

23. Vincenzo G. LONGO — Della diversa azione farmacologica di alcuni sali di Bromo.

**Riassunto.** — In farmacologia non sono stati ancora descritti i sali che l'acido bromidrico forma con basi organiche. L'A. studia qui, con tecniche moderne, l'azione di cinque di essi fra cui solo il dibromidrato di Piperazina appare come paragonabile nei suoi effetti e, per quel che riguarda i fenomeni di « bromismo », superiore al bromuro di Sodio, più comunemente usato in terapia.

**Résumé.** — L'on n'avait pas décrit jusqu'ici l'action pharmacologique des sels que forme l'acide bromhydrique avec des bases organiques. L'A. rapporte ici les résultats qu'il a obtenu avec cinq d'entre eux, en employant des techniques récentes. Le dibromhydrate de Piperazine seul s'est démontré aussi actif que le bromure de Sodium, plus couramment employé en clinique, et même supérieur à ce dernier en ce qui concerne les phénomènes de « bromisme ».

**Summary.** — The pharmacological action of hydrobromides of organic bases has not yet been studied. The author has investigated with modern methods the pharmacological action of five hydrobromides. Among these, only Piperazine hydrobromide has an action which is comparable to, and as far as the phenomena of « bromism » are concerned, is stronger than the sodium bromide which is more commonly used in therapy.

**Zusammenfassung.** — Die Pharmakologie der Bromhydrate organischer Basen wurde noch nicht beschrieben. Der Verfasser prüft mit modernen Techniken die Wirkung von fünf solchen Bromsalzen, von denen nur das Dibromhydrat des Piperazins bezüglich seiner Wirkung mit dem meist verwendeten Natriumbromid vergleichbar ist, welches es hinsichtlich der Erscheinungen des Bromismus übertrifft.

---

Lo studio degli effetti farmacologici di alcuni sali di Bromo costituisce un nuovo esempio del fatto paradossale per cui si osserva che un sale formato da un ione e dal catione che lo salifica, ione e catione di per se stessi inattivi, esercita invece una vera azione farmacologica.

Già nel 1934 STARKENSTEIN e KLIMESCH <sup>(1)</sup> hanno mostrato come la ra-

pidità con cui si produce la narcosi da veronal sia in funzione della natura del catione che salifica l'acido.

BOVET e SIMON <sup>(2)</sup> nel caso del Sonerile (acido butil etil barbiturico) hanno constatato che, mentre il sale d'ammoniaca e il sale di monometilamina provocano l'anestesia immediata se somministrati endovena, il sale di sodio non ha effetto che 15 minuti almeno dopo l'iniezione.

Per quel che riguarda la morfina, J. REGNIER e i suoi collaboratori <sup>(3)</sup> hanno dimostrato che la base ha effetti assai diversi secondo l'acido con cui è associata, il che lascerebbe supporre che l'organismo rispetta, in una certa misura, l'integrità chimica del sale iniettato.

E' probabilmente a effetti di questo tipo che si possono ricollegare i risultati ottenuti con alcuni sali di Bromo in cui la base è una alchilamina, un amino-alcool o una base eterociclica.

Anche altri fattori possono avere la loro influenza: nel caso del bromuro di dimetilamina, l'azione eccitante di questa base e, nel caso del bromuro di urotropina, la possibile formazione di nefriti dovute alla base stessa. Pur tenendo conto di questi fattori resta molto interessante l'atossicità di cui ha fatto prova il dibromuro di piperazina, sale il cui impiego in terapia potrebbe eventualmente rivestire un certo interesse.

Lo studio farmacologico dei vari derivati bromurati non ha da tempo suscitato l'interesse dei ricercatori perchè molti altri farmaci hanno sostituito i bromuri nelle principali indicazioni cliniche in cui venivano usati.

Pur tuttavia i bromuri, soli o associati ad altri farmaci, sono ancora impiegati nella terapia di molti stati morbosi sia del sistema nervoso centrale (epilessia, insonnia, stati eretistici in genere) che in altri sistemi (uro-genitale, digerente ecc.).

La letteratura tacendo sull'argomento, ci è parso interessante voler riprendere lo studio di alcuni sali che l'acido bromidrico forma con alcune amine organiche, facilmente assorbibili e diffusibili nell'organismo, e che liberano facilmente il bromo in forma ionica.

Bromuri organici sono stati usati per qualche tempo perchè meno tossici dei sali inorganici e perchè non producevano fenomeni di bromismo, ma in seguito apparve evidente che essi erano poco attivi dal punto di vista terapeutico perchè contenevano poco bromo ionizzabile. Infatti soltanto il bromo ione è attivo e i composti che contengono bromo e non lo liberano in forma ionica non sono attivi, così come accade nel caso del bromoformio, dei bromati ecc. <sup>(4)</sup>. Infatti se la preparazione non è tossica, essa è anche inerte dal punto di vista terapeutico poichè l'effetto tossico non è che l'estensione dell'effetto sedativo.

I prodotti che noi abbiamo studiato, e che non sono stati descritti dal punto di vista farmacologico, sono i seguenti:

Dibromidrato di Piperazina  
Bromidrato di Monoetanolamina  
Bromidrato di Urotropina  
Bromidrato di Dimetilamina  
Bromidrato di Dietanolamina

Per tutte le nostre prove ci siamo riportati al Bromuro di Sodio che ci è servito di paragone come il più conosciuto ed il più largamente usato dei sali di Bromo.

