

17. Cesco TOFFOLI e Vera EVDOKIMOFF. — Ricerca delle alterazioni chimiche di soluzioni di preparati di calcio per uso endovenoso.

La somministrazione dei medicamenti per via venosa ha avuto in quest'ultimo trentennio una larga diffusione. Ha dato luogo, però, ad innumerevoli fenomeni reattivi, di solito lievi, ma che in alcuni casi hanno raggiunto intensità preoccupante tale da provocare addirittura l'obitus del paziente.

I fenomeni osservati, assai complessi e vari e di difficile interpretazione malgrado accurate indagini cliniche e biologiche, possono riferirsi a quella sindrome così detta colloidoclasica nel cui determinismo possono entrare squilibri acido-basici e disturbi del sistema endocrino e simpatico.

Tra i rimedi introdotti per via venosa e più largamente usati sono le preparazioni calciche, i cui inconvenienti sono stati oggetto di numerose osservazioni come risulta dall'ampia letteratura sull'argomento.

L'esame di essa ha dimostrato che due soli lavori, corredati da una abbondante bibliografia, sono sufficienti a riassumere tutti gli altri: uno di Coronedi e Guidi ⁽¹⁾ e l'altro di Tocco ⁽²⁾. I primi, sottoposta « ad analisi critica e sperimentale l'origine e la natura degli accidenti tossici consecutivi alla pratica della calcioterapia endovenosa » giungono « alla conclusione che essi sono *esclusivamente* in dipendenza dell'azione propria del calcio ione della quale rappresentano esponenti ».

« Nella rottura brusca dell'equilibrio calcemico, e più precisamente nell'alterazione improvvisa del rapporto normale fra le varie frazioni del calcio consiste l'essenza della sintomologia osservata che equivale alla reazione opposta dall'organismo per recuperare l'equilibrio stesso, reazione che in circostanze non sempre del tutto precisabili assume aspetto e misura diversi e superiori a quella che avviene nella maggioranza dei casi.

I provvedimenti terapeutici sono sintomatici e quelli profilattici razionali si riducono all'impiego di soluzioni calciche di concentrazione

⁽¹⁾ Riv. Clin. Med., 35, 133 (1934).

⁽²⁾ Riv. Clin. Med., 36, 155 (1935).

minore corrispondente almeno a metà della posologia entrata nell'uso comune ».

Le conclusioni di Coronedi e Guidi, non sempre basate su ricerche sperimentali rigorose, sono, a nostro parere, eccessivamente categoriche per un problema così complesso. Questi autori, difatti, escludono senz'altro che gli inconvenienti che si lamentano possano avere qualche rapporto con cause inerenti alle singole preparazioni ed anzi affermano che dipendono esclusivamente dall'azione propria del calcio ione.

Al contrario, il secondo autore da noi citato, il Tocco, sostiene che « gli accidenti tossici tardivi » a differenza di quelli immediati e di quelli prodotti da saturazione « sono dovuti a cause (presenza di microcristallini o aggregati di microcristallini) che si trovano insite e manenti allo stato potenziale nelle stesse fiale di calcio » ma prudentemente aggiunge che « non è improbabile che vi siano altri fattori determinanti tali accidenti, per ora ignoti ».

Gli accidenti tossici causati dalla somministrazione endovenosa di calcio, possono essere distinti in tre gruppi: 1) quelli precoci, quando coincidono con l'atto dell'iniezione o lo seguono di pochi secondi o minuti; 2) quelli tardivi, quando compaiono qualche ora dopo (di solito dopo circa due ore) e permangono per un periodo di tempo assai vario che di rado supera qualche giorno; 3) quelli da saturazione quando compaiono dopo trattamenti lunghi ed intensivi. Allorchè nel presente lavoro si parlerà di accidenti tossici si intenderà riferirsi ai soli accidenti tardivi.

Come sarà detto più estesamente nella parte sperimentale, si sono fatte alcune determinazioni di solubilità su campioni di gluconato di calcio di differenti provenienze (contrassegnati con le sigle G, E ed M) o appartenenti a differenti stati di purificazione (G_1 , G_2 e G_3), su prodotti ottenuti da uno di quelli (E) per ulteriore purificazione (E_1) e su una miscela ottenuta da due di essi ($G_1 + E$), operando in condizioni opportunamente differenti. Si è potuto così stabilire che detti campioni: 1) hanno lo stesso grado di purezza; 2) sono praticamente puri (e del resto la determinazione del calcio dà un risultato perfettamente corrispondente alla formula $(C_6 H_{11} O_7)_2 Ca. H_2 O$) e 3) sono chimicamente identici fra loro.

Ricerche eseguite su soluzioni al 10% di detti prodotti, sterilizzate a temperature differenti, hanno mostrato la loro stabilità almeno fino alla temperatura di 120°, mentre le alterazioni notate a 134° sono ancora modeste.

Poichè i campioni esaminati rappresentano la gran parte del gluconato utilizzato in Italia per la preparazione delle soluzioni iniettabili, queste prove permetterebbero di escludere che gli inconvenienti che talvolta si lamentano nell'uso di dette soluzioni siano da attribuire ad impurezze dei prodotti, a meno che per impurezze non si vogliano intendere tracce di sostanze difficilmente rilevabili all'esame chimico e fornite di una particolare azione biologica come quella di alcune proteine eterogenee.

A tale riguardo si è pure eseguita in qualche caso un'accurata ricerca di sostanze azotate che è risultata negativa.

Ed infine è assai poco probabile che piccole quantità di sostanze inorganiche che possono provenire dal materiale metallico smaltato dove è stata fatta la preparazione dell'acido gluconico a causa del deterioramento dello smalto, rimangano nel gluconato anche dopo le ripetute cristallizzazioni che subisce prima di venir utilizzato a scopi terapeutici. Ed è ancora meno probabile che tracce di tali sostanze, per sè assolutamente innocue, iniettate col gluconato endovena possano produrre quei fenomeni tossici talvolta così imponenti nelle loro manifestazioni.

Sono state esaminate 72 differenti preparazioni iniettabili nelle quali il componente principale era un sale di calcio, spesso il gluconato.

Su 17 preparazioni denunciate all'Autorità Sanitaria per aver prodotto numerosi accidenti tossici, sono stati trovati presenti minuti cristallini prismatici in 12 preparazioni, assenti nelle altre cinque. Su 55 preparazioni, parte delle quali è stata da noi comperata in alcune farmacie di Roma mentre le altre sono state inviate per esame, non per aver prodotto fatti tossici ma per controllo di produzione della ditta o per collaudo di fornitura o per ottenere la registrazione come specialità medicinale, gli stessi cristallini prismatici sono stati trovati presenti in 17 preparazioni, assenti nelle restanti 38 (*).

