

6. D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO e M. MAROTTA.
— Proprietà farmacodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica. - Esteri di trialchiletanolammonio di acidi bicarbossilici alifatici.

Riassunto. — Gli autori hanno stabilito che il bisiodometilato del succinato di -dimetilamminoetile (succinilcolina), i cui effetti sulla pressione erano stati precedentemente descritti, manifesta a dosi paragonabili a quella della d-tubocurarina intense proprietà curarizzanti particolarmente visibili sul coniglio e sul cane. Si ha qui un nuovo esempio dell'esaltazione delle proprietà nei prodotti la cui molecola comprende due funzioni ammoniche quaternarie, e anche — dato che la succinilcolina può essere considerata come un'acetilcolina raddoppiata — dei rapporti di struttura esistenti fra i curari e i farmaci colinergici.

Sono stati studiati 23 esteri di acidi bicarbossilici alifatici



e se ne sono discussi i rapporti fra attività e struttura; il bisiodoetilato del succinato di dimetilamminoetile (362 I.S.) è stato particolarmente studiato per le sue eventuali applicazioni cliniche, dato che i prodotti a funzioni estere, per la facilità con cui vengono idrolizzati dalla colinesterasi, provocano effetti passeggeri e facilmente reversibili.

Résumé. — Les auteurs ont reconnu que le diester succinique de la choline (succinylcholine) dont les effets tensionnels avaient été antérieurement décrits, manifeste également à des doses comparables à celles de la d-tubocurarine, des propriétés curarisantes intenses particulièrement visibles sur le lapin et le chien. Il y a là un nouvel exemple de l'exaltation des propriétés curarisantes dans les produits dont la molécule possède 2 fonctions ammonium quaternaires, et aussi — la succinylcholine pouvant être considérée comme une acétylcholine doublée — des rapports de structure qui existent entre les curares et les poisons cholinergiques.

Vingt-trois esters de diacides aliphatiques ont été étudiés :



dont on a étudié les rapports entre l'activité et la structure; le diodoéthylate du succinate de bis-diméthylaminoéthyle (362 I. S.) a été particulièrement retenu pour ses applications cliniques éventuelles car, en raison de la facilité avec laquelle ils sont hydrolysés par la cholinesterase, les produits dont la molécule contient une ou plusieurs fonctions esters provoquent des effets passagers et aisément réversibles.

Summary. — It has been shown that succinyl choline, the effects of which on blood pressure have already been described, exert also strong curarising effects particularly well shown in the rabbit and dog, in doses comparable to that of d-tubocurarine. This is a new example of the increase in curarising action in compounds where the molecule possesses two functional quaternary ammonium groups and also — the succinyl choline may be considered as a double acetylcholine — the relationship which exists between the structure of curares and the choline-like poisons. Twenty three esters of bicarboxylic acids have been



studied and the relationship between structure and activity is discussed.

362 I. S. has been studied particularly, with a view to its eventual clinical application since it is known that compounds with functional ester groups, from the ease with which they are hydrolysed by cholinesterase give only passing and easily reversible effects.

Zusammenfassung. — Die Autoren stellten fest, dass das Dijodmethylat des Di-(dimethyl-aminoäthyl)-succinesters (Succinylcholin), dessen Auswirkungen auf den Blutdruck früher beschrieben wurden, in Dosen, die mit denen des d-Tubocurarins verglichen werden können, intensive Curareigenschaften aufweist, die besonders beim Hund und Kaninchen sichtbar sind. Das Produkt stellt ein neues Beispiel für die Erhöhung der Aktivität durch Anwesenheit von zwei quaternären Ammoniumfunktionen im Molekül dar, und auch, weil man das Succinylcholin als verdoppeltes Acetylcholin auffassen kann, für die strukturellen Beziehungen zwischen Curare und den cholinergischen Giften.

Es wurden 23 Ester von aliphatischen Dicarbonsäuren



untersucht und die Beziehungen zwischen Aktivität und Struktur diskutiert; das Dijodmethylat des Di-(dimethylamminoäthyl)-succinesters (362 I. S.) wurde besonders hinsichtlich seiner eventuellen klinischen Anwendung geprüft, weil die Produkte mit Esterfunktionen infolge leichter Hydrolyse unter dem Einfluss der Cholinesterase vorübergehende und leicht umkehrbare Effekte hervorrufen.

Il fatto che molecole di struttura relativamente semplici possono presentare certe proprietà curariche è stato scoperto nel 1884 da Brunton e Cash ⁽¹⁾, che hanno descritto gli effetti dello ioduro di tetrametilammonio sulla trasmissione neuromuscolare della rana.

(¹) BRUNTON e CASH, Philos. Trans. Roy. Soc. London, 175, 197 (1884).

Oltre agli idrati di trimetilalchilammonio $I(CH_3)_3NR$, il cui studio è legato particolarmente ai nomi di Boehm, Kulz, Santesson, Ing, Clark, Raventos e Alles, è stato messo in luce più recentemente nel gruppo degli idrati di polimetilene bis trialchilammonio $IR_3N(CH_3)_nNR_3I$ da Willstaetter ⁽³⁾, Barlow e Ing ⁽⁴⁾ e Paton e Zaimis ⁽⁵⁾. E' sembrato interessante completare queste descrizioni con lo studio degli esteri degli acidi bicarbossilici alifatici.

I nuovi derivati $IR_3NCH_2CH_2OCO(CH_2)_nCOOCH_2CH_2NR_3I$ di cui descriviamo in questa nota le proprietà farmacodinamiche permettono di stabilire in certo modo un legame fra i derivati a funzione ammonio quaternario della serie grassa e i derivati di sintesi a cui eravamo giunti per trasformazioni e semplificazioni successive della molecola della tubocurarina: derivati bischinoleinici ⁽⁶⁾, derivati degli amminofenoli ⁽⁷⁾ ed eteri fenolici ⁽⁸⁾.

Per diverse proprietà, in particolare per la debole tossicità che manifestano nell'animale in respirazione controllata e per la relativa brevità dell'azione curarica esercitata, gli esteri degli acidi bicarbossilici alifatici si avvicinano agli esteri degli acidi policarbossilici precedentemente studiati ⁽⁹⁾:



E' risultato che questa fugacità di azione che dipende dalla facilità con cui questi composti sono scissi nell'organismo dai fermenti del gruppo delle colinesterasi ⁽¹⁰⁾ può giustificare l'impiego di alcune sostanze in clinica e particolarmente in anestesia chirurgica ⁽¹¹⁾.

Si sono esaminati 27 composti sintetizzati nei nostri laboratori dal prof. R. Fusco, G. Palazzo e S. Chiavarelli ⁽¹²⁾ (tab. I).

(2) Si consulteranno su questo argomento le seguenti riviste generali: D. BOVET e F. BOVET-NITTI, *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*, Karger, Bâle, (1948); L. E. CRAIG, *Chem. rev.*, 52, 285, (1948); H. R. ING, *Physiol. rev.*, 16, 527, (1936); P. TRENDLENBURG, in A. Heffter, *Handb. der exp. Pharmacol.*, 1, 564 Berlin. (1924).

(3) R. WILLSTAETTER e W. HEUBNER, *Ber. deutsch. Chem. Ges.*, 40, 3869, 10 (1907).

(4) R. B. BARLOW e H. R. ING, *Nature*, 16, 718, (1948).

(5) W. D. M. PATON e E. J. ZAIMIS, *Nature*, 16, (1948).

(6) D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT e R. HORCLOIS, *C. R. Ac. Sc.*, 223, 597 (1946).

(7) D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT e R. HORCLOIS, *C. R. Ac. Sc.*, 224, (1733).

(8) D. BOVET, F. DEPIERRE e Y. DE LESTRANGE, *C. R. Ac. Sc.*, 225, 74 (1947).

(9) D. BOVET e coll., *Questi Rendiconti*; R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI e D. BOVET, *Gazz. chim. ital.*, 78, 511 (1948); D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO e R. FUSCO, *Helv. Physiol. Acta*, 6, C 52, (1948).

(10) F. BOVET-NITTI, *Questi Rendiconti*.

(11) P. VALDONI, *Questi Rendiconti*.

(12) R. FUSCO, G. PALAZZO e S. CHIAVARELLI, *Questi Rendiconti*; R. FUSCO, G. PALAZZO e D. BOVET, *Gazz. chim. ital.*, 79, (1949), in corso di stampa.

		R-R			Coniglio	
					D.R.D.	Dose tossica
I		R-R	$R-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$	Bisiodoetilato dell'ossalato di β -dietilaminoetile	57	150
II		$\begin{array}{c} R \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2 \end{array}$	$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_3I$	Bisiodometilato del malonato di β -dimetilaminoetile	2*	3
III			$R-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$	Bisiodoetilato del malonato di β -dietilaminoetile		
IV		$\begin{array}{c} R \\ \diagup \quad \diagdown \\ (CH_2)_2 \end{array}$	$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_3I$	Bisiodometilato del succinato di β -dimetilaminoetile (succinilcolina)	0,2	1
V			$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_2C_2H_5I$	Bisiodoetilato del succinato di β -dimetilaminoetile	0,8	5,5
VI			$R-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2CH_3I$	Bisiodometilato del succinato di β -dietilaminoetile	20	25
VII			$R-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$	Bisiodoetilato del succinato di β -dietilaminoetile	12	15
VIII		$\begin{array}{c} CH_3-CH-R \\ \\ CH_2-R \end{array}$	$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_3I$	Bisiodometilato del succinato di β -dimetilaminoetile	2	4,5
IX		$\begin{array}{c} CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH-CH_2 \\ \quad \\ CH_2-CH_2 \end{array}$	$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_3I$	Bisiodometilato dell'esaidroftalato di β -dimetilaminoetile	25	
X			$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_2C_2H_5I$	Bisiodoetilato dell'esaidroftalato di β -dimetilaminoetile	15	
XI			$R-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$	Bisiodoetilato dell'esaidroftalato di β -dietilaminoetile	—	
XII		$\begin{array}{c} CH-R \\ \\ CH-R \end{array}$	$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_3I$	Bisiodometilato del fumarato di β -dimetilaminoetile	—	
XIII			$R-COOCH_2CH_2N(CH_3)_2C_2H_5I$	Bisiodoetilato del fumarato di β -dimetilaminoetile	0,5	

* Fenomeni convulsivi.

Segue: TABELLA I.

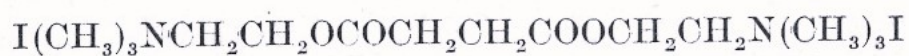
		Coniglio	
		H.D.D.	Dose tossica
XIV XV	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_3 \end{array}$	Bisiodometilato del glutarato di β -dimetilaminoetile Bisiodoetilato del glutarato di β -dietilaminoetile	0,5 3
XVI XVII XVIII XIX	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_4 \end{array}$	Bisiodometilato dell'adipato di β -dimetilaminoetile Bisiodoetilato dell'adipato di β -dimetilaminoetile Bisiodometilato dell'adipato di β -dietilaminoetile Bisiodoetilato dell'adipato di β -dietilaminoetile	0,5 0,5 10 10 6 6 35 35
XX XXI	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_5 \end{array}$	Bisiodometilato del pimelato di β -dimetilaminoetile Bisiodoetilato del pimelato di β -dietilaminoetile	3 7
XXII XXIII	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_8 \end{array}$	Bisiodometilato del sebacato di β -dimetilaminoetile Bisiodoetilato del sebacato di β -dietilaminoetile	5 15

Il bisiodometilato del succinato di β -dimetilamminoetile (succinilcolina, v) è già stato preparato da Hunt e de Taveau (¹³), che nei magistrali studi consacrati agli effetti dei derivati della colina sulla pressione indicano soltanto l'effetto ipotensivo della base e l'antagonismo nei confronti dell'acetilcolina. E' strano constatare che l'azione curarica del prodotto sia sfuggita completamente agli autori, che hanno saggiato — a quanto risulta dai loro protocolli di esperienza — esclusivamente animali addormentati con uretano e cloralio e precedentemente curarizzati.

