

Milano B. 70/2

2
A

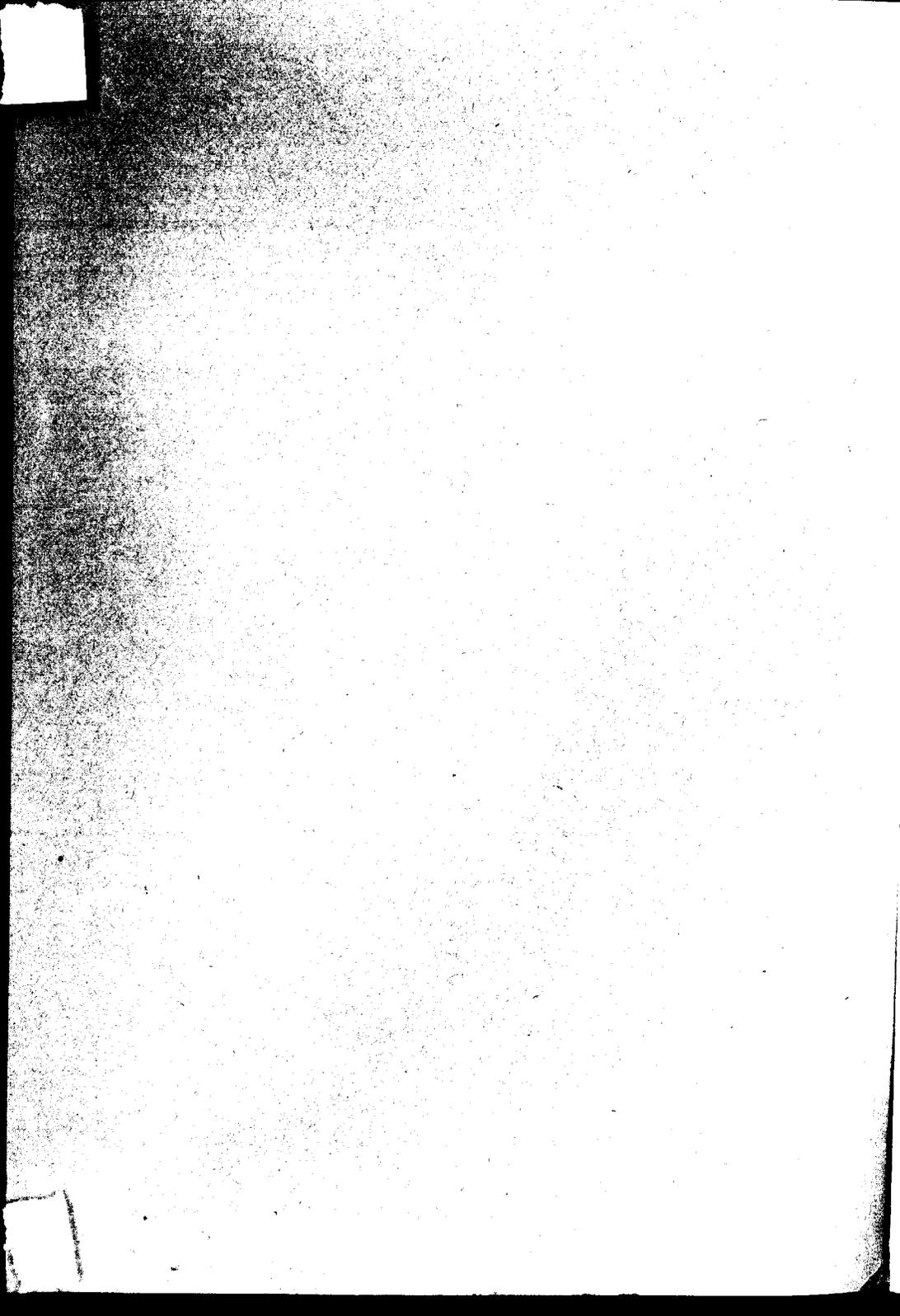
PROF. ITALO SIMON



Dei solventi usati in farmacologia ed
in terapia per i farmaci insolubili
nell'acqua

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. II, 1943-XXI

Esemplare fuori commercio per
la ricerca degli effetti di



PIRELLA GÖTTSCHE LOWE SIMON

Dei solventi usati in farmacologia ed in terapia per i farmaci insolubili nell'acqua

INTRODUZIONE

ROMA - TIF. DEL SENATO DEL DOCT. G. BARDI

Prof. ITALO SIMON

DEI SOLVENTI USATI IN FARMACOLOGIA
ED IN TERAPIA PER I FARMACI INSOLU-
BILI NELL'ACQUA

È questo un argomento che oggi richiama l'attenzione di molti e che parrebbe modernissimo, tanto è il fervore delle ricerche. Si tratta, invece, di un problema antico che, per la sua importanza, viene ripreso ogni volta che un nuovo solvente sia proposto per l'uso pratico.

