

RICERCHE SULL'ATTIVITA' FARMACOLOGICA DEL CLORIDRATO DI L-EFEDRINA RICAIVATO DA UN'EFEDRA SARDA (*EPHEDRA NEBRODENSIS* DELLA LOCALITA' OLIENA). Di SANTE GAJATTO, Direttore incaricato.

Le diverse efedre che vegetano spontaneamente in Sardegna sono state oggetto di studio già da alcuni anni in questo Istituto, sotto la direzione del Prof. Tocco, da parte di Mulas (1) e successivamente di Mulas e Salis (2). Più tardi, altre ricerche vennero compiute da La Floresta (3 e 4) nell'Istituto di Farmacologia di Palermo. Lo scopo di tali studi è, in definitiva, quello di giungere, attraverso alle indagini botaniche e chimiche sulle efedre ed ai controlli biologici dei prodotti da esse ricavati, ad una completa conoscenza sulle reali possibilità di valorizzazione ed utilizzazione pratica di dette piante così da poterci eventualmente emancipare dalla importazione della droga stessa e dei suoi prodotti. Particolarmente degni di rilievo sono, in proposito, i risultati conseguiti affatto recentemente da Carboni (5 e 6) nell'Istituto di Chimica farmaceutica di questa Università. Egli, studiando la *Ephedra nebrodensis*, che vegeta abbondantemente nelle montagne di Oliena (Nuoro) ed in particolare modo sul monte Corراسi (m 1200 circa), otteneva da g 1000 di droga secca (raccolta in primavera) g 21,8 di cloridrato di alcaloidi totali, g 10,82 di cloridrato di l-efedrina e g 9,75 di cloridrato di d-pseudoefedrina. E poichè risultati analitici ancora inediti dimostrano che il contenuto alcaloideo per la stessa efedra durante la fine dell'autunno e l'inizio dell'inverno sono ancora maggiori di quelli dianzi riportati possiamo affermare che l'*Ephedra nebrodensis* è una pianta di altissimo pregio, addirittura superiore a quello delle migliori droghe importate dalla Cina. Inoltre, dato che la sola zona di Oliena può dare annualmente una quantità di droga secca più che tripla di quanto è richiesto dall'intero fabbisogno nazionale, da un razionale sfruttamento della droga è da attendersi logicamente anche l'affermazione all'estero di questo nostro prodotto.

Ora, allo scopo di poter valutare appieno il valore dell'*Ephedra nebrodensis* ho istituite alcune prove biologiche col cloridrato di l-efedrina da essa ricavato. E poichè, dato lo stato di assoluta purezza del prodotto, era prevedibile che da questo si dovessero ottenere i varii e noti effetti farmacologici caratteristici, e perciò non avrebbero avuto che scarso interesse i risultati cui pervenivo se non vi fosse stata la possibilità di confronti, ho sempre fatto esperienze in parallelo ed in identiche condizioni, adoperando anche il cloridrato di l-efedrina della nota casa Sandoz.

Dall'esame delle esperienze condotte sulla pressione arteriosa del coniglio risulta che costantemente l'iniezione di cloridrato di l-efedrina « Oliena »

(1) Questo Bollettino, 1936, 11, 743.

(2) Arch. dell'Ist. Biochim. It., 1938, 11, 315.

(3) Arch. di Farmacol. Sperim. e Sc. Affini, 1939, 68, 66.

(4) Ibidem, 1940, 69, 41.

(5) La Ricerca Scientifica, 1940, 11, 472.

(6) Ibidem, 1940, 11, 754.

(dosi di cc 1,158 = g 0,002.335 del sale) per kg di p.c. di una soluzione a g 2,016 per 1000 cc, corrispondente a g-mol 0,01 per litro; dosi di cc 2,316 di soluzione = g 0,004.670 del sale per kg di p.c.) è seguita da immediato aumento della pressione carotidea e che l'effetto iperpressorio dura a lungo, cosicchè la pressione stessa non ritorna che con molta lentezza al valore fisiologico, e che comunque essa, nemmeno dopo un tempo notevole dal momento dell'inezione, non va mai al disotto del livello normale. Al contrario, le esperienze di confronto condotte nelle identiche condizioni col cloridrato di l-efedrina Sandoz (stesse quantità del sale per kg di p.c., in soluzione della stessa concentrazione, iniettate con la stessa velocità e sempre nella vena giugulare destra), dimostrano che il prodotto estero è dotato di attività pressoria meno evidente, meno duratura e che all'effetto iperpressorio segue quasi costantemente un prolungato e leggero abbassamento della pressione sanguigna, talora però notevolmente marcato ed accompagnato da oscillazioni più o meno ampie e rapide del livello pressorio stesso. Dimostrative nel senso surricordato riescono pure le esperienze in cui la quantità di liquido iniettato è stata di cc 0,77 per kg di una soluzione a g-mol 0,1 per litro (= g 0,015.523 di sale per kg di p.c.) ottenendosi, naturalmente, un effetto pressorio più marcato e più duraturo corrispondentemente alla maggiore dose del sale somministrata.