Non ritorniamo qui nelle tecniche adottate nello studio di questi prodotti e nelle ragioni che ce le hanno fatte preferire ad altre più antiche e più classiche, avendo già sufficientemente svolto questo punto nella nostra comunicazione precedente (⁹).

AZIONE CURARICA DEGLI ESTERI COLINICI DEGLI ACIDI BICARBOSSILICI ALIFATICI

Succinilcolina (370 I.S.). — Se è vero che la succinilcolina (bisiodometilato del succinato di β -di-metilamminoetile)



che, come abbiamo indicato, rappresenta un'acetilcolina «raddoppiata» non manifesta quasi nessuno degli effetti muscarinici della colina, essa acquista invece spiccate proprietà curariche.

Sul coniglio la «dose head-drop» è di 0,2 mg/kg e l'iniezione di 1 mg provoca la morte dopo 8 minuti, mentre l'iniezione di 10 mg all'animale sottoposto a respirazione artificiale è seguita da una totale paralisi muscolare che si prolunga 20 minuti.

Sul cane in narcosi cloralosica a cui si stimola il nervo sciatico registrando le contrazioni del muscolo gastrocnemio, l'azione sulla trasmissione neuromuscolare è già indicata alla dose di 0,05 mg/kg e la paralisi dei muscoli motori e respiratori è completa a 2 mg (Fig. 1).

Quanto alla pressione, il prodotto resta senza effetto a dosi deboli: l'iniezione endovenosa di 10 mg provoca una ipertensione del tipo nicotico (Fig. 2). Questo è il motivo per cui abbiamo proseguito le esperienze, piuttosto che con la succinilcolina, col 362 I. S. (bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile) che non presenta gli stessi effetti tossici secondari.

La succinilcolina è attiva anche sull'uccello (*Passer domesticus*) ma provoca in questa specie delle contrazioni muscolari che, cominciando

(¹³) R. HUNT e R. DE M. TAVEAU, Hygienic Laboratory Bulletin n. 73, Public Health and Marine Hospital Service U.S.A. (1911). (Gli Autori non danno nessuna indicazione sulle costanti chimiche del prodotto al quale sono pervenuti).

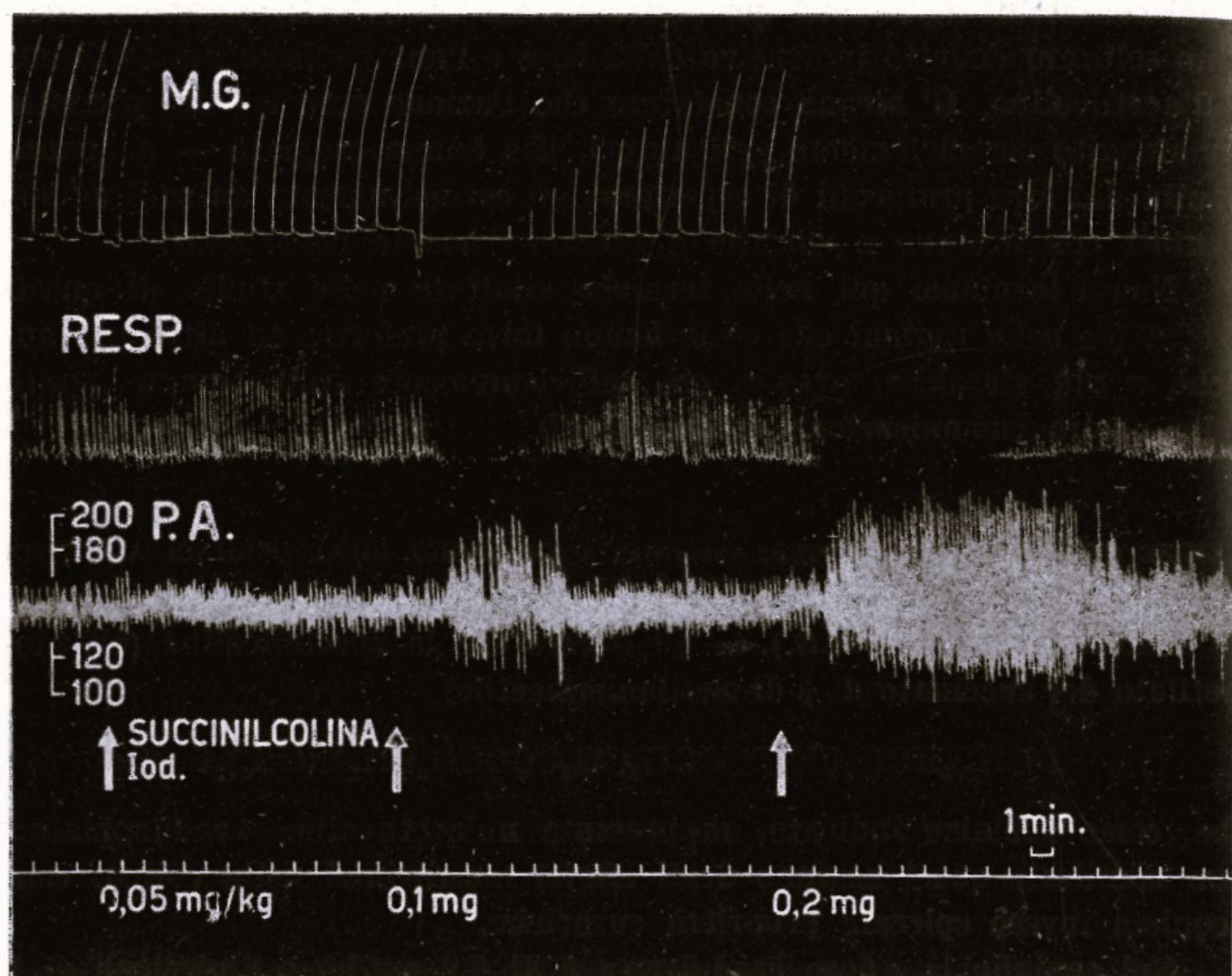
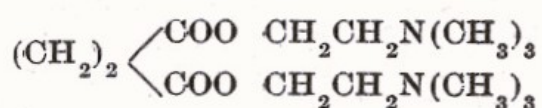


FIG. 1. - *L'azione curarizzante della succinilcolina sul cane in narcosi cloralosica.*

L'iniezione di piccole dosi di diioduro di succinilcolina



provoca una depressione poi una paralisi della trasmissione neuromuscolare al livello del muscolo gastrocnemio, e dei muscoli respiratori.

Durante la curarizzazione la respirazione è assicurata mediante una corrente di ossigeno portata direttamente con una sonda al livello dei grossi bronchi. Le leggere reazioni ipertensive osservate durante quest'esperienza possono essere interpretate come la conseguenza di una leggera reazione asfittica.

Cane in narcosi cloralosica. Dosi in mg/kg. Iniezioni endovena.

Prima linea: Contrazione del muscolo gastrocnemio (M. G.) consecutiva alla eccitazione ritmica (Thyratron) del nervo sciatico.

Seconda linea: Registrazione dei movimenti respiratori spontanei (RESP).

Terza linea: Pressione arteriosa (P. A.).

Quarta linea: Tempo in minuti.

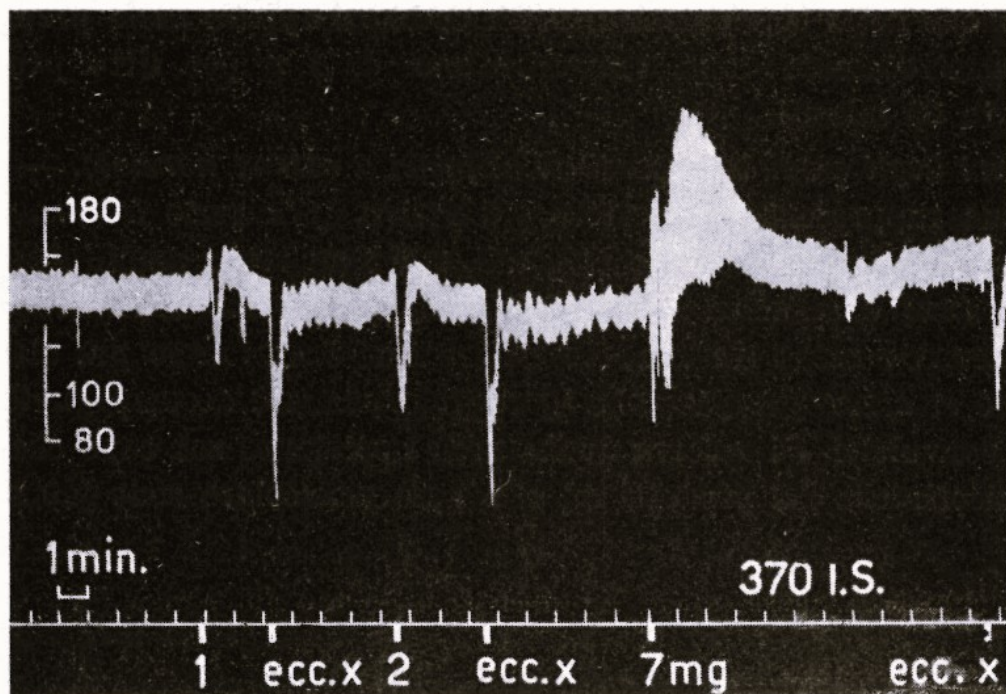


FIG. 2. - *Effetti ipertensivi della succinilcolina.*
Azione sull'eccitabilità vagale.

Se iniettata endovena al cane la succinilcolina provoca a dosi lievi una ipotensione e a dosi elevate una reazione difasica, bradicardia e una ipertensione.

L'ipotensione consecutiva all'eccitazione dell'estremità periferica del nervo vago (ecc. X) non è che parzialmente soppressa dall'iniezione del prodotto.

Cane in narcosi cloralosica. Registrazione della pressione arteriosa. Dosi in mg/kg.

dalle zampe (5 mg/kg e. m.) arrivano a una contrattura generalizzata con opistotono (10 mg): la dose di 20 mg/kg è tossica.

Anche le rane presentano successivamente delle contrazioni nicotiche e una curarizzazione (5 mg/kg): la succinilcolina provoca una contrattura del muscolo addominale isolato (2,5 mg/l): sotto questo riguardo il coefficiente d'attività rispetto all'acetilcolina è 1/5.

L'azione nella conduzione neuro-muscolare appare nella preparazione sciatico-gastrocnemio: una concentrazione di 1 g per litro provoca la paralisi in 55 minuti.

Esteri degli acidi bicarbossilici alifatici a catena normale. — La succinilcolina rappresenta il diestere più attivo della serie nei mammiferi: i diesteri dell'acido malonico (II, tab. I) da un lato, quelli degli acidi pimelico (XX) e sebacico (XXII) dall'altro esercitano un'azione curarica meno intensa e meno elettiva. Le dosi « head-drop » sono più alte per il coniglio e si osserva inoltre che la curarizzazione è accompagnata da fenomeni convulsivi. Si osserva anche nelle esperienze sul cane che le proprietà nicotiniche dei prodotti ad alto peso molecolare sono più marcate.