Io fui uno dei primi ad occuparmi della glicerina quale solvente di farmaci e la studiai proprio in rapporto ai danni che essa, quale solvente, poteva produrre negli organismi animali. Per questo seguì finora attentamente quanto si pubblica su questo argomento ed ho anzi fatto eseguire qualche ricerca in Istituto. Mi pare sia venuto il momento di raccogliere quello che noi sicuramente conosciamo e di prospettare i problemi che attendono ancora soluzione. Codesti solventi debbono essere considerati da due punti di vista: *a)* per le azioni farmacologiche che possono produrre per sé stessi indipendentemente dalla loro capacità di sciogliere farmaci insolubili nell'acqua; *b)* per la facilità maggiore o minore con la quale possono cedere i farmaci che veicolano ai solventi che questi trovano nell'organismo.

Esaminiamo separatamente questi due punti.

Come solventi di farmaci per uso interno (orale, sottocutaneo, intraparenchimatoso) adoperiamo da tempo antico l'alcool etilico, l'etere etilico, la glicerina, gli olii; recentemente furono impiegati i glicoli etilenico e propilenico, la metilacetamide, la dietilamina, l'idrato di amilene. Altre volte si usano come solventi la soluzione concentrata di salicilato di sodio, soluzioni di dimetilxantina, e forse altre che mi sfuggono.

Esaminiamo uno ad uno questi varii solventi.

1. — *Alcool etilico.*

È usitatissimo come solvente di farmaci insolubili nell'acqua, ma si può affermare che il suo impiego oggi è limitato alla dissoluzione di farmaci somministrati per via gastrica (tinture, alcooli, liquore anisato d'ammonio, liquore di Van Swieten, liquore arsenicale del Fowler, soluzione di arsenito d'ammonio e citrato di ferro ammoniacale) o applicati sulle mucose o sulla cute (soluzione alcoolica d'iodio, di acido salicilico, di sapone, di canfora, ecc.) mentre assai raramente si adopera per preparati da somministrarsi per via sottocutanea (soluzione jodo jodurata di guaiacolo). L'alcool etilico, comunque, nelle piccole dosi usate non è tossico perchè viene rapidamente ossidato dall'organismo animale.

2. — *Etere etilico.*

Viene impiegato come solvente assai di rado per farmaci da somministrarsi per via interna. La Farmacopea Ufficiale registra solamente una tintura alcoolico eterica di valeriana e l'estratto eterico di felce maschio. Una delle soluzioni più in voga nel passato per iniezioni nel corpo di ghiandole linfatiche affette da tubercolosi fu la soluzione eterica d'iodoformio.

5. - *Glicerina.*

DEI SOLVENTI
USATI IN FAR-
MACOL. ECC.

È un liquido sciropposo, limpido, inodore, di reazione neutra, di sapore dolce, largamente usato in terapia come rimedio e come solvente di farmaci. Come solvente la Farmacopea Ufficiale ne prescrive l'uso per la preparazione di qualche estratto fluido di droghe e dell'estratto del lobo posteriore dell'ipofisi, ma è noto che viene largamente adoperata nella preparazione di molti altri estratti d'organi, nella preparazione delle soluzioni jodo-jodurate con guaiacolo ed in molti altri rimedii sfruttati nell'applicazione esterna (glicerolati, suppositori, ovuli).

Nel passato si considerava come un rimedio innocuo o quasi. Si diceva che la sua azione locale era irritante, ma non eccessivamente, tanto che i risultati delle esperienze di Crevaux, di Husemann, di Hunnethun, da cui veniva dimostrata la sua azione locale irritante, furono attribuiti ad impurezze del farmaco per cloruri metallici o per acroleina. Anzi Cantani ammette con Surun che la glicerina pura irrita e produce prurito, ma sempre meno e più transitoriamente che il prodotto patologico stesso, così che se ne può prescindere del tutto.

Anche Dujardin Beaumetz non crede che a dosi terapeutiche sia pericolosa ed afferma che, applicata sulla pelle denudata o sulle mucose, produce solamente bruciore, che iniettata sotto la pelle non vi determina infiammazione, che non è affatto irritante per lo stomaco e per l'intestino a dosi terapeutiche. Il concetto fu accettato da tutti i frattalisti moderni e domina in terapia. Ma una lunga serie di ricerche fatte da me e dai miei collaboratori ha messo in luce una serie di fatti interessanti, che riassumo.

Se iniettiamo una certa dose di glicerina una volta sola sotto la cute, sia in soluzione concentrata, sia in soluzione diluita, essa produce un cospicuo edema nel punto d'iniezione. Se la soluzione è concentrata si osserva distruzione della compagine dei fascetti connettivi con isolamento delle cellule fisse, alterazione delle cellule del derma in modo che tra queste ed il connettivo non si riesce a determinare limiti precisi: nelle fibre muscolari la striatura trasversale delicata è scomparsa ed il fascio appare quasi scomposto in una serie di fibrille longitudinali mentre il sistema

vasale non presenta lesioni evidenti. Quando invece l'iniezione si ripeta a lungo con soluzione al 50 $\frac{0}{10}$ l'esame istologico dimostra infiammazione con stravasi sanguigni, necrosi del tessuto sottocutaneo e neoformazione vasale alla periferia della zona infiammata (1-2).