(*) Per motivi di opportunità facilmente comprensibili, non abbiamo riportato per esteso la tabella dalla quale sono state desunte queste cifre. In esse figurano: la

Si rileva da questi numerosi esami che fra le preparazioni denunciate contenevano cristallini 71 su 100, tra quelle non denunciate solo 29 su 100. Nel primo gruppo, perciò, le preparazioni contenenti cristallini si trovano in percentuale due volte e mezzo superiore rispetto a quelle del secondo gruppo.

La conclusione non definitiva, ma assolutamente obiettiva, che si può trarre da queste cifre è che di tutte le reazioni tardive prodotte dalle iniezioni endovenose di preparazione di calcio, una percentuale importante è sicuramente in rapporto statistico con la presenza dei cristallini, anche se per il momento nulla di più si possa dire al riguardo.

Sorge allora il quesito se detti cristallini siano o no la causa determinante delle reazioni osservate; perchè tanto quelli che queste potrebbero essere conseguenza di uno stesso fatto e presentarsi concomitanti alla nostra osservazione senza con ciò essere in rapporto di causalità.

Facciamo il caso che nella preparazione o sterilizzazione delle soluzioni od in altre manipolazioni si produca un'alterazione dei componenti con produzioni di piccole quantità di alcune sostanze, una delle quali conduca alla formazione dei cristallini ed un'altra sia particolarmente attiva nel produrre azioni tossiche. In questo caso non sarebbero i cristallini a produrre tale reazione ma un'altra sostanza che resterebbe da cercare. L'insieme dei risultati delle nostre esperienze ed osservazioni e di quelli di esperienze di altri che riferiremo più avanti, rendono poco probabile questa seconda ipotesi.

Per intanto osserviamo che tutte le preparazioni pervenute su denuncia e tutte quelle contenenti cristallini sono a base di gluconato di calcio salvo due, una costituita da soluzioni di ascorbato ed un'altra da soluzioni di piruvato di calcio. Fra le altre non denunciate o non contenenti cristallini si notano: due di lattato, una di levulinato, una di valerianato, tre di cloruro di calcio, quattro di canfosulfonato: tutte le altre sono di gluconato. Da ciò si può dedurre la possibilità di un rapporto fra la presenza dell'acido gluconico ed in generale di prodotti di degradazione ossidativa degli zuccheri e la presenza di cristallini.

data d'arrivo del campione al nostro Laboratorio, il nome della Ditta preparatrice, il nome della specialità, la composizione dichiarata, la provenienza, se è stata denunciata e da quale Ente, se risulta che abbia prodotto fatti tossici, la presenza o assenza dei cristallini di ossalato ed eventuali osservazioni.

Un'obiezione che si può fare alla nostra conclusione è questa: perchè nel 29% delle preparazioni denunciate non si sono trovati cristallini, mentre si sono trovati nel 31% delle preparazioni non denunciate?

Ad essa rispondiamo con le seguenti considerazioni:

1) Non abbiamo affermato che tutti i fenomeni tardivi siano dovuti sempre alla presenza dei cristallini poichè, come osserva Tocco, essi possono essere legati anche ad altre cause ancora sconosciute. 2) Non sempre le scatole di fiale pervenute all'esame sono le stesse dalle quali sono state prese le fiale incriminate; anzi, spesso sono state prelevate in depositi o farmacie di località differenti da quelle dove sono avvenuti i fatti denunciati. 3) Non sappiamo se preparazioni non denunciate abbiano prodotto fatti tossici e con quale frequenza. A tale proposito è istruttivo notare come il Tocco abbia osservato fatti reattivi imponenti e la presenza di cristallini identici a quelli trovati da noi, in una preparazione (exosiossipropionato) che abbiamo classificata nel nostro elenco tra quelle che non hanno prodotto fatti tossici e che non contenevano cristallini. 4) Infine affinchè i cristallini possano produrre fatti reattivi occorre che vengano effettivamente iniettati assieme al liquido (perchè potrebbero anche restare in fondo della fiala o venir trattieneuti dall'ago o per qualche altro motivo non entrare in circolo) e, forse, occorre ancora che trovino nell'organismo condizioni adatte per il manifestarsi dei fenomeni tossici. Si comprende facilmente come tutte queste cause influiscano nell'attenuare le differenze che si dovrebbero riscontrare, in fatto di tossicità, tra le due serie di preparazioni, quelle che contengono e quelle che non contengono cristallini, a parità di altre circostanze.

Ammessa, come risulta dalle nostre ricerche, l'esistenza di un rapporto tra cristallini e fenomeni tossici, restava da cercare le cause della loro formazione nelle soluzioni di preparati calcici.

Le nostre ricerche hanno innanzi tutto dimostrato che i cristallini sono costituiti da ossalato di calcio.

Mediante innesco, cioè aggiunta di una traccia di gluconato solido, abbiamo provocato la cristallizzazione delle soluzioni soprasature che contenevano i cristallini di ossalato e, a distanza di molti giorni, abbiamo determinato la concentrazione della soluzione limpida. Queste prove, che corrispondono ad una determinazione di solubilità eseguita sul residuo sec-

co delle soluzioni originarie, hanno fornito valori del tutto simili a quelli ottenuti con gluconato di calcio puro.

Le soluzioni esaminate non contengono perciò impurezze o prodotti di alterazioni in quantità rilevabili con quel saggio. Del resto questo risultato concorda con tutti quelli da noi ottenuti e riportati altrove. La formazione dei cristallini non deve essere perciò attribuita nè ad impurezza originale del gluconato nè ad alterazioni causate dalle operazioni di sterilizzazione.

Le nostre indagini ci hanno indotti invece a ricercare la causa della formazione dell'acido ossalico nell'imperfetta tecnica di chiusura delle fiale. A tale scopo si sono chiuse alla fiamma alcune fiale contenenti soluzioni al 10% di gluconato, il collo delle quali era bagnato dalla soluzione per modo che la chiusura alla fiamma provocasse un'avanzata carbonizzazione del gluconato aderente alla punta delle fiale. Procedendo alla sterilizzazione di queste per una o due ore a bagnomaria bollente e lasciandole a riposo per alcuni giorni, siamo riusciti ad ottenere cristallini di ossalato di calcio del tutto simili a quelli riscontrati in fiale pervenute su denuncia.

Che per avanzata carbonizzazione all'aria del gluconato di calcio si possa formare fra l'altro anche dell'ossalato di calcio è cosa che non si può mettere in dubbio. Ed è anche certo che il riscaldamento che si opera per raggiungere la sterilizzazione favorisca la trasformazione dell'ossalato di calcio amorfo in quello cristallino.