TABELLA II.

PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE DEGLI ESTERI DEGLI ACIDI BICARBOSSILICI ALIFATICI A CATENA NORMALE

Effetti curarizzanti						Effetti secondari			
mg/kg.	Coniglio			Cane dose cur. e. v.	Rana dose cur. s. l.	Effetti ipo- tensivi cane e. v.	Effetti iper- tensivi nico- tinici cane e. v.	Contrattura del muscolo retto addo- minale della rana (acetyl- colina = 100)	
	HDD e. v.	D. T. D. e. v.	Durata minuti						
$(\text{CH}_2)_n \begin{cases} \text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\ \text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{cases}$									
n = 1 (II)	1	3	30 min.	0,2	200	0,5	10	—	
n = 2 (IV)	0,2	1	20 »	0,1	8	1,0	7	6	
n = 3 (XIV)	0,5	3	20 »	0,1	6	—	1	50	
n = 4 (XVI)	0,5	6	40 »	0,1	50	—	0,1	190	
n = 5 (XX)	conv. 3	7	35 »	—	8	—	0,02	200	
n = 8 (XXII)	conv. 5	15	10 »	0,5	6	—	0,01	330	

AZIONE CURARICA DEGLI ESTERI DI TRIALCHILETANOLAMMONIO

Diesteri degli acidi succinico e adipico. — Lo studio della succinilcolina ha messo in evidenza che il prodotto, accanto ad importanti proprietà curariche, manifesta alcuni effetti di tipo eccito-nicotinico; lo stesso fatto si è potuto osservare esaminando le proprietà degli esteri colinici cogli acidi grassi superiori.

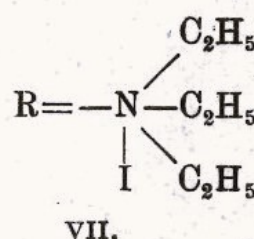
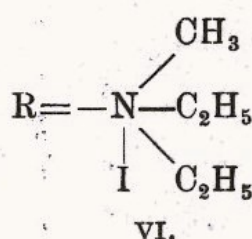
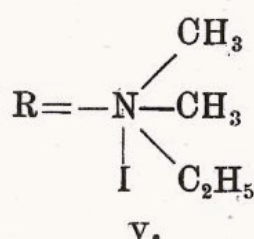
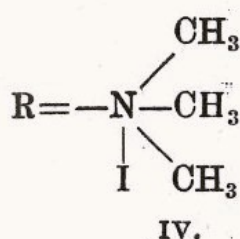
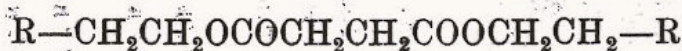
Allo scopo di aumentare l'elettività dell'azione di questi esteri, abbiamo preparato dei derivati corrispondenti in cui i metili del gruppo trimetilalchilammonio sono sostituiti da radicali a peso molecolare più elevato.

Si è constatato che in linea generale le proprietà curariche degli esteri di trialchiletanolammonio si alterano rapidamente sostituendo i gruppi CH_3 della colina con altri radicali (Fig. 3, 4 e 5).

I diesteri di trietiletanolammonio dei diversi acidi bicarbossilici studiati sono sempre meno attivi dei corrispondenti esteri della colina (Tabella III).

TABELLA III.

A) SUCCINATI DI TRIALCHILETANOLAMMONIO



Dose head-drop
(coniglio, via e. v. mg/kg)

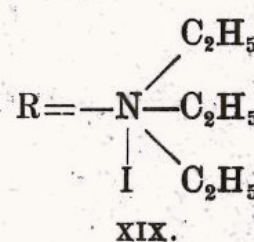
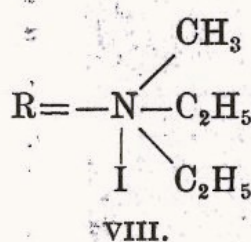
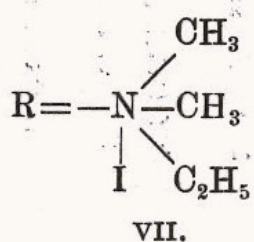
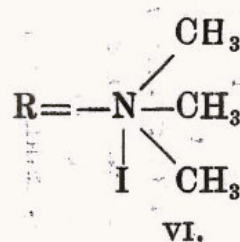
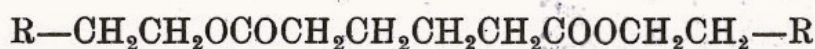
0,2

0,8

20

12

B) ADIPATI DI TRIALCHILETANOLAMMONIO



Dose head-drop
(coniglio, via e. v. mg/kg)

0,5

0,5

10

10

La variazione dell'azione curarica non segue quindi una legge semplice, essendo il derivato di dietilmetilammonio meno attivo di quello corrispondente di trietilammonio in ambedue le serie.

Analoghe anomalie sono state osservate da molti autori che hanno studiato le proprietà curarizzanti ⁽¹⁴⁾ e la contrattura muscolare ⁽¹⁵⁾ provocata da vari sali di tetralchilammonio.

⁽¹⁴⁾ C. R. MARSHALL, Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 50, 481, (1915).

⁽¹⁵⁾ J. RAVENTOS, Quart. J. exp. Physiol., 27, 99 (1937).

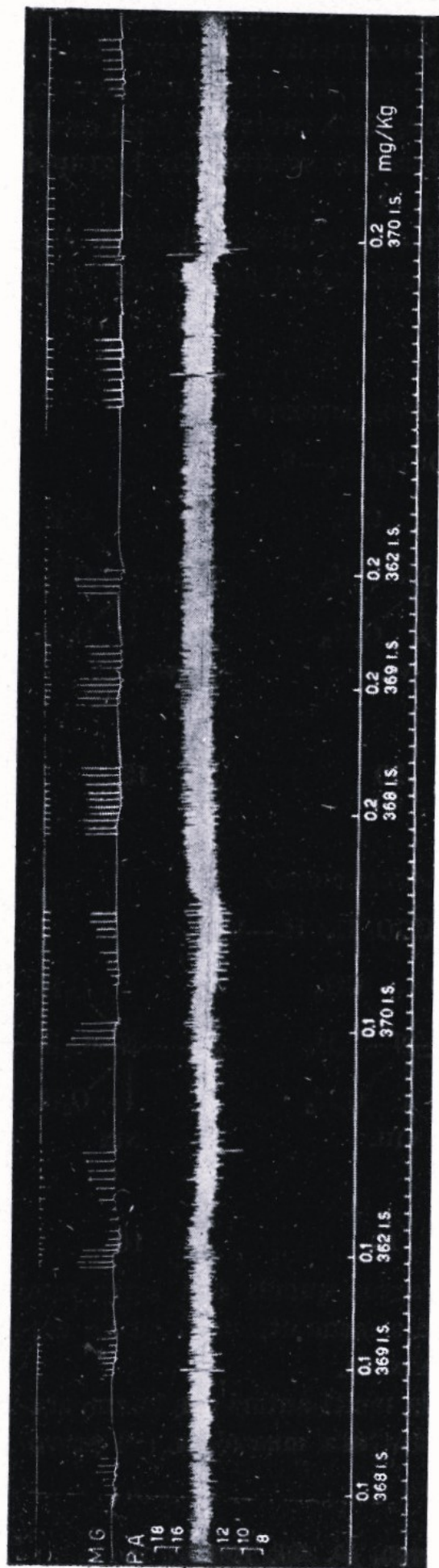
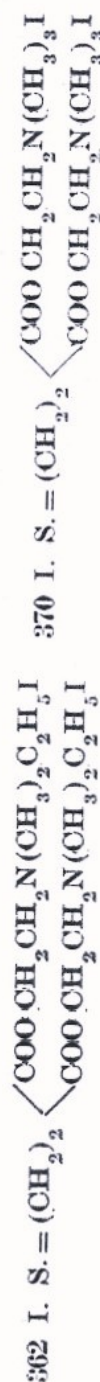


FIG. 3. - Azione curarica degli esteri di trietilammonio dell'acido succinico.

Mentre il bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetil (362 I. S.) manifesta nel cane in narcosi cloralosica una azione curarizzante analoga a quella esercitata dalla succinilcolina (370 I. S.) stessa, i derivati omologhi superiori di cui la molecola contiene due gruppi C_2H_5 su 3 fissati all'ammonio quaternario, si dimostrano, a dosi eguali, assolutamente privi d'azione.



Si noterà particolarmente su questo grafico la modificazione delle proprietà del prodotto quando nella molecola del 362 I. S. viene sostituito ai radicali $N(CH_3)_2 \cdot C_2H_5 \cdot I$ il radicale vicino $N(C_2H_5)_2 \cdot CH_3 \cdot I$ del prodotto 369 I. S.

Cane in narcosi cloralosica. Dosi in mg/kg via endovena.

Prima linea: Eccitazione ritmica (Thyratron) del nervo sciatico (E. N. Sc.).

Seconda linea: Contrazione del muscolo gastrocnemio (M. G.).

Terza linea: Pressione arteriosa (P. A.).

Quarta linea: Segno corrispondente alle successive iniezioni.

Quinta linea: Tempo in minuti.

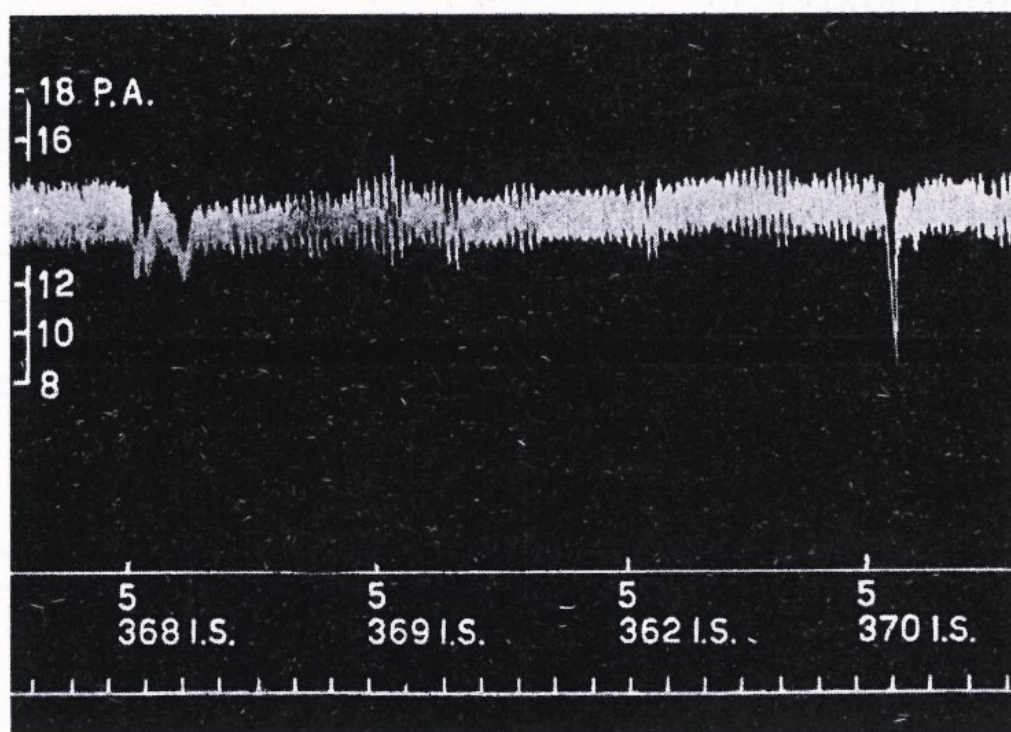


FIG. 4. - *Effetti ipotensivi degli esteri del trialchiletanolammonio dell'acido succinico.*

A dosi relativamente elevate come quella di 5 mg/kg solo la succinilcolina provoca una caduta della pressione arteriosa mentre gli altri esteri studiati appaiono senza effetto.