La glicerina, somministrata per via gastrica o per via endovenosa, non produce emolisi od emoglobinuria; somministrata per via sottocutanea od endoperitoneale in piccole dosi non dà alcun disturbo, ma in dosi un pò più elevate e non mortali, determina emolisi ed emoglobinuria più facilmente per la prima via che per la seconda, il che è ovvio considerando che quando si immette la glicerina sotto la cute essa rimane nel luogo d'introduzione molto più a lungo di quello che non avvenga quando s'introduca nel peritoneo, ove trova una superficie assorbente più vasta ed è più facile il suo passaggio in circolo per la costituzione anatomica ed il maggior potere assorbente della membrana peritoneale. Tale effetto emolitico della glicerina pare dovuto ad un'azione locale del farmaco sui globuli rossi che fuoriescono dai vasi e non al fatto che la glicerina per la sua azione plasmolitica mette in libertà fermenti cellulari emolizzanti. Infatti emoglobina si trova sempre e nel liquido edematoso che si raccoglie sotto la cute nel punto d'iniezione e nel peritoneo dopo iniezioni di glicerina, però mai questi liquidi somministrati ad animali per via endovenosa producono emolisi: mai producono emoglobinuria le iniezioni endovenose di siero di sangue di animali in preda ad emoglobinuria da glicerina; mai l'iniezione endovenosa di infusi a freddo di tessuto sottocutaneo e muscolare di conigli emoglobinurici per glicerina riproduce questo quadro (2).

Testoni poi ha dimostrato che un clistere di glicerina concentrata od anche di una soluzione di glicerina al 25 $\frac{0}{10}$ produce nel cane aumento della secrezione di muco, dilatazione dei capillari della mucosa del retto ed anche della sottomucosa. I clisteri ripetuti determinano iperfunzionalità delle cellule mucipare, degenerazione e distacco di esse con conseguente caduta nel lume intestinale, dilatazione vasale, specie a carico dei vasi della mucosa e della sottomucosa, infiltrazione leucocitaria della mucosa nella sua parte vasale (5).

Risulta inoltre da ricerche mie che la glicerina iniettata sotto la cute in dosi mortali, oltre alle lesioni descritte nel tessuto sottocutaneo, produce nel fegato fatti di atrofia, di emorragia, d'infiltrazione e di aumento del connettivo, determina una glomerulonefrite acuta e suscita nell'intestino un processo di enterite catarrale (4). Se poi le iniezioni di una soluzione acquosa di glicerina vengono praticate per molti giorni si trovano lesioni prevalentemente degenerative a carico dei reni e di carattere infiammatorio e degenerativo insieme, nel fegato e nell'intestino [Piras (4 bis)]. Tutto questo dimostra che la glicerina è un rimedio che per via orale può essere somministrato senza danni di sorta mentre per via sottocutanea, specie se si ripete la somministrazione per molto tempo, può produrre disturbi locali e generali non trascurabili. La stessa affermazione si può fare per ciò che riflette l'uso della glicerina per via rettale, sia per clistere che per suppositori. Io vidi una volta un nefritico nel quale, per l'uso quotidiano di supposte di glicerina, era insorta una proctite. La ricerca fatta da Testoni, ora riportata, fu appunto suggerita dal desiderio di dare una spiegazione esauriente al quesito che mi si era presentato.

Per quanto riguarda le dosi letali della glicerina io avevo già fatto qualche ricerca. Nelle esperienze per via endovenosa avevo rilevato che la dose di g. 11,60 per kg. di coniglio era letale (2). La dose minima letale lontana secondo Simon (5) per via endovenosa fu in Istituto determinata da Corazza, la quale trovò che è di g. 8,20 per kg. di coniglio -- g. mol. 0,08907; la dose minima letale per via sottocutanea fu determinata da me e risulta di g. 2,10 per kg. di coniglio -- g. mol. 0,0228 (6). Confrontando fra loro le due dosi in g. mol. risulta che la dose minima letale per via sottocutanea è 3,906 volte minore di quella per via endovenosa, cioè che la glicerina, somministrata per via sottocutanea, è altrettante volte più tossica che per via endovenosa.

4. - Glicole etilenico.

Bachem fu il primo che pensò all'impiego del glicole etilenico come solvente di farmaci. Egli stesso una volta ne bevve cc. 25

senza soffrirne danni ed un'altra volta in due giorni ne introdusse per os. cc. 45, ugualmente senza conseguenze di sorta (7).

Le ricerche più complete sull'argomento furono svolte da Hanzlik e collaboratori (8). Riporto le conclusioni più importanti del loro lavoro:

II. - È dimostrabile un'azione locale irritante del glicole non diluito sulle superfici mucose (lingua ed esofago dell'uomo, congiuntiva dei conigli), sulle fibre nervose motorie (sciatico) delle rane e dei muscoli glutei dell'uomo, ma è comparativamente lieve e passeggera: i muscoli denudati e la pelle della rana non sono intaccati in maniera apprezzabile. La debole azione irritante, se presente, era dovuta all'ipertonìa.

III. - L'iniezione intramuscolare di dosi singole e ripetute di un prodotto di bismuto, il cui vettore era principalmente il glicole, in un gran numero di animali e di soggetti umani fu trovata ben tollerata come indicava l'assenza di fenomeni d'irritazione quali persistente dolore, gonfiore o formazione di ascesso.