Oltre questa esperienza anche altri argomenti si possono addurre per confermare questa origine. Innanzi tutto la quantità di cristallini riscontrati è molto esigua: è dell'ordine di grandezza di 0,14 mg per fiala; e corrisponde alla quantità che si può calcolare ammettendo che ogni molecola di gluconato dia all'incirca una di ossalato, se nella punta delle fiale da chiudere si ossidano circa 4 mg di soluzione di gluconato al 10%, quantità molto verosimile.

In secondo luogo quella quantità di circa 0,14 mg per fiala da 10 cm³ permette di spiegare agevolmente come l'ossalato di calcio si rinvenga nelle fiale così ben cristallizzato. Difatti la solubilità di questo sale in acqua pura a 18° è di 5,4 mg di sale anidro per litro: ciò vuol dire che 10 cm³ di soluzione contengono mg 0,054 di ossalato. E' vero che la solubilità in presenza di un grande eccesso di ioni di calcio, ammessa la legge dell'azione di massa, potrebbe ridursi all'ordine di grandezza del millesimo di mg

per litro: ma è anche certo che operando con soluzioni di gluconato al 10% alla temperatura di 100-120°, la solubilità dell'ossalato può tornare all'ordine di grandezza del mg o del decimo di mg per litro. La formazione di acido ossalico, in quantità dell'ordine di grandezza della solubilità dell'ossalato di calcio in quelle condizioni, spiega la completa dissoluzione dell'ossalato durante la sterilizzazione e la successiva lenta cristallizzazione.

Prove che secondo Tocco confermano sicuramente la proprietà dei cristallini a produrre accidenti tossici sono state da lui eseguite su conigli con materiale simile al nostro, come risulta dal confronto fra le rispettive microfotografie (4).

Riteniamo utile, a questo proposito, riportare testualmente dalla pubblicazione originale i tre seguenti capoversi.

« Dosi di g 0,16 per Kg di coniglio, uguali a 10 volte quelle che usiamo nell'uomo (0,016 per Kg uomo 60 Kg sol. 10% gluconato), sono bene tollerate; se poi si iniettano, come faccio io nell'uomo, molto lentamente (2' - 2' 30'') e frazionate in piccole quantità (0,15 di cmc. circa ogni 12'' - 13'') sono ottimamente tollerate.

(*omissis*) Iniettando viceversa soluzioni rese artificialmente corpuscolate, col triturato degli agglomerati cristallini che si trovano liberi o sulle pareti delle fiale, a dosi di 0,16 per Kg in 2' - 2' 30'' frazionate in dosi di 0,16 di cmc. ogni 12'' - 15'', si notano disturbi generali immediati quale tremori fibrillari, perdita delle feci, caduta della t da 39 a 33 che si rialza dopo tre o quattro ore sino a 41 e più. Nei giorni seguenti l'animale è depresso rifiuta il cibo, presenta turbe intestinali, e non sono rari quelli che muoiono dopo qualche giorno.

A parità di dosi, di velocità di iniezione ecc., il liquido corpuscolato è dunque più tossico della stessa soluzione del commercio ».

Inoltre il Dr. Carlo Sampietro, Direttore del Laboratorio Chimico Provinciale di Igiene e Profilassi di Como, ci ha comunicato gentilmente qualcuna delle ricerche eseguite per una perizia giudiziaria su uno degli stessi campioni da noi esaminati. Da esse risulta che fra i tanti cristallini prismatici è riuscito a trovare anche qualche cristallo a forma caratteristica di busta, ciò che ha indotto anche lui a pensare all'ossalato di calcio; e che prove eseguite su cani dal Dott. Rusconi hanno sicuramente dimostrato

(4) Nota citata.

che solo le fiale contenenti cristallini producono un caratteristico e grave accesso simile a quelli tardivi riscontrati nell'uomo, mentre le stesse soluzioni prive di cristallini non hanno prodotto alcuna reazione.

I sintomi di intossicazione si notano già dopo un quarto d'ora: brividi, anuria, stanchezza vomito e feci diarroiche; testa e coda abbassate, occhio assente, pelo irto, respirazione a bocca aperta. Dopo 20 ore dalla iniezione l'animale riesce ad urinare e comincia allora a manifestarsi un po' di miglioramento. Solo dopo qualche altra ora ricomincia a mangiare. L'urina ha reazione debolmente acida, colore giallo verdastro, 0,1% di albumina, pigmenti biliari ed indacano.

PARTE SPERIMENTALE

Densità ed indice di rifrazione delle soluzioni acquose di gluconato di calcio

Per facilitare la misura delle concentrazioni nelle prove che descriveremo più avanti, si sono determinate le densità e gli indici di rifrazione di soluzioni di gluconato di calcio fino alla concentrazione del 10%: le densità con un picnometro di 5 cm³ e gli indici di rifrazione con un refrattometro di Pulfrich-Zeiss ad immersione. La seguente tabella riassume i risultati ottenuti (v. anche fig. 1).

TABELLA I.

Concentrazione (C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂ Ca·H ₂ O/100 g	Densità d $\frac{15^0}{15^0}$	Lettura al rifratto- metro corretta per la temper. di 15°	Indice di rifrazione n _D a 15°
1.000	1.0049	19.9	1.33509
2.496	1.0127	26.2	1.33750
4.984	1.0253	36.6	1.34144
7.473	1.0383	47.4	1.34553
10.000	1.0516	58.6	1.34969

La densità si può esprimere con l'approssimazione di un'unità della terza decimale con la seguente espressione:

$$d_{15/15} = 1 + 0,00507 c$$

dove c è la concentrazione espressa come gluconato di calcio monoidrato per 100 di peso della soluzione.

Ed analogamente l'indice di rifrazione con la seguente:

$$n_D^{150} = 1,33367 + 0,00165 c$$

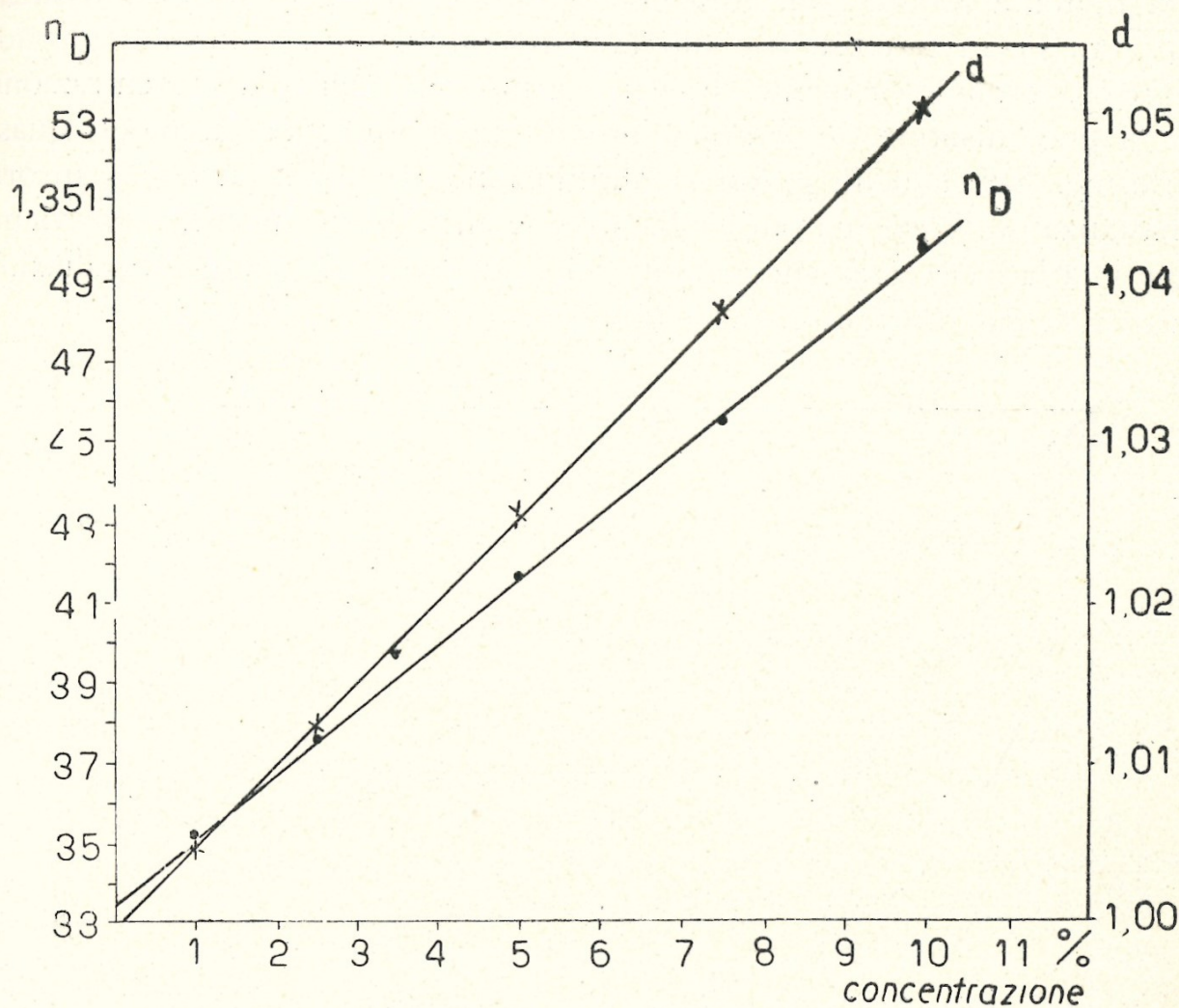


FIG. 1.

Analisi di un campione di gluconato

L'analisi del contenuto in calcio del campione *E* di gluconato ha dato risultato perfettamente concordante con quello teorico del gluconato monoidrato:

Dalla pesata di CaSO_4

calcio trov. % : 8,95

» titolazione con permanganato N/10

» » : 8,94

per $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2 \cdot \text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$

» calc. : 8,92

*Confronto fra le solubilità in acqua di gluconati di calcio
di differenti provenienze*

La soprasaturazione, nelle soluzioni di gluconato di calcio, è un fenomeno molto persistente. In soluzioni ottenute per leggero riscaldamento a bagnomaria ad una concentrazione sicuramente superiore alla solubilità a 15°, messe in termostato a questa temperatura ed agitate ogni giorno, la precipitazione è così lenta che per i primi venti giorni la concentrazione che si può misurare nel liquido limpido va diminuendo in modo quasi uniforme. Nei seguenti giorni la diminuzione di concentrazione è ancora abbastanza uniforme ma più lenta, così che anche dopo un mese non viene raggiunta la concentrazione costante corrispondente allo stato di equilibrio. Ciò risulta dai diagrammi della figura 2.

