

La morfina, el fàrmac del déu dels somnis

Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

La morfina és un dels fàrmacs més antics emprats en terapèutica. Si bé la seva utilització prové del segle XIX, l'origen de la droga vegetal de la qual la morfina nés el principi actiu, l'opi, es perd en la història de la humanitat i és una de les poques substàncies d'ús terapèutic que ha resistit el pas dels segles. La morfina té uns antecedents que no són del tot coneguts i que mereixen ser explicats, encara que només sigui per agrair-li tot el patiment que ha alleujat des que es va començar a emprar a partir del cascall, conegut com a *Papaver somniferum* (Figura 1).

Etimologia

L'origen del nom del fàrmac li atorgà el seu descobridor, Friedrich Sertürner. El va triar per descriure el principi actiu que havia aïllat de l'opi i que, administrat a gossos i humans, mostrava la característica somnolència i, fins i tot, son profund que se'n derivaven de rebre'l. Sertürner es va inspirar en el nom de Morfeu, nom que derivà a *morfia* (*morphium*). Poc temps després, Gay-Lussac, que intentava que hi hagués una certa normalització en el nom dels medicaments, suggerí que els principis extrets de plantes havien d'anomenar-se amb el sufix *-ina*, motiu pel qual el nom donat per Sertürner esdevingué finalment *morfina* (Figura 2).

Morfeu (en grec antic Μορφεύς, de μορφή *morphê*, “forma, aparença enganyosa”) és una figura de la mitologia grega, el déu dels somnis. Era fill d'Hypnos, el son, i de Nix, la nit¹. Era un dels mil fills que tingueren, encara que potser vingués d'una relació entre Hypnos i Pasítea². En algunes representacions, Morfeu tenia ales, que li permetien desplaçar-se ràpidament a qualsevol lloc (Figura 3). Era capaç de produir somnis en les persones que dormien i d'adoptar un aspecte humà en alguns d'ells. El seu nom apareix en obres d'Homer, Virgili i Ovidi. Així, a *Les meta-*



FIGURA 1. *Papaver somniferum* o cascall, segons Kohler's Medicinal Plants (1887)

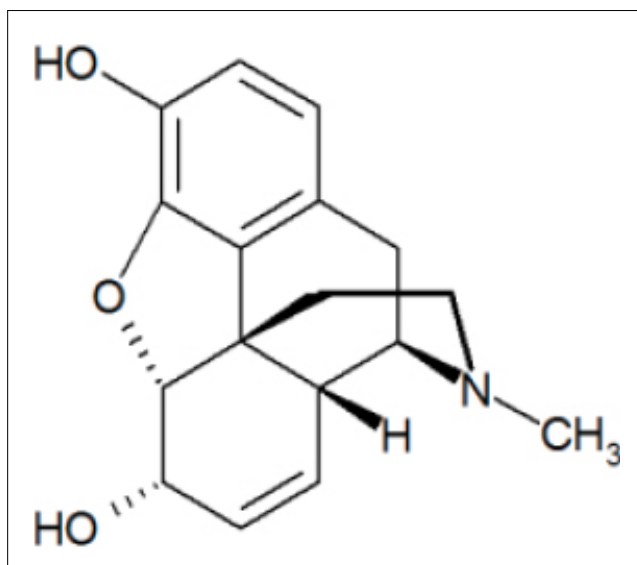


FIGURA 2. Estructura química de la morfina

Correspondència: Josep-Eladi Baños
Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya
Casa de Convalescència
C/ Dr. Junyent, 1
08005 Vic
Tel. 938 861 855
Adreça electrònica: josepeladi.banos@uvic.cat



FIGURA 3. *Morpheus* (c. 1771) de Jean Bernard Restout (1732-1797).
Cleveland Museum of Art

morfosis d'Ovidi se'l descriu vivint en una cova i dormint en un llit de banús envoltat de flors d'adormidera³:

“Davant de l'entrada de la cova floreixen els cascals fecunds i les innumerables herbes, del suc de les quals la nit pren el sopor i amb la humitat l'escampa per les obscures terres; i perquè cap porta no grinyoli en girar les pollegueres, no n'hi ha cap en tota la casa, ni guardians al llindar. Al mig de l'antre, hi ha, encimbellat, un llit de banús amb coixins de ploma, tot d'un mateix color, cobert d'un vel fosc, on reposa el mateix déu amb els membres abandonats a la llangor”.

