

57. G. DE FELIP, Elena SAMARANI e Littoria von LORCH. — **Studio comparativo sull'assorbimento per via rettale di alcuni sali di penicillina.**

Riassunto. — Gli AA. riportano uno studio comparativo sull'assorbimento rettale, nel cane, di alcuni sali di penicillina, con particolare riguardo al 1-p-clorobenzil-2-pirrolidil-metil-benzimidazolo penicillina G, nuovo sale ad azione antistaminica.

Le ricerche comparative vengono eseguite con penicillina G potassica, penicillina procaina e N-N' dibenziletilendiamina dipenicillina G.

Il nuovo sale antistaminico manifesta un rapido e graduale assorbimento da parte della mucosa rettale: i livelli ematici terapeutici sono rilevabili fino alla diciottesima ora, dimostrandosi superiori, per concentrazione e durata, a quelli ottenuti con penicillina procaina.

Résumé. — Les auteurs rendent compte d'une étude comparée sur l'absorption rectale, chez le chien, de certains sels de pénicilline, en arrêtant particulièrement leur attention sur le 1-p-chloro-benzyl-2-pyrrolidyl-méthyl-benzimidazol pénicilline G, nouveau sel à action anti-histaminique.

Les recherches comparées ont été réalisées à l'aide de la pénicilline procaine et de la N-N' dibenzyléthylénediamine dipénicilline G.

Le nouveau sel anti-histaminique est rapidement et graduellement absorbé par la muqueuse rectale: les niveaux hématiques thérapeutiques peuvent être relevés jusqu'à la 18ème heure et sont supérieurs, pour la concentration et la durée, à ceux qui sont obtenus avec la pénicilline procaine.

Summary. — The authors report on a comparative study of rectal absorption in dog of some penicillin salts with particular reference to the 1-p-chlorobenzyl-2-pyrrolidile-methyl-benzimidazole penicillin G, a new salt having an antihistaminic action.

The relevant comparative researches are pursued with potassic G penicillin, procain-penicillin and N-N' dibenzylethylendiamine dipenicillin G.

This new antihistaminic salt displays a rapid and gradual absorption by the rectal mucous membrane: the therapeutic blood levels are revealed up to the 18th hour and as far as concentration and duration is concerned, they are much greater than those obtained with procain-penicillin.

Zusammenfassung. — Die Verfasser berichten über eine vergleichende Untersuchung über die Rektalabsorbierung einiger Penizillinsalze bei

Hunden unter besonderer Berücksichtigung von 1-p-Chlorbenzyl-2-Pyrrolidylmethyl-benzimidazol Penizillin G, das neue Salz mit Antihistaminwirkung.

Die vergleichenden Untersuchungen wurden mit Kalium-Penizillin G, mit Prokainpenizillin und N-N'-dibenzyläthylendiamin-dipenizillin G ausgeführt.

Das neue Antihistaminsalz wird von der Darmschleimhaut schnell und gradweise absorbiert. Die therapeutischen Blutniveaux sind bis zur 18. Stunde feststellbar und erweisen sich hinsichtlich der Konzentration und Dauer als höher als die mit Prokainpenizillin erhaltenen.

Negli ultimi anni la somministrazione per via rettale dei più svariati medicamenti ha avuto una sempre più vasta applicazione.

Inutile qui ricordare i reali vantaggi di tale terapia che, pur consentendo un assorbimento notevole, immediato e frazionato nel tempo, elimina gli inconvenienti spesso legati ad altre vie di somministrazione, particolarmente quella intramuscolare.

Era quindi logico che si facesse ricorso alla capacità di assorbimento della mucosa rettale anche per la somministrazione di antibiotici.

Già nel 1943, RAMMELKAMP e KEEFER ⁽¹⁾ misero in evidenza la possibilità di ottenere, per via rettale, livelli ematici terapeuticamente efficaci, di sali molto solubili di penicillina (penicillina G sodica, penicillina G potassica).

Successivamente LOWE e collaboratori ⁽²⁾ avevano modo di confermare questi risultati, mettendo in evidenza la possibilità di protrarre nel tempo tali livelli mediante un'unica somministrazione di alte dosi di penicillina (300.000 U).

Non mancarono pareri discordanti sull'assorbimento della penicillina per via rettale, ma MANDEL e THAJER ⁽³⁾ richiamarono l'attenzione sulla importanza dell'eccipiente impiegato per veicolare la penicillina.

