

54. Sergio BETTINI. — I nuovi insetticidi.

Riassunto. — L'A. passa in rassegna i nuovi insetticidi descrivendone le proprietà, la tossicità verso i vari insetti e le loro applicazioni pratiche. Riporta i dati di numerosi esperimenti, fra i quali quelli eseguiti dal Laboratorio di Malariologia dell'Ist. Sup. di Sanità, nel campo della lotta contro gli insetti dannosi all'uomo. Dopo aver accennato alla questione della resistenza di alcuni insetti verso certe sostanze insetticide conclude consigliando l'uso di miscele di vari insetticidi. Le sostanze descritte sono: gli analoghi del DDT, l'esaclorocicloesano, l'Octa-Klor, i sinergici del piretro ed il Canfene clorurato.

Résumé. — L'A. fait une révision de nouveaux insecticides en décrivant ses propriétés, la toxicité envers les différents insectes et leur applications pratiques. Il reporte les dates de nombreux expériences, parmi lesquels ceux accomplis au Laboratoire de Malariologie de l'Istituto Superiore di Sanità, dans la campagne contre les insectes nuisibles à l'homme. Après avoir mentionné la question de la résistance de quelques insectes envers substances insecticides il conclut en donnant le conseil de faire emploi de mélanges de différents insecticides. Les substances décrites sont: les analogues du DDT, le Benzène Hexachloride, l'Octa-Klor, les synergies du pyrèthre et le Camphène chloruré.

Summary. — The A. reviews the new insecticides describing their properties, toxicity on various insects and their practical applications. He reports the data of numerous experiments, among which those accomplished by the Dep. of Malariology of the Ist. Sup. di Sanità, on the control of insects noxious to man. After mentioning the problem of insecticide-resistant insects, he concludes suggesting the use of mixtures of various insecticides. The substance here described are: DDT Analogues, Benzene Hexachloride, Octa-Klor, Pyrethrum Synergists and Chlorinated Camphene.

Zusammenfassung. — Der Verfasser beschreibt in einer Rundschau die Eigenschaften der neuen Insektentöter, der Giftwirkungen in den verschiedenen Insekten und ihre praktischen Anwendungen. Er führt die Ergebnisse der verschiedenen experimente an, worunter diejenigen,

die im Malariologischen Laboratorium des « Istituto Superiore di Sanità » auf dem Gebiete der Bekaempfung gegen menschenschaedliche Insekten ausgefuehrt wurden. Nachdem er auf die Frage des Widerstandes einiger Insekten auf gewisse insektentoetliche Substanzen gewiesen hat, schliesst er, indem er den Gebrauch von Mischungen verschiedener Insektentoeter anrätet. Die beschriebenen Substanzen sind folgende: die Analogen des DDT, Hexachloryd Benzen, Octa-Klor, die synergischen Mittel des Pyrethren und des Camphen Hydrocloryd.

La scoperta del DDT ha segnato una tappa importante nella storia degli insetticidi. L'interesse che ha determinato questo nuovo insetticida di contatto nel campo medico, veterinario ed agricolo, è stato tale da stimolare le ricerche allo scopo di ottenere sostanze con proprietà superiori a quelle dello stesso DDT. Difatti, una serie di prodotti affini, se non chimicamente, almeno nell'azione insetticida, sono stati sperimentati. In questi ultimi tempi vari laboratori fra cui il nostro, hanno eseguito prove e controlli ed hanno già accuratamente vagliato le qualità di queste sostanze. Ma in vari anni di studi sul DDT si è potuto dimostrare come le esperienze di laboratorio o le esperienze pratiche, limitate ad un breve periodo di tempo, non permettono un giudizio esatto sull'efficacia di un insetticida, perchè occorrono anni di applicazione di dette sostanze per ottenere un quadro preciso della sua utilità di impiego.

Nel campo delle nuove sostanze insetticide siamo per alcune ancora nella fase di studio sperimentale, e per altre nella fase pratica d'impiego.

La complessità dei requisiti di un insetticida per contatto rende oggi estremamente complicato lo studio di questi prodotti. E' necessario stabilire la dose minima letale e la durata della tossicità residua a note concentrazioni; occorre controllare l'azione tossica su una vasta gamma di insetti, giacchè non tutti sono sensibili in egual grado allo stesso insetticida. Indispensabile poi, è il conoscere quali siano i metodi più pratici per l'applicazione e quale sia il suo costo di produzione. Infine bisogna precisamente stabilire la tossicità del prodotto verso l'uomo, gli animali ed i vegetali. Ci rimane ancora molto da imparare circa la tossicità del DDT, e poco o nulla si sa su quella degli altri nuovi prodotti. E' ovvio quindi che si corre un rischio non indifferente nell'impiegare indiscriminatamente nuovi insetticidi che possono, o debbono venire a contatto con

l'uomo, gli animali e le piante. A questi problemi già ben noti, si aggiunga quello del controllo degli insetticidi sulla resistenza che alcuni insetti mostrano verso di essi; lavoro lungo, da eseguirsi esclusivamente nel campo pratico, ma che può conseguire gli unici risultati scientificamente attendibili.

In questo lavoro abbiamo preso in esame quegli insetticidi per contatto scoperti in questi ultimi anni, che hanno un indubbio valore pratico ma che debbono essere ancora accuratamente sperimentati su vasta scala prima che possano essere classificati. Essi sono: gli analoghi del DDT, l'esaclorocicloesano, l'Octa-Klor, il canfene clorurato ed i sinergici del piretro.

Analoghi del DDT. — S'intende per analoghi del DDT un gruppo di sostanze aventi un'azione insetticida simile a quella del DDT. Una parte di questi composti sono contenuti, in varie percentuali, nel DDT tecnico, e sono stati studiati da Haller, Bartlett, Drake e coll. ⁽¹⁾ e da Gaetzi e Stammach ⁽²⁾ e sono i seguenti:

- 1) o, p' - diclorodifeniltricloroetano (o,p'-DDT)
- 2) p, p' - diclorodifenildicloroetano (p,p'-DDT)
- 4) p - clorofeniltetracloroetano
- 3) p - clorofeniltricloroetanolo
- 5) p, p' - diclorodifenilsulfone
- 6) p - diclorobenzene.