Història

La història de la morfina està vinculada a l'opi. Sobre aquest darrer hi ha diverses revisions que consideren el tema de forma extensa⁴⁻⁸; per aquest motiu, ens centrarem exclusivament en el descobriment de la morfina i les seves conseqüències.

Primeres passes

Els intents per obtenir el principi actiu de l'opi havien començat a principis del segle XVI⁹. Daniel Ludwig (1625-1680), metge de la cort del duc de Sajonia-Gotha, va obtenir una substància que anomenà *Magisterium opii* després de dissoldre opi en una solució àcida i saturar-la amb una d'alcalina. Poc després, Robert Boyle (1627-1692) va mesclar opi amb carbonat de potassi i alcohol per aïllar el principi actiu, sense gens d'èxit. Ja al segle XIX ho van provar Jean-François Derosne (1774-1855) i Armand Séguin (1767-1835), amb un èxit relatiu; per això, el mèrit real de l'aïllament i la caracterització de la morfina ha d'atribuir-se totalment a Friedrich Sertürner.

El descobriment de Friedrich W. A. Sertürner

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) (Figura 4) havia nascut el 19 de juny de 1783 a Schloss Neuhaus,



FIGURA 4. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841),
descobridor de la morfina

prop de Paderborn (Westfàlia), i l'any 1803 era un jove aprenent de farmacèutic que treballava a la farmàcia Cramersche Hof-Apotheke que el vell Cramer tenia en aquesta ciutat¹⁰. Com molts abans, Sertürner havia observat que els preparats d'opi que dispensava de vegades tenien efectes imprevisibles. En alguns pacients no tenien gairebé cap efecte analgèsic, mentre que la mateixa dosi en d'altres els arribava a intoxicar. Va sospitar que la raó d'aquestes respostes extremes podia ser conseqüència de la presència variable d'una substància en el preparat d'opi, que seria la responsable dels efectes farmacològics i, per tant, la seva major o menor quantitat podria explicar la situació clínica observada. La seva hipòtesi era que, si podia aïllar-la, l'opi es podria dosificar millor i ser un preparat més eficaç i segur. Dit i fet, Sertürner es posà a provar-ho, tot i essent només un aprenent i disposant dels recursos de la rebotiga d'una farmàcia d'un petit poble de Prússia.

A principis del segle XIX, la química havia avançat notablement després dels avenços realitzats en les darreres dècades del segle anterior. Aquests progressos permetien l'aïllament dels principis actius de les drogues vegetals emprades durant segles en terapèutica. Tot i això, encara no se'n disposava de cap d'ells i els tractaments mèdics seguien emprant les drogues vegetals tradicionals.

Amb els mínims coneixements químics, Sertürner va provar de fer precipitar la substància responsable dels efectes analgèsics i narcòtics de l'opi. Va emprar una solució àcida i va obtenir una solució clara que, en afegir-hi amoníac, esdevenia un líquid tèrbol, fosc i calent. En refredar-se van aparèixer en el fons del recipient uns cristalls grisos que desconcertaren Sertürner, acostumat al color marró de l'opi. Com a resultat obtingué un àcid orgànic desconegut fins aleshores que anomenà àcid mecònic (del grec *mekon* = cascalt). Per comprovar si era la substància que estava cercant, la va administrar a gossos del veïnat,

sense observar cap efecte⁷. Clarament, l'àcid mecònic no era pas la solució. Sertürner va pensar aleshores que potser els cristalls grisos tenien més d'una substància amb activitat biològica. Per separar-les, va utilitzar una solució alcohòlica que li va permetre obtenir una nova substància formada per cristalls ara blancs, inodors i amargants i —això era especialment rellevant— de característiques alcalines. Va provar-la amb els gossos del veïnat i ara els efectes van ser molt diferents. Els primers animals van morir després d'un llarg període en coma profund però, quan va donar dosis menors, va observar que produïa inconsciència reversible tal com causava l'opi a dosis altes. Sertürner es va convèncer: havia trobat el principi actiu d'aquesta droga. Seguint els consells del seu cap, Cramer, va escriure l'experiència i la va publicar en una revista científica de poca difusió que editava el professor Trommsdorff de la Universitat d'Erfurt i que es difonia principalment entre els farmacèutics de les oficines de farmàcia¹¹. Era l'any 1805 i Sertürner tenia vint-i-dos anys.

