *Influence of arabic pharmacology on Medieval Europe*. Roma..
203. LEVEY, M., AL-KHALED, N. (1967) *The medical formulary of Al-Isq Samarquandi and the relation of early arabic simples to those found in the indigenous medicine of the Near-East and India*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
204. *Liber de arte distillandi de Compositis* (1512)
205. *Liber de arte distillandi de Simplicibus* (1500)
206. *Liber de arte distillandi Simplicia et Composita* (1509)
207. LIN, C. N.; TORM, W. P. (1988) «Antihépatotóxic principles of *Sambucus formosana*». A: *Planta Med.*, núm. 54, pàg. 223-224
208. LINDSAY, W. M. (ed.) *Isidori Hispalensis Episcopi Etymoloriarium Sive Originum Libri XX*, vol. I, lli. IV.viii, 14.
209. LINNAEUS, C. (1737) *Critica Botanica*. Leiden: C. Wishoff.
210. LINNAEUS, C. (1735) *Systema Naturae*. Amsterdam: publicat per l'autor.
211. LINNAEUS, C. (1736) *Methodus*. Leiden: A. Sylvium.
212. LINNAEUS, C. (1737) *Genera Plantarum*. Leiden: C. Wishoff.
213. LINNAEUS, C. (1738) *Hortus Cliffortianus*. Amsterdam: publicat per l'autor.
214. LINNAEUS, C. (1742) *Genera Plantarum*. 2a ed. Leiden: C. Wishoff & G. J. Wishoff.
215. LINNAEUS, C. (1742) *Philosophia Botanica*. Estocolm: G. Kisewetter.
216. LINNAEUS, C. (1742) *Species Plantarum*. Estocolm: L. Salvius.
217. LINNAEUS, C. (1743) *Genera Plantarum*. 3a ed. París: M. A. David.
218. LINNAEUS, C. (1743) *Genera Plantarum*. 5a ed. Estocolm: L. Salvius.
219. LINNAEUS, C. (1746) *Oländska och Gothländska Resa*. Estocolm.
220. LINNAEUS, C. (1749) *Pan Suecicus*. Upsalla: publicat per l'autor.
221. LINNAEUS, C. (1751) *Nova Plantarum Genera*. Upsalla: publicat per l'autor.

222. LINNAEUS, C. (1754) *Flora Anglica*. Upsalla: L. M. Höjer.
223. LITTRÉ, E. (1839-1861) *Oeuvres complètes d'Hippocrate*, I-X.
224. LOBEL, M. (1571) *Stirpium Adversaria Nova*. Londres: T. Purfoet.
225. LOBEL, M. (1576) *Plantarum seu Stirpium Historia*. Antwerp: C. Plant.
226. LOBEL, M. (1581) *Kruydiboeck*. Antwerp: C. Plant.
227. LUTZ, A. (1949) *Das Nürnberger dispensatorium des Valerius Cordus von 1546, die erste amtliche Pharmakopoe*. Stuttgart: Festschrift für Ernst Urban.
228. LUTZ, A. (1961) Das Dynameron des sog. Nikolaos Myrepsos und das Antidotarium Nicolai. *Veröff. Intern. Gesell. Gesch. der Pharmazie*, 21, Sept, 57-73.
229. LYTE, H. (1578) *A Niewve Herball*. Londres: G. Dewes.
230. MABBERLEY, D. J (1987) *The plant-book: A portable dictionary of the higher plants*. Cambridge: Cambridge University Press.
231. MAGNUS, A. (1867) *De Vegetabilibus Libri VII, Historiae Naturalis Pars XVIII*. Berlín: J. Reimer [E. Meyer i K. F. W. Jessen (ed.)]
232. MANFRED, U. (1978) *Islamic Medecine*. Edinburgh: Edinburgh University Press.
233. MANITUS, M. *Geschichte der Lateinischen Literatur des Mittelalters*. Erster Teil, pàg. 302-314.
234. MARÍN, F. R. (1925) *La verdadera Biografía del Doctor Nicolas de Monardes*. Madrid.
235. MASCOLO, N.; IZZO, A. A.; AUTORE, G.; MAIELLO, F. M.; DI CARLO, G.; CAPASSO, F. (1995) «Acetic acid induced colitis in ormal and EFAD rats». *A: J. Pharmacol. Exp. Ther.*, núm. 272, pàg. 469-475.
236. MATTHEWS, L. (1988) «The medicinal plants of the first London Pharmacopoeia. 1618». *Le piante medicinali e il loro impiego in farmacia nei corsi dei secoli*. Acta Congresso Internazionale di Storia della Farmacia. Piacenza.
237. MCNEILL, W. H. (1963) *The Rise of the West. A Histiry of the Human Community*. Chicago: University of Chicago Press.
238. McVAUGH, M. R. (1965) *The Mediaeval Theory of Comound Medicine*. Princeton University.
239. MERRIT, J. E.; MOORES, K. E.; EVANS, A. T.; SHARMA, P.; EVANS, F. J.; MACPHEE, C. H. (1993) «Involvement of calcium in modulation of neutrophil by phorbol esters that activate PKC isotypes & related enzymes». *A: Biochemical Journal*, núm 289, pàg. 919-926.
240. MEYER, E. H. F. (1857) *Gaeschinte der Botanik*, Köninsberg: Vierter Bd.
241. MEYER-STEINEG, T.; SUDHOFF, K.. *Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen*. Jena, pàg. 221.
242. MILLER, P (1754) *The ardeners Dictionary*. 4a ed. Londres: J. & J. Rivington.

243. MIYAMOTO, K. et al. (1987) «Antitumour effect of agrimoniin, a tannin of *Agrimonia pilosa* Ledeb., on transplantable rodent tumors». *Jpn J. Pharmacol.*, núm. 43, pàg. 187-195.
244. MIZOBUCHI, S. S. (1985) «A new flavonone with antifungal activity isolated from hops». *Agric. Biol. Chem.*, núm. 49, pàg. 339-405.
245. MOHAN, B. S. (1930) *Medicinal drugs of India*. Lahore. Hindi Electric Press.
246. MONARDES, N. B. (1569) *Dos Libros, el Veneno que trata de Todas las Cosas que Traen de Nuestras Indias Occidentales*. Sevilla: H. Diaz.
247. MONARDES, N. B. (1571) *Segunda Parte del Libro, de las Cosas que Traen de Nuestras Indias Occidentales*. Sevilla: A. Escrivano.
248. MONARDES, N. B. (1574) *Primera y Segunda y Tercera Partes de la Historia Medicinal*. Sevilla: A. Escrivano.
249. MOOSS, N. S. (1953) *Ayurvedic Flora Medica*. Part I Kottayam. Travancore (India)
250. MORIMOTO, I. et al. (1983) «Mutagenic activities of gentisin and isogentisin from *Gentiana radix* (Gentianaceae)». *Mutat Res.*, núm. 116, pàg. 103-117.
251. MORISON, R. (1680) *Plantarum Historiae Universalis Oxoniensis*. Vol. 2. Oxford: T. Sheldon.
252. MORISON, R. (1699) *Plantarum Historiae Universalis Oxoniensis*. Vol. 3. Oxford: Oxford University Press.
253. MORTON, A. G. (1981) *History of Botanical Sciences. An Account of the Development of Botany from Ancient Times to the Present Day*. Londres: Academic Press.
254. MÜLLER-JAHNCKE, W. D. (1984) «Die Pflanzenabbildungen in Renaissance und Frühbarock - ein Überblick». A: *Pharmazeutische Zeitung* 129, pàg. 2543-2549.
255. MÜLLER-JAHNCKE, W. D. (1987) «Die botanische Illustration des 14. und 15. Jahrhunderts in Italien». A: *Die Kunst und das Studium der Natur vom 14. und 16. Jahrhunderts*. Einheim: Hrsg. von Wolfram Prinz und Andreas Beyer, pàg. 75-81 i 348-351.
256. MÜLLER-JAHNCKE, W. D. (1991) «Die Pflanzenabbildungen in Mittelalter und der frühen Neuzeit». A: *Gedenkschrift für Rudolf Schmitz*. Marburg.
257. MÜLLER-JAHNCKE, W. D. (1995) «Herbaria picta. Zur Tradition der illustrierten Kräuterbücher des Mittelalters». A: *Pharmazie in unserer Zeit*.
258. MÜLLER-JAHNCKE, W. D.; CARMONA-CORNET; LEDREMAN (1995) *Materialien zur Pharmazie-Geschichte*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart.
259. MURAYMA, T. et al. (1997) Colon carcinoma glycoproteins carrying, alpha 2, 6-linked sialic acid reactive with *Sambucus nigra* agglutinin are not constitutively expressed in normal human colon mucosa and are distinct from sialyl-Tn antigen». *Int. J. Cancer*, núm. 70:5, pàg. 575-581.

