



*Onorevole
Comm.^{re} L. Galepi Professore
nella R.^a Università di Roma
uneggiato
Benedetto*

ISTITUTO SPERIMENTALE
DI MATERIA MEDICA, FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA
DELLA
R. UNIVERSITÀ DI CATANIA

SUL
PRINCIPIO ATTIVO DEL CAMETRIO
E
SUA AZIONE FISIOLOGICA
RICERCHE SPERIMENTALI
DEL

PROF. G. BONACCORSI E G. DELOGU Ass.

Estratto dall'Archivio Medico Italiano, Marzo 1883.



CATANIA
TIPOGRAFIA DI GIACOMO PASTORE
1883.

ISTITUTO SPERIMENTALE
DI MATERIA MEDICA, FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA
DELLA
R. UNIVERSITÀ DI CATANIA

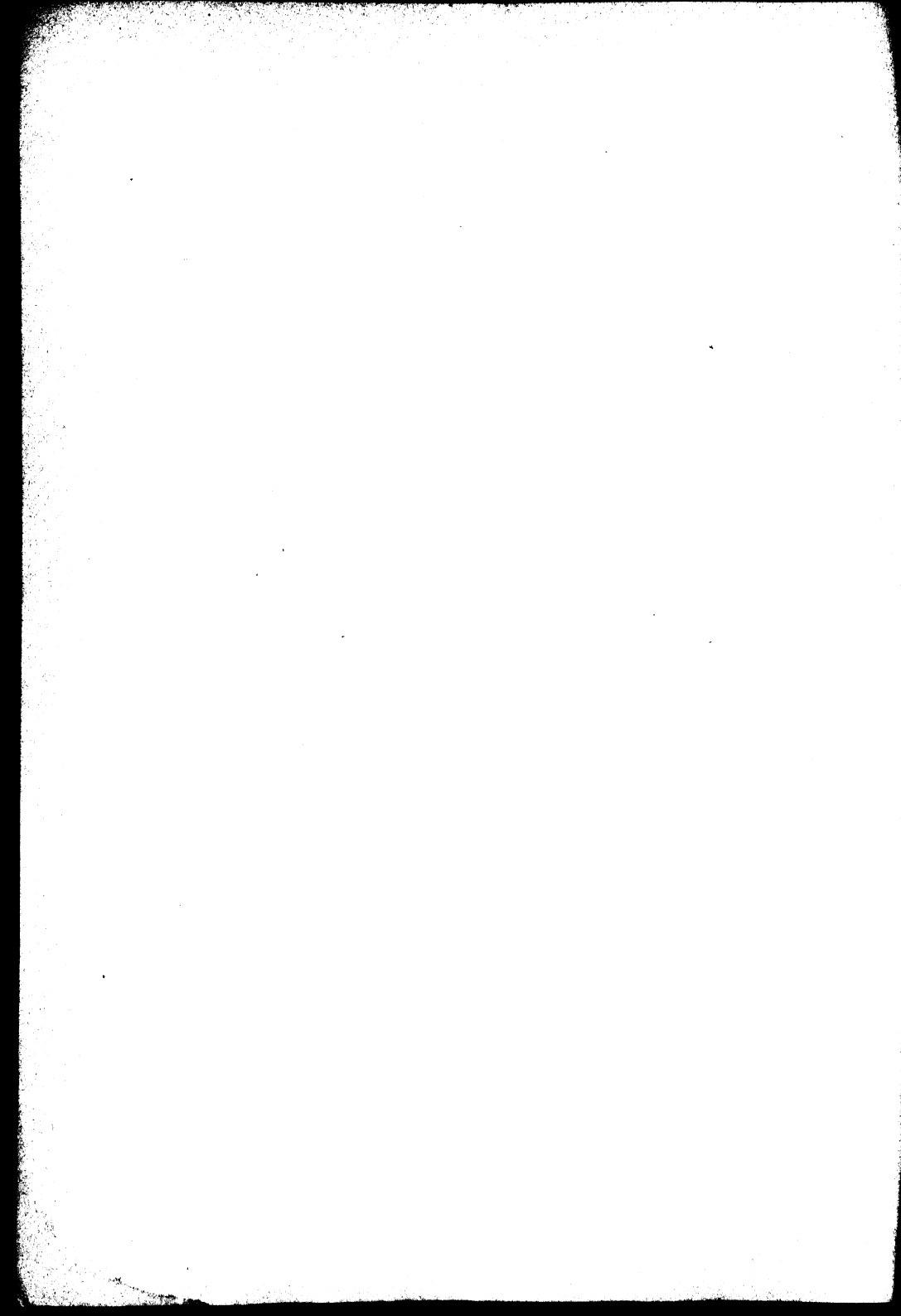
SUL
PRINCIPIO ATTIVO DEL CAMETRIO
E
SUA AZIONE FISIOLOGICA
RICERCHE SPERIMENTALI

DEL
PROF. G. BONACCORSI E G. DELOGU Ass.

Estratto dall'*Archivio Medico Italiano*, Marzo 1883.



CATANIA
TIPOGRAFIA DI GIACOMO PASTORE
1883.



Non senza ragione una smania di innovazione ha oggidì invaso tutti i cultori della scienza e si fa a chi può meglio portare nuove luci e nuovi ritrovati che rischiarino le antiche nozioni, o che ne creino delle nuove. E così ogni libro che sorge di recente è accolto come un apportatore di gradite nuove, ed a momenti potrebbe dirsi che la data della pubblicazione è un titolo di merito o di demerito per la buona accoglienza che si ha da fare al libro. Ciò come si intende, è frutto della diffidenza che inspira ai moderni il metodo con cui ragionavano e pensavano i nostri antichi. Oggi infatti la medicina si è stretta con indissolubili legami alle scienze positive e si è definitivamente schierata fra le scienze sperimentali traendo vantaggi immensi da tutto ciò che son capaci di fornirle la fisica e la chimica. È solo coll'aiuto di queste che una immensità di fenomeni in medicina hanno trovato una giusta spiegazione, e si può ancora dire che il progresso degli studi medici va più rapido colla scoperta di nuovi fenomeni fisico-chimici. I nuovi fatti che tuttodì si scoprono di chimica hanno poi il loro posto nella medicina e da ciò le diversità che tuttodì presentano le opere recenti, senza voler parlare delle altre applicazioni e ritrovati nuovi, fuori il campo delle scienze sorelle.—Un passo più in là, e si origina lo stato di diffidenza verso le cose vecchie e il soave cullarsi nella speranza che sia solo buono il nuovo, e quello fatto dai nostri vecchi padri della scienza sia da ritenere come ricordo storico della scienza.—Però se fino ad un certo punto è giustificabile la diffidenza non lo è affatto il ripudio delle cose antiche; e se noi

fossimo costretti ad accettarle così come ci vengono, senza la libertà della discussione, e ci fosse proibito di studiarle colla scienza alla mano o collo sperimento, certo non potremmo avere la matematica sicurezza, che in fatto di scienze sperimentali è il primo requisito, e in questo caso meglio che agire da empirici, noi stessi saremmo disposti a smettere piuttosto che a poter forse nuocere. Ma noi possiamo appunto investigare con sicurezza sperimentalmente i dati che ritroviamo negli antichi trattatisti, così sceverare il vero dal men vero e adottare o ripudiare il cattivo.

Chi poteva difatti negare alla china le benefiche virtù, che tutti i vecchi campioni dei tempi passati vantavano empiricamente? E chi può d'altra parte negare gli utili che il metodo sperimentale ha portato, studiandone più accuratamente la sua azione fisiologica?