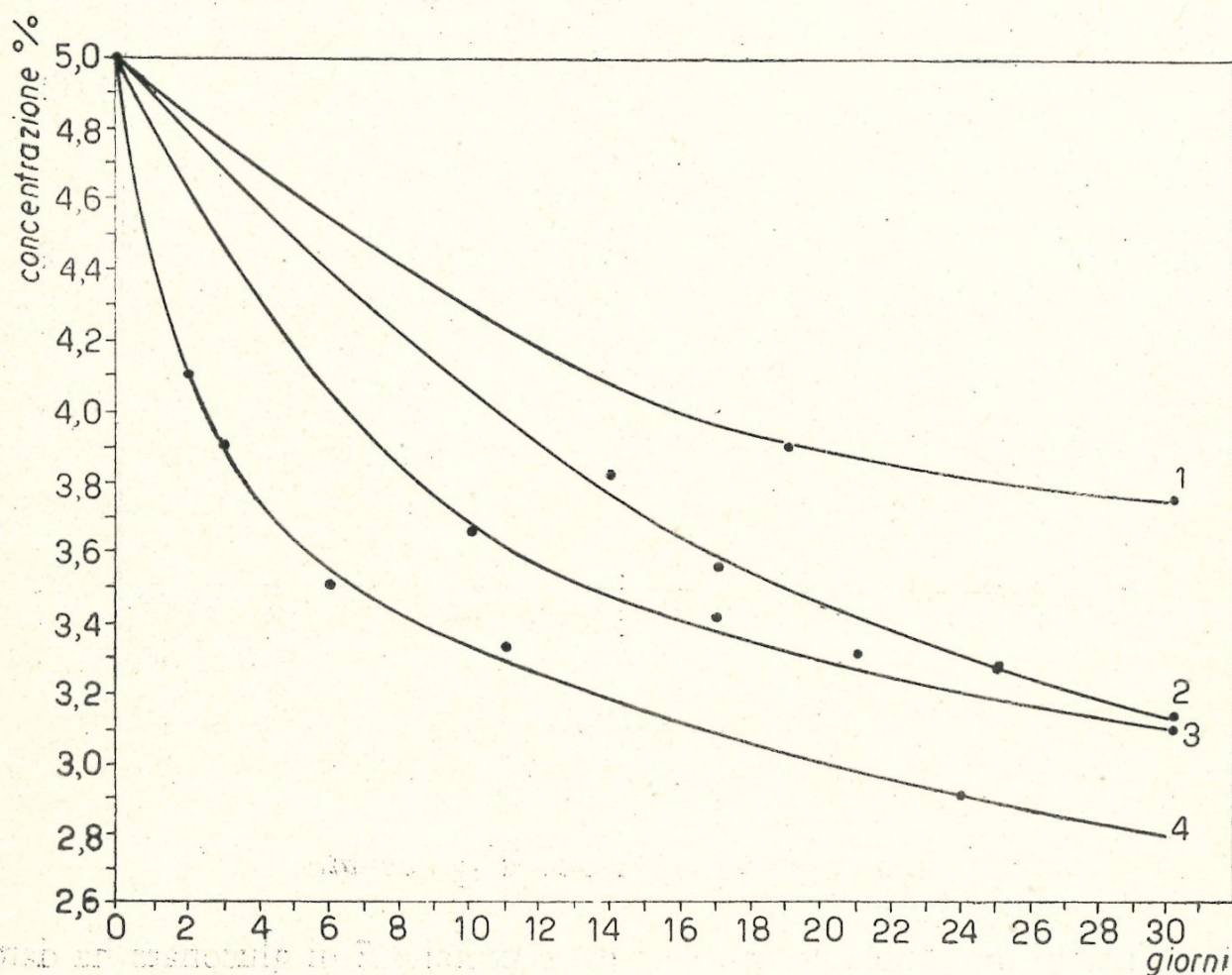


FIG. 2.

Mancando di una attrezzatura apposita, non ci è stato possibile ottenere valori esatti della solubilità nel tempo di poche settimane. Abbiamo fatto ugualmente alcune prove di solubilità in condizioni tali che i risultati fossero confrontabili tra loro, anche se alquanto differenti da quelli corrispondenti allo stato di equilibrio.

Abbiamo pertanto trascurato i risultati ottenuti facendo cristallizzare soluzioni al 5 % dei vari campioni di gluconato, perchè dopo un mese non s'era ancora raggiunta costanza di risultati ed abbiamo utilizzato quelli ottenuti mettendo a contatto 5 g di campione con 95 g di acqua, tenendo la prova a temperatura costante ed agitando spesso. Si è raggiunta costanza di risultati nei limiti dell'approssimazione di g. 0,05 di sostanza per g. 100 di soluzione dopo circa un mese (approssimazione dell'1,6%) (tabella 2 e 3).

TABELLA II.

Campione	G ₁	G ₂	G ₃	M	E	E ₁	E + G ₁
Solubilità a 14°,5 0/0	2,8	2,8	2,8	2,8	2,9	2,6	2,8

TABELLA III.

Campione		G ₁	G ₃	M	E
Solubilità	Serie A	3,2	3,2	3,5	3,6
	Serie B	3,0	3,0	3,4	3,1

1) Il risultato ottenuto è lo stesso nei limiti dell'accennata approssimazione per tutti e cinque i campioni esaminati ed è di 2,80 (g di gluconato di calcio monoidrato per 100 g di soluzione) per la temperatura di 14°, 5 (tabella 2). Esso coincide perfettamente con quello che si può rilevare per la stessa temperatura dal diagramma di De Carli ⁽⁵⁾.

2) Con uno dei campioni (E) da noi purificato con accurata cristallizzazione da acqua (E₁) il risultato è stato di 2,80 per la temperatura di 16°,0, che corrisponderebbe a 2,60 per la temperatura di 14°,5 (tab. 2).

3) Una prova eseguita nelle stesse condizioni con una miscela a parti eguali di due campioni (E e G₁) di differente provenienza e, per quanto ci risulta, preparati con metodi del tutto diversi (quello E per ossidazione del glucosio con ossido di mercurio, quello G₁ per ossidazione biologica) ha dato il valore di 2,90 per 15°,0 che corrisponderebbe a circa 2,80 per 14° 5 (tab. 2).

4) Sui campioni G₁, G₃, E ed M abbiamo ripetuto le prove di solubilità (tab. 3) sciogliendo a b. m. g 5 in una serie (A) di prove e g. 15 in un'altra (B), di prodotto in 95 e 85 g rispettivamente di acqua. Si sono ottenuti risultati del tutto confrontabili con quelli ottenuti in prove precedenti con lo stesso metodo (non riportati nelle tabelle) e molto prossimi quelli di una serie a quelli dell'altra.

(⁵) Ann. chim. applicata, 21, 449 (1931).

E' indubbio che in mancanza di proprietà più facilmente accessibili ed in unione al risultato di altre prove, i confronti di solubilità permettono di trarne importanti indizi sulla identificazione e sulla purezza delle sostanze.

Le nostre esperienze, fatte su campioni che rappresentano buona parte del gluconato in commercio in Italia in questi ultimi anni (1940-42), ci hanno permesso di giungere alle conclusioni seguenti: *a*) i gluconati hanno lo stesso grado di purezza qualunque sia la loro provenienza ed il metodo di preparazione dell'acido gluconico (esp. 1); *b*) sono tutti sufficientemente puri (esp. 2 e 4); *c*) sono costituiti dalla stessa specie di chimica, dal lato chimico sono cioè identici fra loro (esp. 3).

E' evidente difatti che se i prodotti contenessero quantità sensibili di impurezze esse influirebbero sulla misura della solubilità anzitutto perchè si scioglierebbero completamente nell'acqua simulando così una solubilità del gluconato superiore a quella reale e poi perchè, indipendentemente da questo fatto, aumenterebbero la solubilità dello stesso gluconato e ciò in misura differente in rapporto alla quantità di esse. Nella seconda serie dell'esperienza 4, poichè le impurezze avrebbero dovuto raggiungere una concentrazione circa tripla rispetto alla prima, si sarebbe dovuto notare una solubilità superiore rispetto alla prima serie; cosa che invece non è stata affatto rilevata. Ed infine se i due prodotti G₂ ed E della terza esperienza non fossero identici si sarebbe sicuramente misurata una solubilità differente da quella fornita dai singoli campioni, probabilmente superiore di molto.

Azione del calore sulle soluzioni al 10% di gluconato di calcio

Prove di sterilizzazione eseguite riscaldando una soluzione di gluconato (camp. E) al 10% in fiale di vetro bianco da 10 cm³ tre volte per un'ora a 85° ed una volta per un'ora a 100°, a 112°, a 120°, ed a 134° facendo quindi precipitare l'eccesso di prodotto tenendo le fiale a circa 15° e misurando dopo 26 giorni la concentrazione delle soluzioni limpide, hanno dato: valori molto prossimi fra loro per le prime 4 prove e valori nettamente ma di poco superiori la 5^a prova. Ciò dimostra che la sterilizzazione non produce sensibile alterazione del gluconato almeno fino alla temperatura di 120° ed alterazioni molto modeste alla temperatura di 134°. (Tab. 4).

TABELLA IV.