#### PARTE SPERIMENTALE

1) *Tossicità.* — Le prove di tossicità eseguite sui topini hanno dato i seguenti risultati (tab. 1).

TABELLA N. 1

#### *Tossicità acuta nel topino*

Abbiamo riassunto in questa tabella i risultati ottenuti con i sei sali di Bromo saggiati. Per ogni prodotto sono state saggiate quattro dosi su lotti di 4 topini, e per due vie: orale e sottocutanea. Abbiamo notato inoltre la dose sedativa e la tossicità da Bromo, prendendo cioè una quantità fissa di Br. (60 mg) e somministrando i prodotti in rapporto a questa, basandoci sul contenuto di Bromo di ogni sale (ultima colonna).

| P R O D O T T O                      | u/100 Bromo                      | Dose sedativa mg 20g. | VIA ORALE<br>mg/20 g |        |        |        | VIA SOTTOCUTANEA<br>mg/20 g |        |       |       | 60 mg Br. |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|--------|--------|--------|-----------------------------|--------|-------|-------|-----------|
|                                      |                                  |                       | 75mg                 | 100 mg | 125 mg | 150 mg | 75mg                        | 100 mg | 125mg | 150mg |           |
| Sodio Bromuro . . . . .              | 80 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 50                    | 0/4                  | 3/4    | —      | —      | 1/4                         | 4/4    | —     | —     | 0/4       |
| Urotropina Bromidr. . . . .          | 37 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 75                    | 0/4                  | 4/4    | 3/4    | 4/4    | 0/4                         | 2/4    | 4/4   | 4/4   | 4/4       |
| Piperazina Dibromidr. . . . .        | 66 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 50                    | 1/4                  | 3/4    | —      | —      | 1/4                         | 3/4    | —     | —     | 2/4       |
| Dimetilamina bromidr. . . . .        | 64 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 50                    | 0/4                  | 3/4    | —      | —      | 2/4                         | 3/4    | —     | —     | 4/4       |
| Monoetanolamina bromidrato . . . . . | 58 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 50                    | 0/4                  | 3/4    | —      | 4/4    | 0/4                         | 4/4    | —     | 4/4   | 4/4       |
| Dietanolamina bromidr. . . . .       | 43 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> | 75                    | 0/4                  | 0/4    | 1/4    | 4/4    | 0/4                         | 1/4    | 0/4   | 4/4   | 3/4       |



Si noterà che la tossicità acuta non è molto diversa secondo il sale saggiato, e che le variazioni sono insignificanti. Non è così però se si prende un altro criterio e cioè quello del contenuto in Bromo (ultima colonna della tabella n. 1): in questo caso il sale meno tossico appare il bromuro di Sodio, seguito subito dopo dal dibromidrato di Piperazina.

La dose sedativa è anch'essa assai simile, salvo per i due sali di cui il contenuto in Bromo è nettamente inferiore agli altri.

2) *Misura dell'attività spontanea del topino.* — Essendo la determinazione della dose sedativa molto legata all'apprezzamento soggettivo, abbiamo provato l'azione di tutti i prodotti sull'attività spontanea del topino in un apposito apparecchio (fabbricazione Jaquet) (Fig. 1).

L'apparecchio è formato da una gabbia cilindrica a fondo mobile connesso con una leva scrivente e un interruttore a mercurio. Il vantaggio di questa gabbia è di avere, oltre ad una registrazione grafica dei movimenti del topo, anche un conteggio (mediante un registratore di contatti) delle interruzioni di corrente apportate a un sistema batteria interruttore-contatore