Molti sono gli altri analoghi del DDT che sono stati sintetizzati nei vari laboratori sino ad oggi. Alcuni di questi contengono nella loro molecola alogeni diversi dal cloro, come ad esempio il «Bromo DDT» ed il «Fluoro DDT». Altri sostituiscono il cloro con il radicale metilico oppure ossimetilico. Altri infine hanno più di due radicali legati al gruppo fenilico ecc.

Lo studio di queste sostanze analoghe, fatto dopo la scoperta del DDT è stato accuratamente eseguito non tanto con lo scopo di trovare insetticidi superiori a quest'ultimo, quanto per indagare sulle proprietà liposolubili e tossiche dei vari analoghi e per trovare in ultimo una spie-

⁽¹⁾ HALLER H. L., BARTLETT P. D., DRAKE N. L. « Coll.; J. Americ. Chem. Soc. 1591, (da DOMENJOZ (1945).

⁽²⁾ GAETZI K., STAMMACH W., Helv. Chim. Acta 29, 563 (da DOMENJOZ).

gazione dell'azione insetticida quanto mai complessa del DDT. Fanno parte di questa serie il lavoro di Domenjoz ⁽³⁾ e quello di Busvine ⁽⁴⁾.

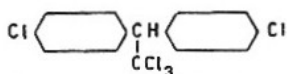
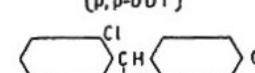
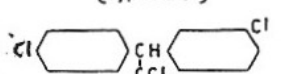
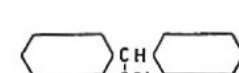
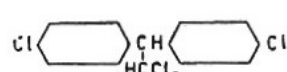
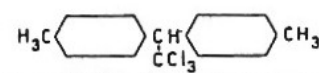
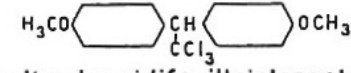
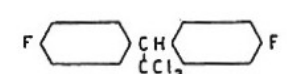
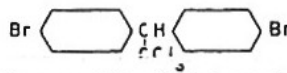
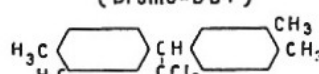
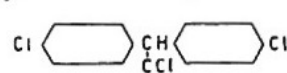
Sul potere insetticida di questi prodotti, i pareri non sono sempre concordi; per il momento nessuna di queste sostanze ha mostrato di possedere nella pratica un valore superiore a quello del DDT, e principalmente per due ragioni. In primo luogo, alcuni di questi prodotti analoghi, pur avendo un potere insetticida in certi casi anche maggiore del DDT, sono molto instabili, come per esempio il p-clorofeniltricloroetano ed il p-clorofenilcloroetano. In secondo luogo, nella maggior parte dei casi, questi derivati mostrano una azione diversa a seconda degli insetti trattati. Ed è questo carattere, che crediamo importante, che vogliamo porre in evidenza. Prendiamo per esempio l'isomero o,p'-DDT. La sua azione non può essere paragonata con quella del prodotto p,p'-DDT nella maggior parte degli insetti, eccetto nel caso della piralide contro cui esso si dimostra più attivo. Lo stesso dicasi per il p-diclorobenzene. Numerosi altri esempi possono essere tratti dall'acclusa tabella ove riportiamo, dal lavoro di Domenjoz ⁽³⁾, i dati riguardanti l'azione insetticida di varie sostanze analoghe del DDT sui seguenti insetti: pulce, mosca, formica, tonchio, paralide e tignola. A questi abbiamo unito i risultati tratti dal lavoro di Busvine ⁽⁴⁾, sul pidocchio e sulle cimice.

In quanto al « Fluoro DDT », Domenjoz sostiene che l'azione insetticida di questo sorpassa quella del DDT. Anche gli AA. tedeschi dei laboratori di Hoechst, come riporta il Busvine, avevano dimostrato che questo prodotto, in sospensione acquosa al 3%, aveva lo stesso grado di tossicità su certi insetti nocivi alle piante, di una simile sospensione di DDT al 5%. Infine gli esperimenti dello stesso Busvine rivelarono che il Fluoro-DDT, controllato sui pidocchi e sulle cimici aveva una tossicità molto inferiore a quella del DDT; mentre che un altro prodotto di sostituzione, il « Bromo-DDT », si avvicinava, nella tossicità verso il pidocchio e la cimice, all'originale DDT.

Dal caso del « Fluoro-DDT », emerge di nuovo il fatto che l'azione insetticida varia a seconda degli insetti trattati, per cui il paragone delle proprietà dei prodotti dovrebbe essere considerato esclusivamente in base

⁽³⁾ DOMENJOZ R., Communication aux Journées biochimiques franco-suissees.

⁽⁴⁾ BUSVINE J. R., J. S. C. I. 65, 356 (1946).

SOSTANZA	AZIONE INSETTICIDA						CONC. LETALI MEDIA%	
	Pulce	Mosca	Formica	Tonchio	Piramide	Tignola	Pidocchio	Cimice
 p,p'-diclorodifeniltricloroetano (p,p'-DDT)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0,3	0,53
 o,p'-diclorodifeniltricloroetano (o,p'-DDT)	++	++	+	+	++++	++	5,5	>14
 m,p'-diclorodifeniltricloroetano	+++	+++	+++	++++	+++	+		
 p - diclorobenzene	+	+	0	0	++++	0		
 difeniltricloroetano	+	+++	+++	0	+	+	7,5	>12
 p,p'-diclorodifenildicloroetano (p,p'-DDD)	(+)	+++	+++	0	+++	+	0,9	1,2
 p,p'-dimetildifeniltricloroetano	++	+++	+++	0	+++	++++	1,7	3,6
 p,p'-dimetossidifeniltricloroetano	0	+++	+++	0	++	+++	0,9	0,55
 p,p'-difluorodifeniltricloroetano (Fluoro-DDT)	+++	++++	++++	++++	+++	+++	1,4	5
 p,p'-dibromodifeniltricloroetano (Bromo-DDT)							0,6	1,4
 bis (3,4-dimetilfenil) tricloroetano	0	+++	0	(+)	(+)	++++		
 p,p'-diclorodifeniltriclorovinilmetano	+	++++	++++	++++		(+)		

all'azione che mostrano verso una data specie, o meglio verso una data varietà, e non verso gli insetti in generale.