L'any següent va publicar a la mateixa revista un article més detallat del que va anomenar *principium somniferum*¹². Sertürner va incloure una nota en què negava conèixer els treballs de Derosne —que hem esmentat abans— quan va fer els seus descobriments¹³. En aquesta ocasió, l'editor de la revista va escriure un editorial crític amb l'article de Sertürner, la qual cosa va molestar profundament el jove farmacèutic. Tant el molestà que decidí abandonar la recerca sobre l'opi i es va dedicar a altres temes coincidint amb el seu trasllat a Einbeck per treballar com a farmacèutic adjunt.

L'interès per la morfina no trigà en reaparèixer, llavors per una raó merament personal. Sertürner patí un intens mal de queixals que el tingué tota la nit sofrint sense interrupció. Al matí va recordar els cristalls que havia obtingut, en pesà una dosi, la va afegir a un xarop per dissimular el sabor amargant insuportable i se la va prendre. Vuit hores després es va despertar i el dolor havia desaparegut¹⁴. Ara ja tenia molt clar que la substància present als cristalls blancs tenia un potent efecte analgèsic; això va fer que s'animés a provar-la en altres persones.

Un vespre va demanar a tres amics que prenguessin una dosi dels cristalls i ell va repetir per convèncer-los. Van prendre varies dosis fins que van arribar a la inconsciència. Quan Sertürner es va despertar hores després, els seus amics estaven comatosos i amb dificultats respiratòries. Es va adonar que el seu estat era el resultat d'una sobredosi i provà a revertir-la administrant-los un fort vinagre per fer-los vomitar i eliminar la substància que encara estigués a l'estómac. Afortunadament, van vomitar i recuperaren la consciència, tot i que el seu estat era lamentable⁷. Aquest potent efecte adormidor el portà a batejar el principi actiu present en els cristalls amb el nom *morfia*.

L'any 1811, Sertürner aportà noves proves que aquest principi actiu era una substància alcalina¹⁵ i quatre anys des-

prés va donar algunes dades de la seva estructura química, com la presència de carboni, oxigen, hidrogen i, probablement, nitrogen. Va escriure els resultats i els va trametre a la revista *Annalen der Physik*; el seu editor, el professor Ludwig Gilbert, de Leipzig, va acceptar publicar-los sense massa entusiasme¹⁶ i va incloure una nota editorial que va molestar de nou profundament Sertürner. Escrivia l'editor: "Publiquem l'article del senyor Sertürner en contra de la nostra opinió. Té poc de científic i de químic; si existís alguna cosa com la morfina de Sertürner, els químics tindriem moltes coses per aprendre". Home amb gran visió, aquest Gilbert!

Afortunadament, la revista tenia una gran difusió i l'article fou llegit pel francès Joseph Louis Gay-Lussac (1778-1950), professor de química a l'École Polytechnique i de física a la Université de la Sorbonne a París. Li va concedir gran importància, el va fer traduir i el va publicar als *Annales de Chimie et de Physique* el 1817¹⁷ (Figura 5), la revista que dirigia. Hi va afegir un editorial on cridava l'atenció sobre el procés d'obtenció de l'extracte de l'opi i advertia sobre la seva possible aplicació per a altres dro-

