

Mo. B70/59. 54

PROF. SANTE GAJATTO

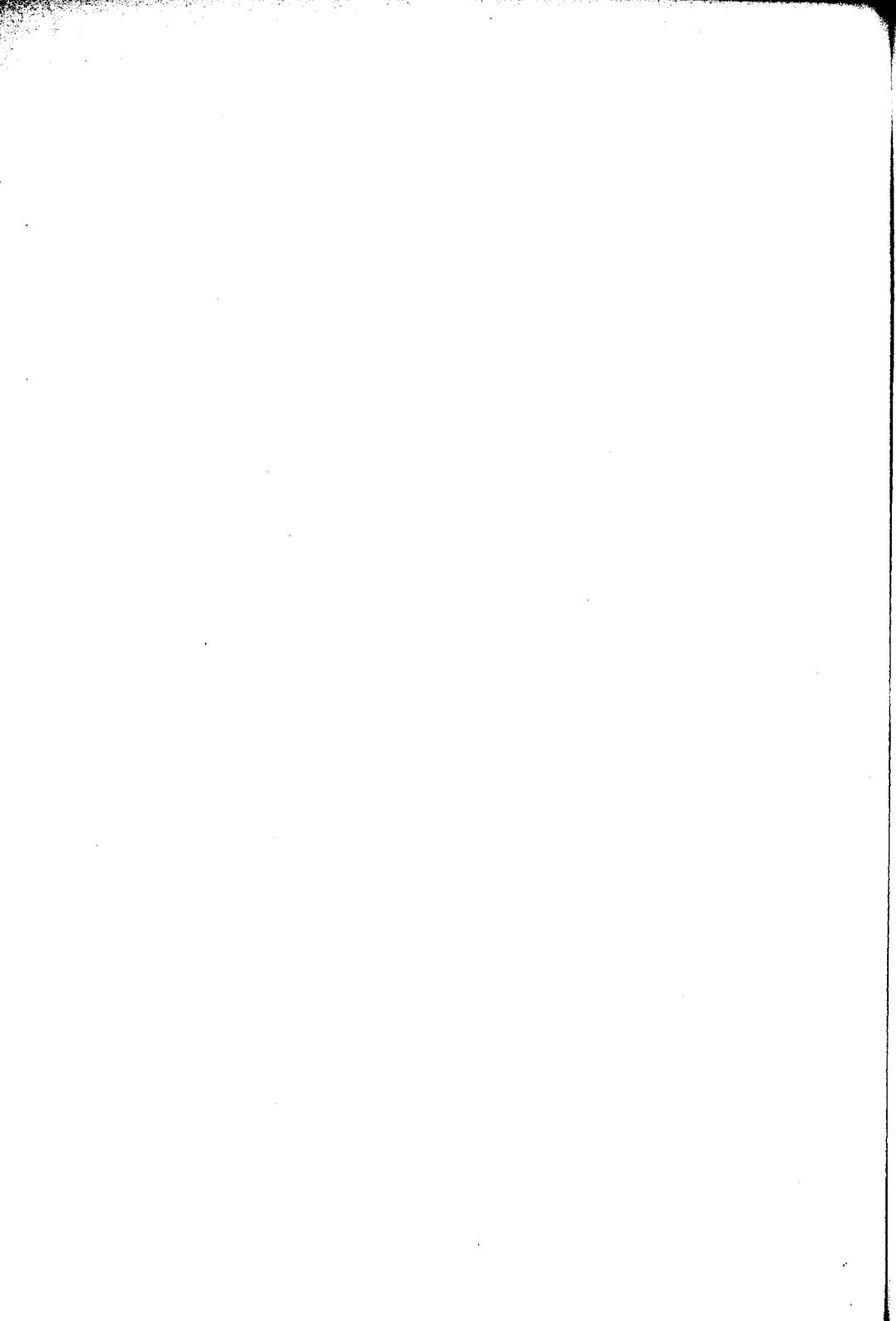


Recenti ricerche sulle efedre italiane
e contributi allo studio farmacologico
dell'efedrina

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA"

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.





PROF. SANTE GAJATTO

Recenti ricerche sulle efedre italiane
e contributi allo studio farmacologico
dell'efedrina

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA"