Si potrà pensare che il segnalare questa serie di prodotti sia oggi cosa superflua dato che il DDT si è mostrato fino al presente momento superiore, per una serie di ragioni, agli altri insetticidi analoghi. Ma in seguito agli ultimi sviluppi pratici della lotta contro gli insetti nocivi, nuove concezioni sono state conseguite nel campo degli insetticidi. L'azione di alcune sostanze può dopo un certo periodo avere minore effetto o addirittura nessuno effetto su certi insetti che in un primo momento ne risentivano, a dosi infinitesimali, l'azione letale. D'altra parte queste stesse sostanze possono presentare la peculiarità di mantenere la primitiva efficacia contro altri insetti nocivi.

Nel campo pratico, l'esempio fornitoci dalla resistenza al DDT da parte di mosche domestiche e la mantenuta sensibilità da parte degli anofeli delle stesse zone trattate per due anni (⁵⁻⁶⁻⁷) può illustrare quanto un insetticida possa rimanere efficace, anzi indispensabile, nella lotta contro un insetto, mentre addirittura inutile contro un altro.

Quanto questa resistenza possa sconfinare nel campo degli *analoghi* del DDT, e quanti di questi siano in grado di creare una simile resistenza negli insetti, ancora non possiamo stabilirlo. E' certo che questi nuovi prodotti potrebbero trovare in questo campo una notevole importanza pratica.

Di tutte queste costanze il p,p'-dimetossidifeniltricloroetano è già stato sperimentato nel campo pratico contro le cavallette (⁸) ma fu osservato che la sua azione insetticida si espletava principalmente per ingestione. Questo *analogo* si dimostrò nella lotta contro le cavallette, inferiore al « Gammexane ».

ESACLOROCICLOESANO [o esacloruro di benzene] (*)

Fu preparato per la prima volta da Faraday nel 1825, ma solo nel 1941 Dupire ne scoperse l'azione insetticida.

(⁵) BETTINI S. e BARACHINI B., Riv. Parass., 9, 39-55 (1948).

(⁶) SACCÀ G., Riv. Parass., 8, 127-128 (1947).

(⁷) MISSIROLI A., Riv. Parass., 8, 141-169 (1947).

(⁸) HINMAN E. J., COWAN F. T., U. S. Dep. Agr. E-722, May (1947).

(*) Ringrazio il dott. Armisi per aver gentilmente messo a mia disposizione buona parte della letteratura sul soggetto.

Sinonimi. — L'esaclorocicloesano viene denominato con vari termini nelle diverse parti del mondo. In Inghilterra esso viene chiamato 666, cifre derivanti dal numero degli atomi dei 3 elementi formanti la molecola. Negli Stati Uniti si usa il termine chimico appropriato: Benzene hexachloride; mentre i Francesi lo usano abbreviare con le lettere caratteristiche BHC. Con il termine Gammexane, in Inghilterra, si intendeva denominare solo il gamma-isomero; ora invece è divenuto il nome commerciale dell'insetticida prodotto dall'Imperial Chemical Industries Ltd. Gli AA. americani abbreviano il termine «gamma isomer of benzene hexachloride» con le lettere GBH.

Formula chimica: $C_6H_6Cl_6$.

Isomeri. — Gli isomeri in teoria dovrebbero ammontare a 16, ma fino ad oggi ne sono stati isolati solo cinque. Nel 1887 Meunier aveva notato che l'esoclorocicloesano era formato da due composti chimicamente uguali ma fisicamente diversi (alfa e beta); e nel 1912 Van Der Linden isolava altri due isomeri (gamma e delta). Solo recentemente (1946) è stato trovato un quinto isomero da parte di Kauer e coll. (epsilon).

Preparazione. — La preparazione di questo composto è semplice e non differisce nei principi da quella usata per la prima volta da Faraday. Si tratta di far combinare insieme il cloro con il benzolo. Ma se la reazione avviene in presenza di catalizzatori come il ferro, lo iodio, ecc., il cloro sostituisce solo gradualmente gli atomi di idrogeno, formando vari prodotti intermedi (mono, diclorobenzene ecc.) ed infine, a sostituzione completa degli atomi di idrogeno, l'esaclorobenzene.

Se invece avviene in presenza di luce attinica, il cloro si addiziona all'anello benilico, saturandolo e perciò eliminando i doppi legami.

L'addizione degli atomi di cloro in questa seconda reazione non avviene, come nella prima, gradualmente, ma simultaneamente, cosicchè il prodotto finale è sempre l'esaclorocicloesano ⁽⁹⁾.

Caratteristiche e proprietà. — Il prodotto tecnico, che consiste di una miscela di isomeri, è una polvere bianchiccia, con odore caratteristico di muffa. Questo odore, molto più evidente nel prodotto di reazione, viene eliminato prima di arrivare al vero prodotto insetticida.

Il prodotto tecnico è solubile nei comuni solventi organici (etere, acetone, benzolo, cloroformio) ed è insolubile in acqua. Gli alcali lo scom-

⁽⁹⁾ HALLER H. L., BOWEN C. V., Agric. Chem. 2, 15-17 (1947).

pongono facilmente, ma non così gli acidi. Fonde entro un intervallo di temperatura, dato che si tratta di un miscuglio di isomeri, con differenti punti di fusione.

L'isomero ha un punto di fusione di $157,5-158^{\circ}$ C; una parte di esso si scioglie in 22,8 parti di cloroformio ed a $18,25^{\circ}$ C in 154 parti di benzolo (Friedel).

L'isomero beta ha un punto di fusione di 309° C (secondo Haller e Bowen). A 20° C una parte di esso si scioglie in 775,1 parti di cloroformio ed a $17,25^{\circ}$ C in 15,4 parti di benzolo (Friedel). Secondo Matthews, 100 g di acido acetico scioglierebbero, a $15,6^{\circ}$ C g 0,289 di questo isomero e 100 g di benzolo, a 22° C, g 1,204 di esso.

L'isomero gamma ha un punto di fusione di $112,5^{\circ}$ C e cristallizza da etere etilico o da acido acetico all'80% in aghi larghi o in rombi.

L'isomero delta ha un punto di fusione che va da 129° fino a 132° C secondo Van Den Linden e da 138° a 139° C secondo Haller e Bowen. Cristallizza dal cloroformio e dall'alcool. E' solubile con discreta facilità nei solventi organici, particolarmente nell'etere, mentre è difficilmente solubile nell'acido nitrico freddo e si scioglie facilmente nell'acido nitrico caldo (¹⁰⁻¹¹).

L'isomero epsilon ha un punto di fusione di $218,5-129,3^{\circ}$ C.

