

60. Franco SCANGA. — Penicillina ritardo. - Sui mezzi impiegati per ritardare l'eliminazione o prolungare l'assorbimento della penicillina.

Sommario. — Sono presi in esame i vari mezzi che si possono impiegare per ritardare l'eliminazione o prolungare l'assorbimento della penicillina. Fra i primi sono ricordate le sostanze che agiscono per un'azione competitiva sulla escrezione della penicillina attraverso i tubuli renali (iodopirina, acido p. a. ippurico, caronamide); fra i secondi sono prese particolarmente in esame le sostanze oleose e cereo-oleose, le quali consentono il mantenimento di un sufficiente livello ematico per 24 ore con un'unica dose giornaliera di 300.000 U. O. in 1 cm³ di mestruo.

Résumé. — On examine les divers moyens qu'on peut employer pour retarder l'élimination ou prolonger le temps d'absorption de la pénicilline. Parmi les premiers on rappelle les substances qui agissent par une inhibition de l'élimination de la pénicilline à travers les tubules urinaires (iodopyrine, acide p-aminohippurique, caronamide); parmi les seconds on examine plus particulièrement les huiles et divers mélanges de cire et d'huile qui permettent de maintenir un niveau suffisant de concentration dans le sang pendant 24 heures avec une dose unique journalière de 300.000 U. O. dans 1 cc du véhicule.

Summary. — An examination is made of the various means which can be used for retarding the excretion of penicillin or prolonging its concentration in the blood. Among the former, some substances are recalled, which are active by exerting an inhibitory action on the renal tubular excretion of penicillin (iodopyrine, p-aminohippuric acid, caronamide); among the latter, some oily substances and various wax-oil mixtures are especially considered, which allow of a blood level being maintained during 24 hours with a single daily dose of 300.000 O. U. in 1 ml of vehicle.

Zusammenfassung. — Es werden die verschiedenen Mittel besprochen, die zur Anwendung gelangen können um die Ausscheidung des Penicillins zu verlangsamen oder die Absorptionszeit desselben

zu verlängern. Unter den ersteren werden die Substanzen erwähnt, die durch eine inhibierende Wirkung die Ausscheidung des Penicilins durch die Harnkanälchen beeinflussen (Jodopyrin, p-Aminohippursäure, Caronamid); unter den letzteren werden besonders einige Öle sowie auch Öl- und Wachsgemische besprochen, welche die Aufrechterhaltung eines hinreichenden Konzentrationsniveaus im Blute während 24 Stunden mit einer einzigen täglichen Dosis von 300.000 O. E. in 1 cm³ des Vehiculus ermöglichen.

La rapidità con cui la penicillina viene eliminata dall'organismo costituisce l'inconveniente più serio che si incontra quando s'istituisce una terapia con questo antibiotico. Non appena la sostanza appare nel sangue, più o meno rapidamente ed in maggiore o minore quantità, a seconda della via d'inoculazione prescelta e della dose somministrata, « il rene sembra considerare come proprio dovere quello di eliminare quanta più penicillina gli è possibile nel minimo tempo » (Fleming) ⁽¹⁾.

La soglia renale per questo medicamento è dunque bassissima; la sua velocità di eliminazione, con funzione renale normale, è proporzionale alla concentrazione della sostanza nel sangue, ed alla via d'inoculazione seguita (tab. 1).

A) MEZZI PER RITARDARE L'ELIMINAZIONE

La penicillina, per qualunque via venga introdotta nell'organismo, è eliminata quasi interamente attraverso i reni; soltanto una piccolissima quantità si ritrova nella bile ⁽²⁾ ed un'altra percentuale minima sfugge ad ogni ricerca e non è improbabile che venga distrutta dall'organismo stesso ⁽³⁾.

Basandosi su questo meccanismo di eliminazione dell'antibiotico, sono stati sperimentati vari mezzi per ritardare o bloccare l'eliminazione della sostanza attraverso i reni, sia per prolungare la presenza della penicillina nel sangue, sia per poter ottenere — in determinate forme mor-

⁽¹⁾ A. FLEMING, Penicillin concentration in blood serum after various doses, by various routes, J.A.M.A., 552 (1945).

⁽²⁾ C. H. RAMMELKAMP, Excretion of penicillin in bile, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 54, 31 (1943).

⁽³⁾ J. W. BIGGER, Inactivation of penicillin by serum, Lancet, 2, 100 (1944).

TABELLA I.

DURATA APPROSSIMATIVA DI UN LIVELLO EMATICO BATTERIOSTATICO A SECONDA DELLA VIA D'INTRODUZIONE
E DELLA DOSE INIETTATA

Penicillina iniettata U	Via di inoculazione	15'	30'	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
10.000 . . .	Endom. . .	++	+++	++	+	—					
	Endov. . .	+++	+++	+	—						
15.000 . . .	Endom. . .	+	+++	++	+	±	—				
	Endov. . .	+++	+++	+	—						
20.000 . . .	Endom. . .	+	+++	++	+	+	—				
	Endov. . .	+++	+++	+	+	—					
35.000 . . .	Endom. . .	+	+++	++	++	+	±	—			
	Endov. . .	+++	+++	++	+	±	—				
50.000 . . .	Endom. . .	+	+++	++	++	+	+	—			
	Endov. . .	+++	+++	++	+	+	—				
100.000 . . .	Endom. . .	+++	+++	++	++	++	+	+	±	—	
	Endov. . .	+++	+++	++	++	+	±	—		+	
300.000 . . .	Endom. . .	+++	+++	++	++	++	+	+	+	+	±
	Endov. . .	+++	+++	++	++	++	+	±	±		

++++ e +++ concentrazione altamente batteriostatica; ++ concentrazione discretamente batteriostatica; + concentrazione moderatamente batteriostatica; ± concentrazione difficilmente batteriostatica; — concentrazione assolutamente non batteriostatica.

bose, come per es. nell'endocardite batterica — una concentrazione dell'antibiotico nel sangue (livello ematico) quanto più alta fosse possibile.