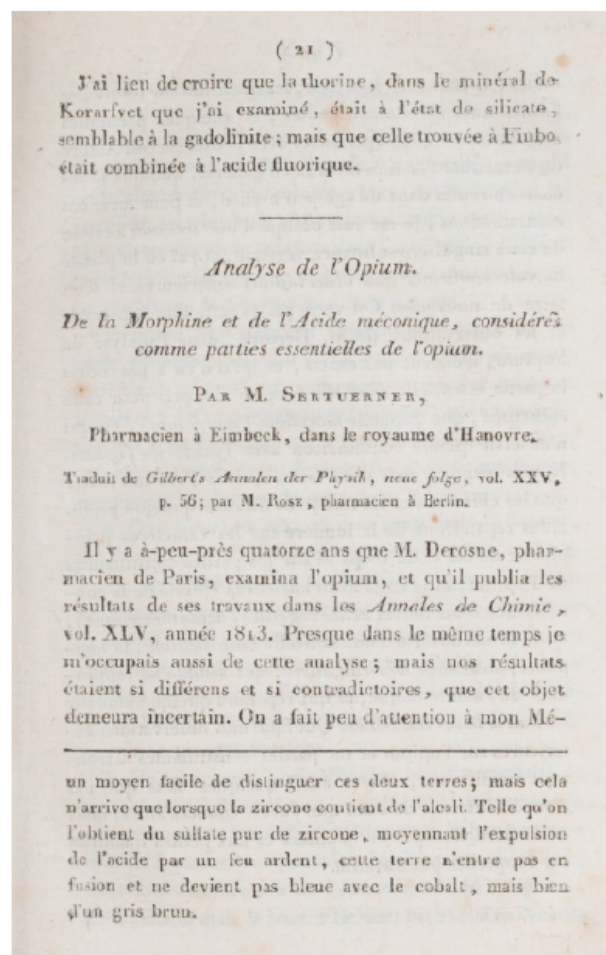


FIGURA 5. Primera pàgina de la publicació de Sertürner a *Annales de Chimie et de Physique* (1817), que va permetre difondre les seves investigacions sobre la identificació de la morfina

gues vegetals. Aquest article pot considerar-se d'alguna manera com l'inici de la química extractiva que es desenvoluparia durant el segle XIX. Uns anys després, Wilhem Meissner creava el terme *alcaloide* per referir-se a les substàncies d'origen vegetal i de comportament alcalí, la primera de les quals fou la morfina.

No obstant, els maldecaps de Sertürner no havien acabat amb aquest reconeixement. En alguns mitjans científics, especialment francesos, es va negar el seu descobriment pel fet que defenien que en realitat havia estat Jean François Derosne (1774-1855), un important farmacèutic de París del carrer Saint Honoré, qui havia aïllat la morfina l'any 1802, tres anys abans de la primera publicació de Sertürner. Què hi havia de cert en aquesta pretensió?

Aquell any, Derosne havia tramès una memòria a la Societat de Farmàcia on descrivia una nova sal cristal·lina que havia aïllat en el curs de les seves investigacions amb l'opi. Com que el dogma acceptat en aquell moment era que els principis vegetals eren tots àcids, va argumentar que el seu caràcter alcalí era degut a la contaminació per l'hidròxid de potassi que havia emprat en el procés de precipitació de la sal. Encara que Derosne sospitava la importància del seu descobriment, no va assignar el nou principi actiu a cap grup químic conegut i no continuà la seva recerca¹³. L'any 1804, Armand Séguin (1767-1835), deixeble d'Antoine Lavoisier, va comunicar a l'Institut de France que havia obtingut una substància narcòtica cristal·lina a partir de l'opi. Les seves dades van ser incloses en un article que es publicà a *Annales de Chimie et Physique* l'any 1814, quan el tema ja havia perdut novetat¹³.

Amb la polèmica engegada, Gay-Lussac va demanar a Pierre Jean Robiquet (1780-1840), professor de la Facultat de Farmàcia, que comparés la substància obtinguda per Sertürner amb la de Derosne¹³. Robiquet va concloure que eren dues substàncies diferents i, després de purificar la segona, li va donar el nom de *narcotina*, que aviat retirà quan es comprovà la seva incapacitat per produir efectes narcòtics. Aquesta substància ara s'anomena *noscipina* i s'empra com antitussigen.

Haurien de passar encara molts anys perquè es clarifiqués l'estructura química de la morfina més enllà de les primeres suposicions de Sertürner. La va obtenir per primera vegada August Laren (1809-1853) el 1847, mentre que la fórmula estructural fou obra de Robert Robinson (1886-1975) i John Gilland (1898-1947) el 1925⁹ (Figura 2). No obstant, la seva síntesi química no fou possible fins el 1952, gràcies al treball de Marshall D. Gates Jr. (1915-2003) i Gilg Tschudi^{18,19}; l'estudi cristal·logràfic no es completà fins el 1968. Com actuava la morfina no es conegué però fins la dècada següent, quan investigadors suecs i nord-americans demostraren la seva acció sobre receptors específics en el sistema nerviós central.