260. NAKAMURA, Y.; GINDHART, T; WINTERSTEIN, D.; TOMITA, I; SEED, J.; COLBUIN, N. (1899) «Early superoxide dismutas-sensitive event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JBG cells». A: *Carcinogenesis*, núm. 9, pàg. 203-207.
261. NETTLETON, D. E. Jr. (1996) «Phitomedicines of Europe: their chemistry and biological activity». *Drugs of the Future*, núm. 21, pàg. 1257-1264.
262. NICAISE (1890) *La Grande Chirurgie de Guy de Chauliac, Chirurgien, Maître en Médecine de L'Université de Montpellier, Compose en l'An 1363*. Paris.
263. NICHOLSON, D. H (1991) «A history of baotanical nomenclature». A: *Ann. Missouri Bot. Gard.*, núm. 78, pàg. 33-56.
264. NORTHOVER, A. M.; NORTHOVER, B. J.; RYVES, W. J.; EVANS, F. J. (1995) «Sapintoxin-A & phorbol dibutyrate: Two phorbol esters with contrasting effects on rat blood vessels in vitro». A: *J. Pharm. Pharmacol.*, núm. 47, pàg. 30-33.
265. OBERTREIS, B. et al. (1996) «Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in...»
266. OLIVER-BEVER, B. (1971) «Vegetable drugs for cancer therapy». A: *Quarterly Journal of Crude Drug Research*, núm. 11.
267. OVIEDO Y VALDÉS, G. F. DE (1525) *Historia General y Natural de las Indias*. Toledo: publicat per l'autor.
268. OZDEMIRLER, G.; MEHEMETCIK, G.; OZTEZCAN, S. (1995) «Peroxidation potencial and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus amd myocard infarctation». A: *Hum. Metab. Res.*, núm. 27, pàg. 194-196.
269. PAGEL, J. (1902) *Die Spezialzweige der Heilkunde im Mittelalter*. A: *Handbuck der Geschichte der Medizin*. Jena: Erster Bd, pàg. 708-712.
270. *Paracelsus Sämtliche Werke*, ed. cit. (1930), I. Munich: Abteilung, Dritter Bd., *Decem libri Archidoxis Theophrasti Germani philosophi*.
271. PARELLADA FELIU, J. (1985) «El Mestre Arnau de Vilanova». A: *Actes del IV C. H. M. C. Poblet*, vol. I (rev. Gimbernat, vol. IV, pàg. 219-130).
272. PARELLADA FELIU, J. «Un incunable d'Arnau de Vilanova». A: *Actes del I C. H. M. C. Vol. I*, pàg. 265-280.
273. PARELLADA FELIU, J. «Un manuscrit mèdic de Ramon Llull». A: *Actes del III C. H. M. C.* (rev. Gimbernat, vol. II, pàg. 31-40).
274. PARELLADA FELIU, J. «La farmacopea catalana del 1686». A: *Actes del I C. H. M. C.*, Vol. I, pàg. 349-362.
275. PARELLADA FELIU, J. «Obres mèdiques de la biblioteca de Montserrat». A: *Actes del III C. H. M. C.* (rev. Gimbernat, vol. II, pàg. 41-59).
276. PARKER, S. P. (ed.) (1982) *Synopsis and Classification of Living Organisms*. 2 vol. Nova York: McGraw-Hill Books Co.
277. PARKINSON, J. (1629) *Paradisi in Sole Paradisus Terrestris*. Londres: H. Lownes & R. Young.

278. PARKINSON, J. (1640) *Theatrum Botanicum*. Londres: T. Cotes.
279. PAULO, A.; DUARTE, A.; GOMES, E. T. (1994) «In vitro antibacterial screening of *Cryptolepis sanguinolenta* alkaloids». A: *Journal of Ethnopharmacology*, pàg. 127-130.
280. PENSO, G. (1980) *Inventory of Medicinal Plants used in the different countries*. Ginebra: World Health Organisation.
281. PENSO, G. (1991) *Lexicon Plantarum Medicinalium, Vocabula vernacula latina, anglica, gallica, germanica, hispanica, italica, Russica*. Milà: Organizzazione Editoriale Mecico Farmaceutica.
282. PERDETZOGLU, D.; SKALTSIA, H.; TZAKOU, O.; HARVALA, C. (1994) «Comparative phytochemical and morphological study of two species of the *Scabiosa* L. Genus». A: *Feddes Repertorium*, núm. 105, pàg. 157-165.
283. PERDOK, E. A. (ed.) (1968) *A Multilingual Glossary of Common Plant-Names*. 2 vol. Wageningen: International Seed Testing Association.
284. PEREZ, G.; CARMONA, A. M.; LEON, O. S. et al. (1989) *Estudio de toxicidad aguda oral, capacidad antioxidante o pro-oxidante i citotòxica de extracto fluido de acibar, calaguala, rizomas, ispàgula, macis, ajenjo y ortiga blanca*. I Congreso Internacional de Farmacologia, l'Havana.
285. PHILIANOS, S.; SKALTSIA-DIAMANTIDIS, H. (1990) «Les médicaments d'origine pharmaco-chimique de la 1ère édition de la Pharmacopée hellénique (1837-1838)». A: *Congresso Nazionale dell'Accademia Italiana della Storia della Farmacia*. Pavia.
286. PHILIANOS, S.; SKALTSIA-DIAMANTIDIS, H. (1991) «Le Codex manuscrit du Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université d'Athènes -2ème unité». A: *XXX Congress International for the History of Pharmacy*. Praga.
287. PHILIANOS, S.; SKALTSIA-DIAMANTIDIS, H. (1991) «Sur les monstres et les venins d'animaux». A: *Congresso Nazionale dell'Accademia Italiana della Storia della Farmacia*. Pavia.
288. PHILIANOS, S.; TZAKOU, O. (1991) «Notes sur le 15e discours d'Aétius d'Amide». pàg. 15-20.
289. *Platearius vulgo Circa instans nuncupatus de simplici medicina novis exornatus additionibus* (1512). Lió.
290. PLINY THE ELDER (1938-62) *Natural History*. 10 vol. Cambridge: Harvard University Press.
291. PNT/ANI/000. (1995) *Guía para el cuidado de los animales de laboratorio*. CIEB-IFAL-UH.
292. PNT/ANI/0007. (1995) *Distribución aleatoria de las especies no roedoras a grupos*. CIEB-IFAL-UH.
293. PNT/ANI/008. (1995) *Peso corporal de ratas y ratones*. CIEB-IFAL-UH.
294. PNT/ANI/010. (1995) *Administración oral a ratones y ratas*. CIEB-IFAL-UH.
295. PNT/ANI/010. (1995) *Eutanasia*. CIEB-IFAL-UH.