Fra i vari mezzi impiegati, meritano particolare rilievo i seguenti:

1) *Sostanze ad azione competitiva sulla escrezione renale.* — Poichè la penicillina viene eliminata attraverso i reni, prevalentemente attraverso i tubuli (80%) (4), e solo in piccola parte attraverso i glomeruli (20%), si sperimentò se l'impiego di determinate sostanze, che venissero escrete come la penicillina attraverso il filtro dei tubuli, potesse ostacolare o ritardare l'escrezione dell'antibiotico, mediante un meccanismo di « saturazione funzionale dei tubuli stessi ».

Le varie ricerche compiute da diversi AA. in questo senso (5) confermarono la possibilità di un « blocco competitivo » della penicillina. Le sostanze impiegate sono:

a) *Iodopirina (diodrast)* (6). — E' comunemente usata per le sue proprietà radiopatiche in urulogia per saggiare la funzionalità dei tubuli renali. Iniettata per via endovena, riduce l'escrezione della penicillina nella prima ora dopo l'inoculazione dal 57,2% al 32%, radoppiando la concentrazione dell'antibiotico nel sangue. Iniettando 5.000 U.O. di penicillina, si riesce a mantenere un livello batteriostatico per 75' anzichè per 40' (Rammelkamp) (6).

b) *Ac. paraminoippurico.* — Tale sostanza presenta il vantaggio sul diodrast di essere meno tossica (7-8) e di potersi somministrare anche per via orale, sotto forma di benzoato di sodio (9) e di acido benzoico, i

(4) G. RAKE a. A. P. RICHARDSON, Pharmacology of penicillin, Ann. N. Y. Acad. Sci., 48, 143 (1946).

(5) K. H. BEYER, New concept competitive inhibition of the renal tubular excretion of penicillin, Science, 105, 94 (1947).

(6) C. H. RAMMELKAMP, Excretion of penicillin in man, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 53, 30 (1943).

(7) L. LOEWE, P. ROSENBLATT, E. ALTURE-WERBER a. M. KOZAK, The prolonging action of penicillin by para-aminohippuric acid, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 58, 298 (1945).

(8) K. H. BEYER, W. F. VERWEI, R. WOODWARD, L. PETERS a. P. A. MATTIS, The enhancement of the plasma concentration of penicillin in dogs by the simultaneous administration of para-aminohippuric acid, Am. J. M. Sci., 209, 68 (1945).

(9) E. H. SPANDLING, A. BONDI jr. a. E. EARLY, The effect combining sodium benzoate with oral penicillin, Science, 105, 21 (1947).

quali, nel fegato, sono trasformati in acido paraminoippurico, che essendo selettivamente escreto attraverso i tubuli renali, blocca l'eliminazione della penicillina.

Beyer e coll. furono i primi a sperimentare l'azione dell'acido paraminoippurico: mentre nel sangue di cani iniettati con 10.000 U. O. di penicillina non si ritrova al termine di un'ora alcuna traccia di antibiotico, negli animali che hanno invece ricevuto contemporaneamente acido paraminoippurico si ha ancora un livello ematico di 0,2 U./cm³ dopo due ore.

Tali risultati sono stati anche ottenuti nell'uomo, in casi di endocardite batterica, particolarmente in quei pazienti poco sensibili ai normali dosaggi di penicillina. Si avrebbero aumenti dei livelli ematici da 3 a 6 volte in più di quelli ottenuti iniettando la stessa quantità di penicillina senza acido paraminoippurico.

In genere si usano soluzioni di paraminoippurato di sodio al 4-8% in acqua distillata da iniettare per via endovenosa 1-2 volte al giorno (¹⁰), oppure benzoato di sodio per via orale alla dose di g 1-1,5 diverse volte al giorno (⁹), fino ad ottenere nel sangue una concentrazione ottimale di mg 10 per 100 cm³. Bronfenbrenner e Favour hanno anche adoperato, con buon risultato, acido benzoico cristallizzato somministrato per bocca, sia sotto forma di sospensione in uno sciroppo aromatico, sia contenuto in speciali capsule (¹¹).

c) *Caronamide* (4'-carbossifenilmetanosulfonamide). — Mentre la iodopirina e l'acido paraminoippurico bloccherebbero l'eliminazione della penicillina per un'azione di « saturazione funzionale » dei tubuli renali (¹²), la caronamide agirebbe, secondo Crosson e coll., con un meccanismo di

(¹⁰) L. LOEWE, P. ROSENBLATT a. E. ALTURE-WERBER, A refractory case of sub-acute bacterial endocarditis due to *Veillonella gazogenes* clinically arrested by a combination of penicillin sodium para-amino-hippurate and heparin, *Am. Heart J.*, 32, 327 (1946).

(¹¹) J. BRONFENBRENNER a. G. B. FAVOUR, Increasing and prolonging blood penicillin concentrations following intramuscular administration, *Science*, 101, 673 (1945).

(¹²) K. H. BEYER, H. FLIPPIN, W. F. VERWEY a. R. WOODWARD, Effect of para-aminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in the man, *J.A.M.A.*, 126, 1007 (1944).

« competizione di substrato » fra penicillina e caronamide stessa (¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶). Tale sostanza risulta ancor meno tossica delle precedenti, potendo dare solo raramente un po' di nausea e diarrea; anche con l'uso prolungato e massimo non sono state riscontrate alterazioni renali, midollari o epatiche. E' comunque consigliabile aumentare la diuresi ed alcalinizzare le urine, onde evitare la precipitazione della caronamide nei reni. Essa viene somministrata per via orale, alla dose di 1,5-2 g ogni 3-4 ore, ottenendosi così aumento del livello ematico da 3 a 7 volte quello di controllo.

Strauss e coll. (¹⁷) hanno sperimentato l'impiego associato della caronamide e del benzoato di sodio, somministrati entrambi per via orale, in soggetti trattati con penicillina sia per via endomuscolare che per via orale. In tutti e due i casi si è avuto un notevole aumento della penicillina nel sangue e tale aumento sarebbe superiore a quello ottenuto con l'impiego di ciascuna delle due sostanze separatamente. Questo confermerebbe il differente meccanismo di azione della caronamide e del benzoato di sodio (¹⁸).