FIGURA 6. *La morfina / La morfinòmana* (1894) de Santiago Rusiñol. Museu Cau Ferrat, Sitges

Sertürner no va viure bé tota la polèmica sobre la seva autoria en el descobriment de la morfina. Es va traslladar a Hamelin, on va viure vint anys dirigint la seva pròpia farmàcia, i va abandonar tot el tema de la morfina. Va seguir investigant en altres àmbits com, per exemple, les malalties infeccioses. Va aportar algunes idees importants, com l'interès de bullir l'aigua abans de beure-la per evitar el còlera. Va recollir les seves dades sobre aquest tema en una monografia, publicada l'any 1831, on avançava la idea que la malaltia era produïda per microorganismes, molt abans que l'agent etiològic fos identificat. En els seus darrers anys va caure en un episodi de malenconia, un tipus de depressió, i es va veure afectat per episodis de gota molt dolorosos, que li van produir una greu debilitat. Va morir el 20 de febrer de 1841 quan tenia 58 anys.

L'ús terapèutic i la xeringa hipodèrmica

Des del punt de vista terapèutic, el descobriment de la morfina va passar gairebé desapercbut durant varies dècades. Malgrat la proposta del fisiòleg François Magendie (1783-1855) d'emprar les "gotes calmants" —que eren en realitat una solució d'acetat de morfina—, els metges van seguir prescrivint opi, especialment el làudan de Sydenham, que contenia un 1% de morfina⁷. La morfina s'utilitzava només en alguns dolors crònics, com neuràlgies, i en estats d'agitació, fins que l'any 1840 es va començar a emprar en el tractament de l'edema agut de pulmó¹³. Tot va canviar amb el descobriment de les xeringues hipodèrmiques.

La primera administració de morfina subcutània, emprant una xeringa hipodèrmica, la va realitzar el metge escocès Alexander Wood (1817-1884) l'any 1853 per injectar el fàrmac a la seva esposa greument malalta de càncer²⁰. Aquest fet fou possible perquè l'irlandès Francis Rynd (1811-1861) havia inventat l'agulla buida el 1845. No

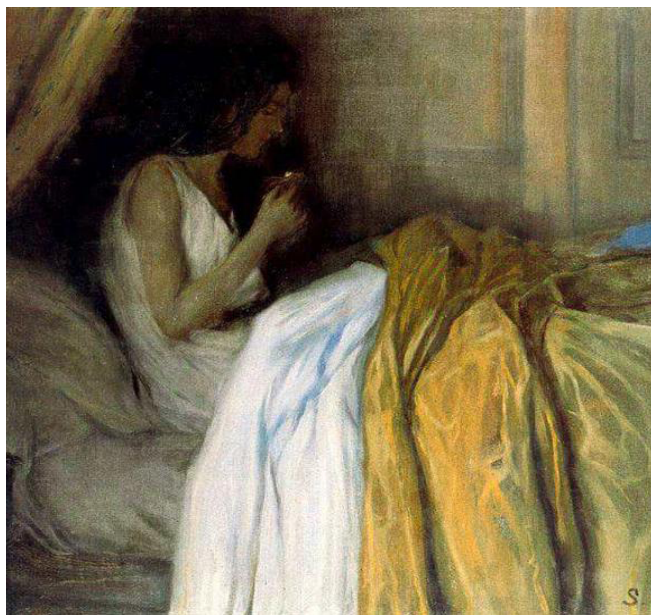


FIGURA 7. *Rêverie*, també coneguda com *La medalla* i *Abans de la morfina* o *Abans de prendre l'alcaloïde* (1894) de Santiago Rusiñol. Museu Cau Ferrat, Sitges

obstant, fou el metge francès Charles-Gabriel Pravaz (1791-1855) qui va permetre l'ús generalitzat de la xeringa quan va dissenyar una xeringa adequada el mateix any que Wood. La disponibilitat d'aquest estri va canviar radicalment l'ús de la morfina. Per exemple, el seu ús terapèutic a París va suposar el consum de 272 g de morfina l'any 1855, mentre que fou de 10 kg només deu anys després⁷. La seva utilització es va popularitzar fins l'extrem que el novel·lista Jules Verne (1828-1905), ferit d'un tret en el peu i que la va utilitzar per alleujar els dolors que patia, li va dedicar un sonet l'any 1886 que titula *À la morphine* i que acabava amb els versos següents²¹:

Ah! Perce moi cent fois de ton aiguille fine
(Ah! Punxa'm cent vegades amb la teva agulla fina)
Et je te bénirai cent fois, Sainte Morphine
(I et beneiré cent vegades, Santa Morfina)
Dont Esculape eût fait une Divinité
(De la qual Esculapi hauria fet una divinitat)

Finalment, gràcies a l'avenç tecnològic que representà la xeringa, els metges començaren a emprar-la amb notable entusiasme. Inevitablement, els casos de dependència farmacològica no trigaren en arribar. Nogensmenys, la primera "epidèmia" es va associar als conflictes bèl·lics de l'època: la Guerra de Crimea (1853-1856), la Guerra de Secessió als Estats Units (1861-1865) i la Guerra francoprussiana (1870-1871)⁹. L'ús generalitzat de la morfina per atendre el dolor dels combatents ferits va suposar l'aparició de nombrosos casos d'addicció al finalitzar els conflictes bèl·lics; aquest fet portà a denominar la morfínomania com la "malaltia dels soldats".

Arriba l'heroïna i la mala fama de la morfina

L'aparició de l'heroïna a la fi del segle XIX, pensada per mantenir l'eficàcia de la morfina sense la seva capacitat addictiva, no va fer més que agreujar la situació. El resultat fou l'adopció de mesures legislatives molt severes per limitar la situació. Així, l'any 1912 es va signar un acord internacional, conegut com la *International Opium Convention*⁹, per controlar la producció, la importació i la venda de morfina a tot el món i, més tard, es promulgà la *Harrison Narcotics Tax Act* (1914) als Estats Units. S'establiren controls estrictes sobre la utilització dels derivats de l'opi, amb conseqüències greus per als metges, pacients i consumidors d'opioides. La llei convertia els metges que prescrivien morfina en sospitosos de traficants de drogues i va posar tots els consumidors habituals de morfina, heroïna i opi fora de la llei. La conseqüència fou l'aparició d'una delinqüència associada al tràfic de drogues i dels anomenats "metges de les agulles" als Estats Units. Aquesta figura apareix en algunes novel·les, com *Lady in the lake* (1943) de Raymond Chandler (1988-1959), on en descriu algun d'ells, com el Dr. Almore.

Les mesures legislatives de restricció de l'ús de la morfina i els seus derivats també es van estendre a Europa; per aquest motiu, aquest grup farmacològic es prescrivia només en situacions excepcionals. Amb freqüència, els malalts que necessitaven aquests medicaments no els rebien per l'estrict control i la mala reputació que tenia la morfina⁷. A Catalunya hi ha fins i tot un refrany, "*Morfina, mort fina*", que fa referència a l'administració del fàrmac en pacients en estat terminal, ja que s'associava a la mort imminent. Tot plegat va criminalitzar i desprestigiar l'ús d'un fàrmac de gran eficàcia en situacions de patiment extrem.

Un canvi important

La situació no va canviar fins ben avançat el darrer terç del segle XX. A la dècada de 1970, Cicely Saunders (1918-2005) i Robert Twycross (1941) van intentar millorar la situació dels pacients amb malalties irreversibles amb la creació de l'anomenat *hospice movement*. En els seus centres s'aconsellava la utilització de la morfina en pacients amb càncer avançat molt abans d'arribar a situacions terminals. En els hospitals això comportà la creació dels serveis de cures pal·liatives, que tant patiment han estalviat en tots aquests anys.

L'any 1983, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va iniciar un programa per afavorir l'ús de la morfina en el dolor neoplàstic amb els preparats d'administració oral com els comprimits d'alliberació prolongada o la solució de Brompton (clorhidrat de morfina en solució aquosa)⁷. Aquesta darrera derivava del famós còctel de Brompton, emprat des de principis



FIGURA 8. *La droga* (1901-1903) d'Hermen Anglada i Camarasa. Col·lecció particular