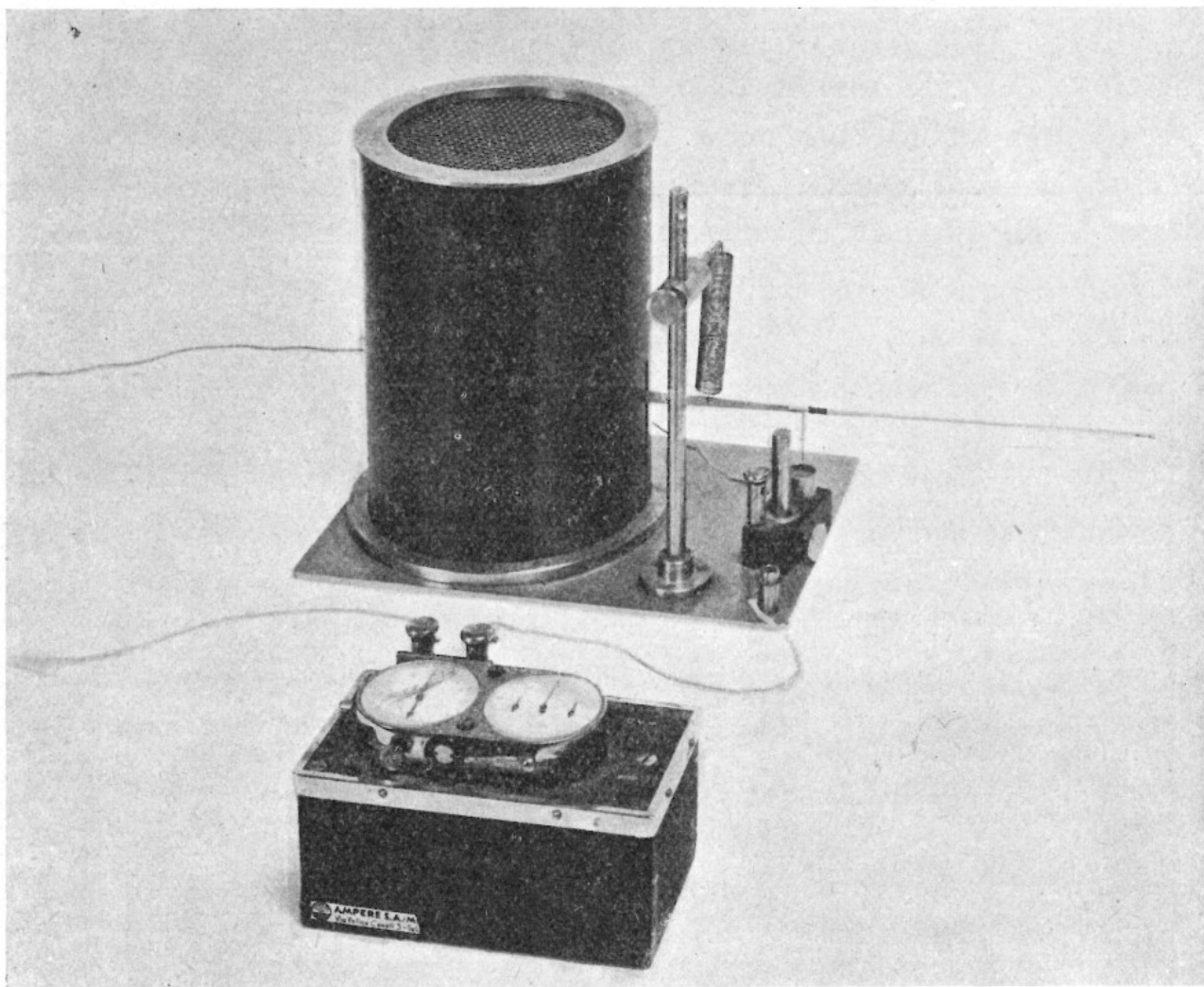
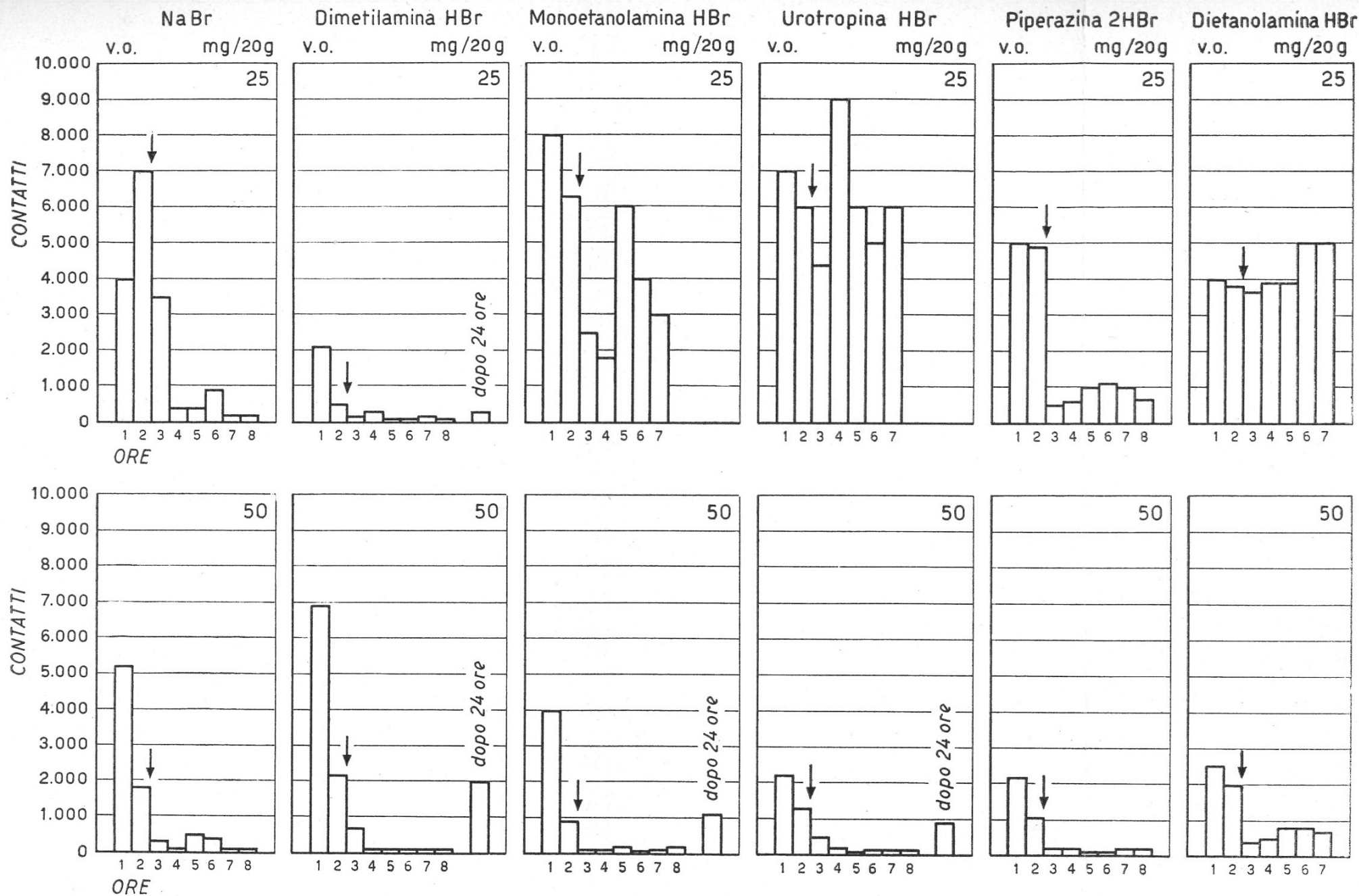