Cane in narcosi cloralosica. Respirazione artificiale. Dosi in mg/kg. Via endovena.

(Per le formule dei prodotti, consultare la figura 3).

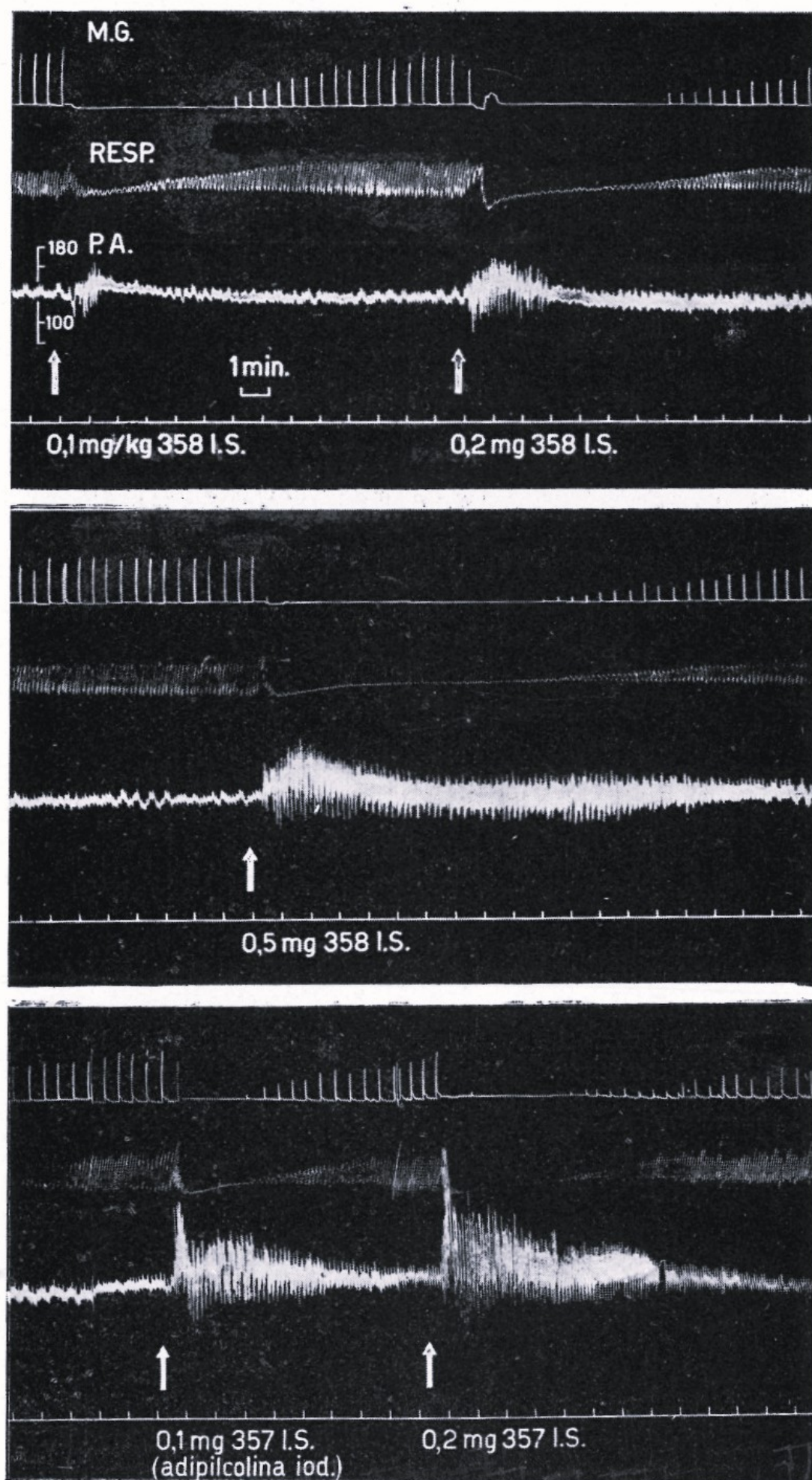


FIG. 5. - Effetti curarizzanti e azione sulla pressione dell'adipilcolina e del bisiodoetilato dell'adipato di β -dimetilamminoetile (358 I. S.).

Il confronto fra gli effetti dell'adipilcolina (357 I. S.) e quelli del suo omologo superiore (358 I. S.) dimostra che questo ultimo, a dosi eguali, provoca una curarizzazione più prolungata accompagnata da un'azione nicotinicica assai meno intensa.

Il parallelismo dell'azione esercitata dai due prodotti da una parte sull'ampiezza dei movimenti respiratori e dall'altra sulle contrazioni del muscolo gastrocnemio in risposta all'eccitazione del nervo sciatico mette ben in evidenza l'identità delle due risposte.

Si noterà in questo grafico la costanza del ritmo respiratorio che costituisce una dimostrazione dell'integrità del centro respiratorio.

Cane in narcosi cloralosica. Dosi in mg/kg via endovena.

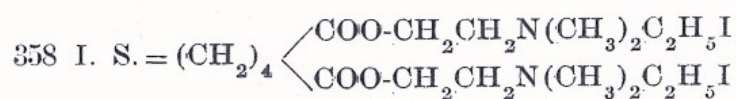
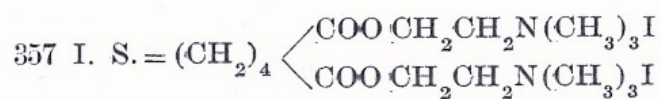
Prima linea: contrazione del muscolo gastrocnemio (M. G.) consecutiva all'eccitazione ritmica (Thyratron) del nervo sciatico.

Seconda linea: Registrazione dei movimenti respiratori spontanei.

Terza linea: Pressione arteriosa (P. A.).

Quarta linea: Tempo in minuti.

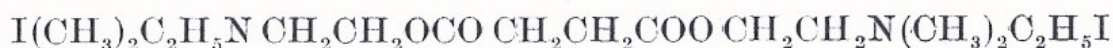
Durante la curarizzazione, la respirazione è assicurata mediante una corrente di ossigeno portata mediante una sonda direttamente al livello dei grossi bronchi.



Pur tuttavia alcuni derivati presentano delle caratteristiche interessanti perchè, avendo una spiccata azione curarica non presentano che trascurabili effetti sulla pressione: e precisamente gli esteri dell'idrato di dimetiletiletanolammonio.

A questo gruppo appartiene il 362 I. S. (bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile, iv).

Proprietà farmacodinamiche del bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile (362) I. S.). — In confronto alla d-tubocurarina e al 2559 F. (Flaxedil, Sincurarina o triioduro di tri-(β -triethylammonioetossi) 1,2,3-benzolo) attualmente utilizzato nell'anestesia chirurgica, il 362 I. S. (iv).



si mostra un curaro notevolmente attivo sul cane, un po' meno efficace sul coniglio, con scarsa azione sulla rana e sull'uccello.

Quattro prove sono state fatte per riconoscere l'azione del 362 I.S. iniettato per via endovenosa nel cane non anestetizzato.

La dose di 0,1 mg/kg provoca un passeggero rilasciamento muscolare, la dose di 0,2 mg/kg una immediata paralisi respiratoria, la scomparsa del riflesso corneale e una scarsa salivazione: l'animale si riprende da solo e la respirazione ritorna normale in 15 minuti.

Si osserva la morte dell'animale dopo l'iniezione di 0,3-0,35 mg/kg.

Sull'animale introdotto nel polmone di acciaio e sottoposto a respirazione controllata, si è potuta ottenere la sopravvivenza di un cane trattato con una dose di 100 mg/kg (e. v.) che rappresentano più di 250 dosi mortali e di 500 dosi curarizzanti (tab. iv).

TABELLA IV.

PROPRIETÀ CURARIZZANTI DEL BIS-IODOETILATO DEL SUCCINATO DI β -DIMETILAMMINO ETILE (362 I. S.) - PROVE SUL CANE INTRODOTTO IN UN POLMONE DI ACCIAIO

C a n e	Dose I. v. mg/kg	Durata della curarizza- zione	Durata della esperienza	
Kg. 3.100 . .	1	15 m.	30 m.	Sopravvivenza
» 7.100 . .	2	35 m. "	1 h. 15	Sopravvivenza
» 5.000 . .	5	1 h. 20	2 h.	Sopravvivenza
» 4.500 . .	10	1 h. 20	2 h. 45	Morto durante la notte
» 11.600 . .	20	2 h. 35	4 h. 30	Sopravvivenza
» 10.000 . .	100	circa 8 h.	12 h.	Sopravvivenza

L'esperienza è stata anche condotta sul cane in narcosi cloralosica con le comuni tecniche di registrazione della pressione arteriosa e dei movimenti respiratori. Inoltre è stata registrata l'eccitazione del muscolo gastrocnemio dopo eccitazione del nervo sciatico.

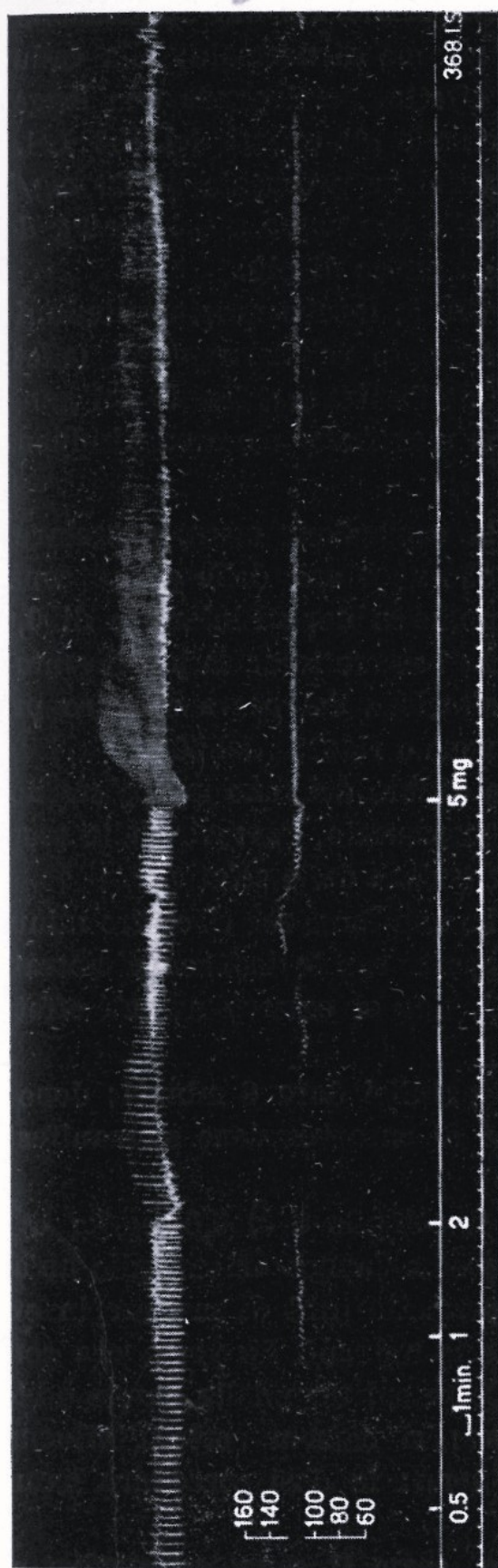


Fig. 6. - Modificazione, sotto l'influenza di un curaro di sintesi, del tipo della respirazione che da toracica diventa addominale. Azione del bisiodoetilato del succinato di β -dietilamminoetil nel cane in narcosi cloralosica.