2) *Sostanze che provocano una oliguria artificiale.* — Rammelkamp e Keefer (¹⁹) avevano già rilevato come con la somministrazione di 10.000 U.O. di penicillina a tre soggetti, di cui uno normale e due con

(¹³) C. C. SHAW, W. P. BAGER, J. W. CROSSON a. coll., Enhancement of penicillin blood levels in man by means of new compound, caronamide, Am. J. Med., 3, 26 (1947).

(¹⁴) K. H. BEYER, A. K. MILLER, H. F. RUSSO a. coll., Inhibitory effect of caronamide on renal elimination of penicillin, Am. J. of Physiol., 149, 355 (1947).

(¹⁵) A. O. SEELER, C. WILCOX a. M. FINLAND, Enhancement of blood levels by caronamide during intramuscular administration of penicillin, J. Lab. a. Clin. Med., 32, 807 (1947).

(¹⁶) J. W. CROSSON, W. P. BOGER, C. C. SHAW a. A. K. MILLER, Caronamide for increasing penicillin plasma concentrations in man, J.A.M.A., 134, 1522 (1947).

(¹⁷) E. STRAUSS, P. L. RICHBURG, P. Z. SABA a. E. ALEXANDER, Enhancement of plasma penicillin concentrations by caronamide and sodium benzoate, J. Lab. a. Clin. Med., 32, 818 (1947).

(¹⁸) R. D. REID, L. C. FELTON a. M. A. PITTOFF, Prolongation of penicillin activity with penicillinase-inhibiting compounds, 68, 438 (1946).

(¹⁹) C. H. RAMMELKAMP a. C. S. KEEFER, The absorption, excretion and distribution of penicillin, J. Clin. Invest., 22, 425 (1943).

alterata funzione renale, mentre alla seconda ora nel soggetto normale non era più apprezzabile alcuna traccia di penicillina nel sangue e d'altra parte circa il 57% della sostanza somministrata era già scomparsa nell'urina nella prima ora, nei due pazienti con alterata funzione renale si continuavano ad avere elevati livelli ematici per molte ore; inoltre la quantità di penicillina escreta attraverso le urine era, in un paziente, del 14% dopo 6 ore, e, nell'altro, del 12% dopo ben 12 ore (grafico 1).

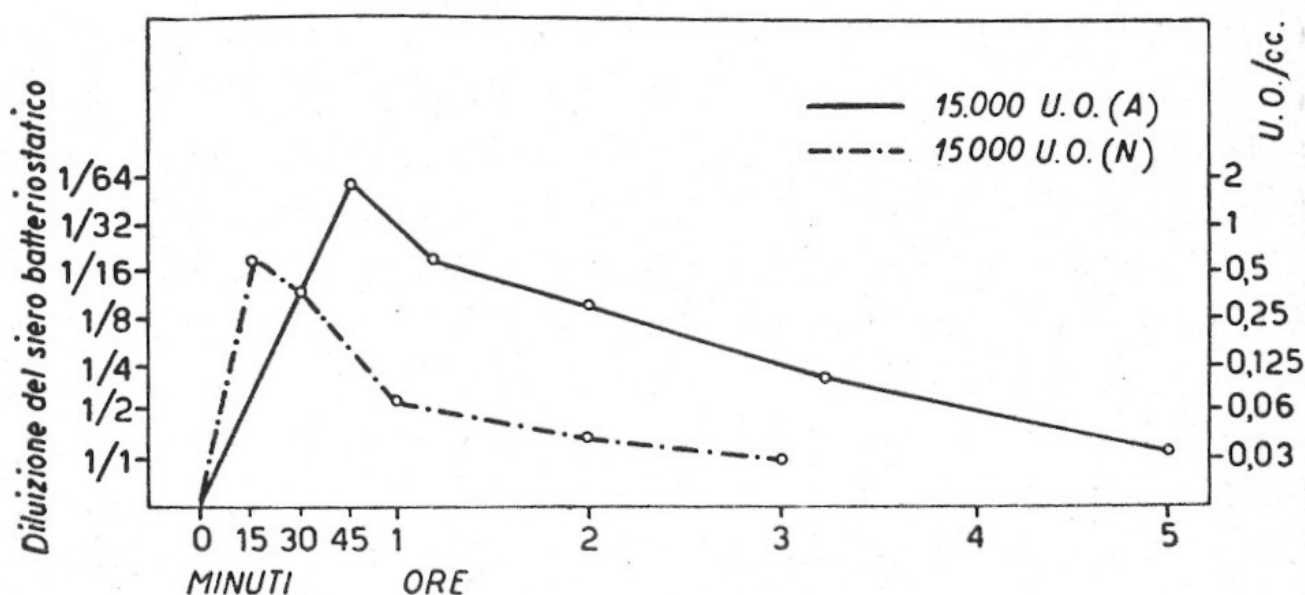


GRAFICO 1.

Basandosi su questa osservazione si è anche tentato di provocare in pazienti, in corso di un trattamento penicillinico, un'oliguria artificiale mediante somministrazione di un estratto d'ipofisi posteriore (Pitressin) (Moehling e coll.) ⁽²⁰⁾. In tal maniera sarebbe sufficiente, per ottenere un livello batteriostatico, iniettare un'unica dose al giorno di 10.000 U.O.

MEZZI PER RITARDARE L'ASSORBIMENTO

Le sostanze elencate precedentemente trovano particolare indicazione più che altro, nei casi in cui per la particolare natura del processo morboso o per la scarsa sensibilità dell'agente infettante, si voglia ottenere nel sangue una elevata e prolungata concentrazione di antibiotico, *senza voler ricorrere ad iperdosaggi*, ripetuti a brevi intervalli.

Ma se si desidera semplicemente *mantenere un sufficiente livello ematico, con il minor numero di dosi singole*, bisognerà ricercare un

⁽²⁰⁾ C. MOELING a. L. S. LINKER, Harper Hosp. Bull., 3, 73 (1945).

mezzo che consenta d'iniettare tutta la penicillina necessaria nelle 24 ore, in 1-2 volte, facendo sì che l'assorbimento della sostanza avvenga lentamente e gradualmente.