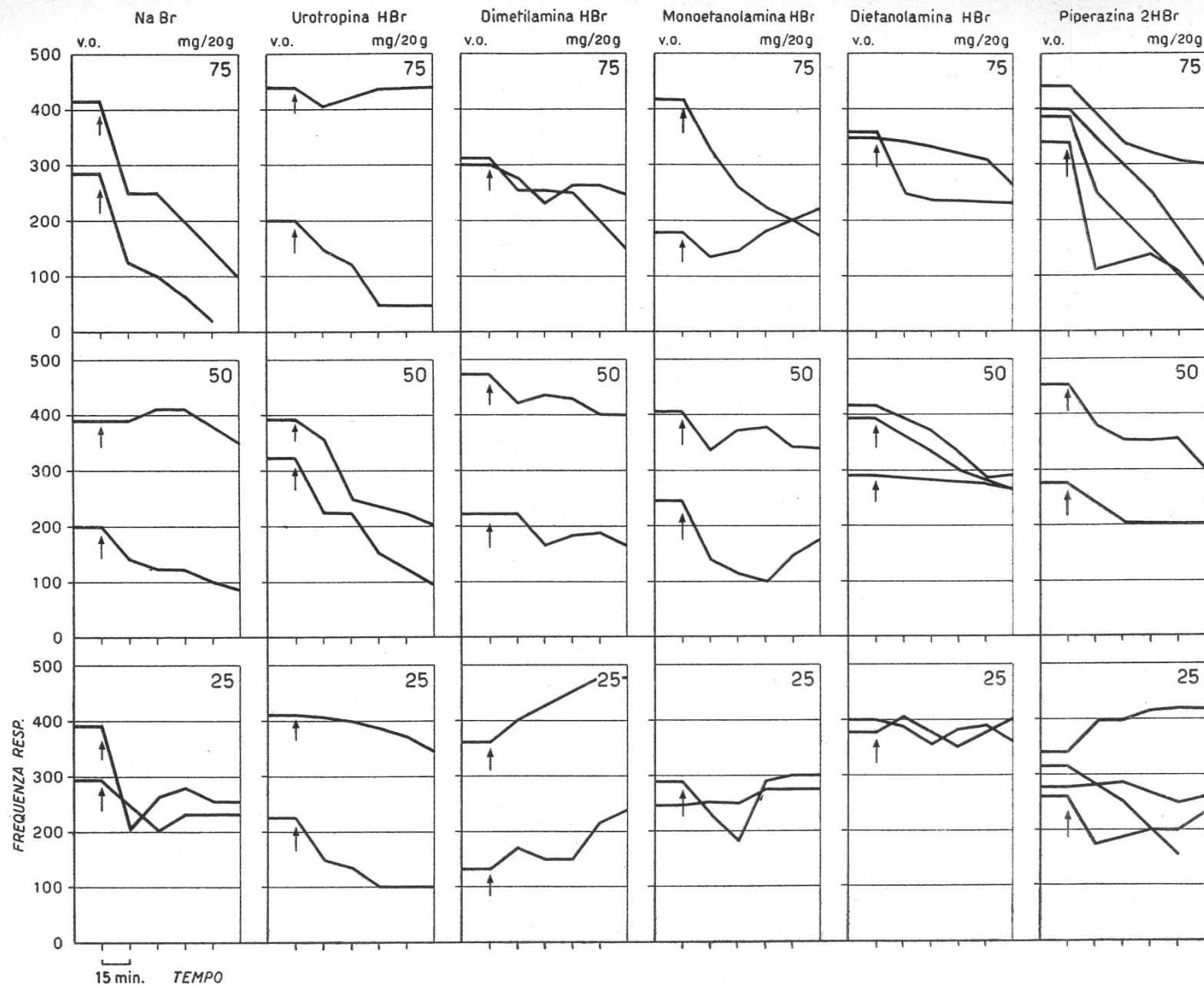