E veramente quanti rimedi spesso utili non furono messi in disuso! Forse perchè cambiarono le loro virtù curative, o perchè si alterarono le leggi biologiche o fisiologiche del vivere zoologico? La moda spesso, spesso la mancanza di studi minuziosi li pose fuori combattimento e li sottrasse alle mani del pratico, e talvolta all'utile degli ammalati. Eppure i trattatisti vecchi ne parlano con belle parole, e il volgo se ne vale come mezzo potente e sicuro in affezioni che egli riesce così a curare da sè, facendo spesso fare delle brutte figure al medico bandendogli poi addosso la croce con soddisfazione.

Quindi se studiamo bene ciò che si ritrova facendo un passo addietro nella cronologia della scienza, se studiamo ciò che sperimenta utile tuttodì il popolo su quali basi razionali si fondi, potremmo dire a faccia franca ai nostri clienti fate o non fate in questo o in quel modo.

È dietro ciò che noi visti i successi che il popolo trae nelle nostre regioni da una nostra pianta indigena il *Teucrium Cametrium* nelle febbri intermittenti, fummo invogliati a fare alcuni studi sull'argomento per vedere quali effetti potesse avere sulla termogenesi animale e per vedere se mai avessimo potuto riscontrare un corpo che potesse spiegarne l'azione.

Noi con ciò non intendemmo fare un lavoro di chimica. Pure esporremo i diversi processi che ci hanno guidato alla conclusione dell'esistenza di una base organica che potrebbe dirsi Cametrina, esporremo i caratteri delle sostanze ottenute e i risultati delle esperienze fisiologiche da noi fatte.

Il *Teucrium cametrium*, è un arbusto appartenente alla famiglia delle Labiate raggiunge l'altezza dei fruttici e vive una vita perenne, ha le foglie piccole, ovate, e incise in lungo o venato dentate.

Il fusto è quasi legnoso, i fiori sono col calice campanulato, Linneo lo classifica fra le didinamie ginnospermia. Lasciato a disseccare il fusto prende un sapore amaro non spiacevole. Quanto all'uso che se ne è fatto fino a ora può dirsi che l'hanno usato i medici più antichi, e Galeno parlando del *Teucrium* dice: « *Lienes sanat, ponatque ipsum quispiam in tertio exicantium, secundo vero excalsacientium ordine* » (1).

Così anche gli autori recenti che ne parlarono quasi tutti collocandolo tra gli amari ed i tonici, ne indicano la composizione chimica e si sbrigano in due parole delle sue doti terapeutiche dicendolo usato contro le febbri intermittenti, contro l'anemie, malattie renali, ecc.

Però per quanto noi abbiamo cercato non abbiamo riscontrato nulla di assodato, e non sappiamo renderci conto se il principio amaro che i moderni dicono esistervi, appartenga ai glucosidi, agli alcaloidi, o ad altro. Per venire ad una conclusione, noi dubitando vi potesse essere un alcaloide che spiegasse i fenomeni del *Cametrio*, abbiamo allo scopo sottoposto questo ad un processo di ricerche con metodo adatto all'isolamento di questo gruppo di principi. E ecco come abbiamo operato.

Presa una certa quantità di foglie e fusti di *Cametrio* li abbiamo fatti disseccare, quindi li abbiamo pestati, e presi 330 grammi della polvere li abbiamo fatti bollire in 4840 grammi d'acqua fino a ridursi al volume di 450 c. c.

Il decotto così ottenuto fu fatto passare attraverso un filtro e il giorno appresso fu fatto ridurre al bagnomaria fino a consistenza di sciroppo. Così potemmo ottenere una sostanza densa, attaccaticcia, che trattammo con due volte il proprio volume di alcool, che non si mischiò bene colla sostanza che in vece si addensò di più. Fu decantato l'alcool, coi principi che ebbe sciolti, e questa soluzione presentava reazione leggermente acida. Chiuso ciò in un apparecchio di vetro da distillazione, e scaldando a discreto calore, ottenemmo dapprima l'alcool poco aromatizzato poi in ultimo un liquido incolore, ma di reazione fortemente acida, che noi abbiamo conservato. Ciò che rimase nel pallone, essendo tuttora acido, fu neutralizzato con potassa caustica, anche allo scopo di far combinare o scomporre qualunque sostanza acida potesse esistervi dalle basi — al miscuglio così ottenuto aggiungemmo 30 c. c. di etere solforico.

(1) GALENO, *Opera omnia*.—Tom. V, pag. 62.

Osservata l'indomani questa soluzione eterea appariva di colorito giallo d'ambra, che sparsa sopra un porta-oggetti da microscopio si scindeva in goccioline, senza manifestar cristallizzazioni apprezzabili, che apparivano però subito allorchè si faceva pescare la pipetta nella massa densa esistente al fondo.

Versato il soluto etereo in un bicchierino, vedemmo evaporare tutto l'etere senza depositare nessuna forma cristallina, di più lasciare un resto più etereo, giallo d'ambra, trasparente che spari anch'esso, non lasciando altro nel bicchiere che la tinta gialla che annunziava la sostanza che vi era rimasta da prima, mentre rimaneva al bicchiere l'odore proprio e caratteristico.—Evidentemente questo corpo per la sua solubilità nell'etere, pel suo potere volatilizzabile per le sue doti fisiche, pel fatto che non tendeva a cristallizzare, non era altro che un olio essenziale volatile, quale fu già riscontrato da tutti gli autori.—Osservato intanto il resto di questo spossamento all'etere, dopo aggiunta nuova quantità di alcool, il microscopio ci potè fornire gli stessi cristallini che abbiamo detto disopra.—Questi erano minutissimi, chiaramente quadrati, con gli angoli ben tagliati, e pare rispondessero ad una forma in tavoletta, di colorito bianco. Coll'acido cloridrico, coll'acido nitrico, reagivano scomponendosi e dando luogo a nuove forme cristalline.

Diciamo fin d'ora che nel dubbio non si trattasse di sali di potassa formatisi coll'acido, cercammo riprodurli artificialmente mettendo l'acido da noi distillato in contatto colla potassa caustica. Ottenemmo dei cristallini, ma questi erano assai differenti, e trattati poi cogli acidi nitrico e cloridrico, davano cristalli pure diversi da quelli ottenuti coi cristallini avuti dall'estratto esaminato.—Intanto i cristallini ottenuti da noi non arrossivano una soluzione di tintura di tornasole.—Cosicchè vedemmo:

- a) che i cristalli erano insolubili nell'etere;
- b) che erano neutri.

Ora ricordiamo che tutto ciò l'ottenemmo da quello che decantammo dalla aggiunta dell'alcool colla sostanza sciroposa essiccata a bagnomaria. Quindi nella capsula dove fu fatta tale operazione rimaneva tuttora un resto.—Passammo perciò ad esaminare questo resto, che presentavasi di colorito bruno-nero. Lo trattammo con molto alcool e potemmo così scioglierlo in parte, ottenendo un liquido rosso-oscuro che versammo in due diversi bicchieri, dei quali alla loro volta, l'uno *A* fu lasciato puro, l'altro *B* fu acidulato con alquanto acido ossalico, e così li lasciammo a sè coperti per circa 43 giorni, in se-

guito ai quali passammo ad un esame chimico microscopico delle due diverse sostanze, ed ecco cosa si ottenne:

Bicchiera A. Soluzione non acidulata con acido ossalico.—Il colorito è rosso-ranciato molto cupo, volume ridotto dal primitivo, e nel fondo si vide un deposito verdastro di sostanza organica; mettendone alquanto dentro un tubo d'assaggio si può far precipitare in nero mediante una soluzione di percloruro di ferro per la formazione di tannato di ferro che si verifica anche quando fu previamente allungato di molto. Aggiungendo una goccia di acido cloridrico concentrato si produce una colorazione gialla di miele senza formazione di cristalli.

Bicchiera B.—Soluzione trattata con $H^2 C^2 O^4$.

Il liquido è rosso-oscuro, di reazione fortemente acida, precipita in nero coll'aggiunta dei sali di ferro, coll'azotato di piombo dà un precipitato color caffè latte molto abbondante.