IV. - Negli animali i sintomi di tossicità sono caratterizzati da depressione motoria generale, aumentata frequenza respiratoria, seguita da paralisi e da morte per le dosi maggiori. La dose minima letale per via endovenosa nei ratti bianchi fu trovata di g. 2,2 per kg. e nei conigli g. 5 per kg. (*). Per via intramuscolare la dose minima letale era di circa g. 4,4 per kg. nei ratti e nei conigli g. 6,6 per kg. D'accordo con i dati della letteratura erano ben tollerate per via gastrica negli animali e nell'uomo dosi di glicole relativamente maggiori.

V. - La somministrazione di soluzioni di glicole quale bevanda, in ratti, per un terzo della durata della loro vita, produceva una diminuzione nell'accrescimento corporeo senza dimostrabile ossaluria o modificazioni renali patologiche in quei ratti che ricevevano dosi giornaliere di circa g. 0,7 per kg. corporeo. I ratti che ricevevano dosi giornaliere di circa g. 2,2 per kg. (o circa metà

(*) Gli AA. nelle conclusioni del loro lavoro danno come dose minima letale per via endovenosa nel coniglio g. 5,5 per Kg, ma si tratta di un errore perché nella tabella a pag. 595 del lavoro si legge che questa dose non uccide gli animali i quali tutti muoiono invece con la dose minima letale di g. 5 per Kg.

della dose letale per via intramuscolare), giornalmente, mostravano ossaluria e calcoli renali, per quanto non in maniera costante. I risultati sull'ossaluria e sui calcoli dopo queste dosi alte confermarono quanto si legge nella letteratura per dosi così elevate. L'ossaluria era assente in 11 fra 14 pazienti che ricevettero da g. 2 a g. 106 di un prodotto bismutico il veicolo del quale era il glicole, ma l'ossaluria era presente in alcuni pazienti che non prendevano alcun farmaco.

VI. — Il significato dell'ossaluria e dei calcoli in seguito a somministrazione di glicole viene discusso dagli AA. Concludono che il glicole etilenico, usato nel limite delle possibilità terapeutiche, è relativamente innocuo quale solvente o veicolo per la somministrazione di farmaci.

Le ricerche successive di altri AA. aggiunsero, a queste, altre nozioni. Von Oettingen e Jirouch (9) osservarono un'azione ipotensiva dopo dosi elevate di glicole somministrate per via endovenosa. Tale fatto venne confermato da Aiazzi-Mancini (10) e da Bucciardi (11). Gli AA. però concordemente ammettono che l'effetto ipotensivo si ottiene con dosi così elevate che mai potrebbero venir somministrate all'uomo. Inoltre Oettingen e Jirouch osservarono un'azione emolitica che, secondo Bucciardi, non ha importanza perchè nelle sue esperienze in vitro vide che sono emolitiche le miscele di glicole in soluzione di NaCl al 0,9 % in cui la percentuale del glicole sia superiore al 17 %.

In Istituto furono praticate ricerche sul glicole etilenico con lo scopo di saggiare la sua attività emolitica e di determinare la dose minima letale lontana per via endovenosa e sottocutanea. Le ricerche in vitro hanno dimostrato che nelle condizioni di esperimento adottate le soluzioni di glicole etilenico isotoniche con soluzioni di NaCl n.º 6 (0,97 %), mescolate con queste in volumi opportunamente preparati, danno l'emolisi completa, sia del sangue di bue che di quello di coniglio, alla concentrazione di g. mol. 0,189 per litro, corrispondenti a g. 11,7270 (12). Si tratta dunque di una azione emolitica abbastanza intensa e finora poco nota.

Le ricerche sulla dose minima letale lontana per via endovenosa e per via sottocutanea hanno dimostrato [Corazza (6)]: che la dose minima letale lontana per via endovenosa secondo Simon (5) è,

per kg. di coniglio, di g. 6,7380 — g. mol. 0,10859 (*); che la dose minima letale lontana per via sottocutanea è di g. 8,9240 per kg. di coniglio = g. mol. 0,14582.

Da queste esperienze della Corazza fu dimostrato un altro fatto appena accennato dagli AA. citati. Si vide cioè che tutte le dosi usate per via endovenosa, da g. 4,04 a g. 6,75 per kg. di coniglio, produssero emoglobinuria; che tutte le dosi impiegate per via sottocutanea, da g. 3,34 a g. 8,92 per kg. fatta eccezione per la dose di g. 4,26 per kg., produssero anch'esse emoglobinuria.

In conclusione l'emoglobinuria prodotta dal glicole etilenico in vivo per le dosi riferite è stata veramente notevole.

Se confrontiamo la dose minima letale lontana per via endovenosa con la dose corrispondente per via sottocutanea troviamo che la tossicità per questa via è un po' inferiore a quella per via endovenosa (ponendo questa = 1, quella diventa 1,32), vale a dire ne occorre di più per uccidere un kg. di coniglio: quindi la tossicità è minore.

5. — Glicole propilenico.