SANTE GAJATTO

RECENTI RICERCHE SULLE EFEDRE
ITALIANE E CONTRIBUTI ALLO STUDIO
FARMACOLOGICO DELL'EFEDRINA

DEI farmaci dotati di azione adrenalinosimile molti sono prodotti di sintesi ed alcuni di essi, come il simpatolo (= p. ossifenil-metilaminoetanolo), il veritolo (p. ossifenil-isopropil-metilamina), la simpamina (= fenilisopropilamina) hanno trovata larga applicazione in terapia. Però il più antico ed il meglio studiato tra i pseudosimpaticomimetici, tuttora assai utilizzato in clinica, è senza dubbio l'efedrina (= fenil-metilaminopropanolo), alcaloide che si trova in natura in numerose specie di *Ephedra* (fam. *Ephedraceae*; classe *Gnetinae*), piante xerofile cioè vegetanti in terreni asciutti e desertici, il quale è stato così denominato da Nagai [1] che l'ottenne nel 1887 allo stato di notevole purezza dalla droga cinese Ma Huang usata sino da tempi remotissimi soprattutto per combattere l'asma ed anche, tra l'altro, come diaforetico e febbrifugo. Non è però ancora stabilito con sicurezza quale o quali siano le specie di *Ephedra* i cui rami costituiscono la droga Ma Huang: infatti, mentre alcuni ritengono importante sotto tale punto di vista l'*E. vulgaris* var. *helvetica*, altri pensano all'*E. intermedia* Schrenk var. *tibetica* Stapf. Wasicky [2] attribuisce ogni importanza sia all'*E. equisetina* Bunge, arbusto alto 1-2 metri e particolarmente ricco in efedrina (circa il 2 %) che darebbe la droga

Mupen-Ma Huang, sia all'*E. sinica* Stapf, arbusto alto 50 cm, oppure all'*E. Shenningiana* Tang (= *E. equisetina* Read et Liu), arbusto di circa 1 metro, che darebbe la droga Tsaopen-Ma Huang, la sola che viene importata in Europa.

Ma oltre che nelle specie prese in considerazione da Wasicky che vegetano spontanee soprattutto nella Cina centrale l'alcaloide si trova in numerose altre specie come l'*E. Gerardiana* indiana (= *E. nebrodensis*), l'*E. andina* che vegeta in vari territori dell'America meridionale, l'*E. distachya* L. (= *E. vulgaris* Rich.) che è diffusa in Europa ed altre ancora. Queste specie, particolarmente le europee, per il fatto che sono molto meno ricche in efedrina, il composto levogiro, di quanto lo siano le dianzi ricordate specie cinesi (Miller, [3]) e per il fatto che contengono per lo più in misura maggiore il composto diastereoisomero destrogiro pseudoefedrina, assai meno attivo farmacologicamente del prodotto levogiro, sono in genere considerate quali sofisticazioni della droga cinese (Wasicky, [2]).

E se gli studi sulle proprietà farmacologiche dell'alcaloide ebbero inizio sino dal 1887 per opera di Miura è solo da quando Chen e collaboratori, vent'anni or sono, intrapresero le loro ricerche farmacologiche con l'efedrina, estratta dall'*Ephedra* mediante l'ammoniaca ed il cloroformio allo stato di assoluta purezza dallo stesso Chen (1923), suscitando per essa l'interesse del mondo scientifico, che l'uso di quest'alcaloide andò rapidamente diffondendosi sia in America che in Europa: nel 1926 il Congresso di Farmacia e Chimica della Società medica americana ne approvava pienamente l'impiego clinico per le importanti e numerose proprietà farmacodinamiche, particolarmente sull'apparato respiratorio e su quello circolatorio, di cui è dotato e che già ebbero modo di riassumere brevemente in altra Rivista [4]. Gli ostacoli che impedivano di far fronte alla crescente richiesta dell'alcaloide, vale a dire le difficoltà di approvvigionamento e l'alto costo della droga cinese, vennero superate mediante la produzione in via sintetica di efedrina realizzabile con vari processi elaborati da Fourncau, Eberhard, Späth ed altri: si ebbe così l'efedrina sintetica racemica (efetoina), meno attiva del prodotto levogiro. Si produsse poi anche l'efedrina sintetica levogira (sancedrina), analoga alla base vegetale,

separabile dalla forma racemica per azione di acidi come il tartarico ed il mandelico, otticamente attivi (*).

Tuttavia, nè il ricordato minore contenuto in principio attivo delle specie di *Ephedra* europee, nè la presenza in esse della pseudoefedrina farmacologicamente poco attiva avrebbero giustificato il disinteresse dei nostri studiosi per le ricerche botaniche, farmacognostiche, chimiche e biologiche riguardanti le specie che vegetano in Italia, tanto più che il prodotto estrattivo sembra dotato di azione che per intensità, durata, costanza e tollerabilità lo rendono preferibile al prodotto di laboratorio e soprattutto quando esigenze economiche nazionali impongono di ridurre al minimo l'importazione della droga oppure del principio attivo già isolato. A quest'opera di valorizzazione delle nostre efedre si accinse infatti sino dal 1935 il prof. Tocco facendo iniziare in questo Istituto, allora da lui diretto, indagini sulle specie che si trovano in Sardegna: M. Mulas [10] pubblicava nel 1936 i primi risultati conseguiti nello studio di tre efedre di cui due, l'*E. vulgaris* Rich. e l'*E. nebrodensis* Tin., spontanee ed assai diffuse in varie località dell'isola, ed una, l'*E. altissima* Desf., importata e coltivata solamente negli Orti botanici di Cagliari e di Sassari. Già in questi primi studi viene posto in evidenza che l'*E. vulgaris* e l'*E. nebrodensis* contengono principî attivi a caratteri biologici uguali a quelli delle sostanze del tipo delle efedrine di cui presentano pure le reazioni chimiche e si prevede l'importanza che lo sviluppo delle ricerche