Il tracciato è stato ottenuto applicando un pneumografo particolarmente sensibile direttamente sulla parete addominale, qualche centimetro più in basso che l'apofisi xifoide.

Nella respirazione toracica, una leggera depressione della parete addominale corrisponde all'inspirazione che s'iscrive in questo modo al disotto della linea di riposo. Nella respirazione addominale al contrario, il tracciato si alza al disopra della linea di riposo ad ogni movimento del diaframma.

L'esperienza è stata realizzata con dosi limite di 368 I. S. che non hanno di per se azione nè ipertensiva nè asfittica.

Quando queste dosi vengono elevate si vede progressivamente il cambiamento del tipo di respirazione che da toracica diventa addominale per poi ridiventare di tipo normale man mano che il prodotto viene eliminato.

Altre esperienze dello stesso tipo hanno dimostrato che questa modifica del tracciato respiratorio può precedere la diminuzione della trasmissione neuro-muscolare (nervo sciatico-muscolo gastrocnemio).

Cane in narcosi cloralosica. Dose in mg/kg via endovena.



1) Il prodotto 362 I.S. è inattivo sulla pressione a piccole e medie dosi (0,05-5 mg/kg) (Fig. 7); alla dose di 20 mg/kg (corrispondenti per il cane a 400 volte la dose attiva), si osserva solamente una ipotensione a V, molto breve, e seguita da un rapido ritorno al normale; alla caduta pressoria, sulla quale l'atropina non ha effetto, corrisponde una leggera bradicardia. Comparando sullo stesso animale gli effetti del 362 I.S. e della d-tubocurarina si osserva che l'ipotensione provocata da 20 mg/kg del prodotto di sintesi è equivalente a quella che segue a 0,4 mg/kg dell'alcaloide; inoltre quest'ultima si prolunga molto di più.

Nello stesso esperimento si è notato che la d-tubocurarina diminuiva fortemente l'effetto ipotensivo dell'eccitamento del nervo vago (effetto paralizzante nicotinico nella trasmissione dell'influsso a livello dei gangli parasimpatici) mentre che il 362 I. S. non manifestava nessuna influenza paralizzante (Fig. 8).

2) I primi effetti del 362 I.S. sulla conduzione neuro-muscolare e sull'ampiezza dei movimenti respiratori che ne è una delle prime conseguenze, si hanno nel cane in narcosi cloralosica dopo l'iniezione di 0,03 mg/kg; a questa dose la respirazione cessa di essere toracica per diventare essenzialmente addominale, e anche l'eccitazione del nervo sciatico provoca una contrazione del muscolo gastrocnemio ridotta del 50%.

Raddoppiando la dose, si osserva una caduta del tono muscolare normale, sia dei muscoli addominali e del gastrocnemio, l'arresto della respirazione ⁽¹⁾ e l'abolizione completa dell'eccitazione dello sciatico.

Questo stadio di completa paralisi, che non dura che circa tre minuti dopo 0,1 mg/kg, si prolunga sempre in rapporto con le dosi somministrate. Distanziando sufficientemente le iniezioni, non si osserva nessun effetto cumulativo.

Dopo 0,5 mg/kg la fase di completa paralisi dura 6 minuti; dopo 1 mg/kg dura 18 minuti e qualche sintomo di curarizzazione si manifesta ancora per 40 minuti.

La dose head-drop del 362 I.S. per il coniglio è di 0,8 mg/kg e la dose mortale di 1,5 mg/kg. Il prodotto mostra dunque sul coniglio un'attività meno intensa che sul cane. Essa permette però di mettere in evidenza che il prodotto agisce su varie specie animali. Le prove che sono state fatte per studiare le azioni del prodotto sul tono della parete addominale conducono alla stessa conclusione: si osserva sotto l'influenza del prodotto un breve rilasciamento di tono; le dosi successive hanno un effetto sempre più marcato.

In respirazione artificiale il coniglio, come il cane, sopravvive all'iniezione di 100 dosi mortali di 362 I.S. (Tab. v).

Mentre che il 362 I.S. esercita un effetto notevole sulla muscolatura striata è molto poco attivo sui muscoli lisci, su una preparazione d'in-

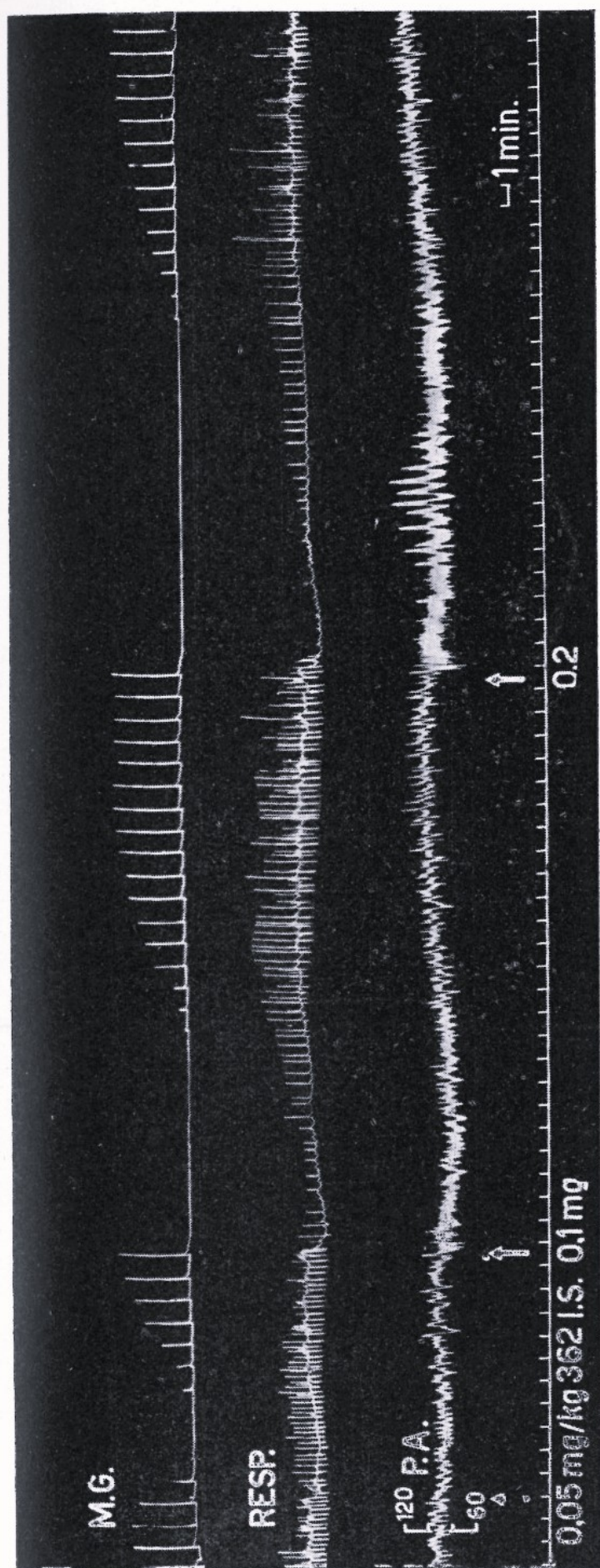


FIG. 7. - Azione curarizzante del bis-iodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile (362 I. S.) sul cane in narcosi cloralosica.

In seguito all'iniezione di 362 I. S. si vede apparire una paralisi reversibile della trasmissione neuro-muscolare al livello del muscolo gastrocnemio e questo in assenza di ogni azione sulla pressione.

La scomparsa dell'eccitabilità indiretta dei muscoli lunghi volontari precede la paralisi respiratoria, in modo che diventa possibile con piccole dosi di prodotto, 0,05 e 0,1 mg/kg di osservare la sparizione completa delle contrazioni del muscolo gastrocnemio in un animale in cui persiste tuttavia la respirazione spontanea.

In quest'esperienza si può anche osservare il passaggio della respirazione di tipo toracico a quella di tipo addominale sotto l'influenza del curaro (vedi fig. 6).

Cane in narcosi cloralosica, dosi in mg/kg via endovena.

Prima linea: Contrazione del muscolo gastrocnemio (M. G.) consecutiva all'eccitazione ritmica (Thyratron) del nervo sciatico.

Seconda linea: Registrazione dei movimenti respiratori spontanei (RESP).

Terza linea: Pressione arteriosa (P. A.).

Quarta linea: Tempo in minuti.

Durante la curarizzazione, la respirazione è assicurata mediante una corrente di ossigeno portata con una sonda direttamente al livello dei grossi bronchi.

testino isolato di coniglio sensibile a delle dosi di 0,001 e 0,1 mg/l di acetilcolina, il 362 I. S. incomincia ad esercitare una azione visibile alla concentrazione di 2 mg/l e anche con 20 mg/l l'aumento del tono è poco sensibile e la sostituzione della soluzione contenente il prodotto con una soluzione salina provoca un completo ritorno alla normalità.

TABELLA V.

AZIONE DEL 362 I. S. SUL CONIGLIO

1948	Coniglio Kg.	Numero di dosi tossiche	Mg./kg.	Durata della curarizzazione (fino al ritorno del riflesso corneale)	Osservazioni
14-9	1.900	10	15	20 min.	La sospensione della respirazione artificiale è stata fatta 20 minuti dopo il ritorno del riflesso corneale.
14-9	1.600	20	30	35 min.	La sospensione della respirazione artificiale è stata fatta 1 ora dopo il ritorno del riflesso corneale.
15-9	2.000	50	75	1 h. 15 min.	La sospensione della respirazione artificiale è stata fatta 1 ora dopo il ritorno del riflesso corneale. Leggera salivazione e lacrimazione durante la curarizzazione. Esame delle urine: rari cilindri; urobilina.
17-9	1.800	100	150	2 h.	La sospensione della respirazione artificiale è stata fatta 1 ora dopo il ritorno del riflesso corneale. Lacrimazione discreta e salivazione. Esame delle urine: qualche cilindro; urobilina negativa.

Le risposte della acetilcolina non sono modificate affatto da dosi elevate (40 mg/l) del 362 che si manifesta così privo di azioni atropino-simile e anticolinesterasica (fig. 9).

Nella rana, il 362 I.S. non provoca nessun disturbo alla dose di 12 mg/kg; un quarto d'ora dopo la dose di 25 mg/kg si osservano dei sintomi tossici che si manifestano con una contrattura in estensione delle zampe posteriori; l'animale non può più nè muoversi nè rivoltarsi; tutti i sintomi scompaiono in 24 ore.

L'uccello pure non manifesta i segni classici di una curarizzazione. L'iniezione intramuscolare è seguita da una contrattura che incomincia dalle zampe e si estende a tutto il corpo. Una dose di 10 mg/kg impedisce all'uccello di camminare normalmente; la contrattura tipica delle zampe e la contrattura generalizzata appaiono dopo l'iniezione di 15 mg/kg. La dose di 30 mg/kg è generalmente tossica.