Depositato al fondo vedesi un ammasso di sostanza verdastra che pare formata di piccole briciole di sostanza vegetale. Frattanto preso mediante un cucchiaino di platino alquanto di questa sostanza e depositata sopra un vetrino da microscopio, al minore ingrandimento osservansi dei cristalli regolarmente quadrangolari che ci riserviamo a descrivere con cura. Sono a parer nostro non poco importanti le reazioni che questi cristalli danno allorchè li si tratta con acido o con altri sali. I prodotti che noi ottenemmo ci serbiamo a descriverli altrove ma non possiamo lasciar di dire che l'acido cloroidrico li scompone quasi istantaneamente e che al posto di questi fa precipitare altri cristalli lunghi e prismatici, e l'azotato di piombo li scompone del pari con molta facilità, e al posto loro fa precipitare una sostanza cristallizzata sotto forme di minute stellette e di una sostanza amorfa sparsa sul vetro irregolarmente.

In fine in una ultima preparazione fatta a scopo di esperienze farmacologiche e fisiologiche, noi potemmo ottenere dalla semplice decozione dei corpiccioli di aspetto cristallino che si accostavano a quelli che ottenemmo dalla decozione trattata collo potassa caustica.

Passiamo ora a descrivere minutamente ciò che abbiamo trovato.

Noi lo facciamo, anche allungando di poco il nostro lavoro, per essere meglio capiti. E cominciando dai minutissimi prodotti avuti dal restato dello spossamento coll'etere ne descriveremo i risultati ottenuti coll'acido e quelli ottenuti appresso a scopo di confronto.

Cristallini ottenuti dal deposito, dopo estratto l'olio essenziale coll'etere (v. fig. 4). Piccolissimi, bianchi e non si possono apprezzare

bene che cogli ingrandimenti $\frac{1}{7} \frac{oc}{ob}$. Hanno una forma quadrilatera regolare, i bordi sono tagliati netti, gli angoli puri netti e di 90° si formano al fondo: l'acqua e l'alcole li scioglie, l'etere non li discioglie. — Importante sotto il punto di vista chimico, è la cristallizzazione che si ottiene trattandoli con acido cloridrico, col quale si ottengono piccoli prismi esaedrici, di colorito giallo-oscuro, rimanendo abbastanza delimitati nella loro forma.

Ora ecco come si presentavano quelli ottenuti coll'acido ossalico (v. fig. 2). Essi si possono tirare in gran numero dal deposito verdastro che abbiamo già visto formarsi nel fondo del bicchiere dove noi li preparammo.

Messone alquanto sopra un vetro da microscopio ed osservando collo ingrandimento $\frac{1}{10} \frac{oc}{ob}$ Nachet, si vide subito un ammasso di cristalli sparsi in una quantità di minuzzoli di quella sostanza verdastro e che assomigliano ai granuli di clorofilla, mancando ogni elemento fibrillare.

I corpi cristallini poi sono grandi, avendo forma di parallelepipedi in modo che delle tre faccie che ne delimitano la forma, la più grande ha una larghezza che è metà della lunghezza e lo spessore è circa come un quarto della stessa misura; gli angoli sono retti per lo più, sebbene talvolta se ne discostino un poco, dando una leggiera inclinazione a qualche cristallo.

La grandezza dei cristalli oscilla dai grandi abbastanza per essere apprezzati ad occhio nudo a dei piccolissimi.

Poggiano sul vetro colla loro faccia più larga. Il colorito è bianco un poco tendente al giallo od al rossigno sporco, forse per il liquido dove si formano. — La densità è molto maggiore di quella dell'acqua, poichè si formano al fondo di una soluzione per sè stessa molto più densa dell'acqua. — Possono conservarsi all'aria senza alterarsi: tanto meno poi si alterano nella soluzione da cui precipitano.

Abbiamo detto che questi, trattati con HCl (v. fig. 3) danno luogo alla formazione di nuove forme cristalline. I caratteri di questi cristalli sono loro speciali. La forma è di lunghi prismi non molto discernibili per la loro forma ma paiono esagonali, son lunghissimi, e decorrono per lo più appaiati in modo che dei due l'uno supera l'altro, sporgendone perciò, mentre altri sono talmente aderenti che due formano un unico cristallo: il vetro ne è coperto, e corrono in tutte le direzioni, ma per lo più si uniscono in un vertice unico formando delle stelle di cristalli. Sulle densità non sappiamo nulla avendoli formati sopra il vetrino del microscopio. Il colorito è giallo-rossastro (v. fig. 3).

I cristalli che vi forma l'azotato di piombo hanno la forma di

piccole stellette bianche, formate di cinque cristallini di forma elissoide riuniti nel centro. Si trovano sparsi in una sostanza amorfa. Colorito bianco trasparente (v. fig. 4).

Ecco i cristalli ottenuti per confronto cogli stessi reagenti nostri uniti a basi artificiali.

Acido ossalico ed idrato di potassa. Dà cristalli trasparenti bianchi di forma cuboide apprezzabili ad occhio nudo, per cui non si vedono che spezzati sotto il campo del microscopio. Sono leggerissimi e si formano sulla superficie del solvente. Non si sciolgono nell'alcole. Trattati coll'azotato di piombo danno un precipitato granulare amorfo.

DISCUSSIONE SULLA NATURA DEI PREPARATI.

Scopo precipuo di questa parte del nostro lavoro è quello di precisare cogli argomenti che ci hanno fornito le analisi chimica e microscopica la natura delle cristallizzazioni da noi ottenute. Lo ripetiamo un'altra volta qui: noi non abbiamo inteso fare un lavoro di chimica, nè tampoco dettare a' chimici e farmacisti il metodo di estrazione della cametrina. Noi abbiamo avuto il sospetto che esistesse un alcaloide nel cametrio e ce ne siamo voluti far capaci bene, lasciando a chi abbia mezzi più acconci dei nostri ad isolarlo in vasta scala.

Sulle molte sostanze che l'analisi ci ha fatto vedere non cadrebbe acconcia una lunga discussione, trovandosi in tutto d'accordo coi principi dell'anatomia e fisiologia vegetale. Non dubiterà nessuno con noi che la sostanza che l'etere ha disciolta sia un olio volatile. Il cloruro di ferro precipita in nero le soluzioni, vuol dire che esiste del tannino dentro; nei resti abbiamo una sostanza attaccaticcia, che all'aria si rapprende, che brucia spontaneamente, e precipita le soluzioni di gelatina, ciò ci indica la presenza di una resina.

Abbiamo notato la presenza di granuli di clorofilla. La distillazione ci ha fatto isolare un acido energico e tutte le piante contengono acidi nella loro composizione. Dimodochè non ci fermeremo più a lungo su tali argomenti che non interessano direttamente il nostro assunto. Sarà invece prezzo dell'opera che noi rivolgiamo la nostra attenzione ai corpi cristallizzati che abbiamo ottenuto: siccome quelli che solo possono contenere la causa degli utili effetti che il cametrio produce, e che soli possono essere gli apportatori del principio amaro che fa porre questo medicamento nel gruppo degli amari e dei tonici.

Certo che nessuna delle sostanze che abbiamo ricordato di sopra può dare alla pianta questo carattere così fisiologico che farmacologico

e ne viene perciò di giusta conseguenza che basterà precisare la natura e l'origine di questi cristalli per avere raggiunto lo scopo.

E noi prima di tutto ci facciamo capaci delle obbiezioni che ci si potrebbero fare, e baderemo a chiarire queste parti dell'argomento soprattutto, se cioè le cristallizzazioni non debbano attribuirsi meglio a principi minerali introdotti, se non siano provenienti dalle basi inorganiche dello stroma vegetale, se tutte le cristallizzazioni ottenute si debbano addebitare ad un unico principio, e quale sia la natura di questo principio.