(*) Secondo BLEYER [5] la l-efedrina sintetica (tanto la base che il cloridrato oppure il solfato) è identica riguardo alle proprietà chimiche e fisiche alla l-efedrina naturale. Ricerche di KEIL e RÜHLING [6] dimostrerebbero, inoltre, l'identità dal punto di vista farmacologico tra l-efedrina sintetica KNOLL e l-efedrina naturale ROCHE. Questa conclusione risulterebbe in base all'aumento di tossicità del cloridrato naturale di d-ψ ceccaina realizzato per la contemporanea azione della i-efedrina sintetica oppure della l-efedrina naturale. Ma i due AA. vanno ancora più avanti nelle loro affermazioni: ritengono dotati di azione ugualmente intensa tanto la l-efedrina come la d-l-efedrina e la d-efedrina e ciò in pieno accordo a quanto era stato precedentemente sostenuto da KREITMAIR [7] ed al contrario di quanto è ormai definitivamente accertato avvenire in realtà in base a ricerche di CHEN, di SCHAUMANN [8] e di numerosi altri Autori. Anche di recente MEIDINGER [9] studiando comparativamente l'azione anestetica locale del cloridrato di l-efedrina, di r-efedrina, di d-efedrina concludeva che la forma levogira è più attiva di quella racemica e che questa è più attiva di quella destrogira.

potrebbe avere, oltre che dal punto di vista scientifico, soprattutto da quello economico-sociale.

Un successivo ampio lavoro viene dedicato da M. Mulas ed E. Sallis [11] allo studio botanico e farmacognostico delle suddette efedre ed alla descrizione delle modificazioni da apportarsi opportunamente al metodo di estrazione dei principi attivi usato da Chen per adattarlo al materiale in esame. I risultati, riguardo alla quantità totale di alcaloidi ricavabile dalle varie efedre, devono considerarsi soltanto orientativi: il rendimento si è palesato più elevato (3,4 per mille) per l'*E. nebrodensis*, spontanea in terreno sassoso calcareo-dolomitico (montagne di Olièna) al disopra dei 1000 metri s. m. e quindi in condizioni che più si avvicinano a quelle in cui vegetano le altre efedre europee e cinesi più pregiate, mentre per l'*E. vulgaris*, spontanea in terreno sabbioso a livello del mare, il rendimento si è palesato notevolmente più limitato. L'*E. altissima* è risultata priva di principi alcaloidei attivi. Le AA. ritengono, inoltre, che nelle prime due specie studiate si trovi poca l-efedrina e prevalga invece la d-pseudofedrina.

Le indagini sulle efedre sarde venivano poi continuate da La Floresta sia per quanto si riferisce all'*E. vulgaris* Rich. [12] che per ciò che riguarda la stessa *E. vulgaris* e l'*E. nebrodensis* Tin. [13]. Anche qui, però, il rendimento in alcaloidi si è palesato per le difficoltà inerenti al metodo di estrazione assai basso e tale da non far prevedere una possibile vantaggiosa utilizzazione di queste efedre nell'industria.

Pure altre efedre, quelle siciliane, erano, nel frattempo, oggetto di studio: Carbonaro [14] e Carbonaro ed Imbesi [15] si interessavano dell'*E. altissima* che cresce spontanea in Sicilia. Le ricerche, pur dimostrando la presenza di un principio ad azione efedrinosimile nella pianta non permisero di giungere tuttavia all'isolamento del costituente attivo nè mediante il classico metodo di Chen nè con quello riferito da Reutter per l'estrazione dell'efedrina. Ma i tentativi degli studiosi non avevano ciò nonostante sosta alcuna: un'altra efedra spontanea di quest'isola, vegetante nelle zone arenose e nelle rupi marittime, l'*E. fragilis* Desf., formava oggetto di ricerca nell'Istituto di Farmacologia di Palermo: i risultati sperimentali cui perveniva Greco [16] dimostrano la presenza, in

questa specie, di un contenuto alcaloideo tale da giustificare ulteriori indagini da parte dell'A., tuttora in corso.