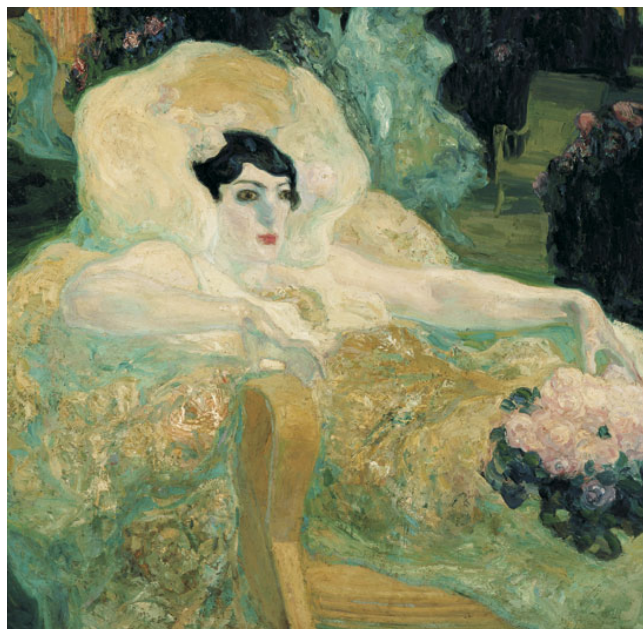


FIGURA 9. *El paó blanc* (1904) d'Hermen Anglada i Camarasa. Museu Colección Carmen Thyssen-Bornemisza, Màlaga



FIGURA 10. *La morfinòmana* (1902) d'Hermen Anglada i Camarasa. Col·lecció particular



FIGURA 11. Portada d'una edició russa de *Morfina*, de Mijail Bulgákov

del segle XIX a la Gran Bretanya i que contenia, entre altres ingredients, morfina, cocaïna i ginebra, la majoria dels quals van ser retirats de la solució fins a deixar pràcticament només la morfina²². Com a resultat de la proposta de l'OMS, el consum de morfina s'incrementà substancialment i a Espanya es va multiplicar per deu en el període 1984-1991.

Actualment, la crisi dels opioïdes dels Estats Units, amb un ús incontrolat de l'oxicodona, i l'aparició d'un nombre important de pacients amb addicció als opioïdes que passaren a consumir heroïna i fentanil, ha ocasionat milers de morts i ha portat a una situació d'emergència

nacional. Esperem que tot plegat no afecti l'ús terapèutic dels opioïdes en l'alleujament del dolor com ha succeït en els darrers quaranta anys.

La morfina en la pintura i en la literatura

La repercussió social de l'ús de la morfina —com a tractament mèdic o com a droga— ha tingut també reper-

cussió en el món de les humanitats. Com a exemples referirem la seva presència en algunes obres pictòriques i literàries.

El quadre probablement més conegut és *La morfina / La morfinòmana* (1894) (Figura 6), de l'escriptor i pintor Santiago Rusiñol (1861-1931). Ell mateix havia tingut un llarg contacte amb la morfina, que va rebre entre 1889 i 1899, i a la qual es va fer addicte degut a un tractament mèdic com a conseqüència d'una caiguda a París. A la seva època no era estrany el seu ús entre les classes altes. Una altra obra de Rusiñol, no tan coneguda, que es coneix com a *Réverie, La medalla* i també com *Abans de la morfina o Abans de prendre l'alcaloide* (1894) (Figura 7), mostra la mateixa noia, asseguda al llit, mirant atentament la droga, amb un aspecte més innocent i sense els efectes que es poden veure a *La morfina*²³⁻²⁵.

Per altra banda, alguns quadres pintats poc després per Hermen Anglada i Camarasa (1871-1959) també semblen relacionar-se clarament amb les drogues. En un d'ells no hi ha dubte, ja que queda patent en el títol *La droga* (1901), encara que no s'aclareix la droga implicada (Figura 8). En un altre, *El paó blanc* (1904), els ulls desorbitats de la model suggereixen que es troba sota l'efecte d'una droga, encara que tampoc no es pugui aclarir quina (Figura 9). El més explícit, en relació amb la morfina és, però, el que va pintar el 1902, que titulà *La morfinòmana* (Figura 10)^{23,25}: es tracta d'una dona d'alta condició social en un cafè, amb una expressió hipnòtica que suggereix que està sota els efectes de la morfina.