Figura 1

Apparecchio Jaquet per la registrazione dell'attività spontanea del topino. I due fili a sinistra si collegano ad una batteria (12 v.)



**TABELLA 2** — Grafico riassuntivo dell'azione di 6 sali di bromo sull'attività spontanea del topino, somministrati alla dose di 25 mg e di 50 mg. - *In alto*: risposta ad una dose di 25 mg in toto (via orale). - *In basso*: risposta ad una dose di 50 mg in toto (via orale). *Sulle ascisse*: Tempo in ore. Il prodotto viene iniettato dopo due ore, e l'esperienza si prolunga per 8 ore. - *Sulle ordinate*: numero degli impulsi registrati nel contatore, corrispondenti al numero dei movimenti spontanei dell'animale. La freccia indica il momento in cui viene somministrato il prodotto.



**TABELLA 3** — Grafico riassuntivo dell'azione di 6 diversi sali di Bromo sulla respirazione del topino. Le respirazioni sono state contate mediante il dispositivo precedentemente descritto. - *Sulle ascisse:* tempo in minuti primi. Le conte vengono effettuate ogni 15 minuti. - *Sulle ordinate:* Numero totale delle respirazioni al minuto. La freccia indica la somministrazione del prodotto: per ogni sale sono state studiate tre dosi: 25 mg. 50 mg. e 75 mg. «in toto» per via orale.



Il topo viene lasciato nella gabbia per registrare due ore di attività normale, dopo di che viene trattato (v.o.) con varie dosi del prodotto da saggiare. Per poter meglio evidenziare l'azione calmante venivano scelti per la prova topini la cui attività dopo 2 ore di controllo si manteneva abbastanza alta, scartando quelli che tende vano subito ad acquetarsi. Ogni ora si leggeva il numero delle interruzioni che si annotava nel grafico stesso. L'azione dei vari bromuri si evidenzia direttamente sul grafico con una diminuzione delle oscillazioni e con la lettura del numero degli impulsi che diminuisce notevolmente. L'esperienza viene fatta di giorno, durante il quale non viene dato nessun cibo all'animale. Alla fine della registrazione l'animale viene nutrito e lasciato in riposo tutta la notte. Il giorno seguente si registra durante un'ora l'attività spontanea, per controllo.

Il dibromidrato di Piperazina e il bromidrato di dimetilamina si sono dimostrati attivi all'incirca come il bromuro di Sodio, mentre gli altri sali hanno fatto prova di un'attività di poco inferiore. Nella figura 2 è rappresentata una grafica ottenuta con questo metodo e nella tabella 2 sono stati riassunti i risultati complessivi.

3) *Metodo della misura della frequenza respiratoria.* — Un altro buon metodo di paragone dell'attività dei vari prodotti si è rivelato il conteggio, sempre nel topino, degli atti respiratori; infatti tra i sintomi più precoci dell'intossicazione da bromuri in questo animale, compare un rallentamento del ritmo respiratorio. Abbiamo per questo voluto misurare l'entità di questo fenomeno e la dose a cui appare. Il conteggio diretto degli atti respiratori normali è tecnicamente impossibile. Ma è possibile invece, mediante un semplice dispositivo, di poterli registrare graficamente e di seguire così le eventuali variazioni.

La figura 3 mostra il dispositivo e la figura 4 la grafica ottenuta.

Nella tabella 3 abbiamo riassunto graficamente l'insieme dei risultati ottenuti.

Dalla tabella si rileva che alcuni di questi prodotti hanno un'azione calmante sul respiro anche a dosi di gran lunga inferiori a quella tossica.

Il dibromidrato di Piperazina si è dimostrato anche in questa prova molto simile come attività al Bromuro di Sodio. Alcuni prodotti come la dimetilamina hanno dimostrato, specie a piccole dosi (25 mg/kg) di esercitare invece un'azione eccitante.

4) *Tossicità per accumulo: « bromismo ».* — E' noto anche dalla clinica che l'uso continuato dei bromuri porta ad una specie di avvelenamento cronico conosciuto sotto il nome di « bromismo » e che in alcuni casi limita singolarmente l'uso di questi farmaci. I sintomi principali dell'intossicazione si possono riferire alla pelle (dermatite, acne bromica) alle ghiandole esocrine, al tubo digerente e al sistema nervoso.