1) Un mezzo molto semplice per ritardare l'assorbimento della penicillina è quello basato sul raffreddamento della parte del corpo dove vengono praticate le iniezioni ⁽²¹⁾. In genere basta applicarvi un impacco di ghiaccio, iniziando 1-2 ore prima dell'inoculazione della penicillina: si determina così una ischemia locale, che porta come conseguenza un più lento assorbimento del medicamento.

Si raccomanda anche di non praticare, per lo stesso motivo, alcun massaggio sulla parte, dopo l'iniezione.

2) Fisk e coll. ⁽²²⁾ avrebbero ottenuto dei buoni risultati inoculando contemporaneamente alla penicillina, delle piccole quantità di adrenalina, utile per le sue proprietà vasocostrittive. Anche Parkins e coll. ⁽²³⁾ consigliano l'uso contemporaneo di un vasocostrittore. Doll e Dimock ⁽²⁴⁾ invece non avrebbero ottenuto alcun beneficio dall'impiego di soluzioni di penicillina associata a vasocostrittori.

3) Armstrong e coll. ⁽²⁵⁾ provarono l'azione di varie sostanze sciolte o incorporate nella soluzione acquosa di penicillina:

saccarosio 12%

lattosio 12%

gelatina 4½-24%

rosso congo 0,5-1%

lecitina 2-7%

destrosio 3-10%

Qualche buon risultato ottennero solo con la lecitina ed il destrosio in associazione con la epinefrina.

⁽²¹⁾ M. TRUMPER a. A. M. HUTTER, Prolonging effective penicillin action, Science, 100, 432 (1944).

⁽²²⁾ R. T. FISK, A. G. FOORD a. G. ALLES, Prolongation of penicillin activity by means of adrenalin, Science, 101, 124 (1945).

⁽²³⁾ H. PARKINS, M. WILEY, J. CHAUDY a. H. A. ZINTEL, Maintenance of blood level of penicillin after intramuscular injection, Science, 1, 203 (1945).

⁽²⁴⁾ E. R. DOLL a. W. W. DIMOCK, Efficacy of various agents for delaying absorption of penicillin, J. Am. Vet. Med. Ass., 108, 310 (1946).

⁽²⁵⁾ CH. P. ARMSTRONG, R. M. HALPERN a. W. C. CUTTING, Prolongation of the action of penicillin after intramuscular injection, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 58, 74 (1945).

4) Anche Parkins e coll. ⁽²³⁾ provarono l'uso contemporaneo di gelatina al 6-20% e di epinefrina (0,005%), sostanza ad azione vasocostrittrice, riuscendo a mantenere un sufficiente livello batteriostatico con tre sole iniezioni giornaliere di penicillina.

5) E' stato osservato (Florey e Heatley) ⁽²⁶⁾ (Bayley) ⁽²⁷⁾ che la penicillina inoculata nelle cavità naturali del corpo, vi rimane per periodi di tempo piuttosto lunghi, venendo assorbita ed eliminata lentamente. Questa constatazione ha indotto molti a servirsi di questa via d'inoculazione, anche per ottenere un sufficiente e prolungato livello nel sangue. Così, per es., in caso di empiema, inoculando la penicillina nella cavità pleurica, non solo si raggiunge *in loco* un'elevata e duratura concentrazione dell'antibiotico, quanto anche, venendo questo assorbito lentamente dall'organismo, si ottiene pure nel sangue un sufficiente livello fino alla 24^a ora, se si iniettano 120.000 U.O., fino alla 48^a ora se si iniettano 240.000 U.O.

Con tale procedimento Florey e Heatley hanno trattato con successo ben 36 malati. Da questo punto di vista anche le cavità neoformate, come quelle ascessuali, si comportano nella stessa maniera, poichè il tessuto d'infiltrazione che circonda la cavità rallenta l'assorbimento dell'antibiotico.

6) Secondo ricerche di Chow e Mc Kee ⁽²⁸⁻²⁹⁾ sul topino, è risultato che il complesso albumina-penicillina viene eliminato più lentamente che non la penicillina in soluzione acquosa. L'inoculazione del complesso dev'essere però fatta per via endomuscolare, e non endovenosa, venendo a mancare, per quest'ultima via, qualunque azione sull'assorbimento.

Con esperienze di dialisi, gli AA. hanno dimostrato l'esistenza tra

⁽²⁶⁾ M. E. FLOREY a. N. G. HEATLEY, Systemic administration of penicillin by absorption from body cavities, *Lancet*, 1, 748 (1945).

⁽²⁷⁾ W. R. BAYLEY, Administration of penicillin by the kneejoint method, *Minnesota Med.*, 28, 205 (1945).

⁽²⁸⁾ B. F. CHOW a. C. M. Mc KEE, Interaction between crystallin penicillin and humana plasma proteins, *Science*, 101, 67 (1945).

⁽²⁹⁾ C. M. Mc KEE, G. RAKE a. B. F. CHOW, Serum levels and excretion studies in mice following injection of a penicillin-albumin complex, *Proc. Soc. Biol. a. Med.*, 63, 126 (1946).

la penicillina e la siero albumina, di una vera e propria combinazione chimica. Tale complesso differisce per la sua attività antibiotica da quello che si forma con la sulfamide, che è inattivo. La possibilità di utilizzare la siero albumina del sangue come mezzo per ritardare l'assorbimento della penicillina, ha trovato anche applicazione pratica in Italia, da parte di Tagliavia ⁽³⁰⁾ e Sannino ⁽³¹⁾. Questi AA. infatti, nella cura della blenorragia, consigliano di sciogliere 200.000 U.O. di penicillina in 2-3 cm³ di acqua distillata, che viene aspirata in una siringa da 5 cm³. Quindi, con la stessa siringa, si aspirano dalla vena del gomito del paziente in cura, altri 2-3 cm³ di sangue, si agita opportunamente la siringa, sino a completa omogeneizzazione dei due liquidi e quindi si procede all'inoculazione della soluzione ottenuta, per via sottocutanea.