Ens hem referit abans al curiós sonet que Jules Verne va dedicar l'any 1886 a la morfina (*À la morphine*²¹). Però, en el cas de la literatura, el relat més conegut és *Morfina* del metge rus Mijail Bulgàkov (1891-1940) (Figura 11). Tot i que el va escriure l'any 1921, no es publicà fins el 1927 dins de la revista *Meditinskii Rabotnik*, encara que s'ha inclòs sovint a l'antologia *Relats d'un metge jove*, de la qual s'han publicat nombroses edicions a tot el món. El relat té l'origen en l'addicció del propi autor i té un interès notable per conèixer els sentiments d'aïllament i culpabilitat que el posseïen fins que va poder deslliurar-se de l'addicció. En aquesta mateixa direcció és interessant la lectura de dos articles que va escriure Santiago Rusiñol respecte a l'addicció a la morfina, *La casa del silenci*²⁶ i *El morfiníac*²⁷.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Segura Munguía S. Diccionario etimológico de Medicina. Bilbao: Universidad de Deusto; 2004. p. 345.
2. Grant M, Hazel J. Who's who in classical mythology. Londres, Nova York: Routledge; 2005. p. 225.
3. Ovidi. Les metamorfosis. Llibre XI, versos 605-613. Volum III. Barcelona: Fundació Bernat Metge; 1932. p. 20-1. [Consultada l'edició de 2012 d'Edicions 62.]
4. Porter R, Teich M, eds. Drugs and narcotics in history. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
5. Booth F. Opium. A history. Nova York: St. Martin Press; 1996.
6. Esteva de Sagrera J. El opio. De la farmacopea a la prohibición. *Of-farm*. 2005;24(10):97-110.
7. Baños JE, Bosch F, Farré M. La morfina: un largo viaje de Sumeria a Prusia. A: Historia de la terapéutica analgésica. Madrid: Ergón; 2006. p. 11-21.
8. Busse G. Morphine. Nova York: Chelsea House Publishers; 2006.
9. Brook K, Bennett J, Desai SP. The chemicals history of morphine: An 8000-year journey, from resin to the-novo synthesis. *J Anesth Hist*. 2017;3:50-5.
10. Lockermann G. Friedrich Wilhelm Sertürner, the discoverer of morphine. *J Chem Educ*. 1951;28(5):277-9.
11. Sertürner W. Auszüge aus Briefen an den Herausgeber. (a) Säure im Opium. (b) Ein anderes Schreiben von Ebendenselben. Nachtrag zur Charakteristik der Säure im Opium. *J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D. J. B. Trommsdorff*. 1805;13:29-30.
12. Sertürner W. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen. *J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D. J. B. Trommsdorff*. 1806;14:47.
13. Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. Paris: La Découverte; 1994.
14. Krishnamurti C, Rao SSCC. The isolation of morphine by Sertürner. *Indian J Anesth*. 2016;60:861-2.
15. Sertürner W. Ueber das Opium und dessen krystallisirbare Substanz. *J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D.J.B. Trommsdorff*. 1811;20:99.
16. Sertürner W. Über das Morphem, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekönsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. *Gilbert's Ann Phys*. 1817;25:56-89.
17. Sertürner W. De la morphine et l'acide méconique, considérés comme parties essentielles de l'opium. *Ann Chim Phys*. 1817;5(2):21-42.
18. Gates M, Tschudi G. The synthesis of morphine. *J Am Chem Soc*. 1952;74:1109-10.
19. Gates M, Tschudi G. The synthesis of morphine. *J Am Chem Soc*. 1956;78:1380-93.
20. Hamilton GR, Baskett TF. History of anesthesia. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anesth*. 2000;47:367-74.
21. Crestois P. Jules Verne et la morphine. *Revue Hist Pharmac*. 1980;245:128.
22. Clark D, Graham F. Morphine, cocaine, and the 19th century cancer care. *Lancet Oncol*. 2008;9:1018.
23. Gras I. La recerca de paradisos artificials: imatges de la morfinomania. A: Sala TM, coord. Pensar i interpretar l'oci: passatemp, entreteniments, aficions i addiccions a la Barcelona del 1900; 2012. p. 201-18.
24. Buzzi AE. "La Morfina" (Santiago Rusiñol, 1894). *ALMA Cultura y Medicina*. 2015;1(2):56-63.
25. Nur. La Morfina, Santiago Rusiñol 1894. A: Fenix Art. Blog historia del arte. 19 de juny de 2021. Consultable a: <https://fenix-art.com/2021/06/19/la-morfina-santiago-rusinol-1894/>. Accés el 23 d'agost de 2022.
26. Rusiñol S. La casa del silenci. *Pèl & Ploma*. 1901 set;80:103-7.
27. Rusiñol S. El morfiníac. *El Poble Català*. 1905 18 de febrer;15:1-2.