Quanto era stato osservato dai precedenti AA., vale a dire il constatato maggiore contenuto in principi alcaloidei dell'*E. nebrodensis* rispetto alle altre specie surricordate nonchè le difficoltà di applicazione presentate dal metodo di Chen ed il fatto per cui le ricerche fino ad allora condotte se facevano prevedere sviluppi ed esiti davvero promettenti lasciavano tuttavia insoluto il problema della reale composizione qualitativa e quantitativa della pianta, costituirono le premesse per uno studio accurato dell'*E. nebrodensis*, condotto da un punto di vista esclusivamente chimico-analitico, da parte di Carboni [17] nell'Istituto di Chimica farmaceutica di questa Università. Egli si proponeva con ciò di stabilire la natura chimica degli alcaloidi e di valutarne inoltre la percentuale per ognuno di essi, elementi indispensabili per un esatto giudizio sul valore della pianta e sulla conseguente opportunità e convenienza di sottoporla ad uno sfruttamento industriale. L'A. applicava, sostanzialmente, il metodo di estrazione di Chen, con quelle lievi modifiche suggerite dalla necessità di adattamento al particolare materiale da analizzare, ponendo speciale attenzione alla temperatura alla quale venivano fatte le distillazioni (che non deve superare mai, possibilmente, i 28° C) allo scopo di evitare alterazioni dei principi alcaloidei e, conseguentemente, una resa troppo bassa: perciò egli eseguiva le operazioni di distillazione sempre a pressione ridotta. Il procedimento seguito da Carboni consisteva essenzialmente nelle seguenti fasi: esaurita con alcool a 80° la droga previamente seccata e macinata, distillato poi il solvente, il residuo veniva trattato con acqua acidulata con acido cloridrico. Filtrato e concentrato il soluto acquoso acido, si alcalinizzava con ammoniaca ed infine si estraeva in cloroformio. Allontanato questo, il prodotto ultimo veniva purificato attraverso la preparazione dei cloridrati mediante addizione di etere cloridrico alla soluzione alcoolica del miscuglio.

L'*E. nebrodensis* si dimostrava assai ricca di principi alcaloidei tanto da potersi per ciò uguagliare alle migliori efedre di importazione cinese. Basti pensare, infatti, come i trattatisti (Wasicky, [2]) ammettano che la droga di pieno valore debba contenere circa

l'1 % di alcaloidi: orbene, su g. 1000 di droga secca l'A. otteneva g. 21,8 di cloridrato di alcaloidi totali, con prevalenza del cloridrato di l-efedrina (g. 10,82) rispetto al cloridrato di d-pseudoefedrina (g. 9,75). L'industria farmaceutica nazionale può dunque trovare in questa specie largamente diffusa in varie zone montuose della Sardegna un prezioso materiale sfruttabile per l'estrazione dell'efedrina.

I presenti risultati incoraggiavano l'A. ad estendere le sue ricerche chimico-analitiche anche ad un'altra specie, l'*E. vulgaris*, già studiata specialmente dal punto di vista botanico e farmacognostico da Mulas, da Mulas e Salis, da La Floresta. Ciò soprattutto in considerazione della ancora più notevole diffusione con cui questa specie si trova nell'isola [18]. Dall'esame di campioni prelevati nella marina di Sorso (Sassari) nel mese di maggio dopo la nuova vegetazione e prima dell'inizio della fioritura risulta che nell'*E. vulgaris*, in confronto a quanto avviene per l'*E. nebrodensis* d'Oliena contenente i due diastereoisomeri l-efedrina e d-pseudoefedrina, manca la l-efedrina e si trova solo la d-pseudoefedrina: ciò nella proporzione di g. 8,44 di cloridrato in g. 1000 di droga secca. Il contenuto in d-pseudoefedrina deve ritenersi ancora più elevato, secondo lo stesso A. [19], nei campioni di *E. vulgaris* provenienti dal litorale di Bosa (Nuoro). Dato che in terapia si usa solo la l-efedrina, l'*E. vulgaris* Rich. della Sardegna dovrebbe considerarsi dunque priva di valore: però la possibilità di isomerizzare la d-pseudoefedrina in l-efedrina e la veramente enorme diffusione di questa specie consigliano di prendere in considerazione pure l'*E. vulgaris* per un augurabile suo sfruttamento industriale.

Successive ricerche di Carboni [20] su questa stessa efedra, raccolta verso la fine di giugno quando la pianta è in piena fioritura, dimostrano ancora la presenza della sola d-pseudoefedrina che si trova però in quantità notevolmente minore che nella pianta raccolta in maggio. Come è noto, l'efedra è un fruttice dioico e perciò con fiori maschili e fiori femminili portati su piante diverse. Orbene, le piante maschili si dimostrano più ricche in pseudoefedrina (g. 4,34 di cloridrato su g. 1000 di droga secca) di quanto lo siano quelle femminili (g. 1,35 di cloridrato in g. 1000 di droga secca).

Sappiamo, inoltre, che in primavera le efedre contengono piccolissime quantità di alcaloidi, mentre il quantitativo massimo si avrebbe in autunno (Wasicky, [2]). Così, Grosh e Krishna [21] in tre specie indiane (*E. intermedia*, *E. Gerardiana*, *E. nebrodensis*) trovarono che il contenuto in alcaloidi va via via discendendo durante la stagione delle piogge, cioè da maggio ad agosto, per poi risalire sino ad ottobre-novembre e scendere quindi nuovamente durante i mesi freddi invernali. Che l'abbondanza o meno delle piogge sia importante riguardo alla ricchezza in principi alcaloidei, prescindendo evidentemente dalle variazioni nel contenuto idrico della pianta, risulta dalle stesse ricerche dei citati AA. i quali notarono che immediatamente dopo violente piogge la quantità di alcaloidi nel materiale esaminato era assai bassa. Ed in base alle ragioni esposte, essi concludono che la raccolta delle efedre indiane va fatta in ottobre, prima del sopravvenire del gelo. Appare dunque chiaramente come siano molteplici, e di vario ordine e natura, i fattori che influenzano il rendimento delle efedre e, per quanto più direttamente ci interessa, il rendimento delle efedre sarde: da una completa conoscenza di tali fattori si potrà giungere a portare al massimo il valore economico-industriale della pianta. È, infatti, a questo scopo che mirano le ulteriori ricerche, tuttora in corso, di Carboni.