Infatti essi ottennero ottimi risultati usando burro di cacao, mentre la gelatina e la soluzione fisiologica si dimostrarono veicoli meno adatti.

Inoltre, nel 1940, ABRAHAM e CHAIN ⁽⁴⁾ misero in evidenza la capacità inibitrice della penicillinasi nei confronti della penicillina.

Tale azione, però, è piuttosto lenta, richiedendo parecchie ore per dare risultati notevoli [SUREAU ⁽⁵⁾] ed è strettamente legata al numero di germi capaci di elaborare questo enzima [EAGLE ⁽⁶⁾].

E' noto altresì che l'attività penicillinasi di alcune specie batteriche può essere inibita dalla presenza di altre [WILDE ⁽⁷⁾].

Del resto, le ormai innumerevoli ricerche cliniche, confermano la possibilità di ottenere livelli terapeutici in penicillina per via rettale, per cui l'azione della penicillinasi prodotta dai germi dell'ampolla rettale, riveste un'importanza secondaria ai fini terapeutici.

Pertanto la terapia penicillinica per via rettale è ormai di vasta e frequente applicazione.

Tra gli autori italiani che per primi l'adottarono ricorderemo BONOMI ⁽⁸⁾, FEROLA ⁽⁹⁾, SANDRUCCI ⁽¹⁰⁻¹¹⁾, ecc. In base ai favorevoli risultati ottenuti si concluse che l'uso rettale della penicillina può essere considerato un mezzo terapeutico di comodo impiego e di notevole efficacia.

La scoperta di sali di penicillina poco solubili e ad azione ritardata, determinò ulteriori ricerche sperimentali e cliniche relative al loro assorbimento per via rettale [CASSANO e coll. ⁽¹²⁾].

E' necessario però ricordare che l'uso di tali sali, pur permettendo un'azione prolungata nel tempo, determina la comparsa di casi di allergia, sia locale che generale, legati specialmente all'impiego della penicillina procaina [VONKENNEL ⁽¹³⁾].

In questi ultimi anni si è cercato di ottenere composti dotati della azione ritardante della procaina, ma privi della sua azione sensibilizzante; dopo numerose ricerche tali richieste sono state soddisfatte da una nuova penicillina ritardo antistaminica: 1-p-cloro-benzil-2-pirrolidil-metil-benzimidazolo penicillina G.

CARATTERISTICHE CHIMICHE-FISICHE-FARMACOLOGICHE DELLA PENICILLINA ANTISTAMINICA

Trattasi di un sale risultante da una combinazione equimolecolare di penicillina G sodica e dell'antistaminico 1-p-cloro-benzil-2-pirrolidil-metil-benzimidazolo (Allercur).

Il nuovo sale si presenta come una polvere bianca, cristallina, pochissimo solubile in acqua (g 0,03/cm³ 100); solubile in alcool metilico, etilico, mono e dimetil-formamide. Il suo peso molecolare è 659,5; il punto di fusione corrisponde a 134°-135° C., con decomposizione; il pH della sospensione acquosa è di 5-7.

L'attività di mg 1 del nuovo sale corrisponde a 900 U.

La valutazione sperimentale dell'antistaminico fu fatta da SCHULEMANN e FRIEBEL ⁽¹⁴⁾: trattasi di una sostanza dotata di tollerabilità ed efficacia particolarmente buone, che tra l'altro non provoca sonnolenza.

L'attività terapeutica del nuovo sale di penicillina, la sua azione ritardante, nonchè la sua tollerabilità locale e generale e la quota di

sensibilizzazione furono ampiamente studiate, con ottimi risultati, da VONKENNEL (13).

Il nuovo sale fu impiegato, sotto forma di pomata o polvere aspersoria, in casi di dermatomicosi, eczemi allergici cronici, neurodermiti allergiche polivalenti croniche e, per aerosol, nell'asma allergica cronica; in tutti i casi i risultati furono soddisfacenti e non si notarono effetti collaterali negativi.

SCOPO DEL LAVORO

Date queste premesse, ci è sembrato interessante studiare l'assorbimento per via rettale del sale antistaminico di penicillina, comparandolo con l'assorbimento della penicillina G potassica, penicillina procaina e N-N' dibenziletildiammina dipenicillina G.

MATERIALI E METODI

I sali di penicillina impiegati sono stati: penicillina G potassica; penicillina procaina; N-N' dibenziletildiammina dipenicillina G; 1-p-cloro-benzil-2-pirrolidil-metil-benzimidazolo penicillina G (300.000 U/supposta).