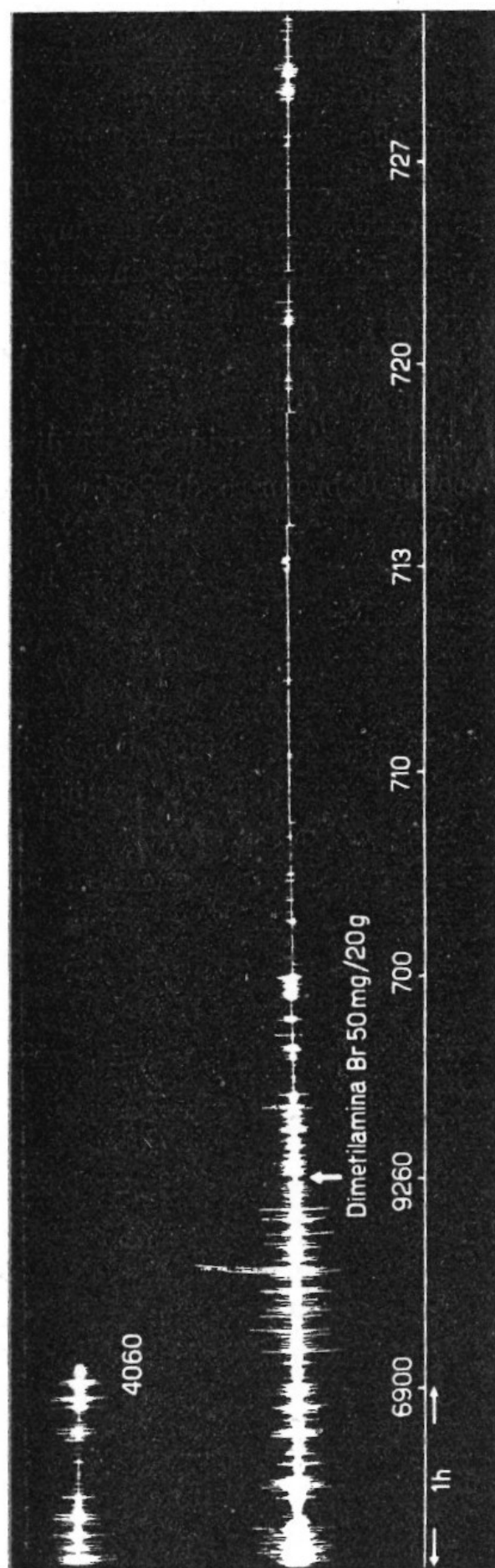


Figura 2

Registrazione grafica dell'attività spontanea del topino con l'apparecchio Jaquet. Alla freccia vengono somministrati all'animale 50 mg « in toto »: si nota una notevolissima diminuzione dell'attività spontanea, che si mantiene per circa 6 ore. I numeri indicano il numero dei contatti provocati dai movimenti dell'animale. - In alto la registrazione controllo dopo 24 ore.



La somministrazione giornaliera al ratto di piccole dosi di bromuro di Sodio fa insorgere dei disturbi che consistono in congiuntivite, rinite, infiammazione degli orifici naturali, oltre naturalmente ai sintomi a carico del sistema nervoso e consistenti in apatia, mancanza di reazione agli stimoli, sonno profondo.

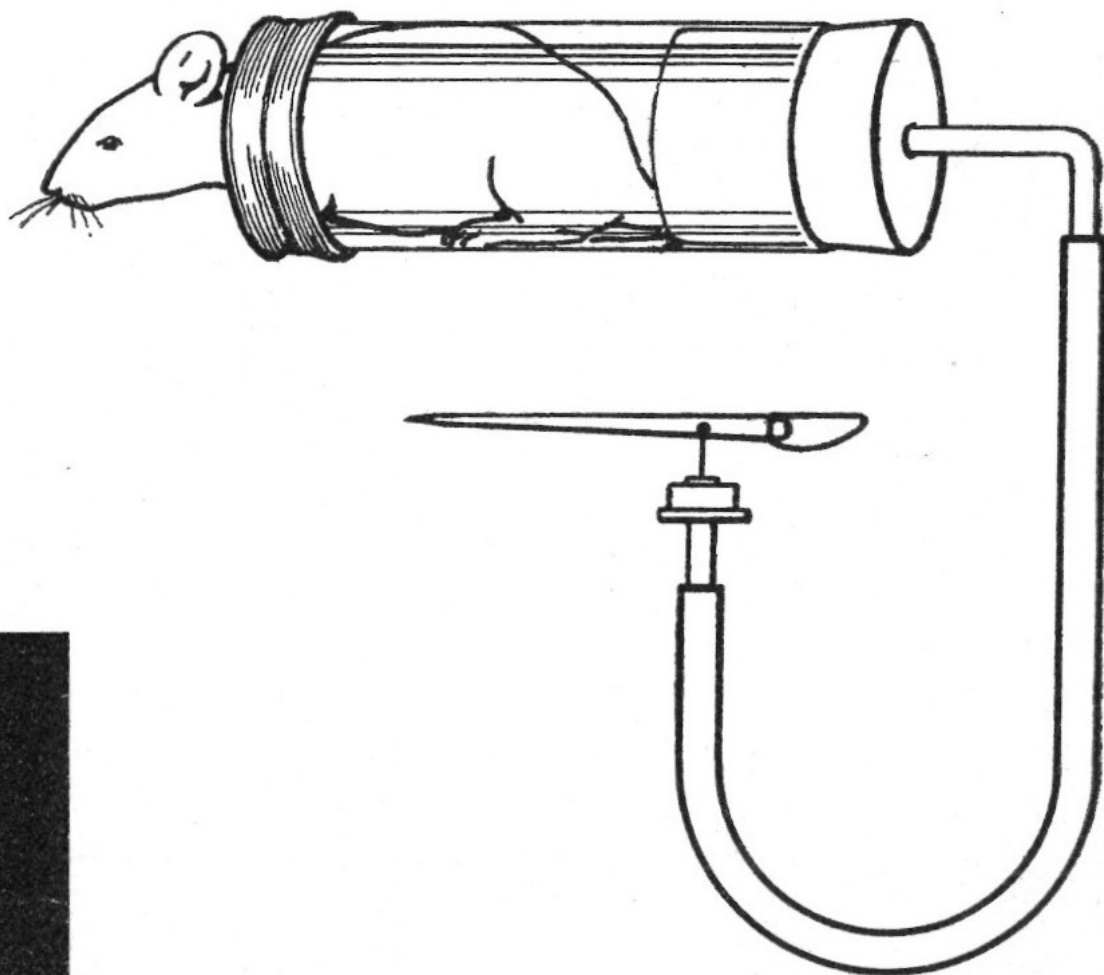


Figura 3

Dispositivo per la registrazione grafica della respirazione del topino. L'apparecchio consta di un tubo di vetro che porta ad una delle sue estremità una membrana resistente di gomma con un foro attraverso cui vi passa la testa del topino. L'altra estremità viene chiusa con un tappo forato e collegato ad una capsula di Marey molto sensibile che viene così a registrare i movimenti del diaframma del topino.