Ed anzi tutto pei cristallini che ritrovammo da prima e dopo, sottratto l'olio coll'etere ricordiamo come essi si scomponessero cogli acidi dando luogo a nuovi cristalli, ricordiamo come non arrossivano la titura di tornasole, ricordiamo come non si riproducevano uguali cogli acidi della pianta in presenza delle basi minerali, e concluderemo sulla loro natura neutra, e che nessuna sostanza estranea poteva dar luogo a quei minuti cristallini, che d'altronde non potevano provenire nemmeno da acidi artificialmente introdotti nella preparazione. Che se noi mettiamo d'accordo ciò coll'altro fatto di aver riscontrato delle forme cristalline nella decozione semplice fermentata senza l'aggiunta di nessun principio estraneo, noi abbiamo una prova di più per convincersi che non era da principi estranei che quella cristallizzazione poteva provenire. Del resto ciò per ora, e noi l'abbiamo ricordato solo per servircene più tardi nella conclusione e nello sviluppo di questo ragionamento.

Passiamo ora all'altra specie di cristalli, a quelli che ottenemmo coll'aggiunta dell'acido ossalico. Ed ecco la prima questione, e la prima obbiezione seria che ha fatto pensare anche a noi, quando la voce del dubbio, che è sempre utile nelle ricerche, ci invitava a studiarla bene addentro.

Non sono i cristalli frutto di una combinazione delle basi vegetali, delle basi che voi avete introdotte nella preparazione cogli acidi che avete riscontrato nella pianta, o con quelli che avete introdotti come mezzo di preparazione? La risposta deve essere ponderata e ben studiata.

Le basi che potevano esistere nelle nostre preparazioni sono le basi inorganiche comuni a tutti i vegetali, soda, potassa, calcio, ferro, magnesio e di più la potassa da noi introdotta a scopo di preparazione. Dall'altra parte gli acidi che vi potevano esistere sono da un lato l'acido del vegetale da noi isolato e raccolto, e l'acido ossalico introdotto. Questi hanno potuto dar luogo ai due diversi tipi di cri-

stallizzazione?—Noi portiamo come primo argomento il confronto delle forme cristalline spontaneamente ottenute, e quelle che artificialmente riprodurremmo facendo reagire insieme le basi cogli acidi suddetti. Si sa quanto sia caratteristica la forma di cristallizzazione per le diverse sostanze, e quale aiuto dà al chimico la cristallografia.—Ora pei primi cristallini spontaneamente ottenuti la forma era di tavolette quadrate, quelli ottenuti colla potassa rivelavano una forma ottaedrica—Per quelli ottenuti aggiungendo $C^2 O^2 H^2$ la forma era a tavolette a parallelepipedi, opachi, schiacciati, pesanti, solubili nell'alcool—i cristalli di ossalato di potassa sono invece bianchissimi, cuboidi, molto trasparenti, non sono solubili nell'alcole. Questi caratteri a parer nostro sono più che sufficienti perchè l'una sostanza escluda la possibilità di trattarsi dell'altra.

Però potrebbe trattarsi delle altre basi che formano il sustrato minerale di ogni organismo vegetale. Ebbene noi non ricorderemo che alcune si escludono da sè per la poca loro solubilità nei liquidi di cui noi ci siam serviti nel preparare i nostri cristalli, p. es., il calcio, il magnesio, ecc. ecc., e che perciò non avrebbero potuto passare nella decozione e successivamente negli altri solventi da noi usati. Non ricorderemo neanche la piccola quantità in cui molti di essi si ritrovano nei vegetali, in rapporto a quella da noi ottenuta; ci fermiamo a fare invece un'altra considerazione, se i nostri cristalli risultassero dalle diverse basi che si contengono in ogni vegetale, allora come spiegarci la unicità loro? in questo caso anche tutti avrebbero potuto unirsi all'acido da noi adoperato in eccesso, ed avremmo dovuto ottenere, non una unica cristallizzazione, costante, tipica, ma ne avremmo ottenute tante quante erano le basi, e ritrovarle poi nel fondo coll'evaporarsi del liquido sempre acido d'altronde. Invece noi non ottenemmo che una cristallizzazione unica e costante; e questo unito a ciò che dicevamo più in sopra sulla natura dei primi cristallini, ci porta a concludere che non è una base minerale quella che noi osservammo produrre i cristalli nei nostri esperimenti.

Pure alcuni ci diranno: Il cametrio, come moltissime altre piante, contiene principi organici che cristallizzano—ora le vostre cristallizzazioni apparterranno a queste sostanze.

Rispondiamo che le sostanze di cui noi intendiamo parlare ora, son basi che non possono combinarsi ad acidi per formare dei sali. Ad ogni modo una di queste sostanze potrebbe essere della canfora anzitutto. Ma la canfora ha la proprietà di scomporsi riscaldandola coll'alcole e colla potassa caustica (e noi abbiamo sottoposto le so-

stanze a questa operazione nel preparare) in una parte acida ed in borneolo. Il borneolo alla sua volta avrebbe potuto dare le cristallizzazioni successive che noi abbiamo ottenuto trattando i cristallini primitivi cogli acidi diversi? Certamente no. Di più, chi non sa quanto le canfore sieno difficilmente solubili nell'acqua? e ciò saputo, come avrebbero potuto passare nel decotto? E poi il calore non le fa volatilizzare? Quindi non si può trattare di questa sostanza. Non parliamo delle altre sostanze, tannino e simili, poichè crediamo molto chiaro il modo con cui si eliminano, e rimane che non si tratta di alcuna base minerale, non di altra sostanza vegetale cristallizzabile, ma di un principio basico a sè, capace di combinarsi agli acidi per dare dei sali.

Difatti i caratteri sono proprio quelli di una base, e ciò ce lo dicono nel primo preparato nei cristallini dopo estratto coll'etere l'olio, i caratteri che ricordammo in principio della discussione. Per quelli poi ottenuti trattando coll'acido ossalico le cristallizzazioni successive, ce lo dice la doppia scomposizione ottenuta coll'azotato di piombo. Una doppia scomposizione non possono darla che due sali, e perciò, è un sale della base del cametrio quello che forma l'acido ossalico.

Quindi ambe le cristallizzazioni sono provenienti da una base. Ora abbiamo visto dall'esame dei cristalli che tanto quelli provenienti dalla prima preparazione, dopo estratto l'olio, come quelli prodotti coll'aggiunta dell'acido ossalico, reagiscono allo stesso modo, cogli stessi reagenti, dando luogo a cristallizzazioni forse uguali. Di più, allorchè ai primi noi aggiungiamo l'acido ossalico, tosto spariscono per non averne più traccia e sono sostituiti dall'altra tipica cristallizzazione. Tuttociò ci fa argomentare che nelle due cristallizzazioni la base è una sola—è unico quindi il principio che dà loro origine.

Ciò messo in sodo noi non esitiamo a dedurre le seguenti conclusioni:

1.° Che nel cametrio esiste un principio organico basico, che funziona come un alcali, e quindi sarà un alcaloide.

2.° Che questo alcaloide esiste nelle foglie e nel fusto della pianta.

3.° Che i cristalli da noi ottenuti cogli acidi sono cristalli di questa base.

Questo principio alcaloideo noi lo chiamiamo colla terminologia comune *cametrina*, e i cristalli che se ne ottengono sono l'ossalato di cametrina che cristallizza in pani regolari a forma di parallelepipedo, il cloridrato di cametrina che cristallizza in prismi e l'azotato di cametrina che cristallizza in stellette.

Con ciò abbiamo finito questa parte del nostro scritto. Ora passeremo a vedere qualche cosa della sua azione fisiologica, e porremo così termine al lavoro.

AZIONE FISILOGICA.