Trattando, con tale tecnica (un'unica iniezione di 200.000 U. in auto-sangue), 50 casi di blenorragia, essi avrebbero ottenuto una elevata percentuale di successi. Gli AA. si domandano se tali risultati siano da attribuire:

a) ad un ritardato assorbimento dell'antibiotico per modificazione dello stato fisico della soluzione acquosa della penicillina per l'aggiunta del sangue; oppure alla combinazione tra qualche elemento del sangue e penicillina (secondo la precedente ipotesi di Chow e Mc Kee);

b) al fatto che l'ematoma prodotto artificialmente, agendo da corpo estraneo nei tessuti, provoca intorno a sè fatti reattivi delimitati, che ritardano l'assorbimento;

c) ad una contemporanea esaltazione delle difese umorali e tissulari dell'organismo, per l'azione di stimolo esercitata dalla contemporanea inoculazione di sangue e acqua distillata (autoemolisoterapia) ⁽³¹⁾.

In collaborazione con Gandolfo e Lillo noi abbiamo in corso delle ricerche sperimentali sull'argomento, le quali sembrano fin'ora confermare l'ipotesi di una combinazione tra elementi del sangue e penicillina, cosa che determinerebbe un ritardo nell'assorbimento dell'antibiotico.

7) Le prime prove sull'azione ritardante l'assorbimento della penicillina, per mezzo di sostanze oleose e grasse, furono fatte impiegando

⁽³⁰⁾ TAGLIAVIA, Gazzetta Sanitaria, n. 3 (1947).

⁽³¹⁾ M. SANNINO, Somministrazione in dose unica di penicillina in autosangue nella blenorragia acuta maschile, Med. Interna, 55, 275 (1947).

una semplice emulsione in olio della soluzione acquosa di penicillina ⁽³²⁾, ma il livello ematico che in tal maniera si otteneva non risultava per nulla superiore a quello che si aveva iniettando l'identica dose di penicillina con un corrispondente volume di soluzione fisiologica ⁽³³⁻³⁴⁾.

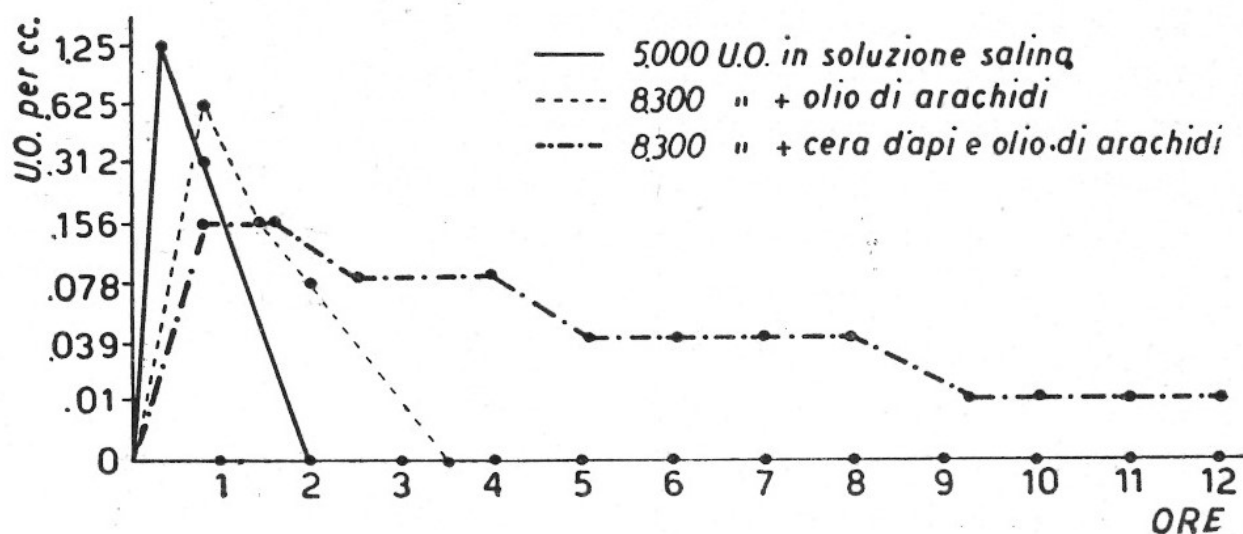


GRAFICO 2.

Ricerche successive ⁽³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁾ dimostrarono che solo incorporando direttamente la penicillina in polvere in un mestruo oleoso, come l'olio di arachidi, di cotone, di sesamo, si riusciva ad ottenere un prolungamento del tempo di assorbimento della penicillina, iniettata per via endomuscolare. Sotto tale forma l'antibiotico risultava molto stabile ⁽³⁸⁾ ed il suo

⁽³²⁾ E. M. ORY, C. WILCOX a. M. FINLAND, Serum levels after repository injections of penicillin, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 62, 86 (1946).

⁽³³⁾ A. W. HARRIS, C. WILCOX a. M. FINLAND, Plasma levels after repository injections of penicillin in water-in-oil emulsion, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 63, 199 (1946).

⁽³⁴⁾ E. R. DOLL a. F. E. HULE, Serum level of penicillin in horses and sheep following infection in a water-in-oil vehicle, Vet. Med., 42, 25 (1947).

⁽³⁵⁾ A. B. CANNON, K. LINDSTROM a. A. G. OSPECK, Maintenance of penicillin blood levels after a single intramuscular injection of penicillin in various oils, Science, 104, 414 (1946).

⁽³⁶⁾ D. W. ATCHESON a. D. EDMÉADÉS, Blood levels and urinary excretion in peanut oil, beeswax and penicillin mixture, Science, 102, 199.

⁽³⁷⁾ F. SCHÜTZ a. J. N. HAWTHORNE, An agent delaying the absorption of penicillin, Nature, 158, 132 (1946).

⁽³⁸⁾ G. W. RAIZISS, Penicillin in oil suspension. Bacteriostatic and spirocheticidal agent, Science, 100, 412 (1944).

impiego molto pratico: Kaufman ⁽³⁹⁾ per es., impiegando fiale di olio di arachidi previamente sterilizzato, preparava estemporaneamente l'emulsione di penicillina, introducendo l'olio nella comune boccetta contenente la penicillina calcica in polvere; si preferisce in genere questo sale a quello sodico, perchè è meno idroscopico e si omogeneizza meglio, dando così una miscela più stabile.

