

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA NAZIONALE  
DEI LINCEI

ANNO CCCXXI  
1924

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXXIII.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1924

**Mineralogia.** — *Il ferro meteorico di Uegit (Somalia italiana).* Memoria del Socio F. MILLOSEVICH <sup>(1)</sup>.

Questo lavoro sarà pubblicato nei volumi delle *Memorie*.

**Farmacologia.** — *Ricerche farmacologiche sul ferro: V. Solfuro ferroso colloidale preparato in presenza di gelatina* <sup>(2)</sup>. Nota del Socio L. SABBATANI <sup>(3)</sup>.

#### IV.

##### ESPERIENZE SULL'AZIONE LOCALE.

Questo solfuro ferroso colloidale da me preparato con gelatina al 5 % ed alla concentrazione di gr. mol. 0,05 per litro, quando viene iniettato sotto la pelle si assorbe lentamente, e quasi tutto; solo una piccolissima parte si ossida e come ossido idrato ferrico resta poi fissato tenacemente nel connettivo sottocutaneo, allo stesso modo dell'ossido idrato ferrico che si forma e si fissa sotto la pelle, iniettando del percloruro di ferro <sup>(4)</sup>, o del solfato ferroso <sup>(5)</sup>, o della soluzione colloidale d'idrato ferrico <sup>(6)</sup>.

Ciò è benissimo dimostrato da una serie di esperienze fatte sulle cavie, alle quali iniettava sotto la pelle del fianco sinistro cm<sup>3</sup> 0,2 della soluzione di solfuro ferroso, corrispondenti a gr. mol. 0,000010 di FeS, ed uccideva poi gli animali per dissanguamento dopo alcune ore, per vedere che cosa era avvenuto del solfuro.

<sup>(1)</sup> Presentata nella seduta del 13 gennaio 1924.

<sup>(2)</sup> Lavoro eseguito nel Laboratorio dell'Istituto di Farmacologia della R. Università di Padova.

<sup>(3)</sup> Pres. nella seduta del 4 novembre 1923.

<sup>(4)</sup> Sabbatani L., loc. cit.

<sup>(5)</sup> Sabbatani L., loc. cit.

<sup>(6)</sup> Sabbatani L. e Salvioli I. loc. cit.

TABELLA III.

*Solfuro ferroso colloidale nelle cavie per iniezione ipodermica.*

Esperienza	Cavia uccisa dopo ore	Osservazioni
47	1	Una macchia nera intensa estesa.
48	6	Una bella macchia nera, estesa, irregolare, sfumata, senza traccia di reazione del tessuto.
51	10	Una macchia nera estesa, sfumata, vi è leggerissimo edema nel punto dell'iniezione.
52	14	Nel punto dell'iniezione una leggera ombra nera poco estesa, senza traccia di reazione del tessuto.
53	18	Nulla si vede di nero, si nota solo una leggera traccia dubbia di colorazione rugginosa nel connettivo. Con solfidrico compare una leggera ombra nera.
49	22	Nessuna traccia di nero. Pare esista una sfumatura rugginosa. Con solfidrico il tessuto annerisce debolmente.
50	22	Id. id.

Queste esperienze dimostrano che, con questa soluzione colloidale, gr. mol. 0,000010 si assorbono dal connettivo sottocutaneo in circa 16 ore, perchè la intensissima ed estesa macchia nera in questo tempo scompare; solo una minima traccia non si assorbe; ma si ossida e resta fissa nel tessuto, come ossido ferrico. Trascurando questa, possiamo calcolare che in 24 ore si assorbirebbero circa gr. mol. 0,000015 di solfuro ferroso colloidale.

V.

CONCLUSIONI E CRITICA DEI RISULTATI.

Da tutte le esperienze fatte sugli animali risulta che il solfuro ferroso colloidale, da me preparato in presenza di gelatina, è per sè stesso del tutto innocuo; e finchè resta allo stato di solfuro non produce nessuna lesione, locale o generale, per iniezione ipodermica o endovenosa.

Ciò è conforme a quello che qui in laboratorio è stato dimostrato per altre soluzioni colloidali di solfuri metallici poco solubili.