Quest'alcoole, secondo l'opinione corrente, sarebbe meno tossico del glicole etilenico. Hunt lo aveva affermato (13). Hanzlik e collaboratori in un primo tempo così scrissero di questo farmaco: « il glicole propilenico offre esso pure possibilità quale solvente o veicolo di farmaci, ma dovrebbe essere studiato a fondo prima di venire impiegato e per il momento esso è poco comune e costoso » (8). Più tardi però Seinfeld ed Hanzlik confermarono la sua minore tossicità di fronte ai glicole (15) e di tale parere è anche Buciardì (11). Debbo dire che tale minore tossicità è frutto di un errore nel quale si cade troppo spesso e dal quale conviene guardarsi. La dose minima letale del glicole etilenico data da Hanzlik e collaboratori (8) è nel coniglio, per via endovenosa, di g. 5 per kg.,

(*) Si noti qui la differente dose minima letale trovata da AA. diversi: g. 5 per via endovenosa e per Kg. di coniglio secondo HANZLIK e g. 6,75 per la stessa via secondo CORAZZA. Ciò è possibile soprattutto perchè i metodi di ricerca non sono univoci, nè esistono convenzioni internazionali in proposito.

quella del glicole propilenico nelle stesse condizioni e nello stesso animale di g. 5,25 per kg. (15 bis). Guardando ai grammi per kg. parrebbe più tossico il glicole etilenico. Ben diversa è la cosa se si guarda ai g. mol. Considerando che il peso molecolare del glicole etilenico è 62,048 e quello del glicole propilenico 76,064, si ha che g. 5 di glicole etilenico corrispondono a g. mol. 0,0806 e g. 5,25 di glicole propilenico corrispondono a g. mol. 0,0690. Ciò vuole dire che il glicole propilenico è più tossico dell'etilenico, il che corrisponde alla ben nota legge che nelle serie degli alcoli in genere la tossicità cresce col crescere del numero degli atomi di carbonio della molecola.

Questi risultati non escludono l'uso del glicole propilenico come solvente di farmaci, ma, senza dubbio, gli si deve preferire l'etilenico, meno tossico e meno costoso.

6. *Metilacetamide.*

Non so che il solvente sia stato impiegato da altri che dalla casa Bayer per le soluzioni di luminale (feniltimalonilurea), messe in commercio in fiale contenenti g. 0,20 del farmaco in 1 cc. di metilacetamide. Non conosco studi farmacologici su questo solvente, che meriterebbe una disamina accurata.

7. -- *Olii d'olive e di mandorle dolci.*

La Farmacopea prescrive l'olio d'olive nella preparazione degli olii medicati (canforato, cantaridato, di camomilla, di giusquiamo) usati per applicazioni esterne, e dell'olio fosforato, che si dà per os; per le soluzioni di canfora, d'iodio con guaiacolo da iniettarsi sotto la cute o nel parenchima muscolare. Ma è largamente impiegato per la preparazione di soluzioni oleose di farmaci o per sospensioni che s'introducono ugualmente per via sottocutanea od intramuscolare. Può in questi preparati essere sostituito dall'olio di mandorle dolci.

È ben noto che mentre più o meno rapidamente il farmaco disciolto nell'olio è assorbito, il solvente rimane molto a lungo nel tessuto

sottocutaneo e viene un po' per volta utilizzato dall'organismo animale. È stato dimostrato da Coronedi e Marchetti (14) che dopo l'iniezione sottocutanea di olii iodati o bromati il preparato liquido introdotto si trasforma nel luogo d'iniezione e nei territori vicini in una massa solida di grasso che contiene in buona parte l'alogeno, ceduto un po' per volta al sangue ed ai tessuti. Un fatto analogo trovò in Istituto la Pirrone (15) dopo iniezioni sottocutanee di dibromocolesterina sciolta in olio di olive.

* * *

Riassumendo ora quanto ci è noto sulla tossicità dei solventi usati come veicoli di farmaci insolubili nell'acqua, è evidente che noi possiamo distinguerli in varie categorie.

a) solventi perfettamente innocui quando sono impiegati per via gastrica e come tali, per le piccole dosi usate, possiamo considerare l'alcool etilico, l'etere, la glicerina, il glicole etilenico;

b) solventi mai innocui, talora poco dannosi o dannosi in misura assolutamente trascurabile, per l'uso sottocutaneo od intraparenchimatoso: glicerina, glicole etilenico, olio d'olive o di mandorle dolci, metilacetamide, idrato di amilene, dietilamina. Di questi ultimi tre farmaci manca uno studio adeguato che permetta di dare un giudizio attendibile sulla possibilità di impiegarli senza danni come solventi: del particolare contegno dell'olio d'olive abbiamo già detto. Conviene perciò fermarci a parlare un momento della glicerina e del glicole etilenico.

Della tossicità della glicerina ben poco si sapeva prima delle mie ricerche. Luchsinger, Ustimowitsch, Jitta avevano veduto la sua azione emolitica in vivo dopo iniezioni sottocutanee, ma i loro studii erano rimasti come episodi isolati che tutti avevano dimenticato al punto che l'Astolfoni in un lungo lavoro studiò l'azione emolitica della fenilidrazina sciolta in glicerina e somministrata per via sottocutanea attribuendo tutta l'azione emolitica al farmaco e trascurando completamente il solvente (16). È certo che la glicerina, anche somministrata all'uomo per via sottocutanea, spiega azione emolitica, ma è anche evidente che, se le dosi iniet-

ate sono piccole e non ripetute, il danno ha poca importanza, mentre può diventare assai notevole se i volumi di solvente immessi sono elevati (cc. 5 ad esempio) e ripetuti.