296. PNT/ANI/011. (1995) *Cuarentena*. CIEB-IFAL-UH.
297. PNT/TEC/0201-A. (1997) *Ensayo límite de toxicidad aguda oral*. CIEB-IFAL-UH.
298. PNT/TEC/0317. (1997) *Capacidad antioxidante sobre cerebro de rata*. CIEB-IFAL-UH.
299. PNT/TEC/0329. (1997) *Daño al DNA inducido por Bleomicina*. CIEB-IFAL-UH.
300. PNT/TEC/0330. (1997) *Daño al DNA inducido por Cu-Fenetrolina*. CIEB-IFAL-UH.
301. POBEGUIN, H. (1912) *Les plantes médicinales de la Guinée*. París: A Challamel.
302. POTT, P. (1775) «Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, etc». A: *Medical and Philosophical Commentaries by a Society of Physicians in Edinburgh*, vol. 3.
303. RÄTSCH, C. (1992) *The Dictionary of Sacred and Magical Plants*. Bridport: Prism Press.
304. RAVEN, C. E. (1942) *John Ray, Naturalist, his Life and Works*. Cambridge: Cambridge University Press.
305. RAWLINSON, G. (trad.) (1952) *The History of Herodotus*. Chicago: Eyclopedia Britannica Inc.
306. RAY, J. (1682) *Methodus Plantarum Nova*. Londres: H. Faitborne & J. Kersey.
307. RAY, J. (1686-1688) *Historia Plantarum*. 2 vol. Londres: M. Clark & H. Faithorne.
308. RAY, J. (1703) *Methodus Plantarum Nova*. 2a ed. Londres: s. Smith & B. Walford.
309. RAY, J. (1704) *Historia Plantarum*. Vol. 3. Londres: s. Smith & B. Walford.
310. RAY, J. (1724) *Synopsis Metgodica Stirpium Britannicarum*. 3a ed. Londres: Guiliehm & J. Innys.
311. REED, H. S. (1942) *A short History of the Plant Science*. Waltham: Chronica Botanica Co.
312. REVEAL, J. L. (1991) «Two previously unnoticed sources of generic names published by John Hill in 1753 and 1754-1755». A: *Bull. Mus. Natl. Hist. Nat. ser. 4, B Adansonía*, núm. 13, pàg. 197-239.
313. REVEAL, J. L. (1992) *Gentle Conquest. The Botanical Discovery of North America with Illustrations from the Library of Congress*. Washington: Starwood Publishing, Inc.
314. REVEAL, J. L. (1993) «A splitter's guide to the higher taxa of the flowering plants (Magoliophyta) renerrally arranged to follow the sequence proposed by Thorne (1992) with certain modifications». A: *Phytologia*, núm. 74, pàg. 203-263.
315. REVEAL, J. L. «Identifying plants in pre-linnean botanical literature».

316. REVEAL, J. L.; FRICK, G. F.; BROOME, C. R.; BROWN, M. L. (1987) «Botanical explorations and discoveries on Colonial Maryland. A: *Huntia*, núm. 7, pàg. 1-283.
317. REVEAL, J. L.; SPRINGLE, J. S. (1993) «Taxonomic botany and floristics». A: *Flora of North America North of Mexico*, vol I. Nova York: Oxford University Press, pàg. 157-192.
318. RICHTER, H. E. (1835) *Caroli Linnaei Opera*. Leipzig: O. Wigand.
319. RIDDLE, John M. (1985) «Ancient and medieval chemotherapy for cancer». A: *Isis*, núm. 76, pàg. 319-330.
320. RIDDLE, John M. (1985) *Dioscorides on pharmacy and medicine*. Austin: University of Texas Press.
321. RIESMAN, D. (1935) *The Story of Medicine in the Middle Ages*. Nova York, pàg. 44-45.
322. RINNE, F. (1896) D«as Rezeptbuch des Scribonius Largus zum ersten Mal, theilweise ins Deutsche überetzt und mit pharmakologischen Commentar versehen». A: *Histor. Stud. A. d. Pharmakol. Inst. D. Kais. Univ. Dorpat*. V., núm. 5, pàg. 1-99.
323. ROGERS, L. (1949) «Meningiomas in Pharaoh's people». A: *British Journal of Surgery*, núm. 36, pàg. 423-424.
324. ROHDE, E. S. (1922) *The old English Herbals*. London, pàg. 42.
325. ROLLAND, E. (1896-1914) *Flore Populaire*. 11 vol. París: Librairie Rolland.
326. RUMPHIUS, G. E. (1755) *Herbarium Amboinnse*. Amsterdam: F. Changuaion, J. Catuffe i H. Uytwerf.
327. RYVES, W. J.; DIMITRIJAVIC, S. M.; GORDGE, P. C.; EVANS, F. J. (1995) «Differentiation in HL-60 cells by phorbol & 12-deoxyphorbol esters». A: *Carcinogenesis*, núm. 15, pàg. 2501-15061.
328. SACHS, J. VON (1875) *Geschichte der Botanik*. Munic: Oldenburg.
329. SALIKHOVA, R. A.; POROSHERNKO, G. G. (1995) «Antimutagenic properties of *Angelica archangelica* L.». A: *Vestn Ross Akad Med Nauk*, núm. 1, pàg. 58-61.
330. SALIM, A. S. (1993) «The permissive role of oxygen-derived free radicals in the development of colonic cancer in the rat». A: *A new theory for carcinogenesis*, núm. 9, pàg. 203-307.
331. SARTON, G. (1950) *Introduction to the History of Science*. Reimpresió, vol. II, part 2. Baltimore, pàg. 239-240.
332. SATFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1976) «Taxonomic Literature». A: *Regnum Veg*, núm. 94, pàg. 1-1136.
333. SCHNEIDER, W. (1957) «Methodisches zur Arzneimittelschichte». A: *Veröff der Internatl. Gesell für Gesch der Pharm*, núm. 176.
334. SCHREIBER, W. L. *Die Kräuterbücher des XV. und XVI. Jahrhunderts*.
335. SERAFINI, A. (1993) *The epic History of Biology*. Nova York: Plenum Press.
336. SÉRIBE, R. P. (1899) *Les plante utiles du Sénégal*. París: Bailière et fils.