Il prodotto tecnico comune è una miscela di isomeri dei quali il gamma vi è contenuto in proporzioni del 10%.

Tuttavia, prodotti quasi puri di isomero gamma (al 95%) sono ottenibili ma in quantità limitata.

Uso. — L'esaclorocicloesano viene usato come insetticida sotto forma di polveri, polveri dispersibili in acqua, soluzioni ed emulsioni.

Proprietà tossiche insetticide; meccanismo d'azione. — L'esaclorocicloesano, prodotto dall'Imperial Chemical Industries Ltd. sotto il nome di Gammexane, è naturalmente un insieme di tutti gli isomeri di cui però il principio attivo è l'isomero gamma. Gli altri isomeri hanno azione insetticida molto minore (¹²).

L'azione insetticida si esplica per contatto, per ingestione e per intossicazione attraverso l'apparato respiratorio.

(¹⁰) BEILSTEINS, Hndb. Org. Chemie, 5, 23 (1922).

(¹¹) BEILSTEINS, Hndb. Org. Chemie, supplemento 5, 8, (1930).

(¹²) BUSVINE J. R., Ann. Appl. Biol., 33, 272-279 (1946).

A proposito di questa ultima azione tossica, Moretti (**) riferisce che Raucourt e Viel, paragonando la tossicità del 666 col DDT sulle larve di *Leptinotarsa decemlineata* Say, stabilirono che in due giorni il 666 all'1,5%, in ambiente chiuso, distrugge tutte le larve, mentre il DDT in cinque giorni ne uccide solo il 36%. Anche le cavallette, secondo Hinman e Cowan (U. S. Dep. Agr.) (8), vengono uccise in 48 ore per intossicazione attraverso l'apparato respiratorio.

Davidson (13) ha tentato di usare questa azione dell'insetticida attraverso la via respiratoria in un suo esperimento pratico con il « Gammaxane » su larga scala nella Sierra Leone. Egli usò la fumigazione in un notevole numero di case; ma questo metodo non si dimostrò come un mezzo efficiente di lotta contro le zanzare. Difatti in una casa, 24 ore dopo la fumigazione si ebbe una densità di 13,5 zanzare per stanza; ed adulti prelevati da una casa trattata sono rimasti in vita per ben cinque giorni. Le costruzioni della Sierra Leone non sono certo ideali per la fumigazione giacchè presentano molte fessure ed aperture; tuttavia l'A. ritiene che nelle case trattate con questo sistema vi fu una certa azione insetticida per 1-3 settimane, ma che questa non può paragonarsi con la azione residua da irrorazione.

Ma il grande interesse che suscita l'esaclorocicloesano nel campo della parassitologia sta nella sua azione per contatto. Secondo Ercoli (14) il Mooney ritiene che l'isomero gamma blocchi nelle cellule degli insetti qualche reazione vitale normalmente promossa dalla inosite, provocando così la morte dei medesimi. Alcuni ricercatori inglesi pare abbiano dimostrato che l'isomero gamma abbia la stessa configurazione spaziale della mesoinosite. Questa affinità dovrebbe permettere all'insetticida di sostituirsi a questo fattore di accrescimento.

Ma questa teoria sembra sia stata oggi superata, come dimostrano nel loro lavoro Dresden e Krijgsman (15).

(**) Da notizie direttamente comunicatemi dal dott. Moretti, autore di diversi lavori sull'esaclorocicloesano, che ringrazio sentitamente per avermi consentito di pubblicarle.

(13) DAVIDSON G., Ann. Trop. Med. Par., 41, 178-209 (1947).

(14) ERCOLI A., Farmaco 1, 257-275 (1946).

(15) DRESDEN D. e KIJGSMAN B. J., Bull. Ento. Res., 38, 575-578 (1948).

Mc Growan e Piquet (¹⁶) hanno eseguito un interessante lavoro di paragone fra vari insetticidi sulle larve di terzo stadio di mosca domestica ed hanno notato che concentrazioni superiori alle seguenti non permettevano la nascita di adulti:

666	=	8/1.000.000
DDT	=	77/1.000.000
Tiourea	=	81/1.000.000
Borace	=	924/1.000.000

Ma se dal caso sopracitato si può sostenere che l'azione insetticida sia stata esclusivamente per ingestione, il lavoro di Shanahan (¹⁷) dimostra che senz'altro esiste anche una azione di contatto sugli stadi pre-imaginali delle mosche. Egli difatti fece agire l'esaclorocicloesano sulle prepupe di *Lucilia cuprica* ed osservò che queste muoiono senza pupare.

E' interessante il fatto che questo insetticida abbatte l'insetto colpito in un tempo più breve del DDT e che nessuno di questi sopravvive mentre gli insetti caduti per intossicazione da DDT spesso mostrano segni di ripresa.

Tossicità relativa ad altri insetticidi. — Saggi comparati di tossicità di vari insetticidi su una serie di insetti sono stati eseguiti con gran cura da Busvine e da Busvine e Barnes (¹²⁻¹⁸). In un primo lavoro Busvine osservò che somministrando insetticidi a mezzo spruzzatori direttamente sugli insetti, l'isomero gamma dell'esaclorocicloesano è al primo posto come insetticida contro il pidocchio umano. La dose letale dell'isomero gamma per questo insetto è di 0,003 microgrammo per insetto, mentre la dose letale del DDT è di 0,054 per l'estratto di piretro è di 0,085 per l'estratto di piretro addizionato ad isobutilundecileneamide di 0,007 ed infine per il letano « 384 » è di 0,27. Non così però per la cimice, le dosi letali per la quale sono le seguenti: estratto di piretro addizionato ad isobutilundecileneamide 0,012, estratto di piretro 0,020, gamma-isomero 0,023, DDT 0,25 e letano « 385 » 1,80.

(¹⁶) Mc GOVRAN E. R. e PIQUETT P. G., J. Ec. Ent., 38, 719 (1945); da Rev. Appl. Ento. 35, 55 (1947).

(¹⁷) SHANAHAN G. J., J. Aust. Inst. Agr. Sci., 12, 148-149 (1946); da Rev. Appl. Ent. 35, 166, (1947).

(¹⁸) BUSVINE J. R. e BARNES S., Bull. Ent. Res., 38, 81-9 (1947).