Per quanto riguarda le esperienze in cui ho indagata l'attività del sale sul cuore di rana sospeso alla Engelmann mi limito a ricordare che l'applicazione escocardica di una goccia di soluzione di cloridrato di l-efedrina « Oliena » nella concentrazione di g 2,016 per 1000 cc di Ringer (= g-mol 0,01 per litro) provoca effetto eccitante sull'ampiezza delle escursioni con un aumento che può raggiungere anche il 41 % del normale mentre le esperienze parallele, nelle identiche condizioni, fatte col prodotto Sandoz, non sempre dimostrano l'aumento d'ampiezza ed anche quando questo si presenta, esso raggiunge tuttavia entità assai modeste (il 6 % del normale).

Infine, dalle prove biologiche riguardanti l'azione midriatica del cloridrato di l-efedrina sull'occhio del coniglio risulta che l'instillazione nel sacco congiuntivale di due gocce di una soluzione al 10 % del sale in acqua distillata (instillazione fatta tanto col prodotto sardo che con quello Sandoz, nelle identiche condizioni di sperimentazione e adoperando identiche pipette) determina un rapido aumento del diametro pupillare verticale. Il massimo dell'attività midriatica viene raggiunto per il sale d'Oliena dopo intervalli di min 10-35 dal momento dell'instillazione e corrisponde ad un aumento del diametro verticale del 41,81-45,45 % rispetto al normale, mentre per il sale Sandoz la massima midriasi si presenta dopo min 15-35 e l'aumento corrisponde al 33,33-36,36 % rispetto al fisiologico. Mentre la durata della massima midriasi è per lo più di min 25 col sale d'Oliena, essa è invece di min 10-20 col sale Sandoz.

L'azione midriatica cessa per lo più dopo min 130-150 con entrambi i sali, per quanto tuttavia una lieve azione midriatica fosse spesso ancora presente col sale d'Oliena (mai con quello Sandoz) dopo ben 210'.

Altre prove biologiche con queste sostanze sono ancora allo studio: sui risultati da esse ottenuti riferirò in una prossima nota.

(Con presentazione di grafici e di tracciati).

(Dall'Istituto di Farmacologia della R. Università di Sassari).

Sezione di Sassari - Seduta del 4 luglio 1941-XIX.

279

RICERCHE SULLA TOSSICITA' DELLA *FERULA COMMUNIS* DELLA SARDEGNA. - I. - RISULTATI OTTENUTI NELLE ESPERIENZE FATTE CON LA PIANTA AEREA ALLO STATO FRESCO E NELLE ESPERIENZE CON L'ESTRATTO IDROALCOOLICO TOTALE. Del Dott. SALVATORE CARBONI (*).

L'alimentazione mediante ferula determina nel bestiame, come è noto, una gravissima intossicazione, la cosiddetta *ferulosi*, che è generalmente seguita da morte, assai spesso rapidissima, dei capi che ne sono colpiti. I casi di avvelenamento, frequenti in tutto il bacino del Mediterraneo, si verificano, particolarmente numerosi e letali, nella Sardegna, ove, data l'abbondanza della pianta che le bestie volentieri appetiscono soprattutto nei periodi durante i quali scarseggiano gli altri pascoli, causano ingenti danni al patrimonio zootecnico dell'Isola. La letteratura sull'argomento è molto scarsa, spesso anche contraddittoria, e si riferisce quasi tutta a notizie riguardanti la patologia della ferulosi (Lanfranchi ed Altara (1), Gherardini e Monari (2), Altara (3), Sias e Mannu (4), ecc.) e non le cause immediate che la determinano, sicché nulla ancora si sa di sicuro intorno ai fattori ai quali sarebbe legata la elevata tossicità della pianta.

Allo scopo di portare un contributo alla conoscenza dei suoi principii attivi ha intrapreso delle indagini chimiche servendomi come guida di numerose e ripetute prove biologiche condotte parallelamente ad esse. Riferisco nella presente nota i primi risultati orientativi conseguiti finora, riservandomi di darne notizie più dettagliate in altre comunicazioni non appena saranno ultimate le ricerche attualmente in corso. La *Ferula communis*, umbellifera simile ad un grosso finocchio, può raggiungere in maggio, nell'epoca del massimo sviluppo, l'altezza di circa tre metri. In Sardegna cresce spontanea un po' dappertutto, ma è particolarmente abbondante nella zona settentrionale dell'Isola. Secondo taluni autori, presenterebbe una tossicità diversa a seconda del luogo di provenienza, tanto che vengono indicate una *Ferula tossica* ed una *Ferula atossica*. Le piante sulle quali ho iniziato le mie indagini provengono

(*) Ringrazio vivamente il Prof. S. Gajatto, Direttore dell'Istituto di Farmacologia per l'aiuto datomi particolarmente nelle osservazioni d'indole biologica.

(1) *La Nuova Veterinaria*, 1923, 1, 2.

(2) *Ibidem*, 1923, 1, 4.

(3) *Ibidem*, 1925, 3, 1.

(4) *La Clinica Veterinaria*, 1934, 57, 919.