Figura 4

Registrazione grafica della frequenza respiratoria del topino. Il grafico va letto dal basso in alto. Prima riga: tempo: 1 secondo. - Seconda riga: respirazione normale. - Altre. righe: ogni 30 minuti, dopo somministrazione del dibromidrato di Piperazina: 25 mg. *in toto* per via orale.

Tossicità per accumulo dopo somministrazione di bromuro di Sodio e di dibromidrato di Piperazina nel ratto.

Si noterà che la perdita di peso registrata negli animali è pressochè identica per i due sali, l'apparizione dei sintomi è più precoce e la gravità maggiore nel caso del bromuro di Sodio.

| Prodotti somministrati            | Numero di giorni per l'apparizione dei primi sintomi | Gravità dei sintomi di bromismo (1) | Perdita di peso alla fine dell'esperienza | Osservazioni                   |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Dibromidrato di Piperazina</i> |                                                      |                                     |                                           |                                |
| 300 mg/100 al giorno              |                                                      |                                     |                                           |                                |
| Ratto N. 1 . . .                  | 5                                                    | +++                                 | 13 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 2 . . .                  | 10                                                   | —                                   | 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 3 . . .                  | 7                                                    | ++                                  | 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 4 . . .                  | 7                                                    | +++                                 | 13 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 5 . . .                  | 5                                                    | +++                                 | 8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>             | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 6 . . .                  | 5                                                    | ++                                  | 30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| <i>Bromuro di Sodio</i>           |                                                      |                                     |                                           |                                |
| 250 mg/100 al giorno              |                                                      |                                     |                                           |                                |
| Ratto N. 1 . . .                  | 5                                                    | ++++                                | 10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Sopravvissuto                  |
| Ratto N. 2 . . .                  | 3                                                    | ++++                                | 25 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Morto il 7 <sup>o</sup> giorno |
| Ratto N. 3 . . .                  | 4                                                    | ++++                                | 25 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Morto il 5 <sup>o</sup> giorno |
| Ratto N. 4 . . .                  | 4                                                    | ++++                                | 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Morto il 5 <sup>o</sup> giorno |
| Ratto N. 5 . . .                  | 4                                                    | +++                                 | 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>            | Morto il 6 <sup>o</sup> giorno |
| Ratto N. 6 . . .                  | 10                                                   | —                                   | —                                         | Sopravvissuto                  |

Sopravvivenza: Bromuro di Sodio 2/6, Dibromidrato di Piperazina 6/6.

+ Coriza leggera.

++ Coriza.

+++ Congiuntivite.

++++ Congiuntivite emo:ragica.

Abbiamo dunque voluto studiare la tossicità per accumulo del dibromidrato di Piperazina che aveva dimostrato l'azione più spiccata sull'attività spontanea e sulla respirazione del topino.

Allo stesso tempo abbiamo condotto la stessa esperienza con il bromuro di Sodio.

*Tecnica:* Per ogni esperienza 6 ratti vengono isolati ognuno in una gabbia e come cibo viene loro somministrato unicamente del pane grattugiato mescolato ad una soluzione acquosa del prodotto da saggiare con la quan-