Riporteremo qui alcune esperienze da noi fatte per comprovare l'azione fisiologica di questo rimedio. E non sarà inutile che noi ricordiamo qui una prima azione notata sul suo stesso estratto ed è questa, che per quanto lo si lasci allo scoperto a più o meno elevata temperatura, l'aria non ha azione su di lui, sicchè non putrefa, non irrancidisce, non fermenta, il che sarebbe una prova del suo potere micidiale contro i microrganismi che secondo Pasteur sarebbero gli agenti precipui di ogni scomposizione organica. Anche la putrefazione non è per Pasteur che la fermentazione putrida delle sostanze che si effettua per il ricambio materiale del bacterium termo, allorchè si pongono in condizioni volute di calore e di umidità. Allorchè quindi in un liquido dove si hanno sostanze putrescibili la putrefazione non avviene, deve esservi un principio che funzioni da veleno contro i microbi e in questo caso nostro non può essere altro che la cametrina.

Ma più che di questo noi vogliamo interessarci dell'azione che direttamente la cametrina spiega allorchè è introdotta nell'organismo, e massime della sua azione decolorificante. Noi siamo effettivamente giunti a risultati positivi sebbene, notiamo, abbiamo sperimentato sempre in animali allo stato di sanità; e ognuno sa bene quanto sia difficile abbassare la temperatura negli animali la cui termogenesi si effettua normalmente, mentre non è così negli animali febbricitanti. Di più noi non abbiamo potuto operare che con dosi piccole essendoci serviti della decozione ridotta a consistenza sciropposa, che abbiamo fatto deglutire agli animali mediante una cannula di cristallo. Per misurare le temperature poi ci siamo serviti sempre di uno strumento solo in ogni esperienza, eseguendo la misurazione nel retto.

Ecco intanto, benchè poche, le nostre esperienze:

1.^a Esperienza.

Coniglio, di colorito grigio, del peso in grammi di 705, temperatura nel retto prima della presa del cametrio 38. Fatti deglutire grammi 12 di decotto concentrato di cametrio, alle ore 9 $\frac{1}{2}$ di mattina.

Un'ora più tardi l'animale dopo aver a lungo percorso la camera agitato, si accoccola e a 11 ore la temperatura nel retto è di 37,5. Più tardi la temperatura è rialzata e l'animale era di nuovo sano.

2.^a Esperienza.

Lo stesso coniglio quattro giorni dopo. Iniettati 24 grammi della stessa sostanza; temperatura prima dell'assorbimento 38,8.

Dopo un' ora (ore 3 $\frac{1}{2}$ pom.) temperatura 38. La pupilla è ristretta, l'animale è stordito e si regge a stento, alquanto più tardi percorre la camera agitato, cadendo talvolta sugli arti posteriori, cammina sconnesso, talvolta si ferma, cerca di dare una sciacquatina al muso ma non si regge sui due arti posteriori. Stride fortemente i denti. La temperatura due ore dopo l'assorbimento è 38,2. Tre ore dopo l'assorbimento l'animale comincia a rimettersi, emette una discreta quantità di urina, la temperatura è 38,4. Dopo quattro ore la temperatura comincia a risalire ed abbiamo colla termometria rettale 38,5. Più tardi l'animale emette una nuova quantità di urina e mezz'ora dopo il termometro segna 38,7. L'animale è di nuovo nello stato normale.

3.^a Esperienza.

Lo stesso coniglio 10 giorni dopo l'ultima esperienza, ha il peso di 740 grammi. La temperatura segna 40°, 4 centigradi, sebbene dai suoi movimenti non mostri nessuna manifestazione morbosa.

Deglutiti 28 grammi della nostra decozione concentrata, mostra dopo un'ora inquietudine leggiera correndo per le camere senza darsi tregua, inquietudine che aumenta in prosiegua fino alla 2^a ora battendo i denti fortemente. Quattro ore dopo la presa del cametrio l'animale è di nuovo quasi normale.

Le temperature osservate sono:

Prima dell'assorbimento	40, 4
Un' ora dopo.	38, 5
Tre ore dopo.	39, 2
Quattro ore dopo	39, 2

L'animale fu lasciato così e l'indomani non presentava alcun segno di malattia.

4.^a Esperienza.

Coniglio maschio, di color bianco, del peso di 840 grammi, temperatura 39, 5, toni cardiaci normali. Gli facciamo deglutire 25 grammi di una decozione di cametrio concentrato al solito. Durante il tempo in cui l'animale stette sotto l'azione del rimedio presentò tremori considerevoli, e l'acceleramento dei battiti cardiaci che si esaltano collo intervenire dei tremori.

Temperature osservate:

Prima della presa del cametrio	39, 5
Dopo un' ora.	38, 0
Dopo due ore	38, 5
Dopo tre ore.	39, 4
Dopo quattro ore	39, 4

5.^a Esperienza.

Allo stesso coniglio somministrati 35 grammi dell'estratto a più riprese, osservati gli stessi fenomeni fisiologici. Le temperature furono:

Prima della deglutizione	39, 0
Dopo un' ora	36, 8
Dopo due ore	37, 8
Dopo tre ore.	38, 5

L'animale si rimise presto.

La storia delle nostre esperienze ci porta a delle conseguenze utili, circa l'azione fisiologica del cametrio, e dapprima possiamo dire che il cametrio agisce più di tutto nella termogenesi e sui centri nervosi. L'animale sottoposto all'uso del cametrio manifesta veri fenomeni di eccitazione cerebrale, che nei casi nostri si andarono risolvendo lentamente, senza lasciare traccia di sè nei conigli; essi sono la inquietudine che l'animale dimostra, le vertigini, il restringimento della pupilla, che così possono essere attribuiti al cervello.

D' altra parte, più importante, manifesta e costante è l'azione sulla termogenesi, e le temperature prese costantemente collo stesso strumento per ogni singolo animale, ci han dato l'abbassamento medio di 1 grado e $\frac{1}{2}$ colle nostre dosi moderate in brevissimo tempo. Notiamo a questo punto che non si può attribuire il raffreddamento dell'animale alla dose di medicamento freddo introdotto per il solo fatto dell'assorbimento di calore. Sarebbe infatti puerile il pensare che 20 o 30 grammi di un liquido a 12 o 15 gradi sieno capaci di far abbassare di quasi due gradi la temperatura di un corpo a 40 gradi, e che pesa 800 grammi, e che per di più è per sè stesso una sorgente continua di calore. Gli organismi piccoli poi, risentono meno degli altri le sottrazioni meccaniche di calore fatte per introduzione di sostanze fredde, poichè le funzioni loro eseguendosi con rapidità, anche la termogenesi si effettua rapidamente e compensa subito alle cause refrigeranti che potrebbero abbassare la temperatura per solo fatto di presenza. Quindi l'abbassamento di temperatura nel caso nostro è dovuto

all'azione di un principio attivo che è la cametrina. Però il sapere quel che produce un medicamento non è ciò che è necessario sapere. Giova spesso conoscere come è che quell'effetto si produce, ed ecco il meccanismo di azione del medicamento.

In generale i medicamenti che agiscono sulla termogenesi animale sono quelli in cui questo meccanismo di azione rimane più a lungo nascosto all'occhio del farmacologo; e ciò in conseguenza della complicazione con cui avviene la produzione del calore negli animali e colle difficoltà che involgono gli esperimenti su simili argomenti.