Le stesse affermazioni si possono fare per il glicole etilenico. A questo punto si presentano due quesiti: è più tossica la glicerina e il glicole? Dovendosi scegliere fra i due farmaci il solvente a quale dei due conviene dare la preferenza?

Per rispondere ai quesiti conviene riportarsi ai risultati delle ricerche sperimentali.

Consideriamo prima l'azione emolitica in vitro dei due farmaci. Per la glicerina mi riferisco ai dati di ricerche mie (2).

Usando miscele di soluzioni acquose isotoniche col sangue di NaCl e di glicerina, trovai che la dose minima emolizzante sul sangue defibrinato di bue e di coniglio è identica (g. 1,6495 in 1000 cc. = g. mol. 0,01792 in 1000), salvo la maggiore rapidità d'azione sul sangue di coniglio. Baldacci in ricerche praticate in Istituto con lo stesso metodo, trovava che la dose minima emolizzante di glicole etilenico sia sul sangue di coniglio che su quello di bue è di g. mol. 0,189 in 1000 cc. = g. 11,7270 in 1000 (12). Sebbene queste esperienze mie e di Baldacci sieno state fatte a tanta distanza di tempo l'una dall'altra, esse dimostrano che la dose minima emolizzante della glicerina è circa 10 volte inferiore a quella del glicole, cioè che il potere emolizzante della glicerina è assai più forte.

Per quanto riguarda le dosi letali sul coniglio troviamo:

glicole et., dose min. let. lontana per via endov. g. mol. per kg. 0,10859 (Corazza) (6);

glicerina, dose min. let. lontana per via endovenosa g. mol. per kg. 0,08907 (Corazza) (6);

glicole etil., dose minima let. per via sottocutanea g. mol. per kg. 0,1458 (Corazza) (6);

glicerina, dose minima let., per via sottocutanea g. mol. per kg. 0,0228 (Simon) (2).

Risulta quindi che la glicerina è più tossica del glicole etilenico, ma, mentre la differenza per la somministrazione endovenosa è piccola (1 glicerina - 1,22 glicole), diventa veramente cospicua per l'applicazione sottocutanea (1 glicerina - 6,50 glicole).

I due farmaci hanno caratteri comuni. Entrambi spiegano in vitro azione dissolvente dei globuli rossi del sangue: entrambi producono emolisi quando vengano introdotti nel tessuto sottocutaneo dell'animale vivente. Ma si differenziano da vari lati. La glicerina è più tossica del glicole per le due vie di somministrazione; è più tossica quando sia somministrata per via sottocutanea che non per via endovenosa e per il glicole, invece, avviene il contrario (infatti se facciamo = 1 la dose minima letale della glicerina per via endovenosa la dose corrispondente per via sottocutanea risulta 3,906 volte inferiore: ripetendo lo stesso calcolo per il glicole etilenico invece la dose letale per via sottocutanea rispetto a quella per via endovenosa è = 1,32); il glicole dà per via endovenosa sempre emolisi ed emoglobinuria mentre il fenomeno appare solo eccezionalmente con la glicerina.

Non siamo ancora in grado di spiegare queste somiglianze e, soprattutto, le differenze. Ad ogni modo le segnaliamo concludendo che risulta sicuramente documentata una minore tossicità del glicole etilenico rispetto alla glicerina.

II. — CESSIONE DEI FARMACI DAI SOLVENTI IMPIEGATI AI SOLVENTI DELL'ORGANISMO.

Bisogna premettere che i solventi dei quali parliamo servono a portare, nei punti d'applicazione prescelti, farmaci che possono essere assorbiti con una certa lentezza (mancando ogni ragione per volere un loro rapido passaggio nel circolo) mentre altre volte abbiamo bisogno di un assorbimento assai rapido: esempio del primo caso i preparati d'iodio sciolti in olio od in glicerina, del secondo quelli di canfora in olio.

Che la canfora dall'olio in cui è sciolta, quando sia immessa nel tessuto sottocutaneo, passi rapidamente in circolo ed arrivi al cuore ove spiega il suo effetto eccitante è dimostrato da una immensa serie di ottimi risultati terapeutici nei quali il rimedio venne impiegato come eccitatore della funzione cardiaca. Ciò è dovuto alla volatilità del farmaco, alla sua facile solubilità nei lipidi dell'organismo e forse ad altre ragioni che finora non ci sono note.

Per altri farmaci il problema è stato impostato da ricerche recenti di Zancan le quali ci rivelano alcuni fatti interessanti (17). Quest'A. quindici minuti primi dopo l'iniezione sottocutanea di cc. 1 di bisnol (soluzione in glicole etilenico di jodobismutato di sodio al 6% e di joduro sodico al 12%) in topolini, trovò nel punto dell'iniezione un precipitato rosso-mattone. Ciò dimostra che il rimedio in un primo momento precipita. Però il fatto che il preparato nella terapia della sifilide porta a guarigione la malattia significa che in un secondo tempo si solubilizza, passa nel sangue e raggiunge gli elementi dei tessuti sui quali esercita il suo caratteristico effetto terapeutico.

