

23. Cesco TOFFOLI. — Sostanze pirogene nei liquidi iniettabili.

Riassunto. — E' una rassegna delle principali ricerche eseguite sulle sostanze pirogene nei liquidi iniettabili con alcune indicazioni dell'A. sul modo di preparare soluzioni non pirogene e con un accenno agli studi del grande immunologo italiano Centanni.

Résumé. — On passe en revues les recherches les plus importantes effectuées par les expérimentateurs sur les substances pyrogènes dans les liquides injectables. L'A. donne quelques indications sur la manière de préparer des solutions non-pyrogènes et rappelle d'une façon sommaire les études accomplies par le grand immunologiste italien Centanni.

Summary. A review has been made of the most important researches hitherto effected on pyrogenic substances in injectable liquids, some indications being added by the A. on the method of preparing non-pyrogenic substances, together with a summary mention of the investigations carried out by the great Italian immunologist Centanni.

Zusammenfassung. — Es ist eine Übersicht der wichtigsten Untersuchungen, die auf in einspritzbaren Flüssigkeiten enthaltenen pyrogenen Substanzen gemacht wurden. Der Verfasser gibt einige Hinweise über die Art der Zubereitung nicht pyrogener Lösungen und eine Andeutung auf Studien des berühmten italienischen Immunologen Centanni.

Ricerche sperimentali di C. Toffoli e V. Evdokinoff ⁽¹⁾ sugli accidenti tossici tardivi prodotti da iniezioni endovenose di preparati di calcio hanno rilevato un sicuro rapporto statistico fra l'insorgenza di tali accidenti e la presenza di minuti cristallini di ossalato di calcio nelle soluzioni iniettate. Con alcune riserve ne dedussero che tali cristallini potevano costituire la causa degli inconvenienti lamentati ⁽²⁾ e ciò in accordo anche con i risultati di una ricerca di L. Tocco ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Ann. Chim. Appl., 35, 15 (1945); questi Rendiconti, 7, 203 (1944).

⁽²⁾ Il Farmaco, 1, 335 (1946); questi Rendiconti, 9, 1026 (1946).

⁽³⁾ Riv. Clin. Med., 36, 155 (1935); v. pure Annali Ravasini, 30, 5 (1947) e Riv. Clin. Med., 47, 206 (1947).

L'argomento delle ipertermie prodotte da iniezioni endovenose si presenta oscuro e complesso: la presente rassegna ha il solo scopo di far conoscere un altro aspetto del problema e ciò darà occasione di ricordare il notevole contributo italiano a questi studi, ignorato nelle memorie straniere che abbiamo potuto consultare.

Già nel secolo scorso furono osservati innalzamenti della temperatura corporea del cane in seguito ad iniezioni endovenose di acqua distillata ⁽⁴⁾ e di soluzioni acquose di sale, zuccheri, preparati opoterapici, di salvarsanici e di vari composti chimici sintetici. Pare sia stato il Wechselman ⁽⁵⁾ ad intuire che tali innalzamenti di temperatura si dovevano attribuire all'acqua che aveva servito a preparare le soluzioni anzichè alle sostanze sciolte. Infatti soluzioni preparate con acqua distillata di recente ed esente da microrganismi non davano più febbre ⁽⁶⁾.

L'ipotesi che le ipertermie non fossero dovute alle sostanze che sono state sciolte veniva ampiamente confermata da Hort e Penfold ⁽⁷⁾: poichè l'acqua distillata di recente, come s'è detto, non dava inconvenienti di sorta, secondo questi Autori le sostanze che davano febbre dovevano entrare o formarsi nell'acqua distillata o nelle soluzioni in un secondo tempo. Essi riconobbero che dette sostanze « pirogeniche »: 1) si formano quando l'acqua distillata o le soluzioni si lasciano a se per qualche tempo; 2) sono filtrabili per candela e 3) sono, probabilmente, di origine batterica.