In un secondo lavoro, Busvine e Barnes estesero le ricerche a ben nove insetti su cui saggiarono il grado di tossicità per contatto di quattro insetticidi: DDT, isomero gamma, piretro e rotenone. Gli insetti più sensibili al DDT ed al gamma isomero sono stati l'*Aedes aegypti* L., la *Musca domestica* L. ed il *Pediculus humanus* L. L'*aedes* veniva uccisa in ragione del 53% se mantenuta per due ore (a 30° C) su un deposito di DDT di 0,0001 mg/cm²; mentre bastava una concentrazione di 0,00001 di gamma-isomero nelle stesse condizioni per uccidere il 100% delle *Aedes*. Ancora più marcata è stata la differenza di comportamento delle mosche. Per uccidere il 41% di esse si è dovuto usare DDT in concentrazione di 0,001 mg/cm², mentre 0,00001 di gamma-isomero è bastato per ucciderne il 100%.

Il pidocchio ha bisogno di dosi di DDT più alte ancora: 1 mg/cm² per ucciderne il 16% mentre solo 0,0001 di gamma-isomero per uccidere quasi la totalità di essi e cioè il 96%.

Nello stesso lavoro Busvine e Barnes osservavano che pellicole molto sottili di gamma isomero presto perdevano la loro tossicità, apparentemente per volatilizzazione, e ciò è stato constatato anche Ribbands ⁽¹⁹⁾ negli esperimenti pratici su larga scala durante la campagna antimalarica nell'Assam. E' noto difatti, che l'esaclorocicloesano è volatile più del DDT; e ciò può spiegare il fatto che la sua azione residuale ha una durata più breve di quella del DDT ⁽⁹⁾.

In questo laboratorio Mosna ⁽²⁰⁾ ha trattato il 21 agosto 1947, una gabbia di vetro con 1 g/m² di gamma-isomero. Esemplari di un ceppo di *Culex pipiens* var. *autogenicus* resistente al DDT ⁽²¹⁾ si abbatterono, nei giorni immediatamente successivi, in circa 10-12'. Il giorno 4 gennaio 1948 e cioè 4½ mesi dopo l'applicazione dell'insetticida, esemplari dello stesso ceppo cadevano in circo 30'.

Di enorme importanza pratica è l'azione tossica dell'esaclorocicloesano sulla mosca domestica. La campagna antimalarica in Italia, attualmente in corso, ha portato negli anni 1945-46 la quasi totale scomparsa delle mosche nelle aree trattate con il DDT. Senonchè, nell'anno 1947 furono segnalati per la prima volta da Saccà focolai di mosche resistenti

(19) RIBBANDS C. R., Bull. Ent. Res. 37, 567-592 (1947).

(20) MOSNA E., Riv. Parass. 9, 19-25 (1948).

(21) MOSNA E., Riv. Parass. 8, 125-126 (1947).

al DDT (⁶) nella provincia di Roma. Questa varietà, allevata nel nostro laboratorio dalla La Face ha dimostrato di resistere per molte ore ed alcuni esemplari anche per delle giornate al contatto continuo di una superficie irrorata con 2 g di DDT/m². La stessa varietà cimentata con il gamma-isomero su di una superficie trattata con 1 g/m² si è mostrata estremamente sensibile all'azione di questo isomero, tanto che in circa 10' tutti gli esemplari erano morti.

Anche il Moretti riporta l'effetto del gamma-isomero in emulsione acquosa del 0,01% sulle mosche domestiche. Con questo prodotto si è avuta la morte del 73% degli esemplari, mentre il DDT in concentrazione di 0,02% ne uccideva solo il 5%.

In un vasto esperimento pratico sulle mosche resistenti al DDT, Bettini e Barachini (⁵) dimostravano che, in locali trattati con una soluzione al 5% di Gammexane (Imperial Chemical Industries Ltd.) si dà avere sulle pareti un deposito di 2,23 g di sostanza per m², queste mosche morivano nel 100% dei casi dopo un periodo di un mese e 10 giorni dal trattamento. L'esperimento è stato allora interrotto causa la stagione inoltrata (novembre) epoca in cui le mosche erano diminuite grandemente di numero.

Dumbleton (²²) ha paragonato l'azione del « 666 » con quella del DDT, ambedue in soluzione di acetone, sul 3° e 4° stadio di larve di *Aedes vigilax* Skuse. Sia l'uno che l'altro insetticida uccisero le larve in circa 24 ore, a dosi varianti da 0,4 a 5 mg/piede quadrato. Il DDT pare abbia la stessa azione a dosi anche minori e che faccia perdere la coordinazione muscolare, che permette alle larve di raggiungere la superficie in minor tempo che non il DDT.

Non risulta che l'esaclorocicloesano sia stato impiegato su larga scala per la bonifica malarica altro che in India e nella Sierra Leone. Ribbands (¹⁹) riporta i dati della lotta antianofelica condotta nel 1945 nella regione dell'Assam, India, ove il DDT fu impiegato insieme all'esaclorocicloesano con un contenuto di gamma-isomero del 12%, in soluzione di petrolio o in emulsione.

Un lavoro molto esteso è stato svolto da Davidson (¹³) nella Sierra Leone dove egli trattò sette villaggi con un totale di 225 case, usando il

(²²) DUMBLETON L. J., N. Z. J. Sci. Tech., 27, 133-134 (1945); (da Rev. Appl. Ento. 35, 30 (1947).

« Gammexane » sotto forma di soluzione, emulsione, sospensione e, come sopra citato, a mezzo di fumigazioni. Egli trovò che la concentrazione che diede migliori risultati fu quella di circa 100 mg/m², irrorando una soluzione od emulsione al 0,5%. A questa concentrazione il « Gammexane » sembra abbia ridotto per sei mesi la popolazione anofelica, nelle case della regione trattata, quasi a zero; ed anche nelle zone adiacenti si riscontrò un abbassamento del numero delle zanzare. L'A. osservò che non vi era apparente differenza di durata fra l'azione insetticida residua della soluzione e della emulsione, ma che la durata della sospensione era senz'altro breve.

Non meno importante è l'azione dell'esaclorocicloesano sugli altri ectoparassiti dell'uomo. Abbiamo già visto quanto il pidocchio sia sensibile alla sua azione e come la cimice sia uccisa da una quantità di gamma-isomero 10 volte circa più piccola della dose mortale di DDT. Il gamma-isomero ha azione disinfestante rapida anche a dosi minime sulle pulci, ftiri, ed infine, come da ricerche del Moretti, sulla scabbia umana. Il Taylor ⁽²³⁾ a questo proposito pubblicò nel 1945 un articolo sull'acaro del ratto (*Notoedres*) dove riportò che l'esaclorocicloesano all'1% in olio di uliva distruggeva rapidamente gli acari. Però alla concentrazione del 2% il prodotto aveva ucciso qualche ratto trattato.