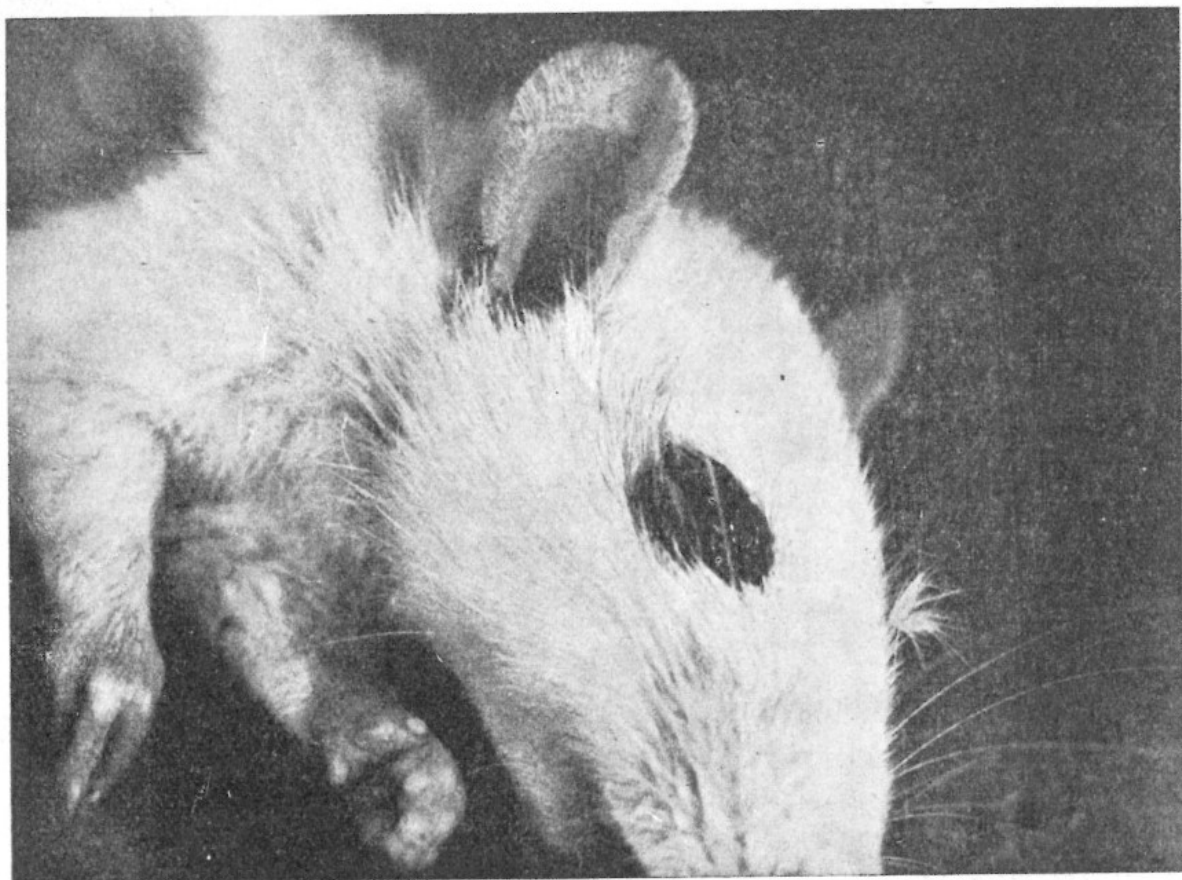


Figura 5

Fotografia di due dei ratti in esperienza per la tossicità per accumulo. - *Sopra*: Ratto n. 4 dopo 4 giorni del trattamento con 250 mg/100 g. al giorno di Bromuro di Sodio. Si noti la grave congiuntivite emorragica. *Sotto*: ratto n. 6 dopo 4 giorni dal trattamento con 300 mg/100 g. al giorno di dibromidrato di piperazina.



tità da assorbire giornalmente. Gli animali prendono il cibo senza ripugnanza, anzi avidamente. Dopo aver mangiato presentano per parecchie ore uno stato di narcolessia che ad esperienza inoltrata dura continuamente e non è interrotta che per l'assorbimento del cibo.

Riportiamo nella tabella 4 i risultati complessivi ottenuti con la somministrazione giornaliera di piccole dosi di dibromidrato di Piperazina e di bromuro di Sodio.

E' interessante osservare le fotografie di alcuni degli animali in esperimento, immagini in cui l'apparizione dei fenomeni di bromismo appare assai chiaramente (Fig. 5).

### CONCLUSIONI

Dai vari sali di Bromo descritti da un punto di vista farmacologico (Na Br, K Br,  $\text{NH}_4$  Br, Li Br, Ca Br<sub>2</sub>, Sr Br<sub>2</sub>, Ba Br<sub>2</sub>) e di cui l'uso terapeutico resta ancora esteso per quel che riguarda il bromuro di Sodio e il bromuro di Potassio, non risulta che sia stata studiata l'azione di alcuni sali che il Bromo forma con basi organiche pure farmacologicamente assai note.

La nozione classica introdotta da MEYER e GOTTLIEB <sup>(5)</sup> secondo cui la sola quantità di Bromo contenuta nei diversi sali è condizione dell'azione esercitata, non può essere accettata per lo meno per quel che riguarda i sali organici.

SPIEGEL <sup>(6)</sup> aveva del resto già osservato che il fenomeno era più complesso anche in quel che riguarda i sali inorganici, dimostrando che il bromuro di Calcio, a dose eguale di bromuro, si dimostrava assai più tossico che non il bromuro di Sodio, di Potassio o di Magnesio, e che l'azione anticonvulsiva era particolarmente poco accentuata nel  $\text{NH}_4$  Br.

Dal nostro studio appare che, per quel che riguarda la tossicità acuta, quella manifestata dai diversi sali organici è, in rapporto alla quantità di bromo contenuta, molto simile a quella del bromuro di Sodio. Soltanto il bromuro di urotropina si è avverato assai più tossico, ma ciò può esser imputato alla tossicità propria dell'urotropina. Il coefficiente terapeutico è anche assai simile per i vari sali provati.

Nei fenomeni di «bromismo» questi sali invece si differenziano assai notevolmente fra di loro e solo il dibromuro di Piperazina ha dimostrato un evidente vantaggio nella tossicità da accumulo e nell'apparizione dei fenomeni classici, diminuendoli notevolmente e ritardandoli, e questo fatto che noi riportiamo può rivestire un certo interesse nella terapia prolungata da bromuri, terapia resa a volte difficile appunto per i fenomeni tossici secondari provocati in alcuni malati dal bromuro di Sodio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) STARKENSTEIN R. e KLIMESCH K. - Arch. Pathol. exp. Pharm. 1934 176 494.
  - 2) BOVET D. e SIMON A. - Anesthesie et Analgesie 1936, 2, 41.
  - 3) REGNIER J. e LAMBIN S. - Anesthésie et Analgésie 1937, 3, 252.  
— REGNIER J. e QUEVANVILLER A. - Ib dem 1937, 3, 257.  
— REGNIER J. e LAMBIN S. - C. R. Soc. Biol. 1938, 127, 116.
  - 4) GOODMAN L. e GILMAN A. - « The pharmacological Basis of Therapeutics ».. The Macmillan Company New York 1941, p. 155 e seg.
  - 5) MEYER H. e GOTTLIEB E. - Exper. Pharmacologie: Terza Edizione; Urban e Schwarzenberg, 1914.
  - 6) SPIEGEL E. - Arch. int. Pharmacodyn. 1939, 63, 464.
-