Lasciamo altre esperienze di minor importanza e veniamo alle importanti ricerche di F. B. Seibert e L. B. Mendel. Studiando l'azione delle proteine (in gran parte caseine) somministrate per via parenterale ⁽⁸⁾, osservarono un fatto piuttosto strano: la reazione termica dell'animale non dipendeva dalla quantità di caseina che essi iniettavano: 50 o 5 o 1 mg di caseina, sciolti nello stesso volume d'acqua, davano ipertermie di uguale intensità. Le impurezze della caseina (grassi, sostanze solubili

⁽⁴⁾ BILLROTH Arch. f. Klin. Chir., 6, 412, 222 (1865); BERGMANN, St Petersburg. med. Zeitschr., 15, 81 (1869).

⁽⁵⁾ Munch. Med. Wochenschr., 8, 1510 (1911).

⁽⁶⁾ Useremo talvolta, per comodità, il termine febbre nel senso improprio di ipertermia.

⁽⁷⁾ Brit. Med. J., 16, 1589 (1911).

⁽⁸⁾ Am. J. of. Physiol., 67, 105 (1923).

in alcole) non influivano sulla reazione; e neppure si trattava di reazione anafilattica perchè inoculazioni ripetute a varia distanza di tempo sullo stesso coniglio davano lo stesso risultato. Sorse il dubbio, pertanto, che la causa fosse da ricercare nell'acqua distillata usata nelle varie operazioni di allestimento delle soluzioni. Infatti, in esperienze di controllo, le caseine preparate sterilmente non diedero alcuna reazione ed inversamente i preparati non pirogeni diventavano tali se subivano inquinamenti durante la conservazione.

Si veniva così sempre più confermando la natura batterica dell'alterazione. Anche altre proteine preparate in laboratorio con ogni cura non davano più quelle reazioni febbrili prima ottenute con analoghe sostanze del commercio. Latte con 3.000-4.000 germi per cm^3 , cioè in buone condizioni igieniche, dava febbre quando veniva iniettato in dosi maggiori di 1 cm^3 ; il bianco d'uovo, sterile, non produceva febbre, mentre l'albumina cristallizzata, che aveva subito varie manipolazioni, produceva febbre; ma la stessa dava di nuovo risultato negativo se veniva preparata in laboratorio con tecnica atta ad assicurare la sterilità.

Gli AA. arrivarono alla conclusione che molte proteine, per sè, iniettate endovena, non danno alcuna ipertermia.

Il Seibert passando dallo studio sulle proteine a quello delle sostanze pirogene (⁹) prese in considerazione molte possibili cause di reazioni febbrili e le escluse una per una sulla base di accurate esperienze: riconobbe la presenza di sostanze pirogene in molte acque distillate ma non in tutte; stabilì che un'acqua non pirogena può diventar tale dopo 4-5 giorni di conservazione; che le sostanze pirogene passano nella filtrazione per candela di Berkefeld, e che vengono distrutte da 7 ore di ebollizione a ricadere.

Sulla base di tali esperienze l'A. concludeva che la sostanza pirogena era: 1) labile al calore (ma solo con lunga ebollizione), 2) filtrabile per candela, 3) non volatile, 4) di origine batterica.

Nel 1936 apparvero i primi lavori di Co Tui e coll. (¹⁰). Essi descrissero gli effetti di queste sostanze, gli stessi sui cani e sugli uomini:

(⁹) Ibidem, 67, 90 (1923).

(¹⁰) F. W. Co TUI, K. L. McCLOSKEY, M. H. SCHRIFT e A. L. YATES, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35, 297 (1936).

ipertermia accompagnata spesso da brividi, vomito ed altri disturbi gastro-intestinali (diarrea). L'ipertermia comincia 30-45 minuti dopo l'iniezione e raggiunge il massimo in 2-3 ore, poi cade e dopo 4-6 ore la temperatura torna normale. Caratteristica è la leucopenia che raggiunge il massimo dopo 45' cioè press'a poco quando comincia la febbre.