Risultava però che il ritardo nell'assorbimento dell'antibiotico, per azione del semplice mestruo oleoso, non era così apprezzabile, come si desiderava (grafico 2).

8) Lloyd ⁽⁴⁰⁾ pensava allora di unire all'olio di arachidi il solfato di magnesio, per l'azione competitiva che questo sale esercita sulla escrezione della penicillina attraverso i tubuli renali. Si cercava cioè, di prolungare il livello ematico dell'antibiotico, mediante un duplice meccanismo, uno agente sull'assorbimento della penicillina (olio di arachidi) e l'altro agente sui tubuli (solfato di magnesio).

Per preparare tale miscela si mescolano accuratamente g 2,25 di solfato di magnesio e 3.000.000 di U. di penicillina calcica in polvere, quindi si aggiungono 10 cm³ di olio di arachidi, agitando per circa 15', fino a completa omogeneizzazione. L'A. consiglia di praticare l'iniezione per via sottocutanea e non per via endomuscolare.

9) Romansky, in collaborazione con il chimico Rittman ⁽⁴¹⁾ preparava una particolare composizione, utilizzando insieme all'olio di arachidi, una sostanza che prolungasse notevolmente l'assorbimento della penicillina: tale si rivelò la cera d'api. Questa, associata all'olio di arachidi nella proporzione del 4,8%, ritarda di molto l'assorbimento della penicillina così che si riesce a mantenere un livello ematico sufficiente fino a 3-6 volte quello che si avrebbe impiegando penicillina in soluzione acquosa ⁽⁴²⁻⁴³⁾ (grafico 3). Infatti 100.000 U. O. in olio e cera danno un li-

⁽³⁹⁾ P. K. KAUFMAN, Clinical use of penicillin in water- in-oil emulsion, N. Y. State J. of Med., 47, 1111 (1947).

⁽⁴⁰⁾ T. R. LLOYD, One-shot treatment of acute gonorrhoea with penicillin, Lancet, 1, 526 (1946).

⁽⁴¹⁾ M. J. ROMANSKY a. G. E. RITTMAN, A method for prolonging the action of penicillin, Science, 100, 196 (1944).

⁽⁴²⁾ M. MORGENSTERN a. A. GRIMBERG, La terapia con penicillina ad assorbimento ritardato, La Presse Médicale (1947).

vello ematico batteriostatico per circa 8 ore, con un massimo di concentrazione nel sangue di $0,156 \text{ U/cm}^3$; 150.000 U.O. danno un livello ematico apprezzabile per oltre 10 ore, con una concentrazione massima nel sangue di $0,204 \text{ U/cm}^3$ e con presenza di penicillina in quantità dosabile

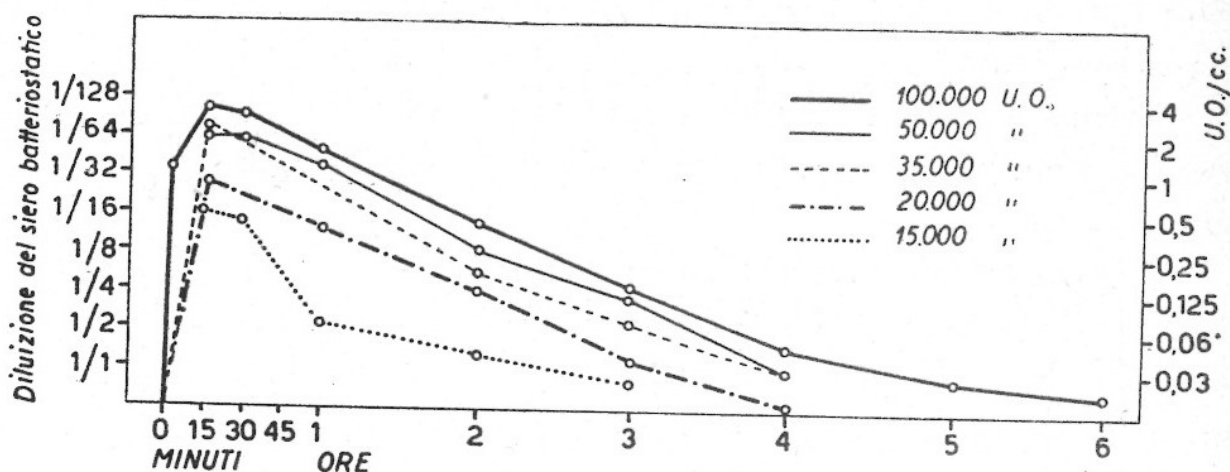


GRAFICO 3.

nelle urine fino alla 32^a ora. Con 300.000 U.O. si ottiene un livello ematico sufficiente oltre la 24^a ora, mentre si riesce ancora a riscontrare penicillina nelle urine anche dopo 3 giorni. Non sono perciò più necessarie le sistematiche iniezioni, ripetute ogni 3-4 ore, cosa veramente fastidiosa, specie quando si deve prolungare di molto il trattamento penicillinico: con la penicillina in olio e cera basta una sola iniezione al giorno; indiscutibilmente ciò costituisce un enorme vantaggio, permettendo tra l'altro in alcuni casi di poter praticare ambulatoriamente il trattamento curativo.

La composizione della penicillina in veicolo cereo-oleoso, conosciuta sotto il nome di « prima formula Romansky » è la seguente:

penicillina calcica	300.000 U.O.
olio di arachidi	cm^3 1
cera d'api	4,8%

La cera d'api viene mescolata precedentemente a caldo, nelle indicate proporzioni, con l'olio di arachidi, fino ad ottenere una miscela

(⁴³) M. J. ROMANSKY a. G. E. RITTMAN, Penicillin blood levels for twentyfour hours following a single intramuscular injection of calcium penicillin in beeswax and peanut oil, New England J., 233, 577 (1945).