Non è qui il luogo di occuparci del valore di questo insetticida dal punto di vista agricolo e veterinario: riportiamo solo qualche dato che dimostra come in questi due vasti campi esso è stato giudicato in complesso superiore al DDT.

Al Congresso di Veterinaria (giugno 1947) presso l'Università di Camerino, il Moretti (nota pag. 829) riferiva che il « 666 » usato dal 3 al 10% in talco, lattato di calcio, emulsionanti alcoolici sulfonati, è attivissimo contro numerosissimi ectoparassiti degli animali domestici.

Il problema della resistenza alle zecche dei bovini (*Boophilus decoloratus*) ai prodotti arsenicali nel Sud Africa ⁽²⁴⁻²⁵⁾ è stato risolto con l'uso dei bagni al Gammexane.

⁽²³⁾ TAYLOR E. L., *Nature* 155, 393-394 (1945); (da *Rev. Appl. Ent.* 35, 78 (1947)).

⁽²⁴⁾ BEKKER P. M. GRAF. H., *Fmg. in S. Afr.* 21, 361-366 (1946); (da *Rev. Appl. Ent.* 35, 64 (1947)).

⁽²⁵⁾ WHITNALL A. B. M., BRADFORD B., *Bull. Ent. Res.* 38, 353-372 (1947).

Notevole è il successo contro le cavallette contro le quali il DDT non aveva avuto quasi alcuna azione di contatto. Naturalmente, questo insetticida è risultato più attivo verso questo insetto per ingestione che non per contatto. Il Dipartimento d'Agricoltura degli S. U. riporta che si ottennero migliori risultati applicando il prodotto sulla vegetazione che non direttamente sulle cavallette. Dai loro risultati basati su esperimenti pratici su vasta scala, sembrerebbe che le emulsioni siano più attive delle sospensioni o delle polveri e che l'insetticida, applicato durante la sera o con tempo freddo e umido, dia migliori risultati.

Tossicità verso i vertebrati. — Ma se l'azione insetticida dell'esaclorocicloesano si è mostrata così pregevole in special modo per le piccole concentrazioni alle quali esso agisce, purtuttavia esiste un lato negativo del quadro. Secondo le esperienze eseguite da questo laboratorio nella lotta contro le mosche DDT resistenti nell'Agro Romano, l'esaclorocicloesano, causa il suo forte odore nauseabondo di muffa, ha provocato notevoli disturbi al personale (un medico, un ingegnere e quattro operai) addetto alla sua irrorazione. (E' stata usata la stessa tecnica usata su vasta scala con il DDT). I disturbi sono consistiti in cefalea e in nausea in 3 operai ed in vomito nel 4° operaio, mentre il medico e l'ingegnere hanno solo accusato senso di nausea. Anche la popolazione civile si è lamentata di lieve cefalea. Questi fatti concordano con ciò che riportano Haller e Bower ⁽⁹⁾ circa la tossicità verso l'uomo di questo insetticida usato come polvere per applicazioni agricole.

E' vero che questa sostanza per scopi antiparassitari, sotto forma di polvere o di pomata sul corpo umano, può essere usata a concentrazioni tanto basse da non avvertirne quasi l'odore ma bisogna altresì pensare che nella lotta antianofelica e contro la mosca domestica, essa deve essere usata in concentrazione notevoli se si vuole ottenere un effetto di lunga durata, specie trattandosi dell'esaclorocicloesano, prodotto più volatile del DDT.

Crediamo utile riportare fedelmente quanto dicono Haller e Bowen ⁽⁹⁾ circa la tossicità del prodotto verso gli animali:

« La tossicità dell'esaclorocicloesano verso gli animali superiori non è stata finora esattamente stabilita, sebbene le relazioni su questo prodotto riferiscano che l'isomero-gamma è più tossico degli altri. La somministrazione orale di questo isomero ai topi ha dimostrato che esso è circa sei

volte più tossico di una miscela degli isomeri (contenenti 10-12% di gamma-isomero).

Tutti i ricercatori hanno riferito che dosi più forti di 1-1,25 g di prodotto tecnico per kg di peso corporeo hanno effetti letali sui ratti.

Nei conigli esposti ai vapori di esaclorocicloesano in uno spazio chiuso per un'ora al giorno durante un periodo da tre a sei mesi non si manifestano effetti deleteri ⁽²⁶⁾. Una miscela in polvere al 3% applicata agli occhi ed al naso non aveva provocato nè irritazione locale della mucosa nasale, nè secrezione lacrimale ».

OCTA-KLOR

Sinonimi, storia. — Le proprietà insetticide dell'Octa-Klor furono scoperte da Hyman, ma Kearne, Ingle e Metcalf ne pubblicarono il primo rapporto nel dicembre 1945 ⁽²⁷⁾. Questi AA. lo chiamarono « 1068 ». Difatti il nome di Octa-Klor è l'etichetta commerciale della ditta J. Hyman del Colorado. Viene manifatturato anche sotto il nome di « Velsicol 1068 ». Il Dipartimento di Agricoltura degli S. U. lo designa col nome di Chlordane.

Formula chimica. — La formula empirica è $C_{10}H_{12}Cl_8$ (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 8 octacloro 4,7 metano-3a 4,7,7a-tetraidroindano).

Proprietà chimiche. — La sostanza pura è un liquido denso e viscoso, senza colore nè odore, mentre il prodotto tecnico ha il colore dell'ambra ed un odore leggero e non sgradevole. Molto probabilmente è un miscuglio di isomeri. Il punto di ebollizione del prodotto altamente raffinato è 175° C a 2 mm di pressione. Solo di rado ha mostrato tendenza a cristallizzare.

E' insolubile in acqua, ma è solubile completamente nei comuni solventi organici e cioè nell'idrocarburi alifatici, aromatici e clorurati, nella maggior parte dei chetoni, eteri ed esteri. Si scioglie completamente nel petrolio, qualità che lo rende, nell'applicazione, più pratico del DDT e dell'esaclorocicloesano che sono solo parzialmente solubili in questo solvente. Il peso specifico va da 1,55 a 1,62. Si volatilizza lentamente ⁽²⁷⁾.