Per lo studio di queste sostanze pirogene gli autori si valsero delle membrane filtranti costituite da esteri di cellulosa (filtri di Zsigmondy) i quali si comportano rispetto alle micelle a modo di setacci, lasciando passare cioè quelle più piccole di una certa misura e trattenendo quelle più grandi: se ne possono preparare anche in laboratorio delle più svariate permeabilità ed il loro uso sistematico permette di conoscere la grandezza delle micelle, che può poi venir confermata con altri metodi fondati su principi del tutto differenti. E' stato possibile così di stabilire la natura micellare della sostanza pirogena e la grandezza delle micelle che è superiore a 50 millimicron: vengono trattenute dal filtro di Zsigmondy di 200 sec. non invece da filtri notevolmente più porosi ⁽¹¹⁾.

Fu riconosciuto che le sostanze pirogene contenute nelle soluzioni saline o glucosate per ipodermoclisi avevano, alla filtrazione, le stesse proprietà di quelle rinvenute nelle acque distillate e di fonte.

Si venivano aggiungendo intanto le osservazioni fatte sulle preparazioni iniettabili di inulina ricavata dalla Dahlia ⁽¹²⁾ e di gomma arabica (acacia) ⁽¹³⁾. L'uso parenterale di tali soluzioni non s'era potuto estendere appunto per la facilità con la quale producevano ipertermie con gli stessi sintomi di quelle osservate nelle esperienze sopra ricordate: certe gomme davano reazioni così violente da portare a morte i cani da esperimento. Una preparazione di gomma non pirogena divenne tale dopo esser stata inquinata col *B. subtilis* che era già stato sperimentato e riconosciuto produttore di pirogene.

Le ulteriori esperienze dimostrarono che la capacità di produrre il pirogene non si limita a poche specie di germi o ad alcuni ceppi di esse, ma si estende a numerosi generi e famiglie, indipendentemente dalla loro azione patogena e dalle loro caratteristiche biochimiche e microscopiche:

⁽¹¹⁻¹²⁾ F. W. Co Tui, M. H. SCHRIFT, K. L. McCLOSKEY, A. L. YATES, *Ibidem*, 36, 227 (1937).

⁽¹³⁾ F. W. Co Tui, M. H. SCHRIFT, W. F. RUGGIERO, *Ibidem*, 41, 533 (1939).

non si è trovata cioè nella microbiologia sistematica alcuna localizzazione per i germi che producono il pirogene. Il meccanismo d'azione di questo, inoltre, non sarebbe riferibile a quella degli antigeni ⁽¹⁴⁾.

Sempre a Co-Tui e coll. si devono alcune ricerche sul pirogene nei vaccini e nei sieri.

Fu osservato che un brodo nel quale per 48 ore era stata coltivata l'Eberthella typhi, filtrato per candela ed iniettato ai cani, produceva forti ipertermie. La sostanza pirogena veniva trattenuta dalla membrana di Zsigmondy di 200 sec. e dal filtro di amianto di Seitz. Gli AA. pertanto affermarono che il principio pirogene del vaccino tifico non è legato alla cellula del germe e che presenta tutte le proprietà di quelli precedentemente studiati. Essi ribadirono pertanto l'ipotesi che le sostanze pirogene finora studiate siano tutte della stessa natura ⁽¹⁵⁾.

E' nota la frequenza con la quale sieri normali e terapeutici, iniettati endovena, danno reazioni febbrili, che sono state attribuite a varie cause. Co-Tui e coll. ⁽¹⁶⁾ hanno seminato separatamente in siero sterile di cavallo il *Proteus vulgaris*, il *Bacterium coli* e lo *Staphylococcus aureus*, tutti germi che producono sostanze pirogene; dopo conveniente incubazione e filtrazione per candela, tali sieri sono stati iniettati per via endovenosa nel cane; esperienze di confronto venivano fatte con siero normale sterile pure tenuto in termostato nello stesso modo degli altri: e mentre queste furono completamente negative, le prime manifestarono ipertermia, leucopenia, brividi, disturbi gastro-intestinali, tutti sintomi identici a quelli prodotti dalle altre preparazioni attive fin qui ricordate. Gli AA. avanzarono l'ipotesi che spesso le reazioni da sieri si devono attribuire ad inquinamenti batterici o diretti o indiretti, cioè attraverso i processi seguiti per la loro purificazione o concentrazione.