L'abbassamento di temperatura infatti può essere in rapporto con tutte le lesioni delle diverse sorgenti di calore, e perciò ora può esservi un abbassamento di temperatura per la diminuzione del ricambio materiale, per un rallentamento della circolazione, ovvero per una modificazione degli elementi respiratori del sangue, ovvero si hanno per lesioni localizzate della circolazione, ovvero è l'aumentata perdita di calore che ci produce l'abbassamento della temperatura. Quindi una iperemia della pelle che mette maggiormente il sangue in vicinanza dell'atmosfera, aumenta l'irradiazione e la temperatura dello animale si abbassa. Ma ciascuna di queste azioni deve presentare dei fenomeni che si riflettano nel sistema interessato, e quindi sarà alterata la respirazione allorchè l'abbassamento di temperatura è in funzione di questo organo—la circolazione non sarà normale se per una lesione di questa si altera la termogenesi. Ma poniamo per un momento che i globuli rossi del sangue cessino di essere in parte gli apportatori di ossigeno sino nelle minute parti dell'organismo, come e quanto dovrebbero esserlo, allora diminuisce la respirazione degli elementi istologici dei tessuti, diminuisce lo scambio materiale di queste parti, ed ecco originata una potentissima, forse la più potente causa di abbassamento di temperatura.—In questo caso quale alterazione primariamente negli apparecchi? nessuna, e ciò che potrà manifestarsi in seguito saranno piuttosto gli effetti del diminuito ricambio nei centri. In questo caso abbiamo di conseguenza l'alterata funzione delle parti, e parlando del cervello, avremmo alterate le funzioni sue. Ora sappiamo quanto sieno vaghe, quanto sia anzi doppia la sindrome delle lesioni cerebrali. La clinica, e la patologia generale e speciale ci insegnano che le lesioni cerebrali le più disparate si possono presentare cogli stessi sintomi, così l'anemia e l'iperemia cerebrale si presentano entrambe con fenomeni di sovraccitamento; quindi non è impossibile che abbiamo fenomeni di sovraccitamento allorquando è diminuita la quantità di ossigeno che deve esser condotta dai globuli rossi. Noi abbiamo dei

medicamenti, e tra questi la china, i qua agirebbero impedendo all'emoglobina di ossidarsi, eppure producono l'eccitazione cerebrale. Ora nel caso del cametrio non si nota apprezzabile alterazione delle funzioni; a chi attribuire dunque l'abbassamento di temperatura? Noi crediamo che sia col meccanismo dei globuli rossi alterati che solo possa spiegarsi l'azione della cametrina, sebbene non abbiamo potuto studiare allo spettroscopio il sangue dell'animale che l'assorbiva.

E noi abbracciamo questa idea anche sotto un altro punto di vista. Siccome è rapida l'azione del medicamento, ne viene che l'irritabilità del tessuto nervoso si mantiene normale durante il tempo in cui avviene l'abbassamento di temperatura; ebbene allora quei globuli rossi non sono più i globuli matematicamente indifferenti per la sostanza nervosa, e non effettuandosi più lo scambio gassoso normale, funzionano quasi come un insieme di corpi estranei e quindi anche da questo lato agiranno irritando la sostanza nervosa, donde i fenomeni di eccitamento.—Questo stesso meccanismo spiegherebbe l'acceleramento del battito cardiaco perchè qualunque teoria si voglia accettare sull'azione cardiaca del vago, rimane sempre a spiegare il fenomeno, l'azione sopra i centri motori del miocardio, e sul vago.

Ora quanto si ferma la cametrina nell'organismo e quale è la via per la quale se ne va?—Evidentemente il viaggio chimico di questo rimedio non deve essere lungo. Ogni medicamento produce in generale in ogni organismo i suoi fenomeni fino a tanto che esso esiste incircolazione, non volendo parlare delle lesioni materiali che può portare per combinazioni cogli elementi dei tessuti.

Quindi l'azione di un rimedio è tanto più corta quanto prima è espulso, ed è espulso tanto più facilmente per quanto attacca tessuti più vicini alle vie di eliminazione. Ora qual tessuto si trova meglio in queste circostanze del tessuto sanguigno che passa a tutti i momenti per tutte le vie eliminatrici? Quindi il cametrio agendo sui globuli rossi del sangue non è a meravigliare se in breve cessa la sua azione: noi talvolta abbiamo visto l'animale emettere urine abbondanti col ristabilire le sue funzioni normali, e ciò indicherebbe probabilmente che il cametrio si eliminerebbe per la via del rene, cosa che è d'accordo poi colle virtù che gli antichi gli attribuivano nelle malattie dei reni. D'altronde noi ricordiamo l'azione degli eteri, l'azione dei balsamici e di tanti altri medicamenti; ricordiamo la rapidità con cui Bernard vide sparire nel polmone lo zucchero formatosi nel fegato, ed avremo una chiara idea di ciò che è una espulsione rapida di un medicamento.

Detto ora dell'azione della cametrina sull'organismo, ricordiamo ciò che fa la china allorchè s'introduce nell'economia animale. La sua azione principale è quella di abbassare la temperatura esaltando i moti cardiaci fino a far fermare il cuore in stato di diastole. D'altra parte si manifestano i fenomeni cerebrali con insonnia, vertigini, rumori, barbagli e simili. Noi non entriamo sul meccanismo col quale si producono questi sintomi tutti. Gli è però certo, dietro gli esperimenti di molti farmacologi, che esaminarono il sangue allo spettroscopio degli individui sottoposti all'azione della china che esiste una combinazione chinoematica che impedisce all'emoglobina del sangue di ossidarsi. Quindi in generale non differirebbe molto l'azione della china da quella del cametrio.

È soprattutto utile osservare che un defervescente come quello di cui parliamo, non lascia nessun disturbo negli organi. Anzi noi abbiamo visto come i nostri conigli nonchè nuocersi dell'uso ripetuto del Cametrio vi si erano invece avvantaggiati, e dopo poco tempo potemmo in essi notare un notevole aumento di peso, e ciò non fa che confermarci sull'azione potentemente tonica di esso medicamento.

Sebbene il decotto fosse ricco di molte sostanze irritanti, quali resina, p. e., pure non un solo fenomeno di intolleranza gastrica si ebbe, non vomito, non catarro intestinale; anzi i conigli dapprima retrosi che assorbivano minime quantità, finivano poi con prenderne senza retrosia delle dosi anche grandi.

Con ciò vogliamo dire che il cametrio è un rimedio molto bene tollerato. Non è così della digitale, della veratrina e della china stessa, le quali agiscono sì, ma agiscono a scapito dell'organismo: le une perchè agiscono lentamente, le altre perchè si combinano intieramente a questo o a quel tessuto, abbandonandolo poi a poco a poco. Quindi il cametrio, nonchè dimenticato, è un rimedio invece che vorrebbe essere usato spesso perchè potrebbe portare dei buoni effetti, e in tutti quei casi nei quali occorre al medico un abbassamento di temperatura celere, un'azione tonica importante, il cametrio ha la sua vera indicazione. Noi parliamo in ultimo dell'azione antiperiodica, ed assicuriamo che nelle nostre regioni è usato dal volgo contro le febbri intermittenti e con vero successo, e benchè per ora non possiamo portare un insieme di fatti fornitici dalla Clinica sulla sua azione nell'organismo, pure ci valgono come conferma a ciò la doppia azione riscontrata nel medicamento, da un lato l'azione antipiretica, dall'altro la antifermentativa, per le quali deve effettivamente essere un utile rimedio nelle malattie febbrili zimotiche.