Più dimostrativa è l'esperienza di Zancan col luminale sciolto in metilacetamide. Iniettò 1 cc. di soluzione al 20% di luminale in metilacetamide sotto la cute di una cavia. Dopo un quarto d'ora, sacrificato l'animale, nel punto dell'iniezione trovò un precipitato bianco, dimostrante che il farmaco nel tempo di 15' non era stato assorbito. A conferma di questa, un'altra esperienza, nella quale introdusse sotto la cute di un coniglio la dose ipnotica del luminale sciolta in metilacetamide, gli dette la prova della lentezza notevole dell'assorbimento del farmaco in quanto l'azione ipnotica appariva blanda e quasi sfumata mentre un animale di controllo, trattato con una dose identica di luminale sodio sciolto in acqua, cadde in preda ad un sonno profondissimo. Inoltre la dose letale del luminale sciolto in metilacetamide, in confronto della dose letale di luminale sodio sciolto in acqua, spense la vita in un tempo assai più lungo. Questi fatti dimostrano che la metilacetamide non può permettere un assorbimento rapido dei farmaci disciolti in essa. I farmaci, venuti in contatto coi tessuti, precipitano e sono poi lentamente assorbiti tanto che la loro azione, anche se la dose somministrata doveva produrre un dato effetto, si svolge in modo assai debole e, se si trattasse di un'azione terapeutica, probabilmente fallirebbe lo scopo.

Come conclusione generale di queste ricerche si può dire che, fatta eccezione di alcuni farmaci, i solventi organici che comunemente si adoperano per sciogliere ed introdurre nell'organismo animale le sostanze insolubili nell'acqua ne rendono lento l'assorbimento, ciò che qualche volta può essere utile ai fini terapeutici,

ma qualche altra volta, invece, può riuscire di danno. Ma quello che a noi appare certo è che finora ignoriamo molte cose che sarebbe indispensabile conoscere: l'azione locale e generale di tali solventi; la loro tossicità; la ripartizione dei farmaci fra essi ed i solventi che trovano nel luogo d'applicazione; la rapidità con la quale i farmaci passano nel sangue e raggiungono gli elementi dei tessuti sui quali debbono agire. In altre parole l'argomento richiede una serie di ricerche accurate che potranno portarci alla risoluzione dei problemi che l'importanza dell'argomento ci propone: trovare solventi poco o nulla tossici, sia localmente che come azione generale; che permettano un rapido passaggio del farmaco nel sangue; che non formino coi farmaci complessi atti a mutarne l'azione desiderata.

Quest'ultima condizione si riferisce alle miscele di varie sostanze che noi usiamo in terapia nelle applicazioni parenterali per rendere solubili farmaci di cui vogliamo ottenere l'azione. Esempio tipico la miscela di caffeina e benzoato di sodio, da molti ritenuta un complesso molecolare. Ma altre miscele si vanno introducendo in terapia basate sullo stesso principio. Fra esse è la soluzione al 20 % di esetone (metil-isopropil-cicloesene) in soluzione di salicilato di sodio al 25 %. Zancan (17) ha fatto una esperienza dalla quale si apprende che iniettando sotto la cute di un topolino di g. 20 cc. 0,5 della soluzione di esetone, il topolino muore dopo 12 minuti con la sintomatologia caratteristica. Ma è una dose enorme rispetto a quella che deve essere adoperata in terapia nell'uomo. Ed ha anche veduto che nel punto dell'iniezione si trova una chiazza lattescente, contornata da un alone di intensa reazione. Giustamente ritiene che il farmaco precipiti nel punto d'iniezione, ma che poi si ridiscioglie (*). È chiaro che la sua esperienza potrebbe diventare la prima di una serie di ricerche volte alla risoluzione di vari quesiti: rapporto reciproco dei due farmaci nella soluzione dal punto di vista chimico e chimico-fisico, influenza del-

(*) È interessante il fatto veduto da SALAZAR in Istituto che, iniettando sotto la cute di cani dosi adatte di esetone puro, si ottiene una diminuzione della viscosità del sangue e che una diminuzione si ottiene ugualmente per l'iniezione sottocutanea di salicilato di sodio al 25 % (19). È probabile che l'azione dei due farmaci si sommi.

l'azione locale della soluzione concentrata del salicilato di sodio, influenza di questo sulla rapidità dell'assorbimento, modificazione dell'attività dell'esetone dalla contemporanea presenza in circolo del salicilato di sodio, ecc.

Ma altri solventi di questo tipo vengono proposti.

Block per disciogliere il luminale ricorre alla dietilamina. Scioglie g. 10 di luminale in g. 2,75 di dietilamina e porta la soluzione al volume desiderato con una miscela composta di alcool a 95^o g. 26, glicerina g. 31 e acqua distillata fino a cc. 100; Schultze tratta il luminale con alcool, poi aggiunge successivamente la dietilamina, la glicerina, l'acqua. Zwikker propone la soluzione seguente: luminale g. 20, idrato di amilene g. 38, uretano etilico g. 35, acqua g. 7, che danno in totale cc. 100 di liquido (18).

Codeste proposte non sono suffragate da ricerche chimiche, chimico-fisiche e farmacologiche nel senso più su ricordato ed è chiaro, dopo quanto si disse, che molte sono le domande nostre insoddisfatte.