Per le supposte abbiamo impiegato, come eccipiente, burro di cacao anidro. Le penicillinemie furono evidenziate mediante la tecnica dei cilindri su piastra di agar germi, riportando i valori dei diametri di inibizione su una curva standard precedentemente determinata.

- a) Germe test: *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001).
- b) Terreno colturale: agar carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione).
- c) Piastre di Petri: cm 2 × 12.
- d) Cilindri di porcellana: diametro esterno mm 4,5 ($\pm$ mm 0,1); diametro interno mm 3,5 ($\pm$ mm 0,1); altezza mm 5 ($\pm$ mm 0,1); diametro foro capillare mm 1,8 ($\pm$ mm 0,1).

TECNICA

Gli esperimenti furono condotti su 16 cani di circa kg 14, dei due sessi. Ogni cane fu tenuto a digiuno per 24 ore e, prima dell'introduzione della supposta, fu sottoposto a svuotamento dell'ampolla rettale mediante clistere. Ogni animale ricevette una sola supposta, indi, si procedette a sutura dell'orifizio anale.

I cani, per tutta la durata delle prove, furono tenuti separati al fine di controllare l'eventualità di una espulsione della sostanza introdotta. I prelievi di sangue furono fatti, dalla safena, ogni ora fino alla settima; successivi prelievi vennero eseguiti alla dodicesima, alla diciottesima e alla ventiquattresima ora.

Dai grafici allegati si possono rilevare i seguenti dati:

Penicillina G potassica (grafico n. 1).

Nei tre cani trattati con penicillina G potassica si ebbero alti livelli ematici ($0,70 \text{ U/cm}^3$) dalla prima ora, che perdurarono quasi inalterati fino alla quarta ora.

Essi cominciarono a decrescere alla settima ora, mentre dalla dodicesima in poi divennero negativi.