Nel 1940 si sono fatti i primi tentativi di isolamento di queste sostanze e di studio della loro natura chimica ⁽¹⁷⁾.

⁽¹⁴⁾ F. W. Co TUI, M. H. SCHRIFT, J. Lab. Clin. Med., 27, 569 (1942).

⁽¹⁵⁾ F. W. Co TUI, A. E. BENAGLIA, W. F. RUGGIERO, A. L. YATES, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 41, 272 (1939).

⁽¹⁶⁾ F. W. Co TUI, M. H. SCHRIFT, Ibidem, 42, 549 (1939).

⁽¹⁷⁾ S'intende: i primi in questo ordine di ricerche; perchè, con altri intenti, l'isolamento era già stato fatto da altri autori come si dirà verso la fine della presente rassegna.

Da una coltura di *Eberthella typhi*, H. R. Morgan ⁽¹⁸⁾ isolò un prodotto che non contiene proteine, ma dà leggera reazione del biureto e con la ninidrina; non dà la reazione di Millon e di Hopkins-Cole; contiene il 7% di azoto totale e solo l'1% di azoto amminico; dà, infine, una forte reazione di Molisch degli idrati di carbonio. Per idrolisi dà il 13,4 di zuccheri riducenti i quali forniscono un osazone simile a quello che si ottiene dal glucosio. Il prodotto isolato è molto tossico: mezzo milligrammo uccide un coniglio di 2 chili; mezz'ora di ebollizione non diminuisce sensibilmente la tossicità.

E. S. Robinson e B. H. Flusser ⁽¹⁹⁾ estrassero il pirogene separatamente dai seguenti prodotti: dal vaccino TAB (*Eberthella typhi*, *Salmonella paratyphi* A, *Salmonella paratyphi* B), dal *Proteus vulgaris* e dal *Pseudomonas aeruginosa*. Il liquido acquoso che contiene il pirogene venne concentrato a piccolo volume, ed aggiunto di acetone ed acido acetico glaciale. Il precipitato venne sciolto in fenolo (95%) e la soluzione versata in acqua e dializzata: il fenolo ed altre sostanze passano nel dializzato, mentre restano nel dializzatore le sostanze ad alto peso molecolare fra cui il pirogene. Il liquido concentrato venne di nuovo precipitato con acido acetico ed acetone. Due litri e mezzo di sospensione molto ricca di germi ha dato da g 0,2 a g 0,5 di un prodotto molto tossico sugli animali, privo di azoto (prova del sodio), di composizione centesimale costante e corrispondente a quella degli idrati di carbonio e di peso molecolare uniforme (all'ultracentrifuga), prossimo a 62.000.

Secondo gli AA., il prodotto dopo idrolisi con acidi diluiti non avrebbe dato però le reazioni degli zuccheri riducenti. Ma tale affermazione è contraddetta dagli altri sperimentatori, segnatamente da Co-Tui e coll. ⁽²⁰⁾, i quali anzi confermano che il prodotto ha tutti i caratteri di un polisaccaride, compreso quello di scindersi in zuccheri riducenti che danno anche osazoni.

Questi ultimi autori precisano inoltre che la dose letale del prodotto da essi ottenuto è di 15 gamma per kg di peso corporeo, 75 volte superiore alla dose minima capace di produrre elevazione di temperatura e leuco-

⁽¹⁸⁾ Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 529 (1940).

⁽¹⁹⁾ J. Biol. Chem., 153, 529-34 (1944).

⁽²⁰⁾ F. W. Co TUI, D. HOPE, M. H. SCHRIFT, J. POWER, A. WALLEN, L. SCHMIDT, J. Lab. Clin. Med., 29, 5862 (1944).

penia: un milligrammo di sostanza ucciderebbe un uomo mentre uno o due gamma sarebbero sufficienti per dare i primi sintomi, cioè la leucopenia.