⁽²⁶⁾ LETARD H., DE SACY C. S., Compt. rend. Soc. Biol. 139, 353-354, (1945) (da HALLER e BOWEN).

⁽²⁷⁾ HYMAN J. e Co. Denver, Colorado: Octa-Klor Revised Bull. n. 1 Aug. (1947).

Proprietà tossiche insetticide; meccanismo d'azione. — L'azione insetticida dell'Octa-Klor si esplica per ingestione, per contatto e per intossicazione attraverso l'apparato respiratorio. Esso varia nella sua tossicità a seconda degli insetti e può essere uguale o perfino 10 volte più tossico del DDT.

Prove sulle cavallette hanno dimostrato, analogamente a quello che si verifica con l'esaclorocicloesano, che l'insetticida ha una azione più intensa su questi insetti per ingestione che non per contatto, e che a temperatura più alta la tossicità è aumentata ⁽⁸⁾.

L'azione letale per mezzo dei suoi vapori non è stata ancora del tutto valutata. Esemplari adulti di *Tribolium confusum* chiusi in recipienti ove erano contenuti 32 mgr di Octa-Klor per litro, sono morti in 26 ore, alla sola esposizione dei vapori del prodotto ⁽²⁷⁾. Anche Mosna ⁽²⁰⁾ ha constatato la notevole azione dei vapori di Octa-Klor. Esemplari di *Culex pipiens autogenicus* rinchiusi in gabbiette ad una distanza di circa 30 cm da una superficie trattata con 1 g/m² di Octa-Klor sono morti anche dopo 14 giorni dal trattamento della superficie.

Forse per la sua costituzione non cristallina l'Octa-Klor viene in contatto con le zampe degli insetti in quantità maggiore, e perciò la sua azione è più massiva e la morte dell'insetto più rapida. Ancora non si conosce esattamente come questo prodotto espliciti la sua azione insetticida.

Uso e tossicità relativa ad altri insetticidi. — Data la sua alta solubilità, esso può essere usato a qualsiasi concentrazione in soluzioni con petrolio, olio combustibile, xilene, ecc. Emulsioni concentrate sono facilmente ottenibili con piccole quantità di emulsionificanti solubili in olio ed aggiungendo la quantità voluta di acqua. L'Octa-Klor può essere utilmente impiegato anche sotto forma di polvere, di solito al 5% o meno, miscelandolo con talco, argille o altri veicoli non alcalini. Il contatto, difatti, con materiale alcalino fa perdere all'insetticida rapidamente HCl; si forma così un prodotto innocuo per gli insetti ⁽²⁷⁾.

Benchè l'Octa-Klor sia stato impiegato fino ad oggi principalmente, e con ottimi risultati, nel campo dell'agricoltura, gli effetti tossici verso gli ecto-parassiti dell'uomo e degli animali non sono certo trascurabili, nè si conoscono ancora a fondo tutte le possibilità di impiego che può avere questo insetticida nell'igiene umana e veterinaria.

E' stato dimostrato che l'Octa-Klor ha una azione intensa sui pidocchi umani. Difatti basta metà del tempo di esposizione richiesto dal DDT per provocare la caduta del 100% di questi insetti. Dopo un'esposizione di 24 ore ai due insetticidi, il 100% dei pidocchi sono morti con una diluizione di 0,0005% di Octa-Klor, mentre solo l'80% con una diluizione di 0,05% di DDT (²⁷).

Esperienze sulle blatte (*Periplaneta americana*) hanno dimostrato che l'Octa-Klor applicato sul torace di questi insetti è tre volte più tossico del DDT usato con la stessa tecnica (²⁸).

L'Octa-Klor, come l'esaclorodicloesano, ha suscitato grande interesse in questi ultimi tempi nella lotta contro la mosca domestica.

Nel 1945 Kearns, Ingle e Metcalf (²⁸) notavano che le dosi necessarie per uccidere il 95% delle mosche erano per l'Octa-Klor quattro volte minori del DDT. Bettini e Barachini (⁵) in esperimenti eseguiti nell'Agro Romano su mosche domestiche resistenti al DDT, notavano che l'Octa-Klor al 5% in soluzione di petrolio (2,35 g/m²) aveva un'azione letale completa contro questi insetti, che si è prolungata per oltre tre mesi, cioè fino al periodo della diminuzione numerica autunnale delle mosche.

Per saggiare la durata di tossicità dell'Octa-Klor in confronto con il DDT e con il gamma-isomero dell'esaclorodicloesano, per le femmine dell'*Anopheles quadrimaculatus*, Say, furono trattate delle superfici di parete con emulsioni di Octa-Klor, di esaclorodicloesano (40% di gamma-isomero) e di DDT, così da avere un residuo di circa 2 g/m² di Octa-Klor e di DDT e di 1 g/m² di gamma-isomero. L'Octa-Klor si dimostrò più attivo del DDT, ma meno del gamma-isomero, durante il periodo immediatamente successivo all'applicazione. Dopo 16 settimane, invece, la tossicità residua era più evidente nell'Octa-Klor che non nel gamma-isomero. Ambedue gli insetticidi si sono però dimostrati meno durevoli del DDT (²⁸).

Mosna (²⁹) nei suoi esperimenti sui *Culex pipiens* var. *autogenicus* resistenti al DDT, otteneva in 40-90' l'uccisione di questi insetti messi a contatto di una superficie trattata con 1 g/m² di Octa-Klor (tecnico).

(²⁸) KEARNS C. W., INGLE L., METCALF R. L., J. Ec. Ento. 36, 661-668 (1945); (da Rev. Appl. Ento. 35, 50-51 (1947).

Questa stessa superficie trattata riteneva la sua azione letale anche dopo quattro mesi dall'applicazione dell'insetticida.

La durata varia a seconda della concentrazione dell'Octa-Klor ed a seconda dell'insetto da combattere. Come già si è visto (⁵), ad una concentrazione di 2,35 g/m² l'azione letale dell'Octa-Klor contro le mosche è durata più di tre mesi, e lo stesso risultato si ebbe con il *Culex* alla concentrazione di 1 g/m² (²⁰). Tuttavia a dosi basse (0,50-0,60 g/m²), secondo Bettini e Barachini (⁵), la durata dell'azione letale da parte di questo prodotto contro le stesse mosche non è stata superiore ad un mese.