Possiamo conchiudere quindi:

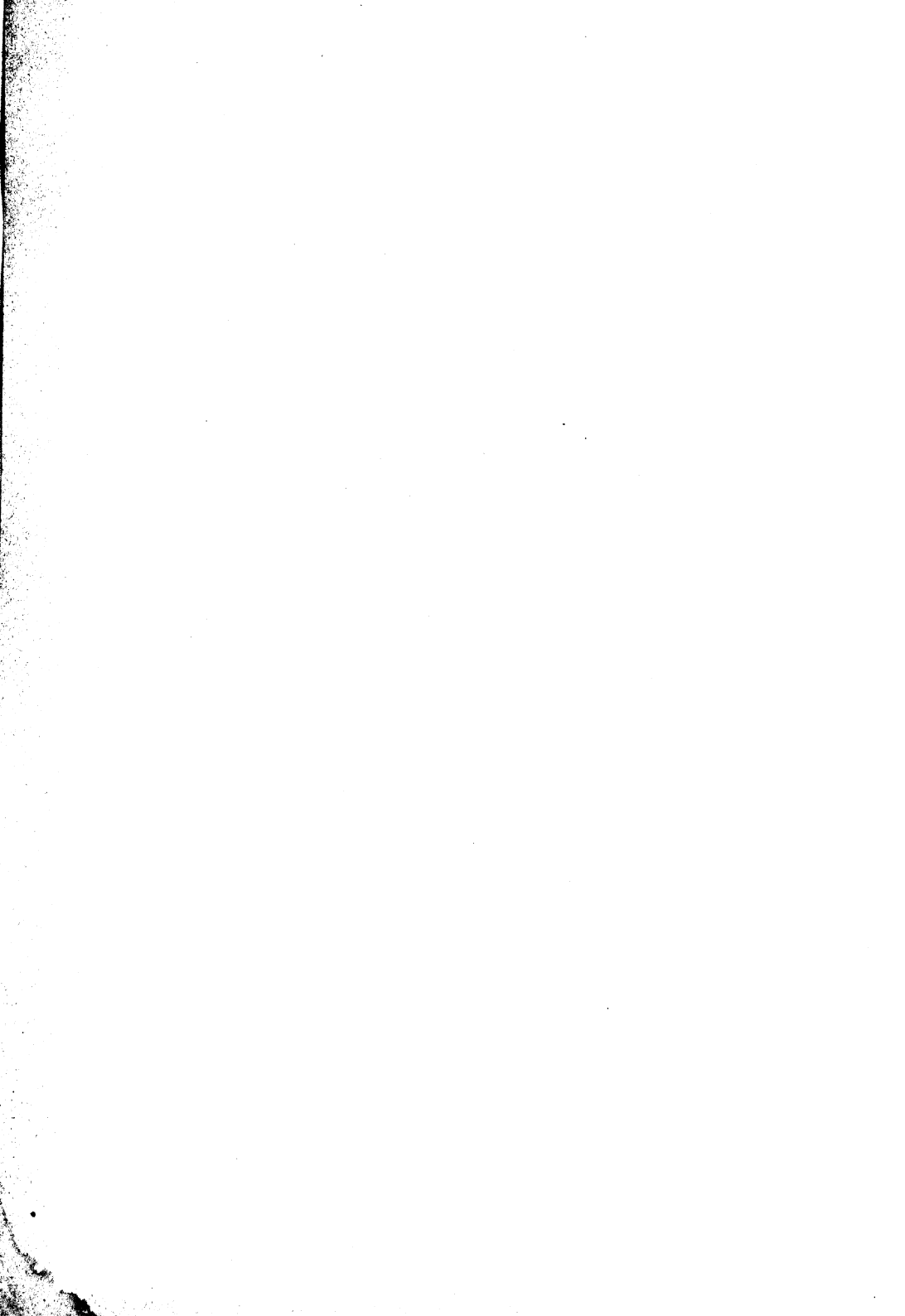
- 1.° Che nel cametrio esiste un principio alcaloide.
- 2.° Che agisce come un defervescente ed un antipiretico.
- 3.° Che giova nei casi d'infezione palustre, nelle febbri, nelle adinamie, ecc., non altrimenti di quanto possa fare la chinina.

Noi abbiamo così terminato il nostro lavoro. Siamo contenti di aver lanciato il dado. Sapremo grado davvero al chimico che ci darà isolata la cametrina.

Dal Laboratorio di Materia Medica, febbraio 1883.

39066







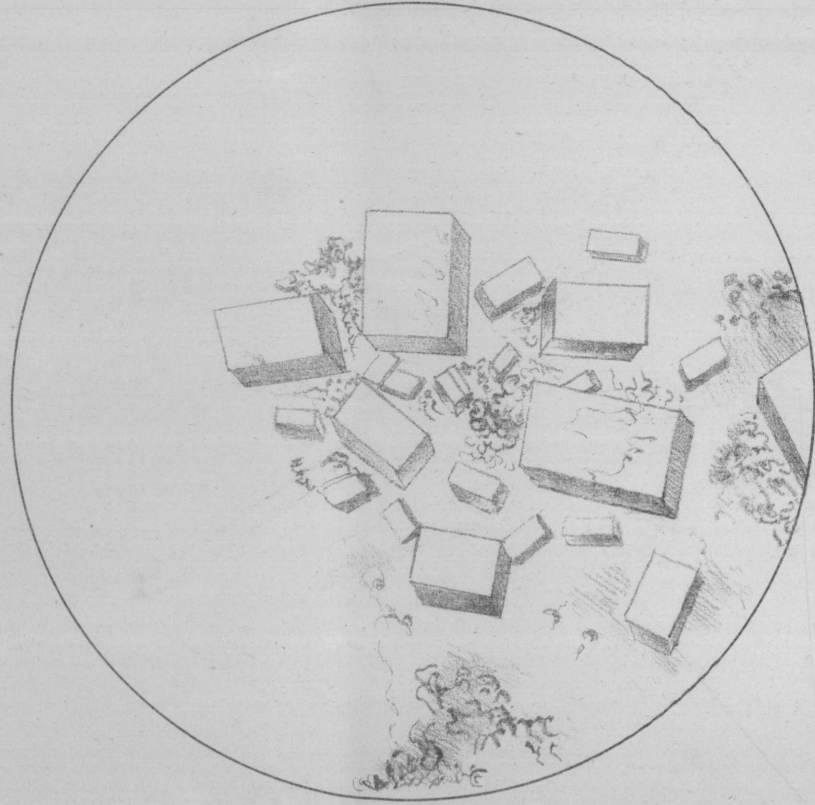


Fig. II. Cristalli ottenuti dopo aggiunto $C_7H_7O_4$ (inglobes Nachel)

Fig. I. Cristallini microscopici ottenuti dopo la estrazione dell' olio essenziale