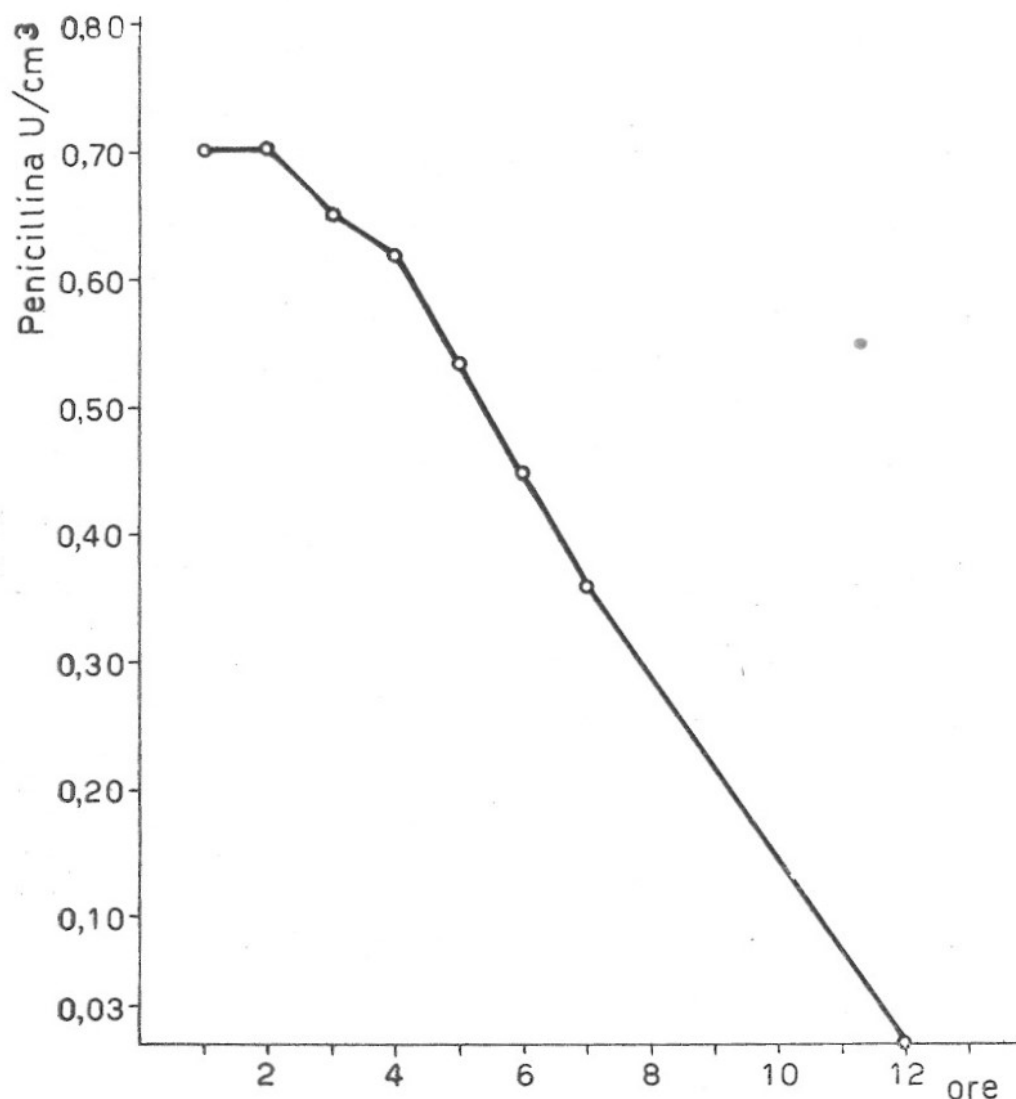


Grafico n. 1. - Livelli ematici della penicillina G potassica somministrata per via rettale. Germe test: *Sarcina lutea* J.P.C.I. 1001).