Inoltre, in considerazione dell'alta percentuale di d-pseudoefedrina contenuta nelle due specie di *Ephedra* esaminate (*E. nebrodensis* Tin. ed *E. vulgaris* Rich.) che per la poca attività biologica non ha notevole interesse farmacologico e, di conseguenza, alcuna applicazione terapeutica, l'A. [22] ha elaborato un metodo per la sua isomerizzazione nella attivissima l-efedrina. Il metodo è basato sull'impiego di anidride acetica ed acido solforico secondo particolari rapporti e concentrazioni, tenendo conto di determinate condizioni di temperatura e di tempo (che Carboni non rende, note, dato che il metodo stesso verrà coperto da brevetto) ed alla semplicità notevolissima ed alla spesa assai lieve unisce un rendimento elevato, permettendo la trasformazione in l-efedrina dell'82-85 % di d-pseudoefedrina, quasi raddoppiando perciò il valore della nostra *E. nebrodensis* e rendendo pregiata pure l'*E. vulgaris*, altrimenti inutilizzabile.

A completamento delle ricerche chimico analitiche di Carboni mi è sembrato opportuno istituire alcune prove biologiche col cloridrato di l-efedrina ricavato dall'*E. nebrodensis* d'Oliena, svolgendole parallelamente ed in identiche condizioni di sperimentazione ad altre prove in cui adoperavo il cloridrato di l-efedrina purissimo della Casa Sandoz. In tale modo avevo la possibilità di porre dei confronti tra i risultati ottenuti con i due sali, confronti la cui utilità è evidente ai fini di una più esatta valutazione delle qualità e dei pregi della nostra efedra. Inoltre, a prescindere dall'importanza dello studio comparativo, l'insieme di tali ricerche è stato non solamente l'occasione di effettuare dei controlli su quanto era già noto sulla farmacologia dell'efedrina, ma per le modalità sperimentali adottate mi ha permesso di chiarire e di precisare qualche particolare di alcune tra le proprietà farmacodinamiche dell'alcaloide.

In un primo gruppo di ricerche ho condotti esperimenti inerenti all'azione del cloridrato di l-efedrina d'Oliena e del cloridrato di l-efedrina Sandoz sulla pressione arteriosa del coniglio, sulla funzione del cuore di rana sospeso alla Engelmann, sull'ampiezza pupillare (diametro verticale) dell'occhio di coniglio ([23]; [24]), mentre in un secondo gruppo ho eseguiti esperimenti sul cuore di rospo isolato con cannula Straub e sui vasi isolati del treno posteriore di rospo preparati alla Laewen-Trendelenburg impiegando anche qui tanto il sale d'Oliena quanto, di confronto, il sale Sandoz [25].

Per quanto riguarda le proprietà farmacodinamiche del cloridrato di l-efedrina in genere, osservavo che pure il coniglio, oltre al gatto ed al cane, quantunque non sia considerato l'animale di elezione per la dimostrazione dell'attività ipertensiva dell'efedrina si presta invece molto bene per tale genere di ricerche. All'innalzamento pressorio provocato dell'efedrina può fare spesso seguito, all'opposto di quanto si legge nei trattati [26], uno stato di ipotensione secondaria più o meno fugace e marcato, ma talora assai evidente e duraturo. Almeno per le dosi adoperate (mg. 2,334 - 4,669 per Kg. di p. c.), per quanto ripetute ad intervalli di tempo

piuttosto brevi (circa 4 minuti), non è osservabile il fenomeno di tachifilassi: si è costantemente manifestata l'azione ipertensiva dell'efedrina, senza apprezzabili differenze d'intensità. L'attività respiratoria viene, nel complesso, aumentata e presenta talora frequenti e ripetute oscillazioni d'intensità legate ad oscillazioni della pressione sanguigna, essendo evidente il rapporto inverso intercedente fra livello pressorio ed ampiezza degli atti respiratori (riflessi emodinamici) che sappiamo esistere per l'efedrina, come per altri simpaticomimetici (Beccari e Boriani, [27]; Chistoni e Beccari, [28]; ecc.).

Sul cuore di rana sospeso alla Engelmann l'applicazione esocardiale del farmaco provoca un effetto inotropo positivo con aumento della sistole e più ancora con una più ampia diastole ed un effetto cronotropo negativo abbastanza duraturi: nel complesso la funzione cardiaca può risultare così più o meno intensamente avvantaggiata dall'azione dell'efedrina.