	Temperatura raggiunta nella sterilizzazione				
	80°	100°	112°	120°	134°
Solubilità a 14°,5 g/o	3,5	3,6	3,4	3,6	4,1

Identificazione dei cristallini rinvenuti in preparazioni calciche iniettabili

I cristallini che abbiamo riscontrato nelle fiale di preparazioni calciche, al microscopio si presentano come prismi di solito riuniti in aggregati (figg. 3, 4, 5 e 6). Alcune volte però l'abito prismatico è meno caratteri-

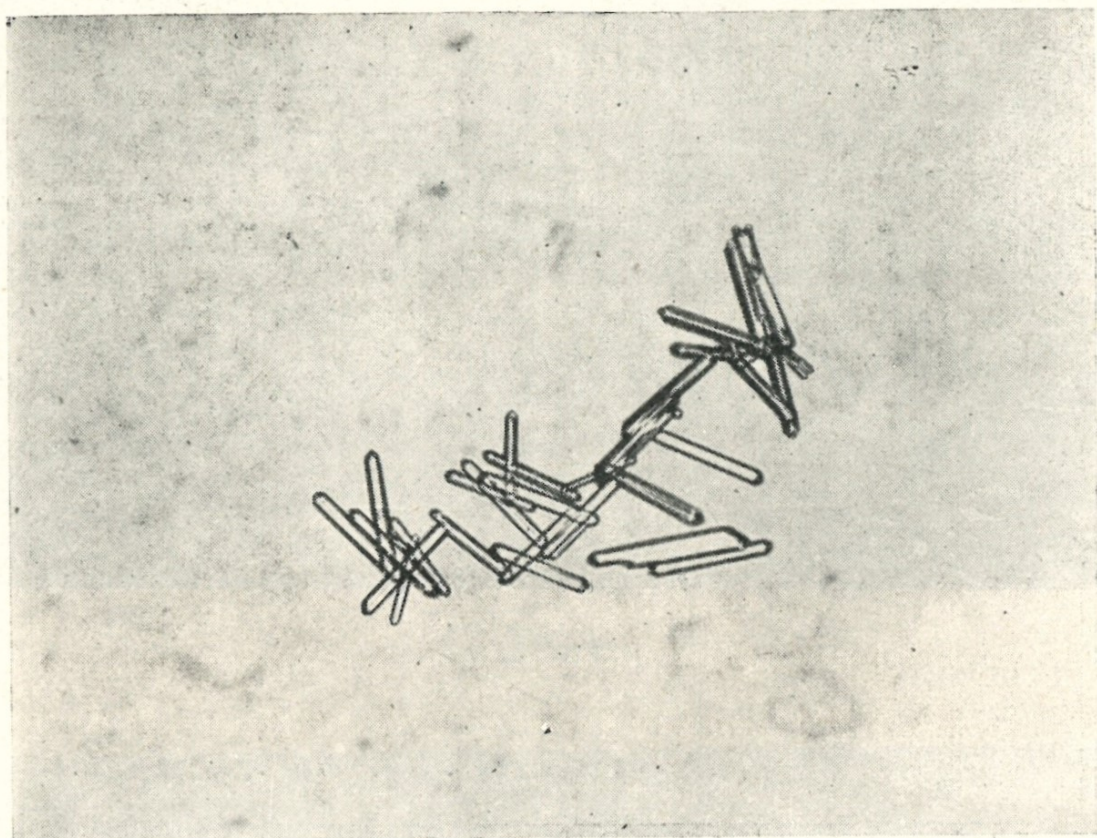


FIG. 3.

stico: possono assumere l'aspetto di poliedri nei quali nessuna dimensione prevale sulle altre (figg. 7 e 8).

Sono praticamente insolubili in acqua ed in soluzioni di gluconato di calcio alla temperatura del bagno maria bollente; sono pure insolubili in acido acetico diluito, solubili negli acidi minerali diluiti. Da quest'ultime soluzioni precipitano, col tempo, per aggiunta di acetato sodico, cristallini ancora prismatici, simili a quelli originari ma molto meno sviluppati.

Tutte le proprietà corrispondono a quelle dell'ossalato di calcio benchè sia molto difficile trovare nelle fiale cristallini aventi la caratteristica forma a busta come si trovano invece nei sedimenti delle urine.

La precisione con cui si può cogliere la fine della titolazione con permanganato senza usare un eccesso di reattivo e la costanza dei risultati ottenuti in condizioni differenti di esperienza corrispondono perfettamente a quanto si osserva nella titolazione di acido ossalico; anche il consumo di reattivo, se si tiene conto della piccolissima quantità di cristallini che ab-

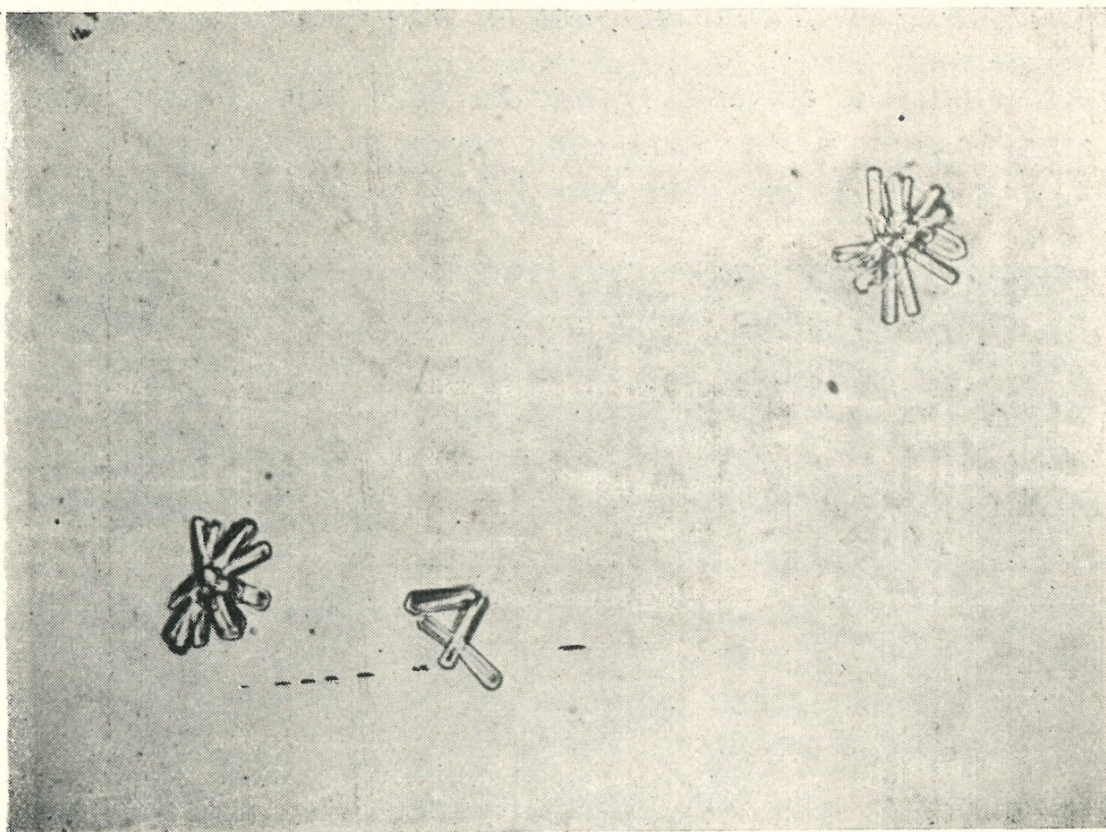


FIG. 4.