337. SERKEDJIEVA J. et al. (1990) «Antiviral activity of the infusion (SHS-174) from flowers of *Sambucus nigra* L., aerial parts of *Hypericum perforatum* L., and roots of *Saponaria officinalis* L. against influenza and herpes simplex viruses». A: *Phytotherapy. Res.*, núm. 4, pàg. 97.
338. SERRANO, C.; ORTEGA, T.; VILLAR, A. M. (1996) «Biological activity of traditional mediciens from Spain and Guatemala. *Artemia salina* bioassay: a revision». A: *Phytotherapy Research*, vol. 10, pàg. S118-S120.
339. SHAH, M. H. (1966) *Avicenna. The General Principles of Avicenna's Canon of Medecine*. Karachi: Naveed Clinic.
340. SHARMA, P.; RYVES, W. J.; GORDGE, P. C.; EVANS, A. T.; THOMAS, N. S. B.; PARKER, P. J.; EVANS, F. J. (1995) «Properties of a resiniferatoxin stimulated, calcium inhibited but phosphatidylserine dependent kinase, which is distinct from the PKC isotypes α , β_1 , γ , δ , ϵ and η ». A: *J. Pharm. Pharmacol.*, núm. 47, pàg. 297-306.
341. SHIBATA, S., (1994) «Chemical Investigation of the Crude drugs Stored in Shonsoin for over Twelve Hundred Years». A: *Int. J. Pharmacog.*, núm. 32, 1, pàg. 75-89.
342. SIGERIST, H. E. (1923) «Studien und Texte zur frühmittelalterlichen Rezept-literatur, Leipzig». A: *Studien zur Geschichte der Medizin*, núm. 13.
343. SIGERIST, H. E. (1923) «Tradition and medical observation in medieval medicine». *Medical Life*, vol. 30, núm. 1, pàg. 283-290.
344. SIGERIST, H. E. (1923) *The Book of Chirurgia by Hieronymus Brunschwig*. Milà.
345. SINGER, C. (1928) *From Magic to Science*. Londres: E. Benn.
346. SINGER, Charles. (1927) «The herbal in Antiquity and its transmission to later ages». A: *The Journal of Hellenic Studies*, vol. XLVII.
347. SINGH, A.; HANDA S. S (1995) «Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* aginst paracetamol and thioacetamide intoxication in rats». *J. Ethnopharmacol*, núm. 49:3, pàg. 119-126.
348. SKAL TSA, H.; COULADIS, M.; TZAKOU, O.; HARVALA, C. (1991) «Flavonoids from *Satureja juliana*». A: *Fitoterapia*, vol. LXV, núm. 1, pàg. 93.
349. SKAL TSA, H.; PHILIANOS, S. (1991) «Aspects pharmacognostiques des Thériaka de Nicandre de Colophon». A: *Congresso Nazionale dell'Accademia Italiana della Storia della Farmacia*. Pavia.
350. SKAL TSA, H.; TZAKOU, O.; DELITHÉOS, A.; PHILIANOS, S. (1988) «Search for antibacteriophage properties of *Tilia tomentosa* Moench». A: *VI Colloque International pour les Plantes Médicinales et les Substances d'origine naturelle*. Angers.
351. SKAL TSA, H.; VERYKOKIDOU, E.; COULADIS, M.; HARVALA, C. (1991) «On the Antibacteriophage Properties of Some Greek Ferns». A: *Planta Medica*, núm. 57.

352. SKALTSIA, H.; VERYKOKIDOU, E.; HARVALA, C.; KARABOURNIOTIS, G. (1994) «UV-B Protective potential and flavonoid content of leaf hairs of *Quercus ilex*». A: *Phytochemistry*, vol. 37, núm. 4, pàg. 987-990.
353. SOUSA DIAS, P. (1993) «A Farmácia e a Expansão Portuguesa (Séculos XVII e XVIII)». A: SOARES, V. M. i altres. *A Universidade e os Descobrimentos*. Lisboa: Comissão Nacional para as Comemorações dos Descobrimentos Portugueses / Imprensa Nacional – Casa da Moeda (Colecção Mare Liberum), pàg. 209-227.
354. SOUSA DIAS, P. (1994) «Objectivos e linhas metodológicas do projecto IPECA: Índice da Proto-farmacologia na Expansão e Colonização Portuguesa (Séculos XVI-XVIII)». A: *Medicamento, História e Sociedade*, núm. 4, pàg. 1-7.
355. SOUSA DIAS, P.; PITA, J. R. (1994) L'influence de la pharmacie et de la chimie française au Portugal au XVIIIème Siècle: Nicolas Lèmery». A: *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, num. 41, pàg. 84-90.
356. SPENCER, W. G. (1938) *Celsus De Medicina*, vol. II. Londres.
357. SPONBERG, S. A. (1990) *A Runion of Trees. The Discovery of Exotic Plants and their Introduction into North American and European Landscapes*. Cambridge: Harvard University Press.
358. SPRAGUE, T. A. (1928) «The Herball of Otto Brunfels». A: *J. Linn. Soc. London, Bot*, núm. 48, pàg. 79-124.
359. SPRAGUE, T. A.; NELMES, E. (1931) «The herball of Leonhardt Fuchs». A: *J. Linn. Soc. London, Bot*, núm. 48, pàg. 545-642.
360. SPRAGUE, T. A.; SPRAGUE, M. S. (1939) «The herball of Valerius Cordus». A: *J. Linn. Soc. London, Bot.*, núm. 52, pàg. 1-113.
361. SPRENGELL, C. (1735) *The Aphorisms of Hippocrates and the sentences of Celsus*. Londres: R. Wilkes.
362. STAFLEU, F. A. (1971) «Linnaeus an the Linnaeans». A: *Regnum Veg.*, núm. 79, pàg. 1-368.
363. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1979) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 98, pàg. 1-991.
364. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1981) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 105, pàg. 1-980.
365. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1983) Taxonomic literature-II. A: *Regnum Veg.*, núm. 110, pàg. 1-1214.
366. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1985) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 112, pàg. 1-1066.
367. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1986) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 115, pàg. 1-926.
368. STAFLEU, F. A.; COWAN, R. S. (1988) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 116, pàg. 1-653.
369. STAFLEU, F. A.; MENNEGA, E. A. (1992) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 125, pàg. 1-453.
370. STAFLEU, F. A.; MENNEGA, E. A. (1993) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 130, pàg. 1-464.

371. STAFLEU, F. A.; MENNEGA, E. A. (1994) Taxonomic Literature-II. *Regnum Veg.*, núm. 132, pàg. 1-550.
372. STANNARD, J. (1961) «Hippocratic Pharmacology». *Bulletin of the History of Medicine*, núm. 35, pàg. 497-518.
373. STEARN, W. T. (1957) «An introduction to the *Species plantarum* and cognate botanical works of Carl Linnaeus». A: «LINNAEUS, C. *Species Plantarum, a Facsimile of the First Edition of 1753*. Londres: Ray Society.
374. STEARN, W. T. (1992) *Botanical Latin*. 4a. ed. Devon: David & Charles.
375. STEARNS, R. P. (1970) *Science in the British Colonies of America*. Urbana: University of Illinois Press.
376. STEVENS, P. S. (1994) *The Development of Biological Systematics: Antoine-Laurent de Jussieu, Nature, and the Natural System*. Nova York: Columbia University Press.
377. SWAIN, T. (1972) *Plants in the development of Modern medicine*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
378. *Systema Naturae*. Estocolm: G. Kiesewetter.
379. TAKAHASHI, T.; GZDAR, A. F.; CHIBA, I. i col. (1989) «P53: A frequent target for genetic abnormalities in lung cancer». A: *Science*, núm. 246, pàg. 491-494.
380. TAKHTAJAN, A. L. (1987) *Systema magnoliophytorum*. Leningrad: Oficina Editoria Nauka.
381. TEMKIN, O. (1964) *Historical aspects of drug therapy Drugs in our Society*. Baltimore: The Johns Hopkins Press, 3-16.
382. *The Grete Herball* (1526). Londres: P. Treveris.
383. *The noble experyence of the vertuous handy warks of surgeri* (1525)
384. *The vertuose Boke of Distyllacyon of the Waters* (1527)
385. *Theophrast von Hohenheim gen. Paracelsus Sämtliche Werke* (1922) Herausgegeben von Karl Sudhoff und Wilhelm Matthiessen, I. Munich: Abteilung, Sechster Bd.
386. THOMPSON, P. L. (1991) «The disease that we call cancer». A: CAMPBELL, S. et al (ed) *Health, disease and helaing in medieval culture*. Basingstoke: Macmillan.
387. THOMSON, R. C. (1924) *The Assyrian Herball*. Londres: Luzac & Co.
388. THORNE, R. F. (1992) «Classification and geography of the flowering plants». A: *Bot. Rev.*, núm 58, pàg. 225-348.
389. TOURNEFORT, J. P. (1694) *Elémens de Botanique*. Paris: Imprimerie Royal.
390. TOURNEFORT, J. P. (1700) *Institutiones rei Herbariae*. Paris: Typographia Regia.
391. TOURNEFORT, J. P. (1719) *The Compleat Herbal*. Londres: R. Bromvicke.
392. TOUWAIDE, A. (1985) «Un recueil grec de pharmacologie du Xè siècle illustré au XIV siècle: 1e Vaticanus Gr. 284». A: *Scriptorium*, núm. 39, (1), pàg. 13-56.