L'attività midriatica nel coniglio, per instillazione di una soluzione del sale al 10 % nel sacco congiuntivale, si manifesta spesso assai prontamente: l'allargamento pupillare è bene palese talora già 5' dall'instillazione, talaltra solamente 15' dall'instillazione. Il massimo aumento del diametro pupillare verticale può variare dal 33 % al 45 %, all'incirca, sul normale; il massimo viene raggiunto in 10'-35' dall'instillazione e dura 10'-25'. Complessivamente l'azione midriatica dura per lo più 130'-150', ma talvolta anche più a lungo.

I risultati delle ricerche compiute sul cuore di rospo isolato con cannula Straub permettono di affermare che in genere il cloridrato di l-efedrina non apporta sensibili modificazioni dell'attività dell'organo per concentrazioni uguali od inferiori a $g\text{-mol } 10^{-7}\text{-}10^{-8}$ per litro in quanto la leggera azione inotropica negativa viene compensata da una lievissima azione cronotropica positiva. Azione depressiva (più intensa sull'inotropismo che sul cronotropismo, entrambi negativi) viene svolta da concentrazioni uguali o superiori a $g\text{-mol } 10^{-6}\text{-}10^{-7}$ per litro. Lievemente tossica si dimostra la concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-3}$ per litro e fortemente tossica e paralizzante l'attività cardiaca, con arresto diastolico, è la concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-2}$ per litro. In definitiva, vediamo che que-

sti fatti si accordano con quanto sappiamo circa l'azione di altri farmaci pseudosimpaticomimetici, come, per esempio, la feniliso-propilamina, sul cuore isolato di coniglio: dosi piccolissime provocano diminuzione d'ampiezza delle contrazioni, dosi maggiori determinano l'arresto del cuore in diastole (Chistoni e Beccari [29]). Per quanto riguarda l'azione del cloridrato di l-efedrina sui vasi isolati del treno posteriore di rospo preparati alla Laewen-Trendelenburg le mie ricerche dimostrano che le concentrazioni assai basse provocano dilatazione del lume vasale. Raggiunto un massimo di pervietà vascolare, le concentrazioni via via crescenti di farmaco provocano una riduzione dell'effetto vasodilatatorio precedentemente stabilito. Concentrazioni ancora più elevate (sempre, se uguali ad almeno $g\text{-mol } 10^{-2}$ per litro) provocano una netta vasocostrizione riportando l'entità del deflusso più o meno considerevolmente al disotto del normale. Mentre, dunque, indagini precedenti non avevano permesso di rilevare che l'effetto vasocostrittivo, queste ricerche, per la vastissima scala delle dosi adoperate, pongono in evidenza che, corrispondentemente alle diverse dosi, si possono avere le due diverse qualità di azione e cioè vasodilatazione oppure vasocostrizione, e ciò in analogia a quanto sappiamo avverarsi per l'adrenalina e per la feniliso-propilamina (Chistoni e Beccari [29]).

Infine, il confronto tra i risultati sperimentali ottenuti mediante l'impiego del cloridrato di l-efedrina d'Oliena e quelli ottenuti mediante l'impiego del sale Sandoz dimostra che, per quanto riguarda l'attività pressoria nel coniglio, solamente il prodotto ricavato dalla pianta sarda è dotato di un effetto ipertensivo costante al quale non fa mai sèguito, inoltre, uno stato duraturo di ipotensione secondaria; dimostra pure che, per il sale d'Oliena, l'aumento pressorio tocca un massimo più elevato che per il corrispondente sale Sandoz; pone in evidenza che questo massimo, per il prodotto naturale d'Oliena, viene raggiunto più rapidamente ed assai più duraturo ne è l'azione ipertensiva complessiva.

In riferimento all'attività sul cuore di rana sospeso alla Engelmann risulta che l'applicazione esocardiale del cloridrato di l-efedrina d'Oliena provoca in maniera più costante e con evidenza maggiore un'azione inotropica positiva ed un'azione cronotropica

negativa talora con aumento dell'attività complessiva dell'organo, di quanto avvenga invece per l'applicazione del prodotto Sandoz. Mediante il sale d'Oliena la midriasi, per applicazione del farmaco nel sacco congiuntivale dell'occhio di coniglio, si manifesta più prontamente, viene più rapidamente raggiunto il massimo, questo è più intenso, la durata dell'effetto midriatico è maggiore di quanto si abbia per il corrispondente sale Sandoz.

Sul cuore isolato di rospo il prodotto Sandoz risulta palesemente più tossico rispetto al prodotto naturale d'Oliena. Infatti, mentre, come regola, l'azione depressiva sulla funzione cardiaca si ha per il sale d'Oliena per concentrazioni uguali o superiori a $g\text{-mol } 10^{-6}$ per litro, per il sale Sandoz bastano concentrazioni dieci volte minori. Inoltre, mentre la concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-2}$ del prodotto naturale d'Oliena impiega 2-3 minuti ad arrestare il cuore e l'arresto è costantemente diastolico e facilmente eliminabile col lavaggio, la stessa concentrazione del prodotto Sandoz arresta il cuore in un tempo alquanto minore (circa 2 minuti) spesso con un grado più o meno accennato di retrazione sistolica e l'arresto è irreversibile: per quanto numerosi siano i lavaggi con Ringer l'organo non riprende più a contrarsi. Di più, mentre il sale d'Oliena può in qualche caso esplicare un ben evidente effetto eccitante soprattutto inotropo positivo sul cuore isolato di rospo (con massimo per la concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-6}$ per litro), ciò non si effettua mai col sale Sandoz.