FIG. 5.

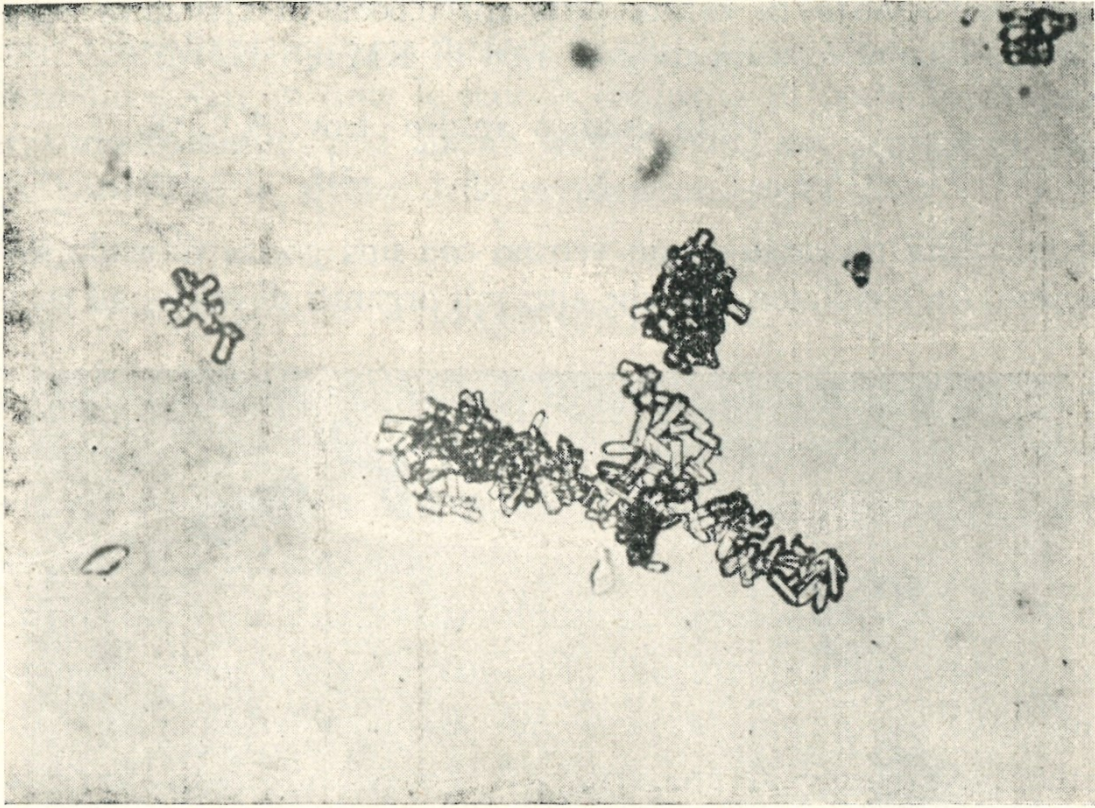


FIG. 6.

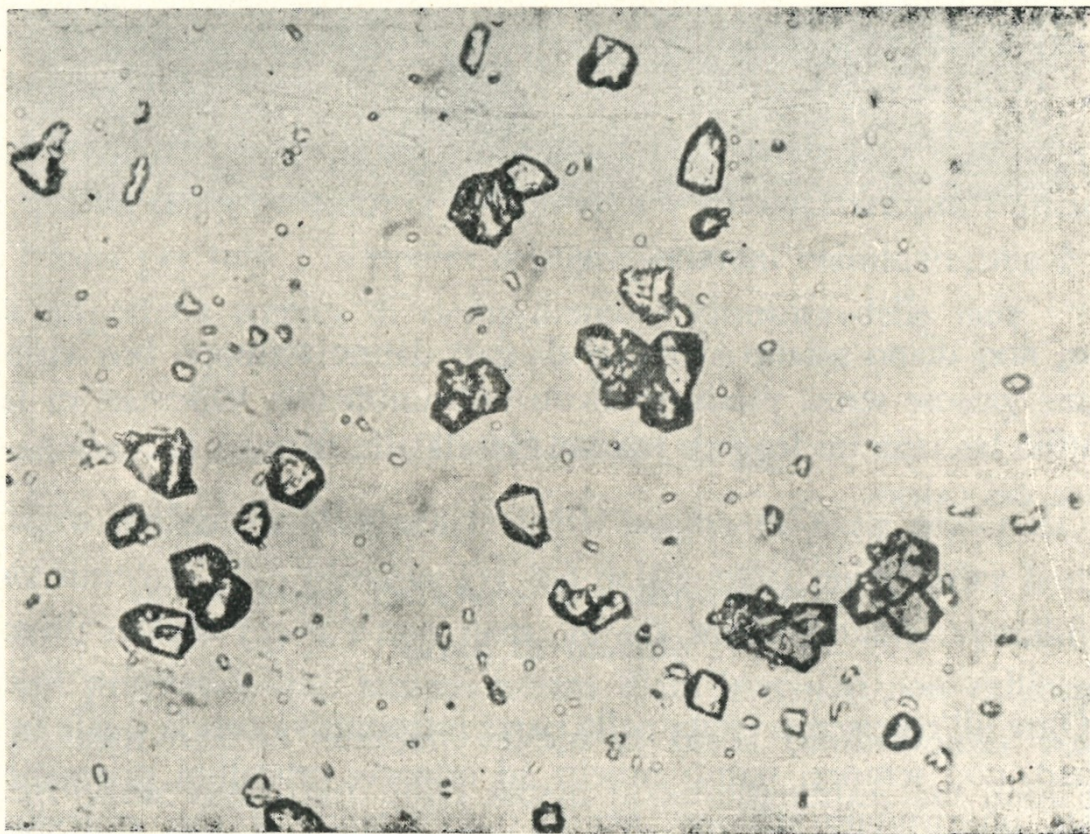


FIG. 7.