In rapporto alla d-tubocurarina e al 2559 F. una caratteristica del prodotto è la relativa brevità della curarizzazione che essa provoca. Su

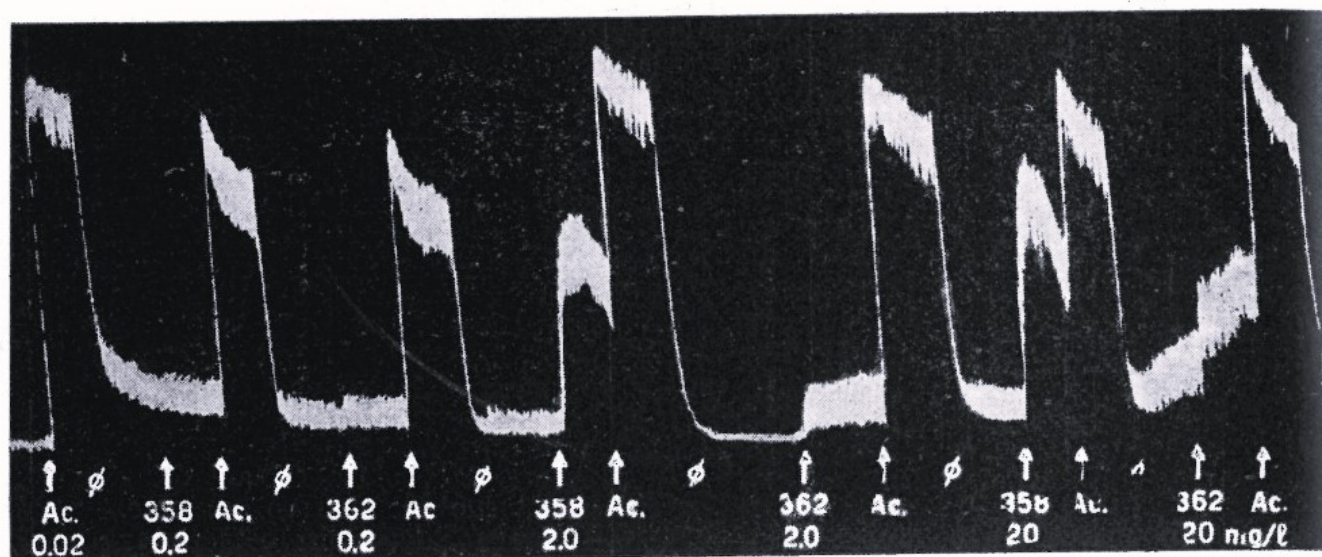
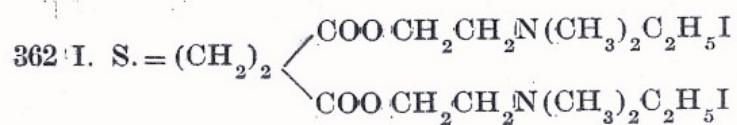
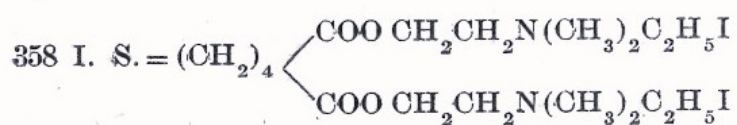


FIG. 9. - Intestino isolato di coniglio. Effetti del 362 I. S. e del bisiodoetilato dell'adipato di β -dimetilamminoetile (358 I. S.).

A concentrazioni elevate i due prodotti provocano una contrazione nell'intestino isolato. Nessuno dei due prodotti modifica invece sensibilmente gli effetti esercitati dall'acetilcolina, il che permette di affermare che questi prodotti non hanno azione atropinica.



questo punto l'esperienza clinica ritrova esattamente gli stessi risultati che sono stati ottenuti sull'animale ⁽¹⁶⁾.

I risultati delle nostre esperienze sono state riassunte nella tabella seguente (tab. VI).

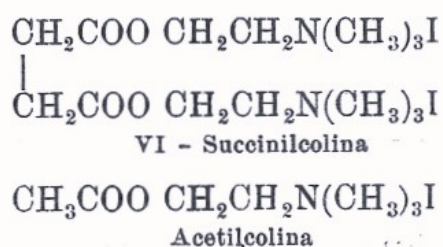
TABELLA VI.

PARAGONE TRA GLI EFFETTI DEL 362 I.S., DELLA TUBOCURARINA E DEL 2559 F.

mg/kg	Tubocurarina	2559 F.	362 I.S.
<i>Rana</i> (Sacco linfatico)			Curarizzazione atipica con contrazioni
Dose curarizzante	10 mg.	10 mg.	25 mg.
<i>Uccello</i> (e.m.)			
Dose curarizzante	0,5 mg.	1 mg.	Curarizzazione atipica con contrazioni
Dose tossica	1 mg.	3 mg.	30 mg.
<i>Coniglio</i> (e.v.)			
Dose Head-drop	0,18 mg.	0,45 mg.	0,8 mg.
Dose tossica L_{50}	0,2 mg.	0,5 mg.	1,5 mg.
Prove in respirazione artificiale	10 d.t.: 2 h. 20 d.t.: 6 h. 50 d.t.: 12 h.	10 d.t.: 2 h. 20 d.t.: 4 h. 50 d.t.: 7 h. 60 d.t.: 8 h.	10 d.t.: 20 min. 20 d.t.: 35 min. 50 d.t.: 1 h. 15 min. 100 d.t.: 3 h.
<i>Cane</i> (e.v.)			
Dose Head-drop	0,2 mg.	0,4 mg.	0,15 mg.
Dose curarizzante	0,4 mg.	0,6 mg.	0,2 mg.
Dose tossica (appross.)	0,7 mg.	0,8 mg.	0,3 mg.
Prove nel polmone di acciaio	0,8 mg.: 1 h. 2 mg.: 2 h. 15 - 2 h. 50 3 mg.: 4 h. 10 mg.: morte	5 mg.: 1 h. 45 10 mg.: 3 h. 30 16 mg.: 4 h. 30 40 mg.: 7-8 h. 60 mg.: 12 h.	2 mg.: 25 min. 10 mg.: 1 h. 30 20 mg.: 2 h. 30 100 mg.: 8 h.

COMMENTO

Acetilcolina e succinilcolina. — Studiando uno dei più semplici esteri di trialchiletanolammonio degli acidi alifatici abbiamo notato le notevoli proprietà curarizzanti del bisiodometilato del succinato di β -dimetilamminoetile, o succinilcolina



⁽¹⁶⁾ P. VALDONI, Questi Rendiconti.

Il fatto che tra i più attivi curari di sintesi si trovino delle sostanze che sono dei derivati della colina trova in questa osservazione una nuova conferma.

E' questo un nuovo esempio nel quale apparisce che raddoppiando la molecola di un farmaco fisiologicamente attivo si può ottenere delle caratteristiche del tutto opposte ⁽¹⁷⁾.

TABELLA VII

PARAGONE FRA LE PROPRIETA' FARMACODINAMICHE
DELLA ACETILCOLINA E DELLA SUCCINILCOLINA

	Acetilcolina	Succinilcolina (IV)
<i>Effetti ipotensivi</i>		
Cane normale	Ipotensione (0,0001 mg.) e bradicardia (0,010 mg.)	Ipotensione (1 mg.) leggera bradicardia
Cane atropinizzato	Ipertensione nicotinica (0,5 mg/kg)	Ipertensione nicotinica (5-10 mg/kg.)
<i>Azione sull'intestino isolato del Coniglio</i>	Aumento delle contrat- ture e rialzo del tono (0,01 mg/l.)	Aumento delle contrat- ture e rialzo del tono (20 mg/l.)
<i>Azione sul muscolo retto addo- minale della Rana</i>	Contratture (0,5 mg/l.)	Contratture (2,5 mg/l.)
<i>Azione sulla trasmissione neuro- muscolare</i>		
Cane	Senza effetti caratteri- stici quando il prodotto è introdotto nella cir- colazione generale	Morte per curarizzazione (0,3 mg/kg.)
<i>Rana</i> (preparazione neuromuscolare) .		Curarizzazione in 60 mi- nuti (1000 mg/l.)
<i>Tossicità</i>		
Coniglio e. v.	0,15	1 mg/kg.

Comparata alla acetilcolina la succinilcolina non esercita che una piccola azione muscarinica, delle ridotte proprietà nicotiniche e al contrario essa paralizza la trasmissione neuromuscolare.

Confronto tra gli esteri della colina nelle due serie degli acidi alifatici e aromatici. — E' stato già detto che per molte proprietà e in particolare per la notevole tolleranza che manifestano nel loro riguardi gli animali in respirazione artificiale e per la relativa brevità dell'azione

⁽¹⁷⁾ P. MEUNIER, Bull. Soc. Chim. Fr. (5), 12, 517 (1945).

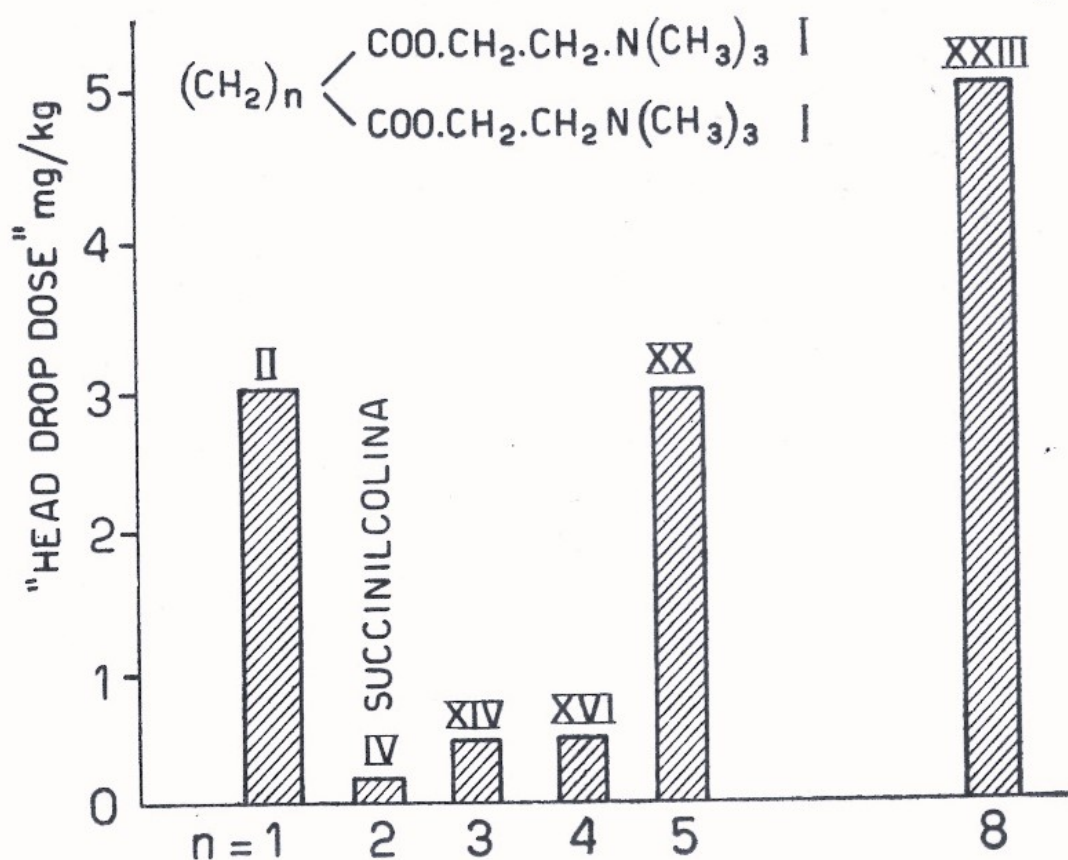


FIG. 10.

Azione curarica degli esteri della colina e degli acidi bicarbossilici alifatici a catena normale.

L'attività curarica dei differenti esteri è stata stabilita ricercando la dose di ognuno di essi necessaria per provocare l'«head drop» nel coniglio, i prodotti essendo somministrati endovena.