393. TOUWAIDE, A. (1995) «L'integration de la pharmacologie grecque dans le monde arabe: une vue d'ensemble». A: *Medicina nei Secoli*, vol 7., núm. 1, pàg. 159-189.
394. TROVATO A. et al. (1996) «In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids». A: *Boll Chim Farm.*, núm. 135:4, pàg. 263-266.
395. TSCHIRCH, A. (1933) *Handbuch der Pharmakognosie*. Leipzig.
396. TURNER, R. (1664) *Botanologia*. Londres: N. Brooke
397. TURNER, W. (1551) *A New Herball*. Londres: S. Merdman.
398. TURNER, W. (1562) *The Seconde Parte of Vuilliam Turners Herball*. Colònia: A. Birckman.
399. TURNER, W. (1568) *The First and Seconde Partes of the Herbal of William Turner with the Third Parte Lately Gathered*. Colònia: A. Birckman.
400. TURNER, W. (1584) *The Names of Herbes*. Londres: J. Day & W. Setes.
401. TZAKOU, O.; LOUKIS, A.; ARGURIADOU, N. (1993) «Volatile Constituents of Achillea crithmifolia flowers from Greece». A: *J. Essent. Oil. Res.*, núm. 5, pàg. 345-346.
402. TZAKOU, O.; LOUKIS, A.; VERYKOKIDOU, E.; ROUSSIS, V. «Chemical Constituents of the Essential Oil of Achillea ligustica All. from Greece». A: *J. Essent. Oil. Res.*
403. TZAKOU, O.; VAYAS, K.; PHILIANOS, S. (1991) «Sur les constituants polyphénoliques des parties aérienne de Galium heldreichii Hal. - »Ème communication». A: *Plant. Méd, et phytoth.*, vol. XXV, núm. 2-3, pàg. 123.
404. TZAKOU, O.; VERYKOKIDOU, E.; HARVALA, C. (1994) «Comparative HPLC analysis of polyphenolic compounds in four species of Galium L.». A: *Journal of Liquid Chromatography*, núm. 17, pàg. 4463-4467.
405. UPHOF, J. C. T. (1968) *Dictionary of Economic Plants*. 2a ed. Weinheim: J. Cramer.
406. URDANG, G. (1944) *Pharmacopeia Londinensis of 1618*. A: *Hollister Pharmaceutical Library*, núm. 2. Madison.
407. URDANG, G. (1951) «The development of Pharmacopeias». A: *Bull World. Hlth. Org.*, núm. 4, pàg. 577-603.
408. VÁCZY, C. (1980) *Lexicon Botanicum Polyglottum*. Bucarest: Stiintifica si Enciclopedia.
409. VAN DAMME, E. J. et al. (1997) «Elderberry (Sambucus nigra) bark contains two structurally different Neu 5 Ac (alpha 2, 6) Gal/GalNac-binding type 2 ribosome-inactivating proteins». A: *Eur J Biochem*, núm. 245:3, pàg. 648-55.
410. VANDEWIELE, L. J. (1962) *De Grabadin van Pseudo-Mesues*. Gent.
411. VANHAELLEN-FASTRÉ, R. (1972) «Antibiotic and cytotoxic activities of cnicin isolated from cnicus benedictus». *J. Pharm. Belg.*, núm. 27, pàg. 638-8.

412. VELAZCO, M. R. et al. (1996) «Genotoxic effects of Karwinskia humboldtiana toxin T-614 in peripheral blood lymphocytes». *Aticancer Drugs*, núm. 7:6, pàg. 710-715.
413. VERYKOKIDOU, E.; TZAKOU, O.; LOUKIS, A.; ROUSSIS, V. «The chemical composition of the Essential Oil of Athamanta macedonica (L.) Sprengel subsp. macedonica from Greece». *A. J. Essent. Oil. Res.*
414. VINES, S. H.; DRUCE, G. C. (1914) *An Account of the Morisonian Herbarium in the Possession of the University of Oxford*. Oxford: Clarendon Press.
415. VOGEL, C.; PLUCKTUN, A.; MULLER-EBERHARD, H. J.; DENNIS, E. A. (1981) «Hemolytic assay for venom phospholipase A₂». *A. Anal. Biochem.*, núm. 118, pàg. 265-268.
416. Volckringer, J. (1953) *Evolution et unification des formulaires et des pharmacopées*. Paris: Paul Bradouy.
417. WELLS, C. (1963) «Ancient Egyptian pathology». *A. Journal of Laryngology and Otology*, núm. 77, pàg. 261-265.
418. WICKERSHEIMER, E. (1912) *Nicolaus Praepositi, ein französischer Arzt um Jahr 1500*. *A. Archiv für Geschichte der Medizin*, vol. 5, pàg. 302-312.
419. WICKERSHEIMER, E. (1936) *Dictionnaire Biographique des Medecins en France au Moyen Age*. Paris.
420. WIELGORSKAYA, T. (1995) *Distionary of Generic Names of Seed Plants*. Nova York: Columbia University Press.
421. WILLIS, J. C. (1973) *A Dictionary of the Flowering Plants and Ferns*. 8a ed. Londres: Cambridge University Press.
422. WILLWRIGHT, E. G. (1934) *The Physick Garden. Mecinal Plants and their History*. Londres: J. Cape.
423. WILSON, J. A. (1951) *The culture of Ancient Egypt*. Chicago: University of Chicago Press.
424. WINKLER, L. (1934) *Das Dispensatorium des Valerius Cordus. Faksimile des mi Jahre 1546 erschienen ersten Drückes durch J. Petreim in Nürneberg. Mit einem Gleitwort von Dr. und Mr. Ludwing-winkler*. Mittenwald: Arthur Nemayer.
425. WITTE, PETER DE (1996) «Natural products and new targets in oncology». *A. Phytotherapy Research*, vol. 10, pàg. S144-S146.
426. WÖLFEL, H. (1939) *Das Arzneidrogenbuch circa Instans*. Berlin.
427. YAGI, A. et al. (1997) «Isolation and characterization of the glycoprotein fraction with a proliferation-promoting activity on human and hamster cells in vitro from Aloe vera gel». *Planta Med*, núm. 63:1, pàg. 18-21.
428. YASUKAWA, K. et al. (1995) «Humulon, A bitter in the hop, inhibits tumor promotion by 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin». *Oncology*, NÚM. 52:2, PÀG. 156-158.
429. YASUKAWA, K. et al. (1996) «Inhibitory effect of taraxastane-type triterpenes on tumor promotion by 12-o-tetradecanoylphorbol-13-

- acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin». *Oncology*, núm. 53:4, pàg. 341-344.
430. YOKUDA, H. et al. (1986) «Inhibitory effects of ursolic and oleanolic acid on skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate». *Cancer Lett.* núm. 33, pàg. 279-85.
431. ZOHARY, D.; HOPF, M. (1993) *Domestication of Plants in the World*. Oxford: Oxford University Press.