Da quanto si è potuto desumere da altre esperienze ⁽²¹⁾ la dose minima attiva sarebbe di 0,03 gamma/kg nell'uomo e di 0,10 gamma/kg nel coniglio.

L'animale usato di preferenza nelle vecchie esperienze è il cane; in quelle più recenti il coniglio.

Per effettuare il controllo si inietta la soluzione da saggiare; ad intervalli si misura la temperatura dell'animale e nelle prime ore si contano i leucociti: una marcata leucopenia precede o accompagna la reazione febbrile, così che quando non compare leucopenia, la soluzione viene considerata esente da sostanza pirogene. Secondo C. J. Chapman ⁽²²⁾ questo saggio darebbe risultati che coincidono con quelli che fornisce la esperienza clinica.

Alla risposta febbrile ed alla leucopenia primaria che si verifica 60-90 minuti dopo l'iniezione, segue una leucocitosi secondaria ⁽²³⁾.

Per tutte le particolarità che riguardano l'esecuzione pratica del saggio rimandiamo alle memorie originali ⁽²⁴⁾ ed alla Farmacopea Americana (U. S. P. XIII p. 679).

Vogliamo ora rispondere al quesito pratico: come si prepara e si conserva un'acqua non pirogena e come la si adopera nella preparazione di soluzioni iniettabili.

Si ottiene un'acqua priva di pirogene distillando un'acqua di fonte o distillata in buoni apparecchi forniti di una protezione adatta a trattene gli spruzzi, raccogliendo l'acqua così purificata in recipienti puliti e sterilizzandola subito in giornata o entro le 24 ore: si mantiene allora non pirogena anche per anni purchè venga preservata da inquinamenti ⁽²⁵⁾.

⁽²¹⁾ CO TUI e WRIGHT, Ann. Surg., 116, 3 (1942).

⁽²²⁾ QUARTER, J. Pharm. Pharmacol., 15, 361 (1942).

⁽²³⁾ F. H. BONDELIN, J. Am. Pharm. Assoc., 34, 48 (1945).

⁽²⁴⁾ H. WELCH, H. O. CALVERY, W. T. McCLOSKEY, C. W. PRICE, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 32, 65 (1943).

⁽²⁵⁾ F. B. SEIBERT, nota (9).

Naturalmente, quando si può, si utilizzi l'acqua appena distillata. Se viene usata in preparazioni che richiedono molti giorni, si curerà che la lavorazione venga fatta in asepsi con prodotti separatamente sterilizzati prima; oppure, con sterilizzazioni scaglionate lungo la preparazione o con l'aggiunta di sostanze batteriostatiche, si impedirà che germi abbiano a prosperare nei liquidi che si stanno manipolando. Se si dubita che qualcuna delle sostanze che entrano nella preparazione contenga il pirogene, occorrerà purificarla con mezzi scelti volta per volta a seconda della natura della sostanza, tenendo presenti le proprietà del pirogene: solubile in acqua, filtrabile, non dializzabile, non volatile, piuttosto stabile al calore, idrolizzabile agli acidi.

Recentemente H. Brendel e G. Rigby ⁽²⁶⁾ hanno proposto di trattare il pirogene con sostanze assorbenti quali il carbone decolorante. Si è detto, infatti, che il pirogene è di natura micellare, è una sostanza cioè ad alto peso molecolare che viene trattenuta dal filtro di amianto di Seitz in quanto questo funziona non come un setaccio ma come adsorbente.

Sono già stati messi in commercio carboni attivi adatti allo scopo. Uno di questi è il « Depyrogenising Charcoals » di una industria del Lancashire (Inghilterra): è un carbone attivato a vapore e purificato dal preparatore per trattamento con acido cloridrico seguito da lavaggio. Quando 1 g di tale carbone viene agitato di quanto in quanto per 15 minuti con 1 litro di acqua distillata e quindi allontanato per filtrazione, si ottiene un'acqua che al saggio sull'animale non risulta più pirogena. Acque conservate per molte settimane possono richiedere per essere depirogenizzate, anziché un grammo per litro, due o tre grammi, a seconda dei casi.