Questa attività che raggiunge un massimo per la succinilcolina decresce negli omologhi superiori della stessa serie.

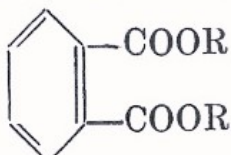
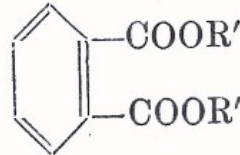
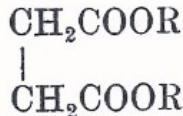
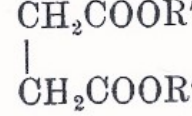
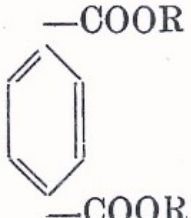
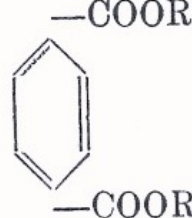
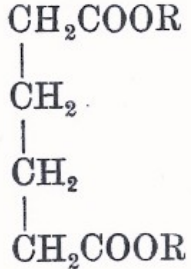
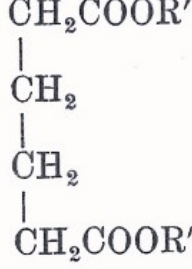
curarizzante che essi esercitano, gli esteri degli acidi alifatici si avvicinano molto agli esteri dei poliacidi aromatici precedentemente studiati.

Se si comparano gli esteri ftalici e succinici (tab. VII-a), tereftalici e adipici (tab. VIII-b) della colina e dell'idrato di trietiletanolammonio si possono fare due constatazioni di carattere generale.

1) La prima è che nella serie degli esteri alifatici di catena normale i derivati di trimetilammonio sono costantemente più attivi dei derivati di trietilammonio, il rapporto è inverso nella serie aromatica.

2) La distanza tra le due funzioni ammonio-quaternario, rappresentata dal numero di atomi di carbonio che separano questi due gruppi e corrispondente ad un ottimo di attività fisiologica, non è lo stesso per le due serie.

TABELLA VIII.

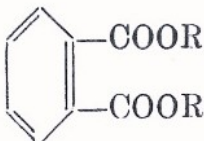
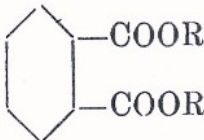
R = —CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ I		R' = —CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₃ I	
a) XXIV. - ftalilcolina		XXV.	
	D.H.D.* 25		D.H.D. 7
IV. - succinilcolina		VII.	
	D.H.D. 0,2		D.H.D. 10
b) XXVI. - tereftalilcolina		XXVII.	
	D.H.D. 7		D.H.D. 3
XVI. - adipilcolina		XIX.	
	D.H.D. 0,5		D.H.D. 10

*) Dose Head-Drop, Coniglio, mg/kg., via e. v.

In linea di massima, gli esteri della colina sono molto più attivi nella serie alifatica che non nella serie aromatica. Per quel che riguarda la succinilcolina (VIII) per es., essa è 100 volte più attiva che non l'estere ftalico della colina (XXIV).

Il paragone che si può fare sull'attività delle diverse molecole riportate sulla tabella IX indica in ogni modo che la ramificazione della catena che porta il gruppo carbossilico diminuisce per se stessa fortemente l'attività curarica degli esteri.

TABELLA IX.

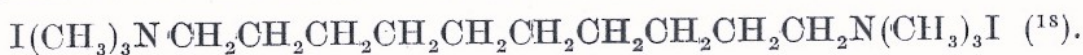
		R=—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ I		
		D.H.D. (mg/kg)	VIII.	D.H.D. (mg/kg)
XXV.		25		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCOOR} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOR} \end{array}$
			IV.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOR} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOR} \end{array}$
IX.		25	XII.	$\begin{array}{c} \text{CH COOR} \\ \\ \text{CH COOR} \end{array}$

E' così che il bisiodometilato del metilsuccinato di dimetilamminoetilico (VIII) manifesta un'attività 10 volte minore a quella della succinilcolina (IV) e che se si esaminano le proprietà del bisiodometilato dell'esaidroftalato del β-dimetilamminoetilico (IX) e quelle dell'estere ftalico corrispondente, si constata che l'uno e l'altro appaiono dotati di scarse proprietà curarizzanti.

Confronto fra l'azione degli esteri della colina dei diacidi alifatici e quella degli idrati del polimetilene-bis-trimetilammonio. — Ci è stato possibile di paragonare l'attività dei nuovi derivati sintetizzati nel nostro laboratorio con quella di due derivati scelti fra i più attivi della serie dei sali del polimetilene-bis-trialchilammonio di cui sintesi e proprietà sono state ultimamente descritte da Barlow e Ing (4) e da Paton e Zaimis (5). Si tratta del diioduro d'octometilene-ω-bis-trimetilammonio (C⁸):



e il diioduro di decametilene-ω-bis-trimetilammonio (C¹⁰)



Nel derivato in C₁₀ di Barlow e Ing come nella succinilcolina (IV)



la catena lineare che separa i due gruppi azotati si compone dello stesso

(18) Ringraziamo qui vivamente il Prof. H. KING del National Institute for Medical Research di Londra e il Prof. H. R. ING del Laboratorio di Fisiologia dell'Università di Oxford che hanno gentilmente messo a nostra disposizione il diioduro di octometilene-ω-bis-trimetilammonio.

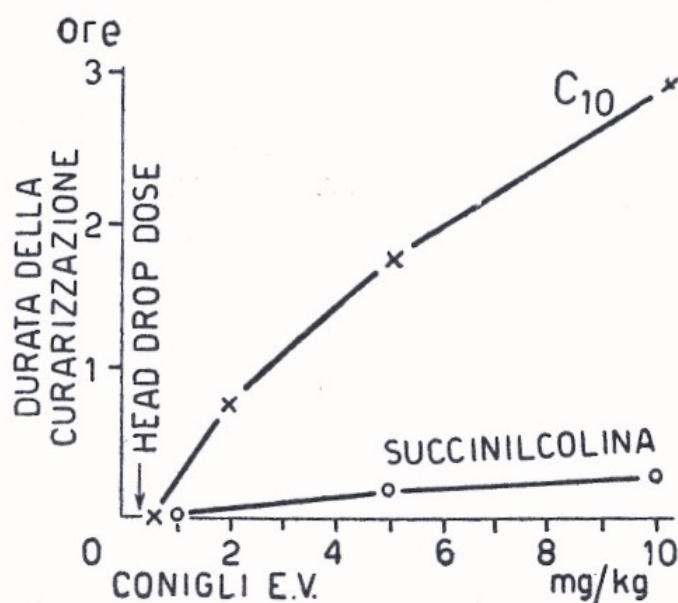


FIG. 12. - Succinilcolina e diioduro di decametilene- ω -bis-trimetilammonio (C_{10}) - Rapporto fra la dose di curaro iniettato e la durata della curarizzazione, nel coniglio in respirazione artificiale.

Coniglio. Respirazione artificiale. Dose in mg/kg, iniezione endovena.

Il grafico dimostra che, per dosi crescenti di curaro, la durata della curarizzazione aumenta molto più rapidamente nel caso del diioduro di decametilene- ω -bis-trimetilammonio (C_{10}) che non nel caso della succinilcolina, ciò che può spiegarsi con la rapida idrolisi che quest'ultima subisce nell'organismo.

Per il coniglio normale la dose head-drop (0,2 mg/kg) è la stessa per i due prodotti mentre la dose tossica che è di 0,4 mg/kg per il C_{10} è di 1 mg per la succinilcolina.

numero di elementi; si può in questo trovare la ragione per cui questi due derivati, nelle loro serie rispettive, fanno prova dell'attività optimum. Il derivato della serie polimetilenica di cui la catena comporta 8 atomi di carbonio è invece meno attivo.

Nel coniglio, la dose head-drop del derivato in C_{10} è di 0,15 mg/kg e la dose tossica 0,2 mg, la dose head-drop del derivato in C_8 è di 1,5 e la dose tossica 2,5 mg/kg.

Si può osservare che le dosi minime attive della succinilcolina e del ioduro di decametilene- ω -bistrimetilammonio sono molto simili.

Nel cane ugualmente si può osservare che i primi segni di depressione nella trasmissione neuro-muscolare al livello del muscolo gastrocnemio appaiono press'a poco alle stesse dosi per i due prodotti (fig. 11).

Riportiamo qui una prova fatta con il prodotto in C_{10} che si potrà utilmente paragonare al grafico che rappresenta, nelle medesime condizioni sperimentali, l'attività manifestata dalla succinilcolina (fig. 1). I due prodotti si differenziano realmente per la durata dell'azione da essi esercitata. L'idrolisi enzimatica della succinilcolina da colinesterasi (II) rende sufficientemente conto della durata relativamente breve degli effetti farmacodinamici da essa esercitata.

Le prove sul coniglio in respirazione controllata che si vedranno più oltre illustrano questo fatto sufficientemente (fig. 12).

Il margine particolarmente importante che, nel caso della succinilcolina, separa la dose attiva minima dalla dose tossica, rappresenta anch'esso un altro aspetto dello stesso fenomeno.

Paragone fra l'attività curarizzante della succinilcolina e del 362 I.S. e quella dei curari naturali e di sintesi appartenenti a dei derivati chimici diversi. — La succinilcolina (bisiodometilato del succinato del dimetilamminoetile (IV), che rappresenta il più attivo dei derivati degli esterî dei diacidi carbossilici alifatici studiati in questo lavoro, è stato paragonata a diversi farmaci curarizzanti, sia naturali che di sintesi.

Le dosi attive della succinilcolina sono dello stesso ordine di grandezza che quelle della tubocurarina e dei prodotti di sintesi più attivi, come il diiodoetilato di bis(chinoleilossi-8') 1,5 pentano (3381 R.P.), il diioduro di decametilene- ω -bistrimetilammonio. La succinilcolina è più attiva che non il 2559 F. (Flaxedil o Sincurarina triioduro di tri(β -trietilammonioetossi)-1, 2, 3 benzolo (⁸) e la diidroeritroidina (¹⁹) la sua tossicità non raggiunge pertanto quella dei costituenti più attivi dei curari di calebasso (C-curarina I, C-Tossiferina I) di cui l'attività sul coniglio è stata riportata da Karrer e Smith. (²⁰).

(¹⁹) K. UNNA, M. KNIAZUK e J. G. GRESLIN, J. Pharmacol., 80, 39 (1944); K. UNNA e J. G. GRESLIN, J. Pharmacol., 80, 53 (1944); H. F. CHASE, A. J. LEHMAN e E. E. RICKARDS, J. Pharmacol., 82, 266 (1944).

(²⁰) P. KARRER e H. SCHMIDT, Helv. Chem. Acta, 29, 1853 (1946).