Esperimenti con le blatte hanno dimostrato che superficie trattate con circa 5, 10, 20 e 40 mgr/m² si sono conservate tossiche per questi insetti per più di tre mesi dall'applicazione (²⁷). In questo esperimento l'insetticida è stato applicato nell'interno di scatole, ove la volatilizzazione evidentemente è minore di quella che si ha sulle pareti di locali aperti, quali le stalle.

Inoltre bisogna considerare che le blatte sono state rinchiusi nelle scatole per 5 giorni consecutivi e che possono così essere rimaste anche intossicate dai vapori di Octa-Klor.

Azione tossica sugli animali. — In seguito alla quasi esclusiva applicazione nel campo dell'agricoltura, numerose prove sono state eseguite per saggiare l'azione tossica sugli animali domestici. Ma fino ad oggi, alle dosi di impiego come insetticida, nessun animale è risultato sensibile all'Octa-Klor. In pascoli trattati con 4 libbre del prodotto per acro, le pecore hanno brucato per vari giorni, fino ad esaurimento del pascolo, senza dar segni di malessere. Nemmeno i polli, nutriti di cavallette uccise con Octa-Klor hanno avuto disturbi. Nè sembra che il contatto con questo prodotto possa essere pericoloso per gli animali. Difatti, cani tuffati in emulsioni acquose contenenti il 5% di Octa-Klor e olio di vasellina, non hanno avuto disturbi di sorta (²⁷).

Per poter stabilire quali fossero gli effetti dell'intossicazione acuta e cronica dell'Octa-Klor sugli animali di laboratorio, molto lavoro è stato fatto. La tossicità di questa sostanza verso i ratti è dello stesso tipo di quella del DDT; difatti, le alterazioni renali ed epatiche prodotte da questi due prodotti sono simili. Ma, dato che l'Octa-Klor agisce sugli insetti a concentrazioni minori che non il DDT, il primo potrà essere usato a dosi più basse, quindi meno tossiche per i vertebrati (²⁷).

Tossicità verso l'uomo. — Fino ad oggi non risulta dalla letteratura che l'Octa-Klor abbia provocato alcun disturbo sia sul personale impiegato alla sua manifattura, sia sui numerosi chimici che nei laboratori hanno studiato questo composto, sia sugli operai che lo hanno applicato in soluzioni al 2% in olio, e che perciò sono stati esposti al suo contatto diretto. Solo due casi di dermatite, subito guariti senza intervento medico, sono stati riportati come sicuramente causati dall'Octa-Klor. Applicazioni del prodotto sugli arti di persone, in seguito esposti ai raggi solari, non hanno prodotto alcun eritema ⁽²⁷⁾.

Durante gli esperimenti di Bettini e Barachini ⁽⁵⁾, nè il personale che ha eseguito il lavoro, nè gli abitanti dei locali trattati (cucine) si sono mai lamentati di alcun disturbo riferibile all'azione tossica dell'insetticida.

SINERGICI DEL PIRETRO

Sono queste sostanze che hanno dimostrato di possedere una notevole proprietà sinergica quando venivano addizionate al piretro. Sembra che l'azione si espliciti in una più rapida uccisione da parte del piretro ed in una lunga durata di tossicità residua di esso.

Poche notizie si hanno per il momento su queste sostanze di cui le più note sono: l'olio di sesamo concentrato, il piperonil cicloesenone, il piperonil butosside e l'N-isobutil undecilenamide (IN-930).

Il Busvine ⁽¹²⁾ ha saggiato l'azione sinergica di quest'ultima sostanza sul pidocchio e sulla cimice ed ha notato che la tossicità del piretro veniva aumentata di circa 12 volte nel caso del primo insetto e di quasi due volte nel caso del secondo insetto. Queste proprietà insetticide inoltre si sono mostrate, nello stesso esperimento superiore a quelle del DDT nel caso del pidocchio e superiori a quella del DDT e del « Gammexane » nel caso della cimice. La N-isobutil undecilenamide ⁽¹²⁾ è un solido giallastro della consistenza della cera, che fonde a circa 25° C e che si scioglie rapidamente negli olii minerali. La sua azione sinergica con il piretro è stata usata con buoni risultati, sulle mosche domestiche da Weed nel 1948 ⁽²⁹⁾.

Il Knippling ⁽³⁰⁾ riporta che anche l'olio di sesamo ed il piperonil cicloesenone, mescolati al piretro, hanno dato buoni risultati sulle mosche

⁽²⁹⁾ WEED A., Soap, 14, 133 (1938), (da BUSVINE).

⁽³⁰⁾ KNIPLING E. F., Soap. San. Chem., Luglio (1947).

domestiche e sulle zanzare, e che il piperonil butossido, benchè poco efficace negli esperimenti con le zanzare, si è mostrata fino ad oggi la migliore sostanza ad azione sinergica contro le mosche.

Prove eseguite contro le cavallette nel Wyoming e nel Montana (⁸) con l'associazione piperonil cicloesenone e piretro pare abbiano dati risultati incoraggianti.

Per il momento queste sostanze hanno un costo relativamente alto.

CANFENE CLORURATO

Viene chiamato « Hercules 3956 » oppure « Toxaphene ». Contiene il 67-69% di cloro. Allo stato grezzo è una sostanza gommosa del colore dell'ambra e si scioglie bene, ma lentamente, in quantità relativamente piccole di xilene o olio di vasellina distillata. Contro le cavallette si è dimostrato un buon insetticida (⁸). Il Knippling (³⁰) riferisce che questa sostanza ha delle proprietà insetticide contro alcuni insetti (pidocchi) migliori del DDT, ma proprietà inferiori quando sia usato nelle irrorazioni contro altri insetti come mosche domestiche, *Aedes*, larve di anofeli e blatte.

E' stato sperimentato forse di più nel campo veterinario ove si è mostrato efficace principalmente contro le zecche.

La sua azione è lenta come quella del DDT.

In base alle osservazioni compiute dai molti autori e da noi stessi sui nuovi insetticidi per contatto e dall'esperienza acquistata dall'uso del DDT nella lotta contro gli anofeli e le mosche domestiche, si può ritenere che nella futura lotta contro gl'insetti domestici si dovrà ricorrere a miscele di insetticidi vari.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità. — Laboratorio di malariologia.
2 aprile 1948.