Il carbone decolorante agisce bene anche quando viene usato, anziché sull'acqua distillata, su una soluzione di glucosio (al 5%) e di cloruro sodico: in questo caso è ancora sufficiente l'aggiunta di 1 grammo per litro. In linea di massima si può ritenere che il carbone attivo adsorba il pirogene anche in presenza di medicinali vari. Quasi sempre lo scopo viene raggiunto: talvolta però la soluzione s'impoverisce di qualche componente. Il carbone ha scarsa influenza sulla concentrazione dei sali minerali e di quelle sostanze che nella soluzione sono contenute in quantità

⁽²⁶⁾ Quart. J. Pharm. 19, 302 (1946).

piuttosto forte mentre adsorbe quantità relativamente grandi delle sostanze contenute in bassa concentrazione. La qualità di carbone che è stata sperimentata dagli AA. non assorbe più del 30-35% del proprio peso di sostanza sciolta.

Altri metodi tentati dagli stessi AA. per togliere il pirogene non hanno dato i buoni risultati del carbone attivato.

Non sarà inopportuno chiudere la presente rassegna con qualche notizia sul pirogene dal punto di vista della patologia generale; ciò permetterà di ricordare il notevole contributo dato all'argomento da un grande italiano scomparso da pochi anni.

La maggior parte delle febbri è causata dalla presenza nell'organismo di agenti infettivi microbici; e poichè il potere pirogene passa dai germi nei liquidi acquosi era lecito supporre che l'azione pirogena fosse da attribuire a particolari sostanze che i germi mandavano in circolo e non all'azione immediata di questi. Anche nel campo della patologia generale indipendentemente dalle esperienze sopra riportate s'è trovato che l'azione pirogena è indipendente da quella patogena.

Quando ancora si credeva che tali sostanze fossero di natura proteica, Centanni ⁽²⁷⁾ mediante l'autolisi di grandi quantità di germi seguita da ebollizione, dialisi e precipitazioni, particolarmente con alcole, riuscì ad isolare un prodotto sulla cui natura chimica e tossicità egli ha potuto raccogliere, in base esclusivamente alle sue esperienze, i seguenti risultati che ricordiamo con le sue stesse parole: « 1) Non proteina nativa, « per assenza delle relative reazioni precipitanti e cromatiche; 2) Non « polipeptide, risultando, negative le reazioni del biureto e della ninhy- « drina; 3) Non base organica per assenza delle relative reazioni e per la « decomponibilità sotto i reagenti energici di queste; 4) Termostabile alla « ebollizione e in parte anche all'autoclave; 5) Indializzabile, fuori che « nelle più lontane frazioni; 6) Insolubile coi solventi dei grassi; 7) Potere « riducente diretto negativo; 8) Non attaccato dai fermenti idrolitici; 9) « Difficile cristallizzazione; 10) Assenza di capacità antigene; 11) Forte « attività sotto minimo volume, raccogliendosi l'unità pirogena, al punto « attuale di depurazione (1937-39) attorno a 10-15 gamma ».

⁽²⁷⁾ V. una rassegna riassuntiva dello stesso Centanni in « Riforma Medica », 55, 947 (1939).

Per unità pirogena il Centanni intende « la quantità di sostanza che « iniettata nelle vene del coniglio per ogni chilogrammo di peso vale ad « elevare la temperatura fino al massimo di 41° - $41,5^{\circ}$, e con un ciclo che « si compie nello spazio di 6-7 ore ».

A differenza di quanto avviene con le tossine, il classico trattamento con aldeide formica non attenua per nulla l'attività del pirogene.