Iniettato sotto la pelle, per la stabilità alta di queste soluzioni, si assorbe lentamente, ma sempre di gran lunga meglio di altre soluzioni colloidali, meno stabili, che però cambiano di stato fisico appena arrivano a contatto del tessuto.

Iniettato nelle vene, si distribuisce nell'organismo e cambia lentamente di stato fisico: si fissa prevalentemente in alcuni organi e tessuti, che colora intensamente in nero.

Questo processo di distribuzione e fissazione si effettua presso a poco come per altri solfuri colloidali: di mercurio<sup>(1)</sup>, di rame<sup>(2)</sup>, di piombo<sup>(3)</sup>, d'arsenico<sup>(4)</sup>, di bismuto<sup>(5)</sup> ecc., e la ragione è quella stessa che ho esposto per il solfuro di mercurio.

Le differenze che vi sono tra colloide e colloide dipendono dal grado di dispersità e di stabilità loro. Le soluzioni del solfuro ferroso da me usate ora, essendo a granuli finissimi e molto stabili, danno una diffusione maggiore, una penetrazione più addentro negli elementi propri dei tessuti ed una fissazione più lenta di altri colloidali, meno dispersi e meno stabili fisicamente. È per questo che con dosi altissime una piccola quantità di solfuro riesce a passare nell'urina imm modificata, cosa che con altre soluzioni di solfuri metallici colloidali fino ad ora non aveva mai visto.

Il solfuro ferroso, fissatosi nell'organismo, cambia poi di stato chimico, e in vitro come in vivo passa ad ossido idrato ferrico.

Questi cambiamenti fisici e chimici sono accompagnati dalla comparsa di gravi fenomeni tossici, che non si possono ascrivere direttamente al colloide, ma ad altri prodotti che da esso si svolgono.

Infatti, subito dopo l'iniezione endovenosa, anche di dosi altissime, gli animali stanno bene e solo dopo un certo tempo, più o meno lungo a seconda della dose, mentre si svolgono i suddetti cambiamenti fisici e chimici del colloide, gli animali cominciano a presentare dei fenomeni tossici. Si osserva depressione e paralisi generale; qualche volta si ha emoglobinuria, raramente diarrea, nei cani spesso il vomito; la morte avviene con una crisi rapida. Alla necropsia come lesioni caratteristiche di questo avvelenamento si hanno emorragie diffuse in tutti gli organi. La dose minima letale per

(1) Sabbatani L., *Azione farmacologica del solfuro mercurido colloidale*. Arch. di fisiol., vol. XIII (1914), 1, 39.

(2) Cevolotto G., *Azione farmacologica del solfuro di rame colloidale*. Osservazioni sperimentali tuttora inedite, fatte nell'Ist. di Patologia Generale di Padova.

(3) Cazzola I., *Azione farmacologica del solfuro di piombo colloidale*. Tesi di Padova, 1916.

(4) Meneghetti E., loc. cit.

(5) Barbirolli A., *L'azione farmacologica del solfuro di bismuto colloidale*. In corso di stampa.

iniezione endovenosa è di gr.-mol. 0,000040 nel coniglio per Kg. corporeo; di gr.-mol. 0,000100 nel cane; ma con queste dosi gli animali muoiono solo dopo 25-30 ore.

\* \* \*

Il decorso dell'avvelenamento da solfuro ferroso colloidale in molti punti rassomiglia a quello che si ha col solfato ferroso, iniettato nelle vene (1).

Qui, come sempre, l'azione farmacologica di un sale è la risultante dell'azione simultanea dei suoi costituenti e dei derivati chimici di essi.

Per il solfato ferroso abbiamo:

	Fe <sup>..</sup>	ed	SO <sub>4</sub> <sup>''</sup>
per il solfuro	Fe <sup>..</sup>	ed	S <sup>''</sup> .

Il catione è comune, e da ciò si comprende che l'azione di questi sali, in quanto sono dei sali di ferro, debba essere fondamentalmente la stessa.