(⁴⁴) M. J. ROMANSKY, R. J. MURPHY a. G. E. RITTMAN, Single injection treatment of gonorrhea with penicillin in beeswax-peanut-oil, J.A.M.A., 128, 404 (1945).

chiara; quindi si pone tale miscela in un agitatore insieme alla penicillina calcica in polvere, fino ad ottenere una completa omogeneizzazione dell'antibiotico nel mestruo oleoso. La penicillina, veicolata da tali sostanze si mantiene stabile anche a temperatura ambiente, per cui non comporta particolari necessità per la conservazione. Essa inoltre è messa in vendita già incorporata nel veicolo cereo-oleoso, così che può essere iniettata subito, senza che si debba ogni volta preparare la soluzione, come invece è necessario fare quando si adopera il veicolo acquoso.

Ma, accanto a tali vantaggi, la penicillina in olio e cera offre l'inconveniente che, sciogliendosi la cera d'api a 40° C, bisogna scaldare la miscela, onde renderne possibile l'aspirazione con la siringa; l'iniezione presenta poi una certa difficoltà tecnica, per l'alta viscosità del mestruo cereo-oleoso, il quale, d'altra parte, non essendo sempre facilmente assorbito, può talvolta dar luogo a persistenti infiltrati o anche a veri e propri ascessi chimici. E' anche registrato nella letteratura qualche caso mortale per embolia, essendo stato erroneamente iniettato il liquido all'interno di un vaso sanguigno. Per questo appunto si raccomanda, dopo aver introdotto l'ago nella massa muscolare, di tirare opportunamente lo stantuffo della siringa, prima di iniettare il liquido, in maniera da esercitare una pressione negativa, onde rendersi conto, con l'aspirazione, se la punta dell'ago sia penetrata all'interno di un vaso.

Bisogna inoltre provvedere ad una completa purificazione della cera d'api, onde evitare possibili azioni tossiche secondarie: nostre ricerche in tal senso, mostrano infatti l'importanza dell'impiego di una cera d'api esente da ogni impurità.

Comunque l'impiego della penicillina in veicolo cereo-oleoso incominciò a trovare ben presto un sempre maggior campo di applicazione: dalla blenorragia (⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹), che si potè curare con un'unica inie-

(⁴⁵) LAUGIER, La penicillina ritardo nel trattamento della blenorragia, France Méd. (1947).

(⁴⁶) A. COHN, B. A. KORNBLITH, I. GRUNSTEIN, K. J. THOMSON a. J. FREUD, Repository injection of penicillin in water-in-oil emulsion. Effect on gonorrhoea, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 59, 145 (1945).

(⁴⁷) C. J. VAN SLIKE a. J. R. HELLE, Treatment of gonorrhea by single intramuscular injection of penicillin-oil-beeswax; a cooperative study of 1.060 cases, Ven. Dis. Inf. Wash., 26, 98 (1945).

zione, ottenendo fino al 98,4% di guarigioni (Graham) ⁽⁵¹⁾, l'impiego della penicillina cereo-oleosa fu esteso al trattamento della sifilide ⁽⁵²⁻⁵³⁾ sia acquisita che congenita, delle osteomieliti croniche, dell'endocardite subacuta, come cura di mantenimento, delle infezioni polmonari a decorso cronico, ed in genere in tutte quelle forme morbose in cui è necessario prolungare di molto la durata del trattamento penicillinico, senza che sia richiesto contemporaneamente *un elevato livello ematico*. Particolare impiego la penicillina cereo-oleosa ha trovato nella cura della mastite dei bovini ⁽⁵⁴⁾; complessivamente Romansky e i suoi coll. comunicavano nel 1946 i risultati ottenuti nel trattamento di ben 4.000 pazienti. Essi in genere consigliano un'iniezione da 1 cm³ (300.000 U.O.) una o anche due volte al giorno, nei casi in cui si desidera ottenere una maggiore concentrazione nel sangue.

10) Onde eliminare gli inconvenienti derivanti dall'alta viscosità del mestruo cereo-oleoso, Romansky e coll. utilizzavano successivamente una nuova composizione, nota come « seconda formula Romansky », la quale mentre mantiene immutati i vantaggi del lento assorbimento dell'antibiotico, è sensibilmente migliore di fronte alla prima formula, perchè il mestruo cereo-oleoso si mantiene liquido anche a temperatura ambiente. Non si rende perciò più necessario scaldare le fiale prima dell'iniezione,

(48) A. ALLAN, Penicillin in gonorrhoea. Single-injection method. Brit. Med. J., 31 (1946).

(49) M. DE LESTRADE, Essai de traitement de la blennorrhagie par la pénicilline-retard, Soc. Méd. Milit. Franc. (1947).

(50) W. LEIFER, S. P. MARTIN, a. M. M. W. KIRBY, The treatment of gonococcal urethritis with single injections of penicillin-beeswax-peanut-oil mixtures, New England J. Med., 233, 583 (1945).

(51) W. E. GRAHAM, GREENBLATT a. G. R. CANNEFAX, Accelerated methods of treating gonorrhea in beeswax-peanut oil, J.A.M.A., 128, 404 (1945).

(52) ARCHAMBAULT, Trattamento delle sifilidi recenti e prevenzione della sifilide congenita con penicillina in soluzione acquosa e in sospensione nell'olio e cera, Union Méd. du Canada (1947).

(53) THOMAS, LANDY a. COOPER, Cura rapida della sifilide precoce con penicillina in cera d'api e olio, J. of Ven. Dis. Inform. (1946).

(54) J. W. WELKER, Penicillin in peanut oil with 3% beeswax local use in bovine staphylococcal mastitis, J. Am. Vet. Med. Ass., 108, 413 (1946).

anzi, è fatta precisa raccomandazione di non portarle a temperatura superiore a $43,5^{\circ}$ C.

La composizione è identica alla penicillina cereo-oleosa della prima formula (forma solida); quello che è cambiato è lo stato fisico (forma liquida). Tale preparato è perciò preferito, perchè più pratico nel suo impiego, unica precauzione richiesta essendo quella dell'agitazione prima dell'uso, onde omogeneizzare bene il miscuglio.

