

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

ANNO CCCXXI

1924

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXXIII.

2° SEMESTRE.



ROMA

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

1924

Farmacologia. — *Ricerche farmacologiche sul ferro. VI: Solfuro ferroso colloidale preparato in presenza di zucchero* (1).
Nota del Corrisp. L. SABBATANI (2).

VI.

In alcune Note (3) ho studiato l'azione farmacologica del solfuro ferroso colloidale, preparato in presenza di gelatina, ed incidentalmente osservai che lo stesso colloide, preparato in presenza di zucchero di canna, ha un'azione farmacologica molto diversa.

Preparo uno sciroppo con: zucchero di canna gr. 200 ed acqua q. b. per avere a 15° un volume di cm³ 300. Sciolgo in cm³ 4 di acqua, bollita a lungo e fredda, gr. 0,23 di solfato ferroso, cristallizzato di recente, e subito vi aggiungo cm³ 46 di sciroppo. In altro vaso prendo cm³ 4 di soluzione di NaOH N/2, vi faccio gorgogliare del solfidrico fino a rifiuto e subito vi aggiungo cm³ 46 di sciroppo. Mescolo quindi le due soluzioni, agitando bene; ottengo così una soluzione di solfuro ferroso colloidale a gr. mol 0,01 per litro, contenente gr. 61,3 % di zucchero. Come prodotto secondario della reazione questa soluzione contiene del solfato di sodio in ragione di gr. mol. 0,01 per litro; contiene inoltre un lieve eccesso di solfidrico, che per la poca stabilità della soluzione non tento neppure di allontanare.

Queste soluzioni, appena fatte, sono nerissime, trasparenti, se in strato molto sottile. I granuli colloidali sono molto piccoli, ma visibili al microscopio, quantunque per la piccolezza loro siano ai limiti della visibilità. A forti ingrandimenti il preparato dà la sensazione come d'una nebbia, che si risolve in granuli distinti appena percettibili a 1140 diametri. I granuli sono dotati di movimenti browniani lievi e lentissimi per la forte viscosità e densità dello sciroppo di zucchero in cui si trovano. Seguitando l'osservazione microscopica, si vede che i granuli si raggruppano, ingrossano con manifesta tendenza alla flocculazione, che si effettua sensibile anche ad occhio nudo dopo alcune ore.

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Farmacologia della R. Università di Padova.

(2) Pervenuta all'Accademia il 7 settembre 1924.

(3) Sabbatani L., *Ricerche farmacologiche sul ferro: V. Solfuro ferroso colloidale preparato in presenza di gelatina*. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, Classe di scienze fisiche, mat. e nat., vol. XXXII (1923), pp. 326-330, 473-479; vol. XXXIII (1924), pp. 8-13, 122-126.

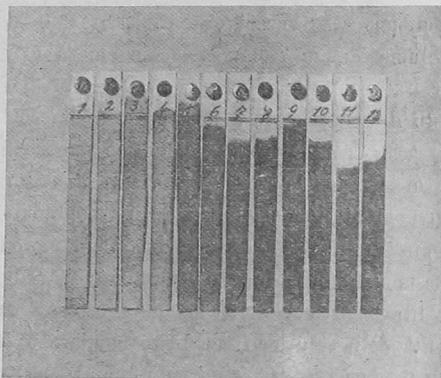
Queste soluzioni colloidali, preparate in presenza di zucchero, si ossidano difficilmente, a confronto di quelle preparate in presenza di gelatina, e ciò non per la diversità del metodo di preparazione, non per una diversità chimica del solfuro o per la diversità fisica sua, ma per la semplice presenza dello zucchero (1).

È facile dimostrare questo in modo evidentissimo. In 12 tubi da saggio uguali faccio delle miscele con:

I°) soluzione di solfuro ferroso a gr. mol. 0,05 per litro, preparato in presenza di gelatina e quindi molto facilmente ossidabile;

II°) sciroppo di zucchero a gr. 750 per litro;

III°) acqua distillata, in modo da avere in tutti i tubi un volume costante di cm^3 20, una quantità costante di FeS (gr. mol. 0,0025 per litro) ed una quantità progressivamente crescente di zucchero, da gr. 0 a gr. 712,5 per litro.



Appena fatte le miscele, bagno in ciascuna di esse una listerella di carta da filtro, che poi sospendo e lascio esposta all'aria.

Dove non vi è zucchero, il solfuro si ossida rapidamente e la cartina da nerissima diventa leggermente rugginosa; dove vi è un poco di zucchero, l'ossidazione è più lenta e la cartina resta leggermente bruna; dove vi è molto zucchero, l'ossidazione non avviene e la cartina resta nerissima.

La figura riproduce una fotografia delle cartine fatta dopo 22 ore da che erano esposte all'aria; e dal colore si vede come procedesse sempre più lenta l'ossidazione col crescere della concentrazione dello zucchero.

(1) Questa minore ossidabilità e maggiore stabilità chimica del solfuro ferroso in presenza di zucchero trova riscontro nella ben nota maggiore stabilità del carbonato ferroso, quando è preparato in presenza di materie zuccherine; da ciò sorsero le preparazioni farmaceutiche delle pillole del Bland e del Vallet.