Gli esperimenti sui vasi isolati del treno posteriore di rospo dimostrano che il prodotto naturale d'Oliena svolge assai più regolarmente la sua attività rispetto a quanto si ha per il sale Sandoz. Infatti, per il sale d'Oliena, notiamo come con l'aumentare delle concentrazioni la pervietà vasale vada crescendo con uniformità, e, raggiunto un massimo, riprenda poi a decrescere sempre uniformemente tendendo al valore iniziale. Al contrario, per il sale Sandoz si rilevano sbalzi nell'effetto vasodilatatorio, pure raggiungendo esso dei valori generalmente più elevati di quanto si verifica per il sale d'Oliena, e si rileva assai brusco il passaggio dall'effetto dilatatorio della concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-5}$ per litro a quello costrittivo della concentrazione a $g\text{-mol } 10^{-2}$ per litro. Ora, questi squilibri dell'attività vascolare sembrerebbero de-

porre per una maggiore tossicità e conseguente minore tollerabilità del prodotto Sandoz rispetto al prodotto naturale d'Olicina. Il che troverebbe conferma nel fatto dianzi ricordato a proposito dell'attività sulla pressione arteriosa per cui solamente il sale alcaloideo proveniente dalla pianta sarda è dotato di un effetto ipertensivo costante al quale non fa mai seguito uno stato duraturo di ipotensione secondaria.

* * *

Concludendo, da tutto quanto ho finora esposto risulta che se la crescente richiesta di efedrina, tratta dalla costosa droga cinese Ma Huang, rese necessaria pure la preparazione in via sintetica sia del prodotto racemico che del prodotto levogiro, la superiorità generalmente attribuita all'alcaloide estrattivo riguardo all'intensità, alla durata, alla costanza, alla regolarità d'azione giustifica lo studio, ai fini di un eventuale loro sfruttamento, anche delle altre efedre che vegetano in Europa: però, a causa dello scarso contenuto alcaloideo, queste si sono dimostrate notevolmente inferiori alle specie cino-mongoliche.

Tuttavia, necessità economiche nazionali hanno spinto vari nostri studiosi (Mulas, Salis, Carbonaro, Imbesi, La Floresta, ...) a prendere in considerazione pure le efedre che vegetano spontanee in Italia e precisamente le specie della Sardegna e quelle della Sicilia. Si è così avuta una serie numerosa di ricerche botaniche, farmacognostiche, chimiche, biologiche che facendo intravedere per qualche specie di *Ephedra* la possibilità di essere valorizzata ha avuto il merito di interessare della questione pure altri autori. Così, Carboni, con accurate ricerche chimico-analitiche compiute sull'*E. nebrodensis* Tin. spontanea delle cime montuose del Nuorese e sull'*E. vulgaris* Rich. spontanea in vaste zone del litorale occidentale e nord-occidentale della Sardegna ha stabilito che l'*E. nebrodensis* Tin. per l'alto contenuto in principii attivi può essere uguagliata alle migliori efedre importate dalla Cina. Inoltre, anche la notevole abbondanza di d-pseudoefedrina in questa specie e la presenza della sola d-pseudoefedrina in percentuale ragguardevole nell'*E. vulgaris* Rich., per l'enorme diffusione delle due specie

nell'isola e per la facilità e per l'alto rendimento ed il basso costo con cui la d-pseudocfedrina farmacologicamente poco attiva è trasformabile nella l-efedrina mediante un metodo di isomerizzazione elaborato dallo stesso Carboni, giustificano pienamente quel maggiore interessamento per la nostra flora medica in genere e per le efedre sarde in particolare tanto auspicato da Simon [30] e da Tocco [31].