DISCURS DE CONTESTACIÓ
PER L'ACADÈMIC NUMERARI

EXCM. SR. DR. RICARD GARCÍA i VALLÈS

Molt Honorable President de la Generalitat
Excm. Sr. Degà-President Dr. Josep Casajuana
Excms.Srs.Acadèmics
Excma. Dra. Anna Ma. Carmona
Sres. i Srs.

Crec impotant ara i decisivament de cara al futur la col.laboració interdisciplinària entre totes les ciències i un exemple clar ho és la nostra Reial Acadèmia. Actualment, els científics de diverses ciències, amb el seu treball en equip, han aconseguit èxits els quals ni tan sols podien somniar quan cada especialista treballava tancat en allò que considerava el seu camp i vedat.

Determinats temes d'investigació, per no dir tots, poden i han d'examinar-se a través de diverses hipòtesis i teories corresponents cadascuna a diferents especialitats. En definitiva, aquells que vivim el segle XX, de cara al XXI, estem condemnats a ser ignorants en moltes matèries. No podem ser enciclopèdics com ho van ser Aristòtil i els Sofistes, i també, per exemple, Diderot, el qual no està tan lluny en el temps. Conclusió: hem de treballar en equip i sense oblidar, com deia Unamuno, "que la ciència no ocupa lloc, però sí temps", i un científic aïllat no disposa més que de 24 hores diàries, de les quals una part les dedicarà a necessitats elementals i ineludibles, com menjar i dormir, per exemple, i

només una part del dia podrà treballar. Crec que totes les branques del saber, per diferents que siguin, tenen en comú certes regles aplicables a tot raonament de la ment humana. Farmàcia i Dret no en són una excepció. I abans d'entrar al fons del meu discurs de contestació, tinc el deure de glossar la "laudatio" de la recipiendària, la qual cosa, en el present acte, no és un deure, sinó una satisfacció.

La "laudatio" de la Dra. Anna Ma. Carmona no ofereix cap problema davant la vàlua científica d'aquesta doctora; si que presenta inconvenients per la seva extensió i per l'intens treball realitzat, perquè encara que el resumís, tardaria hores a exposar el que ha fet. Ho intentaré breument.

5 aportacions (estudis) sobre la història de la farmàcia.

40 línies d'investigació.

Domina 16 tècniques o especialitats.

Utilitza o ha utilitzat 21 grans equips.

17 projectes d'investigació.

Que pertany o va pertànyer en qualitat d'acadèmic, soci, membre, professora, etc, a 80 entitats científiques.

Ostenta 11 càrrecs acadèmics.

Ha dirigit 20 tesis doctorals i 26 tesines.

És autor de més de 200 publicacions, algunes amb científics nacionals i d'altres països.

Ha presentat individualment o junt amb científics nacionals i estrangers més de 100 comunicacions a congressos.

Ha fet més de 17 conferències.

Ha participat en 58 congressos.

Li han estat concedides beques d'ajuda i premis, els quals sumen un total de 12.

Té 4 títols acadèmics superiors i nombrosos diplomes i activitat docent.

Cal preguntar a la Dra. Carmona si ha resolt el problema de disposar de dies i de 48 hores en comptes de 24. Jo suposava, pels meus elementalíssims coneixements de la teoria d'Einstein i la mecànica quàntica, que només a la velocitat de la llum és possible alterar el temps, però començo a dubtar-ho davant del palmarès científic de la doctora.

Davant l'extraordinari "currículum" de la doctora Carmona em sento "arxidiminuït" o "capitis disminuït", com diem els juristes i, en nom dels acadèmics de la nostra Reial Acadèmia, els quals en aquest moment represento i en el meu propi, dono la més cordial benvinguda a la Sra. Carmona. El seu ingrés a la nostra corporació suposa una entrada de ciència i simpatia, conceptes entranyables si van units i que permeten digerir més fàcilment els problemes científics.

Jo, com a acadèmic numerari, compleixo l'obligació que vaig contraure en acceptar l'honor de contestar el Discurs d'Ingrés de la Dra. Carmona i em trobo davant una obligació "do ut facias". El "do" és el que ha dit la doctora, la qual ens ha donat una lliçó de ciència i d'humanisme.

Jo, ara, estic en el "facias". Contestar en una Acadèmia interdisciplinària sempre és difícil perquè l'acadèmic que contesta ve d'un camp científic diferent i, a més, la dificultat augmenta per la categoria i preparació de l'Acadèmica que avui ingressa.

Deia que entre Farmàcia i Dret existeixen determinades relacions i punts de comú estudi. Cito entre la nombrosa legislació existent:

Llei 14/86, de 25 d'abril, general de sanitat. Molt sucintament s'ha d'assenyalar: art. 10, apartat 14 sobre l'obtenció de productes sanitaris per restablir la salut; art. 18a.4 referent a la prestació de productes farmacèutics precisos; art. 40 pel que fa a la preparació, elaboració i fabricació de productes o articles sanitaris.

R. Decret 2000/95, de 7 de desembre, el qual regula l'avaluació, l'autorització, el registre i les condicions de dispensació d'especialitats farmacèutiques i altres medicaments de tipus humà fabricats industrialment.

R. Decret 165/97, de 7 de febrer, sobre especialitats farmacèutiques.

Ordre de 25 de juliol de 1996, referent a especialitats farmacèutiques publicitàries.

R. Decret-Llei 11/96, de 7 de juny que regula l'ampliació del servei farmacèutic a la població.

Però em centraré en uns problemes de rabiosa actualitat els quals mostren una forta discrepància entre Dret i determinats medicaments pel que fa a Farmàcia i intervencions de cirurgia estètica, respecte als metges. En definitiva: nivell de vida. I és que el Dret arriba moltes vegades amb esbufecs darrera de les conquestes de la humanitat. Arriba tard.

No se m'escapa que moltes persones encara consideren criticable i fins i tot ridícul el fet que un home o una dona tinguin cura del seu físic a fi de presentar una imatge agradable i bella si és possible, amb la utilització dels medicaments que proporcionen la ciència farmacèutica i la medicina actuals. Discrepo frontalment i tractaré d'exposar la

realitat dels nostres dies, tal com jo la veig "sine ire et studio" com deia Tàcit (Annals, 1). Cert que la predisposició i el perjudici, a favor o en contra, són dos riscos no menys perillosos que els mítics monstres marins Escilla i Caribdis per a la nau de l'Ulisis homèric (Odisea, 12,73), de tornada cap a la seguretat de la llar, però insisteixo que intentaré posar de manifest un concepte de la vida i de la persona de la nostra època el qual, de cara al futur, cada vegada es consolida més.