biamo potuto sottoporre all'analisi, si può ritenere corrispondente a quello richiesto dall'ossalato di calcio. Grammi 0,0062 di cristallini tenuti in stufa a 100° hanno consumato cm³ 1,08 di KMnO₄ N/10:

	acido ossalico anidro	trov. % :	78
per (C ₂ O ₄) Ca	» » »	calc. :	69

I cristallini riscaldati su un vetrino con una goccia di acido solforico concentrato (in condizioni tali che altri sali organici di calcio, ad es. il glu-

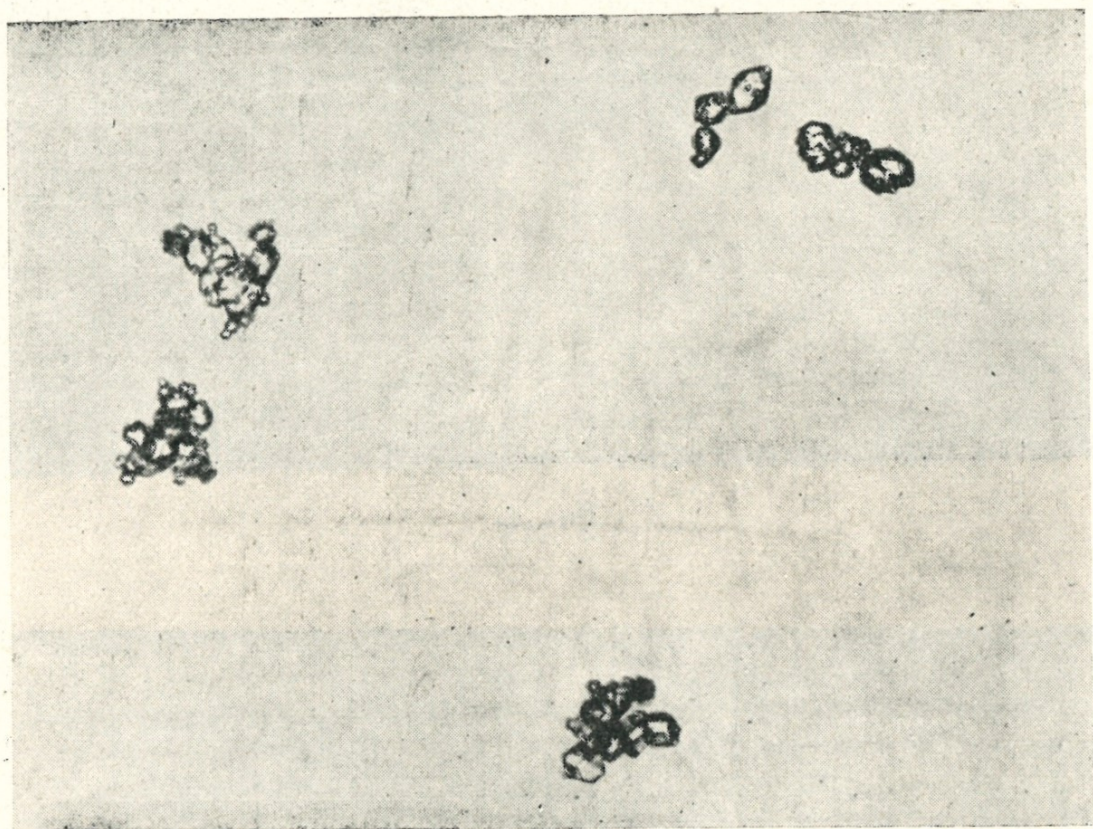


FIG. 8.

conato, non diano affatto sviluppo di gas) danno sviluppo ben visibile di bollicine gassose senza produrre alcun imbrunimento. Calcinati su lamina di platino lasciano un leggero residuo che dà alla fiamma la reazione caratteristica del calcio.

*Produzione artificiale di cristallini prismatici di
ossalato di calcio.*

Oltre all'esperienza citata nella parte introduttiva con la quale in qualche caso, non sempre, siamo riusciti ad ottenere cristallini prismatici ben formati, un risultato analogo, ma in questo modo sempre riproducibile, abbiamo ottenuto con la seguente esperienza. A 50 cm³ di una soluzione al 10 % di gluconato, si sono aggiunte 6 gocce di soluzione N/10 di acido

ossalico: la soluzione intorbidò leggermente ma tornò limpida per breve riscaldamento a bagno maria. Si frazionò il liquido in fiale da 5 cm³ e si sottopose a sterilizzazione per un'ora a 120°. Dopo circa una settimana si cominciò a notare in tutte le fiale la comparsa di cristallini di ossalato di calcio molto minuti, non ancora ben formati, ma sicuramente uguali a quelli riscontrati in alcune delle preparazioni sopra citate.

RIASSUNTO

E' stata riscontrata la presenza di cristallini prismatici nel 71 % di preparazioni calciche (in buona parte gluconati) denunciate all'Autorità Sanitaria per aver prodotto fatti tossici e nel 29 % di preparazioni non denunciate, di varia provenienza.

Essi sono costituiti da ossalato di calcio, pur non presentando la caratteristica forma a busta, e sono stati anche ottenuti artificialmente in condizioni definite e riproducibili. Si dimostra che una gran parte almeno degli accidenti tossici tardivi è in rapporto con la presenza di cristallini di ossalato di calcio.

Non si hanno elementi per escludere che vi siano altre cause che possano provocare accidenti tossici tardivi ma la loro importanza sarebbe, ad ogni modo, piuttosto limitata in confronto a quella rappresentata dai detti cristallini.

La loro formazione nelle preparazioni iniettabili non è in rapporto con la qualità del gluconato, la cui purezza è risultata sempre sufficientemente buona per tutti i campioni e le preparazioni esaminate, ma è causata da imperfetta tecnica di riempimento e chiusura delle fiale.

SUMMARIUM

Calcio confecta medicamenta, aequae magna ex parte glyconata, per-vestigata sunt, quorum pleraque (71 %) delata erant quod toxice homines adfecissent, reliqua (29 %) non item. In his medicamentis crystalluli inventi sunt prismatici, qui, tametsi notam illam involucri non exhibent figuram, tamen oxalato constant calcico et certis condicionibus possunt rursus artificiose comparari. Illud autem plane ostenditur, aut omnes aut plerosque seros casus toxicos cum oxalati calcici crystallulorum praesentia congruere. Quodsi excludi non potest omnino aliis quoque de causis toxicos

illos casus effici posse, minime dubium est eiusmodi causas, prae crystallulis illis perexigui esse momenti.

Crystalluli autem originem repetunt non a glyconati qualitate, quod satis integrum ac purum esse in omnibus omnium medicamentorum exemplis perspectum est, verum ab incondita et parum accurata ratione implendi claudendique lagunculas.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica.