A ciò si aggiungano i risultati veramente lusinghieri delle ricerche biologiche che pongono in rilievo le preziose qualità del prodotto estrattivo sardo. Infatti, per quanto si riferisce al cloridrato di l-efedrina ricavato dall'*E. nebrodensis* della località Oliena (Nuoro), il confronto con gli esperimenti condotti parallelamente ed in condizioni di perfetta analogia pure col cloridrato di l-efedrina purissimo della Casa Sandoz dimostra che soltanto il sale alcaloide d'Oliena provoca un effetto ipertensivo costante e nettamente più duraturo cui non fa seguito alcuna durevole ipotensione secondaria; dimostra, inoltre, che viene raggiunto più rapidamente il massimo pressorio e che questo è più elevato di quanto avvenga per l'impiego del sale Sandoz. Modificazioni più costanti ed evidenti sono determinate dal prodotto naturale d'Oliena sulla funzione del cuore di rana sospeso alla Engelmann. Questo sale presenta, inoltre, sull'occhio di coniglio un'attività midriatica più pronta, più intensa e più duratura; si manifesta nettamente meno tossico riguardo all'azione esplicata sul cuore di rospo isolato e svolge assai più regolarmente ed uniformemente, in confronto al prodotto Sandoz, la sua attività sui vasi isolati del treno posteriore di rospo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] NAGAI N., « Pharm. Zeit. » 1887, 32, 700.
- [2] WASICKY R., « Lehrbuch d. Physiopharmakognosie », ediz. Carl Fromme, Wien u. Leipzig, 1932, pag. 523 e seguenti.
- [3] MILLER, « Arch. Pharmaz », 1902, 240, 481.
- [4] GAJATTO S., « Gazzetta Sanitaria », 1943, 16, n. 3-4, pag. 9.
- [5] BLEYER B., « Arch. Pharmaz », 1938, 276, 164.
- [6] KEIL W. und RÜHLING I., « Naunyn-Schmiedebergs Arch. », 1935, 179, 415.
- [7] KREITMAIR H., ibidem, 1929, 143, 358.

- [8] SCHAUMANN O., *ibidem*, 1928, 138, 208.
[9] MEIDINGER F., « Anesth et Analg. », 1959, 5, 275.
[10] MULAS M., « Boll. Soc. It. Biol. Sperim. », 1956, 11, 745.
[11] MULAS M e SALIS E., « Arch. dell'Ist. Biochim. It. », 1959, 11, 515.
[12] LA FLORESTA A., « Arch. di Farmacol. Sper e Sc. Aff. », 1959, 68, 66.
[13] LA FLORESTA A., *ibidem*, 1940, 69, 41.
[14] CARBONARO G., « Atti della Reale Accademia Peloritana », 1957, 58, 217.
[15] CARBONARO G. ed IMBESI A., *ibidem*, 1957, 59, 152.
[16] GRECO A., « Boll. Soc. It. Biol. Sperim. », 1941, 16, 294.
[17] CARBONI S., « La Ricerca Scientifica », 1940, 11, 472; *ibidem*, 1940, 11, 754.
[18] CARBONI S., « Annali di Chimica applicata », 1941, 31, 278.
[19] CARBONI S., *ibidem*, 1941, 51, 457.
[20] CARBONI S., *ibidem*, 1941, 51, 281.
[21] GHOSH T. P. und S. KRISHNA, « Arch. Pharmaz. », 1950, 268, 636.
[22] CARBONI S., « Studi Sassaresi », 1941, 19, 162.
[23] GAJATTO S., « Boll. della Soc. It. di Biol. Sperim. », 1941, 16, 542.
[24] GAJATTO S., Volume delle *Onoranze al Sen. Prof. G. Vinci* (in corso di stampa).
[25] GAJATTO S., « Arch. di Farmacol. Sper. e Sc. Aff. », 1945 (in corso di stampa).
[26] ZUNZ E., *Éléments de Pharmacodyn. Spéciale*, édit. Masson et C., Paris, 1952, pag. 363 e seguenti.
[27] BECCARI E. e BORIANI A., « Boll. della Soc. It. di Biol. Sperim. », 1955, 10, 774.
[28] CHISTONI A. e BECCARI E., « Arch. It. Sc. Farmacol. », 1940, 9, 1.
[29] CHISTONI A. e BECCARI E., *ibidem*, 1958, 7, 369.
[30] SIMON I., « Rivista It. Essenze, Profumi, Piante Officinali, Olii vegetali, Saponi », Num. del 15 marzo 1942, XX.
[31] TOCCO L., « Arch di Farmacol. Sperim. e Sc. Aff. » 1942, 74, 1.

RIASSUNTO

L'A., ricordate le pregiate specie di *Ephedra* dalle quali sembra provenire la droga Ma Huang ed alcune specie europee che per il basso contenuto in alcaloidi sono considerate sofisticazioni delle specie cinesi, pone in evidenza i contributi apportati da vari studiosi italiani alla conoscenza delle nostre efedre mediante ricerche botaniche, farmacognostiche, chimico-analitiche, biologiche dalle quali risulta che l'*E. nebrodensis* Tin., spontanea nei monti del Nuorese (Sardegna), per l'alto contenuto in principi alcaloidei rilevato da CARBONI, può uguagliare le migliori specie della Cina e la cui l-efedrina si dimostra dotata di azioni farmacodinamiche per costanza, intensità, durata, regolarità superiori a quelle svolte, in ricerche comparative, dal prodotto della Casa Sandoz. Rileva inoltre che con facilità ed alto rendimento si può utilizzare la d-pseudoefedrina, pure presente nell'*E. nebrodensis* Tin., e quella dell'*E. vulgaris* Rich., specie spontanea diffusissima nelle zone litoranee della Sardegna, mediante il metodo elaborato da CARBONI per l'isomerizzazione dell'alcaloide nell'attivissima l-efedrina.

97978

18

Esemplato fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

349996