Quanto all'azione ritardante sull'assorbimento della penicillina, è risultato che sia la forma solida che quella liquida danno buoni risultati, purchè, in questo secondo caso, si impieghi penicillina cristallizzata, le cui singole particelle siano nel 50% superiori a 50 micron. Adoperando penicilline costituite da particelle di dimensioni inferiori, si avrebbe un più rapido assorbimento dell'antibiotico. Tale inconveniente invece, non sussisterebbe nel caso della prima formula (forma solida) ⁽⁵⁵⁾.

11) Recentemente è stata apportata un'ulteriore modifica alla composizione della penicillina-ritardo, in maniera da renderne ancora più facile ed agevole l'uso, senza diminuire la durata dell'azione.

Trattasi di una sospensione di penicillina cristallizzata con procaina, in olio di arachidi gelificato con il 2% di monostearato di alluminio:

penicillina cristallizzata G	. . .	300.000 U.O.
procaina		g 0,120
olio di arachidi		cm ³ 1
monostearato di alluminio		g 0,02

Il monostearato di alluminio viene aggiunto alla composizione per le seguenti sue proprietà: *a*) agendo come disperdente, impedisce alla penicillina di depositarsi al fondo della boccetta, ma la fa rimanere sempre e perfettamente dispersa nel mestruo oleoso, per cui non c'è bisogno di agitare la fiala prima dell'uso; *b*) in secondo luogo dà alla composizione la cosiddetta proprietà «tixotropica» caratteristica di alcuni gel, cioè se viene agitata per 2-3 secondi, diventa liquida, per poi ritornare alla forma di gel semisolido soltanto dopo 8-12 ore di riposo; *c*) in terzo luogo il

⁽⁵⁵⁾ H. F. DOWLING, M. J. ROMANSKY, H. WELCH, J. A. ROBINSON, V. L. CHANDLER, W. W. ZELLER a. H. L. HIRSH, « Liquid » versus « solid » penicillin in oil and wax. The effect of particle size and type of penicillin. J.A.M.A., 135, 567 (1947).

monostearato di alluminio, essendo estremamente idrofugo, contribuisce a rallentare, dopo l'iniezione, l'assorbimento della penicillina. Il preparato non presenta alcuna azione tossica locale o generale, anche dopo prolungato uso; non provoca infiltrato ed essendo privo di cera d'api, non dà alcuno degli inconvenienti legati a questa sostanza. Può quindi essere adoperato anche in dosi elevate (1-3 cm³ pro dose). Non ha bisogno di essere conservato in ghiacciaia, essendo stabile anche a temperatura ambiente.

Un'unica iniezione di 1 cm³, cioè di 300.000 U.O., mantiene in un adulto di peso medio, un livello ematico sufficiente per oltre 24 ore, nel 95% dei casi: nella seguente tabella sono riportati i livelli ematici (valori medi su 20 pazienti riscontrati dopo un'unica iniezione di 300.000 U.):

TABELLA II.

	Concentrazione della penicillina nel sangue espressa in U/cm ³						
	1 ora	12 ore	24 ore	30 ore	36 ore	40 ore	48 ore
Lyons R. H.	0,768	0,408	0,177	0,193	0,155	0,133	0,104
Evan T. . .	0,511	0,211	0,083	0,054	0,035	0,025	0,023

In qualche raro caso si sono avuti dei disturbi di sensibilizzazione: ove si sospetti che essi siano legati alla procaina, si potrà saggiare la sensibilità del paziente con iniezioni intradermiche di cm³ 0,1 di una soluzione di procaina all'1-2%.

CONCLUSIONI

La necessità di ricorrere alla penicillina-ritardo è determinata soprattutto dal desiderio di eliminare tutti gli inconvenienti che sono legati al trattamento con penicillina in soluzione acquosa, mediante iniezioni praticate ogni 3-4 ore. Spesso tale trattamento deve prolungarsi per molti giorni o settimane, infastidendo e stancando il paziente con ripetute iniezioni (in qualche caso si arriva a qualche centinaio) da praticarsi anche durante la notte; in alcune forme morbose il paziente, ove non dovesse sottostare alle sistematiche iniezioni, potrebbe dedicarsi alle normali occupazioni; generalmente le iniezioni debbono essere preparate e praticate da personale capace, che dovrà rimaner presso il paziente anche la notte.

Si è cercato perciò con un primo gruppo di sostanze, di prolungare il livello ematico della penicillina, bloccando la sua escrezione attraverso

i reni, sia per un'azione specifica (iodopirina, acido p.a.ippurico, caronamide) sia per un'azione generica (pitressin). I risultati ottenuti non sono però sempre soddisfacenti e d'altra parte comportano un continuo ed oculato controllo medico. Se mai l'uso di queste sostanze dovrà essere limitato a quei pochi casi in cui l'alta resistenza del germe infettante o la particolare natura della malattia richieda un livello ematico molto elevato, e non si desideri però ricorrere all'inoculazione di enormi quantità di penicillina.

Quanto ai numerosi mezzi impiegati per ritardare l'assorbimento della penicillina, quelli che sono risultati veramente efficaci ed utilizzabili in pratica, sono basati sull'uso di sostanze cereo-oleose ed oleose. Fra questi meritano particolare considerazione soprattutto la penicillina cereo-oleosa semifluida (seconda formula Romansky) e la penicillina-procaina in olio, con monostearato di alluminio.

S'intende che qualunque terapia d'attacco, in cui la gravità del processo morboso richieda immediatamente un elevato livello ematico, dovrà essere iniziata con la penicillina in soluzione acquosa, riservando l'uso della penicillina-ritardo o come cura di mantenimento oppure nei casi a lungo decorso, nei quali il trattamento antibiotico dovrà essere protratto a lungo (endocardite subacuta, sifilide, osteomielite subacuta e cronica, processi suppurativi cronici del polmone, ecc).

Come dose media è sufficiente iniettare ogni 24 ore 1-2 cm³ di preparato, corrispondenti, rispettivamente, a 300.000-600.000 U.O. di penicillina.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di batteriologia. 8 giugno 1948.