In quanto alla tossicità egli ha rilevato che « durante il periodo di « ipertermia il coniglio appare nel più perfetto stato di salute: mangia « volentieri, è vispo, tendenza sessuale conservata; come pure nessuna modificazione rimane dopo l'accesso, soprattutto per ciò che riguarda l'abbassamento di peso. In sostanza, dell'effetto, nulla di più appare di « quanto si legge sul termometro. Comportamento simile a quello sperimentale ha potuto essere confermato sull'uomo in occasione del largo « impiego di questo pirogene per il trattamento piretoterapico della paralisi progressiva: fuori del brivido iniziale all'improvviso alzarsi della « temperatura, i pazienti davano mostra di sopportare il periodo di piresia, non accusando altro che modico senso di calore e taluno anche con « servandosi in piedi ».

L'attenuazione dell'attività, che non riesce con l'aldeide formica, viene ottenuta invece con altri mezzi: conservazione, calore, sostanze chimiche, radiazioni, e conduce a prodotti che, secondo la terminologia del Centanni, hanno perduto la parte tossifera mentre mantengono quella aptofora: ne risulta in tal modo un *antipirogene*, prodotto che iniettato nell'organismo riesce ad impedire l'azione del pirogene. I due principi non si neutralizzano a vicenda per mescolanza; si possono mantenere in contatto per mesi ed anni senza influenzarsi reciprocamente, tanto che si riesce poi ad isolarli con le rispettive proprietà. Il loro antagonismo è di natura biologica, tissurale e si stabilisce solo nell'organismo. « Perve- « nuti, pirogene ed antipirogene, col sangue di fronte allo stesso ricet- « tore, si stabilirebbe fra i due una gara di avidità fissativa, nella quale « la prevalenza verrebbe determinata dal fattore di massa »; cioè dalla quantità relativa. « Se, difatti, presa l'unità pirogena si vengono con essa « mescolando quantità prescelte di antipirogene e se ne fa poi l'iniezione, « si vede con le prime dosi di antipirogene la elevazione termica ritardare « e non raggiungere l'altezza dovuta; poi come cresce la dose dell'anti- « pirogene, si arriva al punto in cui nessuna elevazione termica più com-

«pare. Allo stesso modo per la cura: ad elevazione avviata la iniezione «antipirogene riesce a trancare il corso prima che il ciclo completo sia «raggiunto». Se invece l'antipirogene viene iniettato da solo in quantità sufficiente e poi si saggia il coniglio ad intervalli di tempo si trova che l'iniezione del pirogene resta senza risposta: non si produce cioè alcuna ipertermia; e ciò per 5-6 giorni; la risposta torna normale solo dopo 10-12 giorni. Similmente al pirogene anche l'iniezione dell'antipirogene nell'uomo è perfettamente innocua.

Con tali studi il grande italiano ha dato «un decisivo impulso al «problema della febbre sotto il duplice punto patogenetico e terapeutico. «Patogenetico, perchè è arrivato ad ottenere il principio della ipertermia «nella forma pura; dal lato terapeutico, perchè ha fornito alla pratica «un antipiretico che può considerarsi ideale sotto ogni aspetto: e per «suo agire con meccanismo causale, e per la completa innocuità, e per «la considerevole durata di effetto: tutto in senso diverso dai comuni «antipiretici, indiretti, tossici e fugaci».

Siamo ancora lontani da una soluzione generale del problema degli accidenti tossici tardivi prodotti da iniezioni endovenose di preparati di calcio e di altri medicinali. Del resto abbiamo detto fin dall'inizio che alle notizie che abbiamo raccolto non vogliamo far seguire critiche od interpretazioni. Abbiamo solo inteso di segnalare all'attenzione dei tecnici la vastità e l'importanza di questo problema alla cui soluzione i ricercatori anglo-sassoni ed italiani hanno portato un valido contributo. Siamo certi che questo aspetto della tecnica farmaceutica, che si inserisce in un più vasto problema di biologia e patologia generale, sarà preso in attenta considerazione anche dai nostri laboratori farmaceutici, che vorranno instaurare sistematici saggi biologici e controllare il loro ciclo produttivo al fine di eliminare, per quanto possibile, ogni causa perturbante il vasto impiego di medicinali iniettabili.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica. Ottobre 1947.