L'espècie humana viu a un nivell molt superior al d'èpoques passades. El treball, la política, la ciència, (tota classe d'entitats culturals i científiques), la societat en la qual hom està immers posen l'home i la dona davant l'inexcusable deure de presentar una bona imatge i la ciència farmacèutica (medicaments per a una bona salut, per exemple) i la medicina (cirurgia estètica, un altre exemple) ajuden i a vegades solucionen problemes.

La bona imatge és una necessitat per seguir en la lluita per a una existència digna en un món cada vegada més complicat, dur i exigent. Penso, entre els nombrosos casos que es poden donar, en els següents, sense ànim de "numerus clausus": un polític o un artista no poden permetre's una imatge decrepita; o un professor i encara menys una professora, una imatge que doni lloc a tota classe de xanxes entre els alumnes; qualsevol professional i un capellà sobretot, si té cura de la pastoral per a joves (i la joventut sol tenir una crítica, a vegades, despietada), s'han de cuidar.

A l'home i a la dona actuals no tan sols els són lícits sinó obligatoris, tota classe de productes que proporciona l'actual farmàcia, la farmàcia dels nostres dies, per a tenir una bona imatge i augmentar la nostra capacitat de rendiment. En l'home i la dona de la nostra època s'ha arribat a convertir en una obsessió l'ansia de manternir-se jove i d'aparença agradable, i aquesta obsessió està basada en una realitat indiscutible: la societat rebutja allò que és lleig i decrepít. Caminar, fer camí en la vida, cap a metes d'edat provectora, és un

desig que tots tenim, però es pot ser atractiu i agradable a una edat avançada, i sentir-se gran, però no vell, i trobar-se amb capacitat per realitzar un bon treball a tots els nivells.

Com diu la doctora Carmona en les seves "Reflexions Finals" del seu treball que contesto: "El farmacèutic ha de proveir de medicaments, i establir objectius dirigits a millorar la qualitat de vida".

L'home i la dona de la nostra època no es poden resignar al desgast i al declivi, quan es poden evitar. No es pot associar aquest desig d'intentar una imatge més agradable i jove amb una cosa fútil. Tampoc no es pot admetre l'equivocat punt de vista ascèptic el qual, segons una falsa visió espiritualista, correspon a la nostra envoltura carnal tota sort d'imperfecions. Una concepció religiosa de la Creació pot veure en les atencions que es prodiguen al cos, una manera d'honrar al Senyor, amb la conservació i valoració de la seva obra. Cert que hi haurà aquell que arribi a l'absurd, a l'estupidesa, però el camí a seguir, en la meva opinió és que que acabo d'exposar, sense perdre de vista el "medius-virtu" dels clàssics. És necessària una certa humilitat per admetre i assumir el deteriorament constant del cos el qual culmina en l'edat avançada i té per meta la mort, però és perfectament lícit intentar, i aconseguir sempre que sigui factible, arribar el millor possible al final de la nostra existència i, sobretot, prolongar l'etapa de creativitat i treball que la societat dels nostres dies exigeix.

De la mateixa manera que, en la Natura la tardor és la festa major del bosc, quan hi ha una gota de mel a l'aire transparent, quan els arbres s'han convertit en daurats i les fulles cruixeixen sota els nostres peus, a mesura que els anys creixen, la nostra vida es carrega de sentit perquè nosaltres també ens convertim en tardor. Gràcies als avenços de la ciència farmacèutica, gràcies a les investigadores com la doctora Carmona, podem contemplar la nostra vida de maduresa no com un final, sinó com un principi d'una etapa que

pot ser fecunda. La tardor de la vida és el descobriment de l'interior de la persona, de conèixer de nou la dimensió de les petites coses, per exemple, tornar als vells llibres els quals ens esperen pacients. La tardor de la vida ens porta la consideració melancòlica del fluir del temps.

Però si la ciència farmacèutica i els investigadors i les investigadores com la doctora Carmona han fet molt més, quan després de la tardor de la nostra existència ve l'etapa no de la vellesa, la qual no ha d'aparèixer mai, sinó de ser gran, fer-se gran guiat pels ocells de la il·lusió de viure i els quals porten en el seu rostre l'aroma d'un arbre florit.

Complir anys amb un nivell de vida acceptable gràcies a les ciències farmacèutica i mèdica, estretament unides, permet l'entrada cap a un nivell espiritual el qual ens permet albirar allò que ens espera a l'altra existència, la qual per als cristians, és la veritable.

Vaig apuntar unes discrepàncies entre els Tribunals de Justícia, la Ciència Farmacèutica i la Ciència Mèdica, sobretot aquesta última.

Respecte a la Ciència Mèdica, concretament a l'especialitat de cirurgia estàtica, les sentències dels tribunals fan responsable el metge del resultat de la intervenció quirúrgica, si el resultat no és el previst, encara que l'operació hagi estat perfecta i el professional va obrar correctament.

Pel que fa a la Ciència Farmacèutica sembla que s'anirà per aquest camí en el concernent a medicaments de tipus estètic i de rejuveniment. Les sentències les quals vaig consultar semblen anar en aquesta direcció.

Penso que es bó fer una crítica davant d'una sentència ferma, la qual no admeti recurs. S'accepta i es compleix (del contrari tornariem a la Prehistòria), però així no implica que s'en discrepi. Els tribunals han d'admetre tota crítica mentre

aquesta sigui correcta, respectuosa i fundada. En definitiva, els tribunals dicten les sentències per unanimitat o per majoria i la majoria no es un criteri científic. Cert que els juristes no podem fer més, però no és menys cert que "errare humanus est". Tots ens podem equivocar i els jutges i els magistrats, també.

També haig de destacar del treball i del discurs de la doctora Carmona que tècnica i humanisme no són incompatibles, sinó que la primera no pot desenvolupar-se al marge de l'humanisme. Diu la doctora Carmona en les seves "Reflexions finals" del seu treball o discurs al qual contesto: "...prendre consciència de la perspectiva humanitzada de l'assistència al pacient..." i continua: "...per poder configurar d'aquesta manera un marc que integri les diferents perspectives ètiques de la professió...". "D'aquesta manera (diu la doctora) es pot orientar una bioètica que s'ocuparia dels fonaments ètics de la bioètica, una bioètica especial que analitzaria els grans problemes mèdics i biològics i una bioètica clínica que examinaria els valors i els mitjans correctes".

"Humanitas" és un vocable llatí traduït del grec i significa amor a la condició humana. La va utilitzar Esquilo per primera vegada. Heidegger diu que la idea de l'humanisme es va concebre en el pensament romà com a base del concepte d'"humanitas".

L'humanisme l'hem d'entendre en un sentit ampli com a l'interés per tot allò humà, per tot allò que és humà, com a major interès en la valoració de l'ésser humà o com un esforç el qual tendeix a assegurar la realització de la persona.

Catalunya ha va ser pionera en el s. XIV en els estudis humanístics, abans que França i Castella, i és que en a aquella època Catalunya estava en possessió dels ducats d'Atenes i de Neopatria a Grècia i els de Sicília i Nàpols a Itàlia. La gran figura de l'Humanisme reinaxentista català és Bernat Metge. Segles després la irrupció del Noucentisme (principis

del s.XX) i més tard la Fundació Bernat Metge (1923) fan que el nostre país segueixi aquesta línia o l'hauria de seguir. El temps del qual dispo no em permet dir res més.