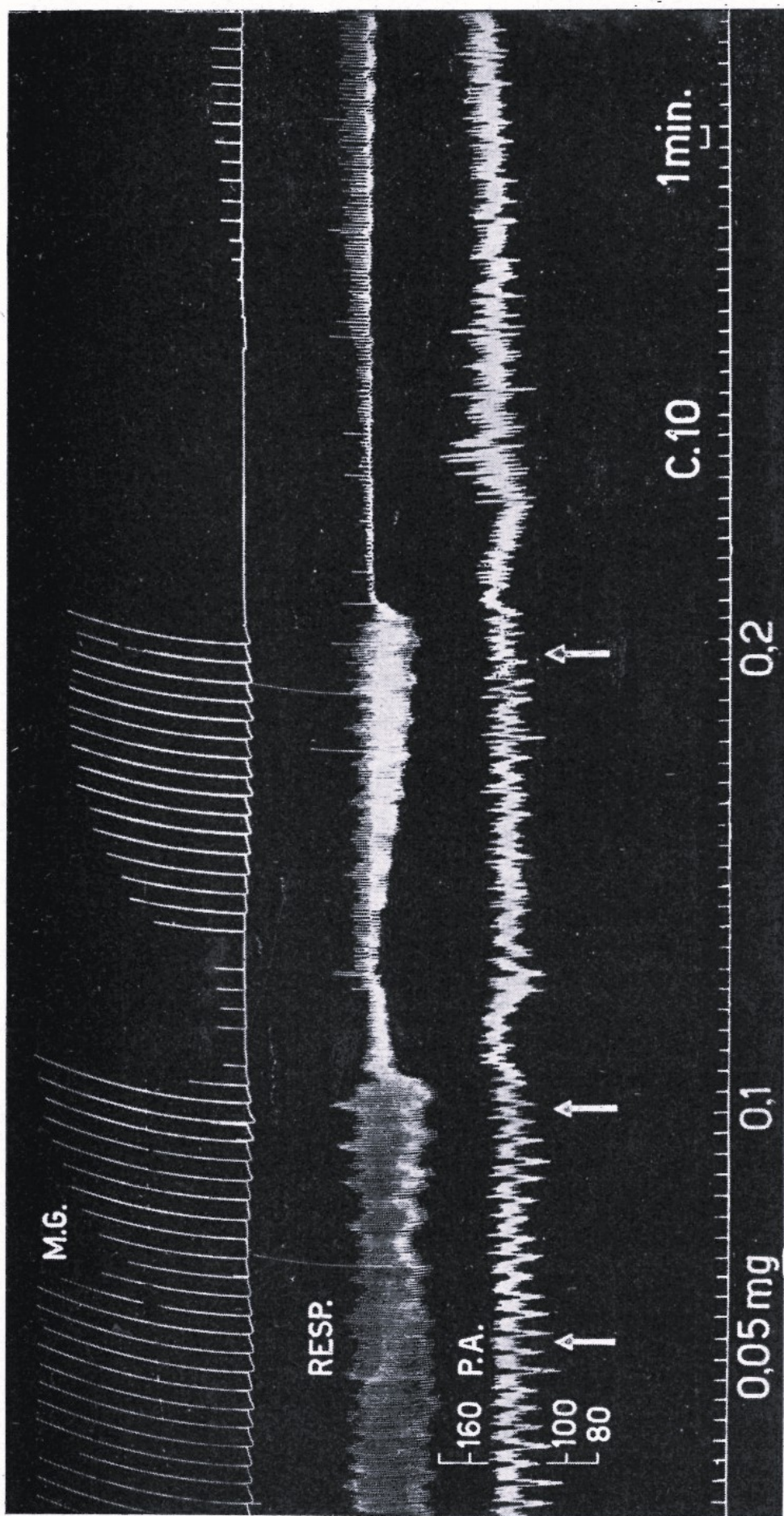


FIG. 11. - Azione curarizzante del ioduro di decametilene- ω -bis-trimetilammonio (C_{10}) sul cane in narcosi cloralosica.

L'iniezione di piccole dosi di ioduro di decametilene- ω -bis-trimetilammonio $I(CH_3)_3N(CH_2)_3N(CH_2)_{10}N(CH_3)_3I$

provoca prima una depressione e poi una paralisi della trasmissione neuromuscolare al livello dei muscoli respiratori.

Durante la curarizzazione la respirazione è assicurata mediante una corrente di ossigeno portata con una sonda direttamente al livello dei grossi bronchi. Si noterà sul tracciato respiratorio una modificazione che indica il passaggio, sotto l'influenza del curaro, dalla respirazione toracica alla respirazione tipicamente addominale (fig. 6).

Cane in narcosi cloralosica. Dosi in mg/kg, via endovena.

Prima linea: contrazione del muscolo gastrocnemio (M. G.) consecutiva all'eccitazione ritmica (Thyatron) del nervo sciatico.

Seconda linea: Registrazione dei movimenti respiratori spontanei (RESP).

Terza linea: Pressione arteriosa (P. A.).

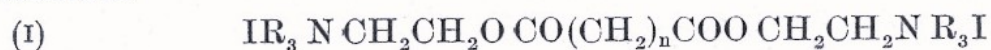
Quarta linea: Tempo in minuti.

Se si paragona d'altronde il limite dell'attività del bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile (362 I.S., v), quale è stato da noi pre-scelto per le prove cliniche, con quello dei prodotti attualmente in uso in clinica umana, si vedrà che esso è inferiore alla d-tubocurarina e vi-cino a quello del 2559 F.

mg/kg	Coniglio e. v.			Cane e. v.		Rana (Sacchi linf.
	Dose H. + D.	Dose tossica	Durata	Dose cur.	Dose tossica	
Succinilcolina (iv)	0,2	1	20 min.	0,2	0,3	8
Bis iodoetilato del succinato di dime- tilamminoetile (362 I.S.)	0,8	1	10 min.	0,2	0,3	25
d-Tubocurarina	0,18	0,20	1 h 45	0,4	0,7	10
Diidroeritroidina	2	3,5	1 h 20	0,75	1,5	1,5
Triioduro del tri-(β -triethylammonioe- tossi)-1, 2, 3-benzolo (2559 F. Fla- xedil, Sincurarina)	0,45	0,5	1 h 45	0,6	0,8	10
Di-iodoetilato del bis(chinoleilossi-S') 1, 5 pentano (3381 R.P.)	0,25	0,75	1	0,5	—	7,5
Diioduro del decametilene- ω -bistri- metilammonio	0,18	0,2	45'	0,1	0,2	10

CONCLUSIONI

1) Contrariamente agli esteri che la colina forma con i monoacidi alifatici, gli esteri ottenuti per condensazione della colina e degli ammino alcool vicini con i diacidi della serie grassa (I) sono stati finora poco studiati.



Solo erano state descritte le proprietà ipertensive della succinilcolina. Riprendendo sistematicamente lo studio farmacodinamico di 23 sostanze del gruppo abbiamo riconosciuto che molte fra esse erano dotate di proprietà curarizzanti che non dimostrano in tale grado i derivati ottenuti esterificando i monoacidi alifatici con amminoalcool a funzione ammonio quaternario. In questo senso i risultati che abbiamo ottenuto portano una nuova prova alla nozione proposta già nel 1946 da uno di noi secondo cui i derivati di cui la molecola comporta due o più funzioni ammonio quaternario son suscettibili di far prova di proprietà curarizzanti elettive.

2) Il derivato più attivo della serie da noi studiata è il bis-iodometi-lato del succinato di dimetilamminoetile(succinilcolina). Nel cane i pri-mi segni della depressione della trasmissione neuromuscolare appaiono alla dose di 0,05 mg/kg. La curarizzazione è pressocchè completa alla dose di 0,2 mg e la dose tossica è di 0,3 mg.

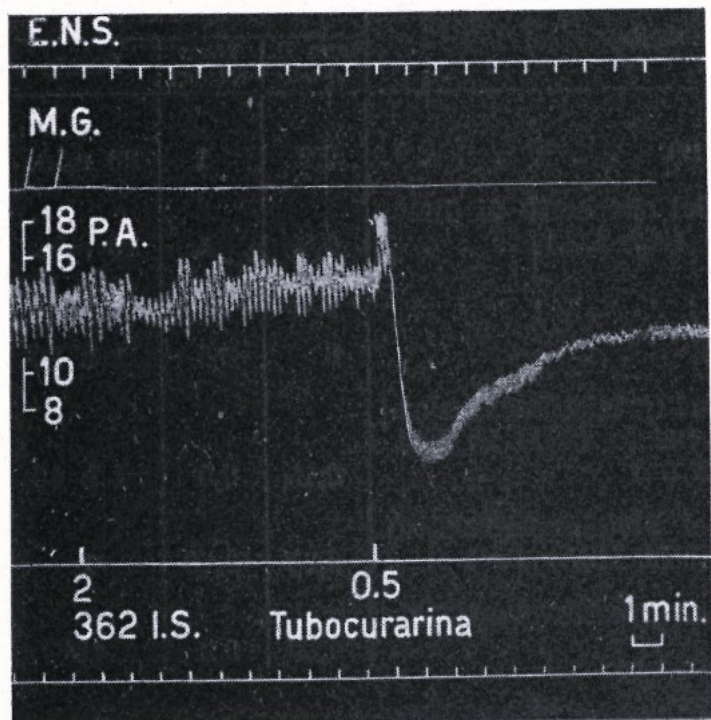


FIG. 13. - Confronto fra gli effetti secondari esercitati sulla pressione arteriosa del cane dal bisiodoetilato del succinato di β -dimetilamminoetile (362 I. S.) e la d-tubocurarina.

L'iniezione al cane in narcosi cloralosica di 10 dosi curarizzanti di 362 I. S. provoca la paralisi immediata della trasmissione neuromuscolare. Contrariamente a quel che si osserva nel caso della d-tubocurarina che si dimostra fortemente ipotensiva, non si nota qui nessuna azione sulla pressione.

L'esperienza è stata fatta nelle condizioni descritte alla fig. 3.

Cane in narcosi cloralosica, dosi in mg/kg, via endovena.

Nel coniglio anche la « Head drop dose » è analoga a quella della d-tubocurarina e a quella dei prodotti di sintesi più attivi e si aggira intorno a 0,2 mg.

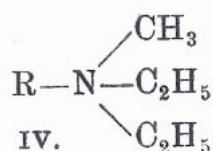
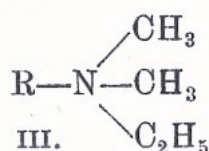
3) Nel gruppo degli esteri che formano con la colina i diacidi alifatici a catena normale



l'estere dell'acido succinico è quello che manifesta l'attività curarizzante più marcata: gli esteri glutammico e succinico ($n=3$ e 4) fanno prova di proprietà curarizzanti ancora molto forti. Queste proprietà sono meno forti e meno elettive nei termini inferiori della serie (estere dell'acido malonico (formula II, $n=1$) e nei termini superiori (estere dell'acido pimelico (formula II, $n=5$) e estere dell'acido sebacico (formula II, $n=8$).

4) L'attività curarica degli esteri dell'idrato del trietiletanolammonio è sempre meno intensa che non quella degli esteri della colina. Da questo punto di vista gli acidi alifatici da noi studiati hanno un comportamento assai diverso che non gli esteri e gli eteri della serie aromatica. Nel caso degli esteri degli acidi succinici e adipici noi abbiamo anche studiato i derivati misti.

Per quel che riguarda la natura del gruppo alchilico fissato all'azoto, bisogna notare che esiste un contrasto importante fra le proprietà dei composti di tipo III e quelli di tipo IV



Mentre i primi conservano proprietà fortemente curarizzanti i secondi si dimostrano poco attivi: per i due gruppi la sola tossicità varia da 1 a più di 20.

5) Gli esteri formati dalla colina con gli acidi metilsuccinici e tetraidroftalici si dimostrano meno attivi che non la succinilcolina.

6) Per la facilità con cui i derivati curarizzanti della serie degli esteri del trialchiletanolammonio dei diacidi alifatici vengono idrolizzati dalla pseudo e dalla true colinesterasi essi manifestano, se introdotti nell'organismo, un'azione facilmente reversibile e di breve durata. E' probabile che questa nuova proprietà permetterà di trovare ai prodotti di questo gruppo alcune applicazioni particolari in chirurgia.