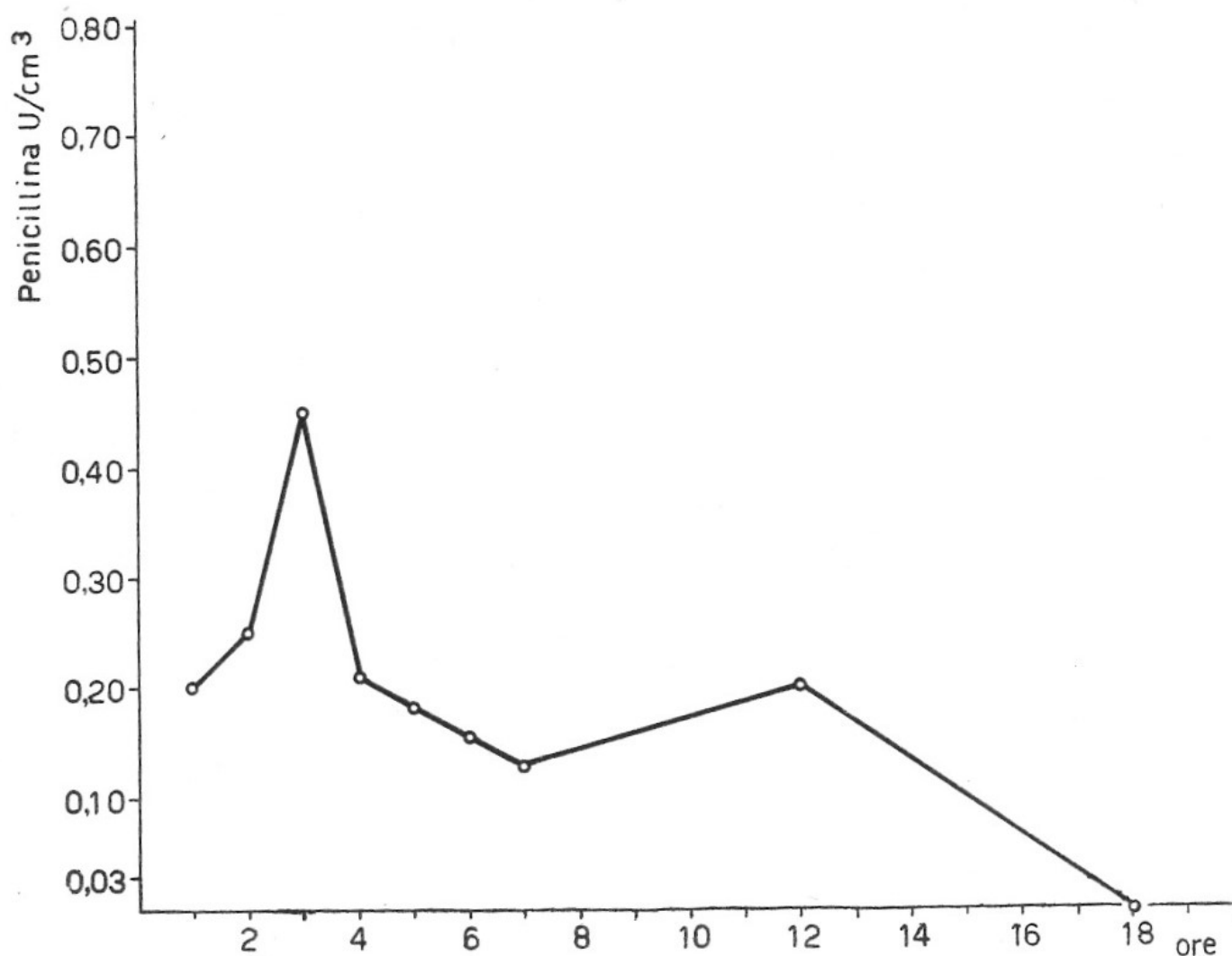


Grafico n. 2. - Livelli ematici della penicillina procaina somministrata per via rettale.
Germe test: *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001).

Penicillina procaina (grafico n. 2).

Nei tre cani trattati con penicillina procaina tali livelli furono sensibilmente inferiori (circa 0,20-0,25 U/cm³) con un massimo di 0,45 U/cm³ alla terza ora; si notò maggiore permanenza in circolo dell'antibiotico, con livelli ematici, alla dodicesima ora, di 0,20 U/cm³.

Penicillina antistaminica (grafico n. 3).

Nei tre cani trattati con il nuovo sale, fu possibile notare livelli ematici in antibiotico che, dal valore iniziale di 0,22 U/cm³, salirono a 0,72 U/cm³ già alla seconda ora.

Alla dodicesima e diciottesima ora si potevano rilevare livelli ematici terapeutici rispettivamente di 0,10 U/cm³ e 0,12 U/cm³.

Non abbiamo ritenuto opportuno tracciare la curva relativa alla N-N' DBED dipenicillina G, essendosi ottenuti livelli ematici terapeutici in due cani e negativi negli altri cinque animali trattati.