Dal confronto delle soluzioni di solfuro ferroso ottenute in presenza di gelatina con quelle ottenute in presenza di zucchero abbiamo:

Con gelatina	Con zucchero
Preparazione facile.	Preparazione difficile.
Concentrazione alta.	Concentrazione bassa.
Colloide stabilissimo.	Colloide instabilissimo.
Granuli amicroscopici.	Granuli microscopici.
Solfuro ossidabilissimo.	Solfuro difficilmente ossidabile.

Per l'alto potere protettivo della gelatina il colloide acquista un grado altissimo di dispersità ed una stabilità fisica grandissima, ma è chimicamente instabilissimo. Per il debole potere protettivo dello zucchero il colloide acquista un grado basso di dispersità, fisicamente è instabilissimo, ma chimicamente è molto stabile.

A tali differenze di proprietà fisiche e chimiche corrispondono necessariamente delle differenze di proprietà farmacologiche.

* *

Ho studiata l'azione di queste soluzioni, preparate al momento stesso in cui doveva usarle, facendo delle iniezioni ipodermiche nelle cavie e delle iniezioni endovenose nei conigli.

Nelle cavie iniettava sotto la pelle del fianco cm^3 0.2 della soluzione colloidale a gr. mol. 0,01 per litro; le uccideva poi per dissanguamento dopo un certo tempo, per vedere cosa fosse avvenuto del solfuro iniettato.

Vidi così che il solfuro si fissa immediatamente nel connettivo e vi lascia una macchia nera, intensa, a contorni netti, senza sfumature, la quale scompare lentamente dopo 250 ore circa, e lascia in sua vece una macchia rugginosa di ossido idrato ferrico, che con acido solfidrico ritorna nera.

Se confrontiamo il risultato di queste esperienze con quello che si otteneva in esperienze simetriche fatte con soluzione di solfuro, preparato in presenza di gelatina, vediamo che quantunque s'inietti lo stesso volume di soluzione, cinque volte più diluita, ed una dose di solfuro cinque volte minore, la scomparsa della macchia nera, l'ossidazione del solfuro ed il cambiamento suo in ossido idrato è di gran lunga più lento. Colla soluzione contenente gelatina la macchia nera scompariva in circa 16 ore; colla soluzione contenente zucchero la macchia scompare solo dopo 250 ore circa.

Nei conigli iniettava la soluzione colloidale nella vena giugulare destra molto lentamente (1).

(1) Lentamente per evitare fenomeni tossici dipendenti dalla presenza di una piccola quantità di solfidrico e dalla ipertonìa fortissima della soluzione.

Durante l'iniezione gli animali non presentano nessun disturbo, le mucose visibili conservano immutato il loro colorito rosso; dopo l'iniezione ed anche nei giorni successivi stanno bene; anche con dosi di gr. mol. 0,000190 sopravvivono, almeno per molti giorni.

Il solfuro, appena iniettato, si fissa immediatamente nel fegato e nella milza, colorandoli intensamente in nero; qualche poco si fissa anche nei polmoni, come avviene per le soluzioni molto instabili fisicamente.

Il color nero nel fegato persiste poco, e si può dire che scompare del tutto in circa due giorni.

Se confrontiamo l'azione del solfuro ferroso iniettato nelle vene e preparato con gelatina o zucchero, vediamo:

Con gelatina

Con zucchero

Diffusione immediata in tutto l'organismo, un poco può passare anche nell'urina e dà come una colorazione intravitale nera.

Si fissa lentamente nei tessuti.

Si fissa immediatamente e quasi esclusivamente nel fegato e nella milza.

Cambia presto di stato chimico e resta fissato come ossido idrato ferrico.

Cambia di stato chimico più lentamente.

Immediatamente innocuo.

Immediatamente innocuo.

Tossico e letale dopo parecchie ore a seconda della dose.

Tossico e letale solo dopo alcuni giorni.

Per la dose minima letale in 4-30 ore si può ammettere occorrono gr. mol. 0,000040.

In qualche caso si ebbe la morte dell'animale dopo 36 ore con gr. mol. 0,000100; ma di regola con questa dose campa parecchi giorni e può anche sopravvivere.

Da tutto questo si vede che il solfuro, preparato con zucchero, è di gran lunga meno tossico di quello preparato con gelatina ed ha una fissazione più precisa, immediata e quasi esclusiva nel fegato e nella milza.

* * *

È noto che la presenza di zucchero modifica direttamente l'azione locale dei farmaci, l'assorbimento loro, e qualche volta indirettamente ne modifica anche l'azione generale⁽¹⁾; e tutto questo non per un'azione farmacologica

⁽¹⁾ Sabbatani L., *Lo zucchero come correttivo dal punto di vista fisico-chimico*. Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thérapie, XIX (1909), 165-193.

propria dello zucchero, ma per i caratteri fisico-chimici che la presenza dello zucchero impartisce alle soluzioni dei farmaci con cui viene unito. Era quindi lecito dubitare che la minore tossicità del solfuro ferroso colloidale, preparato in presenza di zucchero di canna, potesse dipendere dalla presenza stessa dello zucchero, e non da particolarità fisiche del colloide; e questo dubbio era avvalorato dai risultati delle esperienze in vitro, sopra esposte, circa la stabilità chimica del solfuro in presenza di zucchero.