Tutto questo dimostra che il problema dei solventi organici in terapia ed in farmacologia ha bisogno di ricerche e di studi nuovi che portino alla risoluzione dei troppi quesiti che oggi rimangono senza spiegazione. Mi pare utile prospettarlo per la sua importanza sia dal punto di vista farmacologico che da quello pratico.

*
* *

Non avevo voluto prendere in considerazione l'olio di vaselina (o paraffina liquida), una volta largamente adoperato quale solvente di farmaci, perchè oggi è quasi abbandonato nella pratica delle iniezioni sottocutanee od intramuscolari. La lettura di recenti lavori mi ha reso edotto che nel campo rinolaringoatrico il farmaco ha ancora un certo impiego come solvente di rimedi che si somministrano per instillazioni nasali od endotracheali. La cosa ha importanza notevole per il fatto ormai sicuramente accertato che anche i farmaci usati per semplici instillazioni nasali possono frequentemente guadagnare la trachea e giungere quindi nei polmoni [Laughlen (1925), Ikeda (1937), Walsh e Cannon (1938),

Ellinger (1938), Maggiorotti (1940), Magnoni (1941)]; venne inoltre dimostrato che la penetrazione di olio di vaselina nei polmoni produce nei conigli lesioni tali per cui l'immissione endovena di bacilli tubercolari in quantità tale da non produrre la morte di animali normali, uccide rapidamente gli animali cui era stato introdotto precedentemente in trachea un piccolo volume di olio di vaselina [Laporte (1939), Remaggi (1941)]. La bibliografia si trova in un lavoro di E. Simonetta (20) che richiama l'attenzione dei pratici su tali inconvenienti. Poichè l'olio d'olive, somministrato per instillazioni nasali od endotracheali, non produce mai danni, la paraffina liquida dovrebbe essere eliminata dalla terapia anche per questi usi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SIMON I. « Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche », Anno 1920, n. 7.
- (2) *Id.*, *id.*, « Archivio di Farmacologia Sper. e Scienze aff. », 1915, 20, 120.
- (3) TESTONI P., « La Clinica Medica Italiana », 1925, anno 56, 187.
- (4) SIMON I., « Pathologica », 1915, n. 153.
- (4 bis) PIRAS A., « Archivio di Farmacologia Sper. e Scienze aff. », 1925, 40, 251.
- (5) SIMON I., « Archivio di Scienze Biologiche », 1928, 12, 478.
- (6) CORAZZA M., (lavoro in corso di stampa nella « Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche »).
- (7) BACHEM C. « Med. Klinik », 1917, 13, 7 e 313.
- (8) HANZLIK, SEIDENFELD e JOHNSON, « Journ. of Pharmacology a. exp. Ther. », 1951, 41, 387.
- (9) OETTINGEN e JIROUCH, « Journ. of Pharm. a. exper. Ther. », 1951, 42, 555.
- (10) AIAZZI-MANCINI, « Archivio di Fisiologia », 1955, 35, 157.
- (11) BUCCIARDI G., « Archivio it. di Scienze Farmacologiche », 1959, 8, 1.
- (12) BALDACCI U., « Bollettino della Soc. it. di Biologia Sper. », 1940, 15, 982.
- (13) HUNT R., « Ind. a. Engl. Chem. », 1932, 24, 361 e 856.
- (13 bis) SEINFELD ed HANZLIK, « Journ. of Pharmacology a. exp. Ther. », 1952, 44, 109.
- (14) CORONEDI e MARCHETTI, « Lo Sperimentale », 1902, 56, 311.
- (15) PIRRONE P., « Archivio di Farmacologia sper. e Scienze aff. », 1936, 62, 177.
- (16) ASTOLFONI G., « Lo Sperimentale », 1905, 59, 507.
- (17) ZANCAN L., « Archives Inter. de Pharmacodynamic et de Théor. », 1940, 64, 171.
- (18) « Bollettino Chimico-Farmaceutico », 1937, 76, 602.
- (19) SALAZAR L., « Clinica Medica », 1926, 57, 51; « Archivio di Farmacologia Sper. e Scienze aff. », 1929, 50, 67.
- (20) SIMONETTA E., Il Valsalva, 1941, 17, 55.

RIASSUNTO

*DEI SOLVENTI
USATI IN FAR-
MACOL. ECC.*

L'A. passa in rassegna i solventi organici dei farmaci insolubili in acqua che noi adoperiamo in Farmacologia ed in Terapia: alcool etilico, etere etilico, glicerina, glicole etilenico, glicole propilenico, metilacetamide, oli d'olive e di mandorle dolci, soffermandosi sui pregi e sui difetti di ciascuno di essi e riassumendo quello che è noto sulla rapidità con la quale tali solventi cedono all'organismo animale le sostanze insolubili in acqua che veicolano. In una breve aggiunta ricorda i pericoli di cui può essere apportatore l'olio di vaselina, ancora usato per instillazioni endonasali ed endotracheali, essendo stato sicuramente dimostrato da diversi ricercatori che la sua penetrazione in trachea rende gli animali da esperimento assai più recettivi degli animali non trattati alla localizzazione nei polmoni dei bacilli tubercolari immessi nelle vene.

97923

~~848174~~

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli studenti
1977