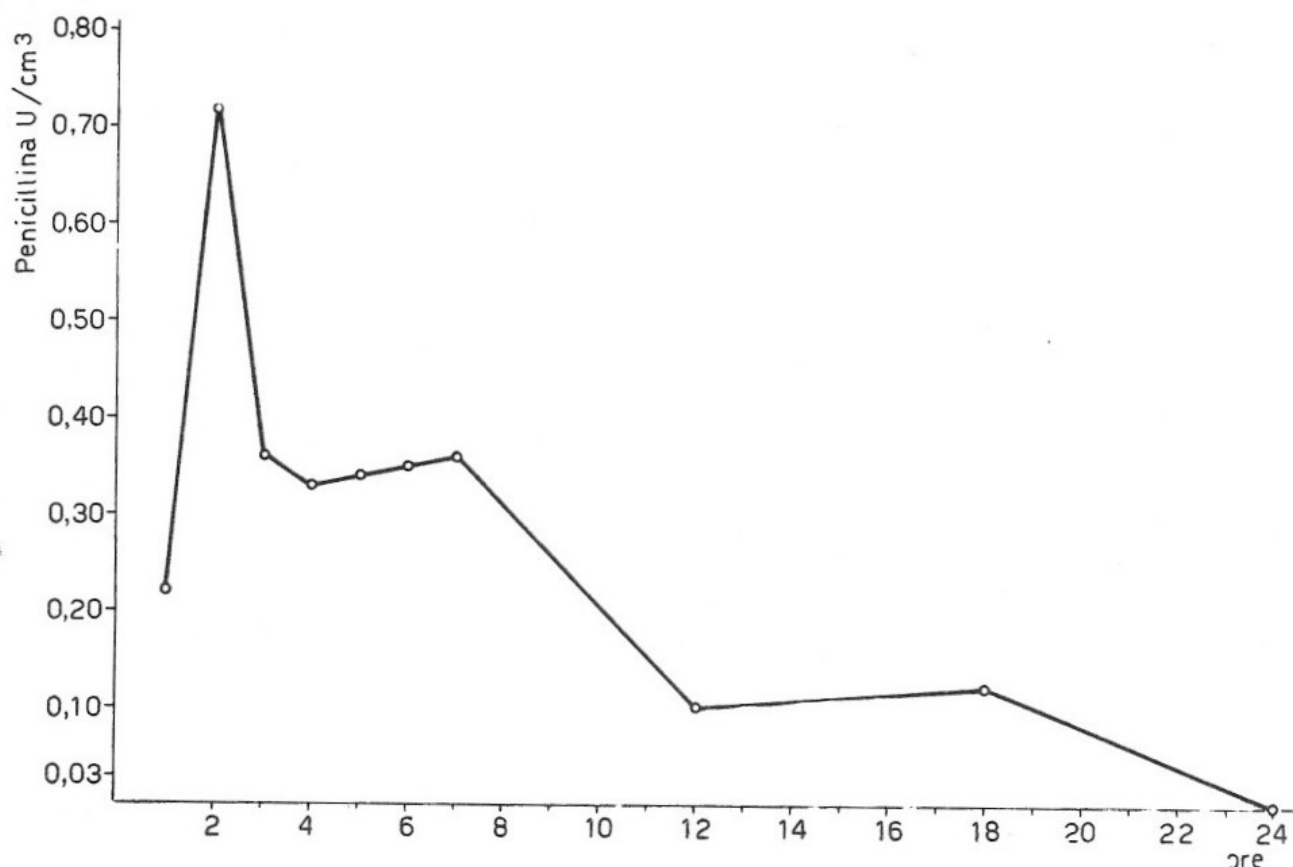


Grafico n. 3. - Livelli ematici della penicillina antistaminica somministrata per via rettale. Germe test: *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001).

Si conferma in tal modo, quanto già osservato nell'uomo, da CASSANO e collaboratori ⁽¹²⁾, i quali rilevarono livelli ematici talmente bassi, o così irregolarmente distribuiti nel tempo, da sconsigliare la somministrazione rettale di detto sale di penicillina.

Le curve riportate nei grafici n. 1, 2 e 3, rappresentano la media dei valori ottenuti per ogni lotto di tre cani.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Lo studio dell'assorbimento rettale del 1-p-cloro-benzil-2-pirrolidil-metil-benzimidazolo penicillina G è stato condotto eseguendo, nelle medesime condizioni di esperimento, prove con sali di penicillina di nota applicazione.

Questo, al fine di possedere un « test di riferimento » con il quale confrontare i risultati ottenuti con il nuovo sale antistaminico di penicillina.

Dallo studio del grafico n. 3, relativo alla somministrazione nel cane di supposte contenenti 300.000 U di penicillina antistaminica, è facile dedurre che questo sale è prontamente e regolarmente assorbito dalla

mucosa rettale: con una sola supposta contenente questo tipo di penicillina, il tasso ematico in antibiotico raggiunge infatti il valore massimo ($0,72 \text{ U/cm}^3$) a sole due ore dalla somministrazione; in seguito tali valori decrescono molto lentamente, persistendo ancora alla diciottesima ora.

I livelli ematici ottenibili con somministrazione rettale di penicillina antistaminica sono quindi superiori, per intensità e durata, a quelli determinati dalla penicillina procaina.

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

BIBLIOGRAFIA

- (¹) RAMMELKAMP C. H. e KEEFER C. S. - J. Clin. Investig., 22: 425 (1943).
 - (²) LOEWE L., ALTURE-WERBER E. e ROSENBLATT Ph. - J.A.M.A., 128: 18 (1945).
 - (³) MANDEL E. E. e THAYER J. D. - J. Lab. Clin. Med., 33: 135 (1948).
 - (⁴) ABRAHAM E. P. e CHAIN E. - Nature, London, 146: 837 (1940).
 - (⁵) SUREAU B. - Ed. Sedes, Paris 1951.
 - (⁶) EAGLE H. J. - J. Bact., 68/5: 610 (1954).
 - (⁷) WILDE W. - Medizinische Monatsschrift, Stuttgart, 3/8: 611 (1949).
 - (⁸) BONOMI G. - Terapia antibiotica, 2: 45 (1952).
 - (⁹) FEROLA R. - Terapia antibiotica, 3: 46 (1953).
 - (¹⁰) SANDRUCCI G. - Minerva Ped., 18: 784 (1953).
 - (¹¹) SANDRUCCI G. - Nuova Acta Stom., 4: 4 (1953).
 - (¹²) CASSANO A., MIANO G. e GIORDANO G. - La Riforma Medica, 68: 536 (1954).
 - (¹³) VONKENNEL J. - Deutsch. Med. Wschr., 80: 308 (1955).
 - (¹⁴) SCHULEMANN W. e FRIEBEL H. - Deutsch. Med. Wschr., 78: 540 (1953).
-