Ma in realtà nelle esperienze in vitro lo zucchero è e resta sempre presente, mentre nelle esperienze in vivo il solfuro si fissa sui tessuti e lo zucchero scompare molto prontamente.

Quindi quell'effetto che dipende dalla semplice presenza dello zucchero si vede bene in vitro e non in vivo; mentre poi in vivo, scomparso lo zucchero, risaltano bene quegli effetti, che dipendono dalla struttura fisica particolare del colloide, preparato con zucchero.

Alcune esperienze molto semplici chiariscono bene tutto questo.

Si prepari della soluzione di solfuro ferroso colloidale in presenza di gelatina; si diluisca quindi con sciroppo di zucchero e si inietti nella vena giugulare dei conigli, notando dopo quanto tempo muoiono.

Ecco il risultato che ho ottenuto in cinque esperienze:

Con soluzione di FeS in gelatina
a gr. mol. 0,0333 per litro,
addizionata con gr. mol. 222,2
per litro di zucchero

Dose per kg. in gr. mol.	. . . 0,000333	— morte dopo h.	5,30'
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"

Con soluzione di FeS in gelatina
a gr. mol. 0,0250 per litro,
addizionata con gr. mol. 333,3
per litro di zucchero

Dose per kg. in gr. mol.	. . . 0,000100	— morte dopo h.	36	circa
--------------------------	----------------	-----------------	----	-------

Confrontando questi risultati con quelli che si ottengono colla soluzione semplice di FeS in gelatina (1) non si riesce a notare una differenza apprezzabile; in presenza di zucchero non diminuisce sensibilmente la tossicità del solfuro ferroso colloidale, preparato con gelatina.

Da tutto questo è lecito concludere che il diverso comportamento farmacologico di queste soluzioni colloidali di FeS con gelatina e con zucchero

(1) Si vedano per questo le esperienze nei Rendiconti della R. Acc. Naz. dei Lincei, vol. XXXII (1923), pag. 475.

dipendano dai caratteri fisici delle soluzioni stesse, dal grado di dispersità e di stabilità fisica loro, dal modo come si distribuiscono e si fissano nell'organismo, ed in fine dalla rapidità con cui si trasformano chimicamente.

Dallo studio loro comparato resta ancor meglio stabilito:

1°) queste soluzioni colloidali, in quanto sono colloidali e finchè restano tali sono inattive;

2°) anche fissate nei tessuti, finchè sono allo stato di solfuro granulare e solido restano inattivi come corpi estranei;

3°) a seconda del grado di dispersità e stabilità del solfuro esso penetra e diffonde più o meno profondamente dai vasi sanguigni negli elementi propri dei tessuti;

4°) il solfuro svolge un'azione farmacologica sensibile solo in conseguenza di cambiamenti ulteriori chimici, i quali sono pronti e gravi se il colloide era ad alto grado di dispersità e stabilità, lenti e lievi se era a basso grado di dispersità e stabilità.

Botanica. — *Ulteriori risultati della seminazione del caprifico.* Nota del Socio B. LONGO (1).

Proponendomi di sperimentare che cosa si ottenesse seminando il caprifico, seminaì nel 1912 semi di caprifico selvatico e, nell'anno successivo, semi di caprifico coltivato. Delle piantine nate sopravvissero e crebbero rigogliose rispettivamente sei della prima seminazione e quindici della seconda.

Nel 1918 pubblicai i primi risultati dell'esperimento (2): avevano fino allora fiorito soltanto un terzo delle piante, cioè sette, e precisamente cinque delle piante nate da semi di caprifico selvatico e due da quelli di caprifico coltivato. Dall'esame dei ricettacoli potei stabilire che, delle cinque piante del primo gruppo, una era di fico e le rimanenti di caprifico; delle due del secondo gruppo, una di fico e l'altra di caprifico.

Dal 1918 ad ora hanno fiorito anche le rimanenti piante, e l'ultima proprio quest'anno. I risultati dedotti dalla fioritura di queste altre quattordici piante, cioè dei due terzi delle piante in esperimento, non sono stati diversi, perchè si sono ottenute ugualmente piante di fico e piante di caprifico. La sesta pianta nata dai semi di caprifico selvatico ha portato ricettacoli di caprifico, e, delle altre tredici piante nate dai semi di caprifico coltivato, due si sono rivelate fico e le altre undici caprifico. Riassumendo

(1) Pervenuta all'Accademia il 23 settembre 1924.

(2) Longo B, *Primi risultati della seminazione del caprifico.* Rend. R. Accad. Lincei, vol. XXVII, ser. 5^a, 1° sem. 1918, pag. 55.