Cert que la "tècnica és el contrari a l'adaptació del subjecte al medi, ja que és l'adaptació del medi al subjecte" (Ortega, "Meditació de la Tècnica") i això implica una sèrie de barbaritats que un subjecte purament tècnic, sense moral ni ètica, sense formació humanística, pot arribar a cometre. És fonamental que la tècnica no es desprengui i s'aïlli de l'home que l'exercita. Una societat mestressa de tots els recursos que la tècnica actual permet, es destruirà a si mateixa si li falta el suport humanístic; aquest és un dels reptes que avui té plantejats la humanitat i un exemple, entre molts d'altres, és la manipulació del material genètic humà el qual ha arribat a límits escandalosos per part de poderoses multinacionals.

Insisteixo que és fonamental que la tècnica no s'aïlli de l'home que l'exercita. Assenyala Lain Entralgo (Tècnica i Humanisme en la formació de l'home actual") que "hem d'anomenar formació tècnica la que capacita a qui la rep per fer bé allò sobre el que versa; aixecar un edifici, curar un malalt... la qual cosa, com ja va ensenyar el vell Aristòtil exigeix amb veritat i precisió aquestes tres coses: "Què és el que es fa", "Què són les coses amb les quals es fa allò que es fa" (materials i grúes en el cas d'un Arquitecte, medecines en el supost d'un farmacèutic...) i "Per què es fa allò que es fa. Des de l'antiga Grècia fins avui, res més elemental, indiscutible i sabut.

No es tracta de vituperar la tècnica en fer ressaltar els danys que produeix la mala tècnica deshumanitzada. La tècnica és gran i bona quan es posa al servei de les necessitats de l'home. Vivim immersos en la tècnica, en un món tècnic i això no és per atzar històric. La tècnica no és un accident de la Història, sinó el seu destí en la nostra època. Es menester ser justos amb la tècnica, sempre que aquesta vagi

del braç de l'humanisme.

"En tenir un coneixement suficient del que és el pensament científic es pot i s'ha de ser humanista al final del s. XX", diu el biòleg Ramon Folch, el qual fa referència al pensament científic que va més enllà de la pura teoria i de l'experimentació científica. El pensament científic, avui més que mai, ha d'incloure les repercussions socials, polítiques i econòmiques de la ciència i de la tecnologia. Només d'aquesta forma es pot reflexionar sobre el paper de la ciència en la societat i sobre l'influència de la societat en la ciència. Per tant, el pensament científic no significa tancar-se en un camp determinat, sinó l'obertura de l'activitat més influent de la història de la humanitat, la pràctica científica, en tots els àmbits de la cultura.

I acabo, en nom de la Reial Acadèmia de Doctors i en el meu en donar a la doctora Anna Maria Carmona la meva més cordial felicitació en ingressar en aquesta Corporació Acadèmica.

Dr. Ricard Garcia i Vallès

ÍNDIX

NOVA RECERCA EN CIÈNCIES DE LA SALUT A CATALUNYA

DISCURS D'INGRÉS	7
1. NOVA ESTRATÈGIA DE RECERCA FARMACO- TERAPÈUTICA ANTITUMORAL I ANTIVÍRICA	18
1.1 Identificació i estudi dels remeis tradicionals.....	19
2. EQUIPS DE RECERCA DE LA XARXA MUNDIAL.....	23
2.1 Estructura de les tasques a desenvolupar	24
2.2 Equip britànic.....	28
2.3 Equip italià.....	28
2.4 Equip grec.....	30
2.5 Equip portuguès	30
2.6 Equip alemany	31
2.7 Equip danès.....	32
3. BREU HISTÒRIA DEL CÀNCER.....	34
4. HISTÒRIA DE LA TERÀPIA CANCERÍGENA.....	38
4.1 El període prehel·lènic	41
4.2 El període grecoromà.....	42
4.3 El període medieval: el món islàmic	61
4.4 Període medieval: el món occidental	64
4.5 Període postmedieval fins al segle xvii.....	68
4.6 Llista de substàncies.....	72
4.7 Taula de referències.....	74
5. ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA TRADICIONAL.....	78
5.1 Farmacologia pràctica medieval àrab	85
6. ELS HERBARIS EN L'ANTIGUITAT I LA SEVA TRANSMISSIÓ A ÈPOQUES POSTERIORS	97
7. IDENTIFICACIÓ DE PLANTES EN LA LITERATURA BOTÀNICA PRELINNEANA	103
8. TERÀPIA DEL CÀNCER EN LES FARMACOPEES MÉS REPRESENTATIVES D'UNA NOVA ÈPOCA CONCEPTUAL TERAPÈUTICA	117
9. LA QUIMIOTERÀPIA DEL CÀNCER.....	121

10. DE L'EVIDÈNCIA A LA CERTESA: ASSAJOS ALEATORIS I RESULTATS EXPERIMENTALS.....	129
10.1 Antecedents	129
10.2 Objectius.....	131
10.3 Procediments	131
10.4 Assajos de la capacitat prooxidant sobre l'ADN induït per Fe ³⁺ -Bleomicina	132
10.5 Assaig de la capacitat prooxidant sobre l'ADN induït per Cu-Fenantrolina.....	132
10.6 Assaig de la capacitat antioxidant sobre els lípids de cervell de rates	133
10.7 Assajos per determinar l'activitat citotòxica	133
10.8 Processament estadístic.....	133
10.9 Criteris de selecció utilitzats en els assajos de les propietats prooxidants i antioxidants	134
10.10 Canvis en el pla d'estudi.....	135
10.11 Dades de la mostra d'assaig	135
10.12 Mètodes.....	135
10.13 Sistemes d'assaig.....	135
10.14 Descripció de les dosis i vies d'administració.....	137
10.15 Descripció de les circumstàncies que puguin afectar la integritat dels resultats.....	138
10.16 Resultats analítics.....	138
10.17 Conclusions.....	147
10.18 Recomanacions.....	148
10.19 Personal responsabilitzat de l'estudi.....	148
11. VALORACIÓ DE LA MEDICINA TRADICIONAL BASADA EN L'EVIDÈNCIA.....	149
11.1 Silybum marianum L.....	149
11.2 Estudi de diverses plantes de la medicina tradicional.....	152
11.3 Referències d'altres recerques extretes del Medline.....	156
12. ESTRATÈGIES ONCOLÒGIQUES ACTUALS	165
12.1 Activació oncogènica	166
12.2 Components naturals com a inhibidors de la PTK.....	167
13. REFLEXIONS FINALS.....	169
14. NOTES	172
15. BIBLIOGRAFIA	186
DISCURS DE CONTESTACIÓ	209

NOVES PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

Directori 1991.

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Antoni Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història), 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral del acadèmic de número Excm.Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'apertura de curs 1992-93, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia), 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Angel Aguirre Baztan, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M. Pou d'Avilés, Doctor en Dret), 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M^e Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col.legi de Metges de Girona), 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres), 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia), 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret), 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm.Sr. Lluís Dolcet i Buxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltíren la seva personalitat els acadèmics de número Excms.Srs.Drs. Ricard García Vallès, Josep M^e Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret), 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm.Sr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm.Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm.Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M^a Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Sebastià Trias Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr.Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep M^a Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor Enginyer de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

La Reial Acadèmia, bo i respectant com a criteri d'autor les opinions exposades en les seves publicacions, no se'n fa responsable ni solidària.

© Reial Acadèmia de Doctors
Disseny: Anna Bosch i Baltasar
Impressió: Impremta Baltasar 1861
Tiratge: 500 exemplars

Dipòsit Legal: B. 46.407-98

REAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-