Rispetto agli anioni l'azione di questi due sali dovrebbe essere diversissima; ma in realtà possiamo trascurarla del tutto. L'anione solforico, per la sua debolissima tossicità, alle dosi usate in queste esperienze si può con tutta sicurezza considerarlo inattivo, e riferire gli effetti farmacologici al solo catione Fe<sup>..</sup>. L'anione solfidrico è molto tossico, ma per la debolissima solubilità del solfuro ferroso la concentrazione sua resta sempre di gran lunga al disotto del valore minimo tossico; e quando poi il solfuro ferroso a poco a poco passa ad ossido idrato, l'anione solfidrico, anche se per un momento passa a solfo libero, come molte osservazioni fanno credere, si svolge ed elimina lentamente, mano mano che si produce, senza poter mai dare un'azione sensibile. Quindi anche col solfuro ferroso è verosimile che l'azione sia prodotta proprio e soltanto dal catione Fe<sup>..</sup>.

Da ciò si comprende che le azioni farmacologiche del solfato e del solfuro ferroso debbono essere simili, ma non possono essere identiche, perchè il solfato è molto solubile, dà una concentrazione elevata dal catione, e quindi può svolgere un'azione immediata e forte; il solfuro è pochissimo solubile, dà una concentrazione molto bassa del catione, e quindi può svolgere solo un'azione tardiva e lenta.

Coi dati che abbiamo nella tabella I<sup>a</sup> sulla tossicità del solfuro ferroso, e con quelli di una tabella riassuntiva, pubblicata già in un mio lavoro sopracitato (2) sulla tossicità del solfato ferroso, ho formata la tabella comparativa IV<sup>a</sup>.

Il fatto più importante che vediamo da questa tabella si è che la tossicità relativa fra solfuro e solfato ferroso varia grandemente, fino ad invertirsi del tutto, col variare della dose.

(1) Sabbatani L., *Azione del solfato ferroso*, loc. cit.

(2) Sabbatani L., *Tossicità del solfato ferroso*, loc. cit., pag. 61.

Per dosi alte si ha la morte prima col solfato che col solfuro; per dosi medie si ha la morte circa nello stesso tempo, sia coll'uno che coll'altro sale; per dosi piccole si ha ancora la morte degli animali col solfuro, mentre sopravvivono col solfato.

Tutto questo si può interpretare bene ricordando:

1°) l'agente chimico tossico non è il solfato od il solfuro, ma il catione  $Fe^{++}$ .

2°) con dosi alte di solfato, solubilissimo, possiamo raggiungere facilmente nell'organismo una concentrazione di  $Fe^{++}$  abbastanza elevata, da produrre morte rapidissima; ma col solfuro, ben poco solubile, questo non è possibile, ed anche con dosi alte la morte avviene sempre dopo un certo tempo.

3°) con dosi molto piccole una parte del solfato si ossida, passa a forme meno attive già subito nel circolo sanguigno, e gli animali sopravvivono, mentre con dosi corrispondenti di solfuro, per la sua poca solubilità e come colloide molto stabile, riesce a distribuirsi negli organi prima di subire l'ossidazione, e porta quindi intera e profondamente negli organi stessi la tossicità del catione.

Così si spiega perchè il solfuro riesca letale ancora a dosi dieci volte minori del solfato.

\* \* \*

Mentre per quello che nella farmacologia del ferro si dice da tutti parrebbe che il solfuro ferroso dovesse essere insolubile, inattivo, non tossico e terapeuticamente non utilizzabile, in realtà è attivo, tossico, ed in opportune condizioni potrebbe essere usato utilmente in terapia contro le anemie.

TABELLA IV.

*Confronto fra la tossicità del solfuro e solfato ferroso nel coniglio per iniezione endovenosa.*

SOLFURO FERROSO		SOLFATO FERROSO	
Esito degli animali	Dosi in gr. mol. per kg. di coniglio		Esito degli animali
morte dopo ore 0,40' - 1,30'	0,002000	0,001500	morte immediata
		0,000800	
morte dopo alcune ore	0,000790	0,000400	morte dopo parecchie ore
	0,000400		
morte dopo molte ore	0,000040	0,000300	sopravvivono
non sempre sopravviv.	con dosi minori		