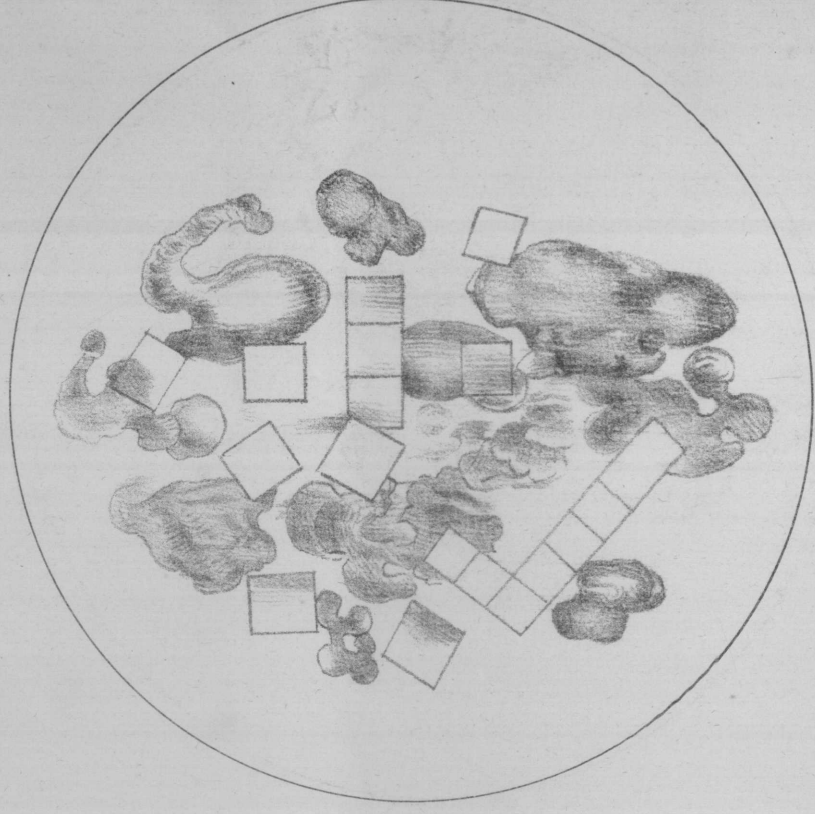
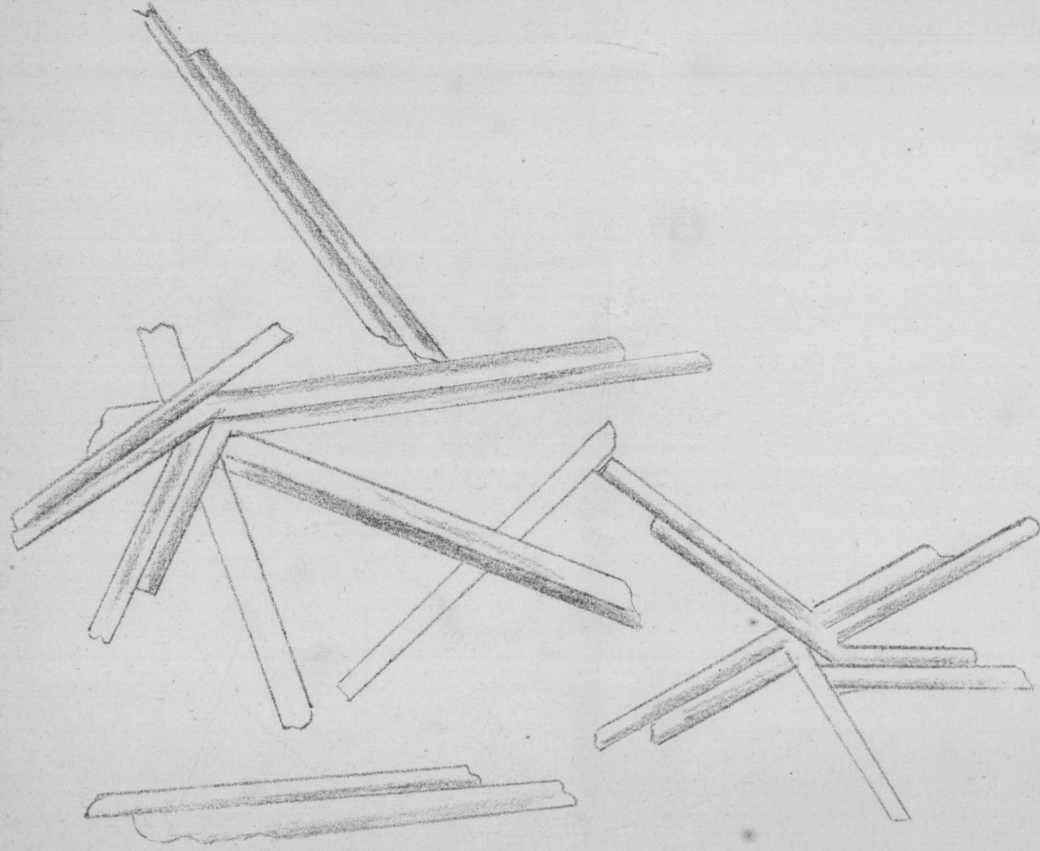
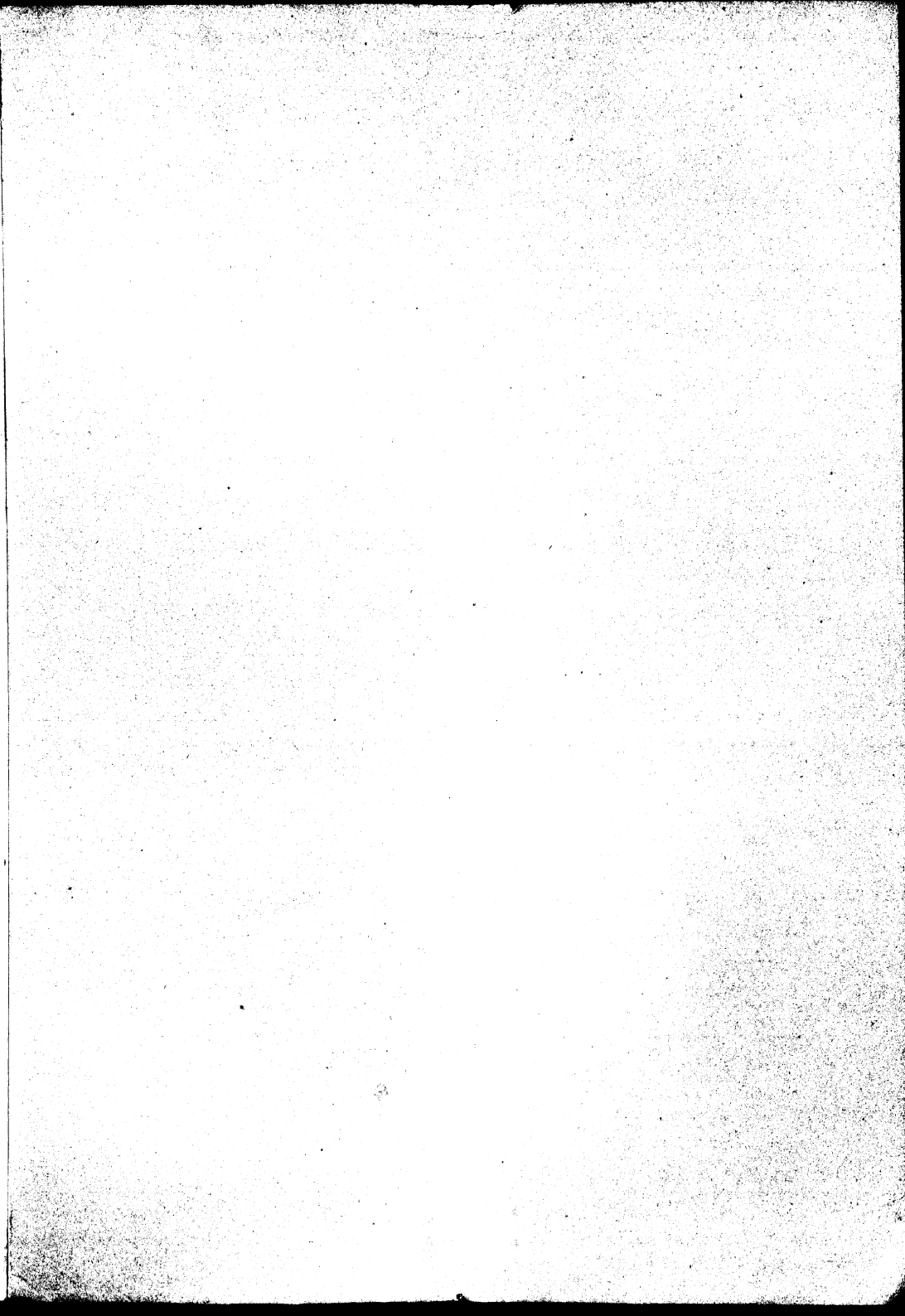


Fig. III. Cristalli ottenuti dai precedenti trattandoli con HCL (inglobes Nachel)

Fig. IV. Cristallini precipitati coll' azotato di piombo





OPERE PUBBLICATE DALL' STESSO AUTORE BONACCORSI.

1. Rivista bibliografica ad un lavoro del Sig. B. G. M. — Catania, Tip. Musumeci Papale 1862.
2. Se la Cotenna sul coagulo del Sangue è incompatibile colla esistenza della febbre essenziale intermittente, lavoro 1.° — Catania, Tip. Crescenzo Galatola 1859.
3. Rivista bibliografica a 4 Memorie del Prof. E. Gintrac di Bordeaux—Catania, Tip. Crescenzo Galatola 1862.
4. Se la Cotenna sul coagulo del sangue è incompatibile colla esistenza della febbre intermittente essenziale, lavoro 2.° — Catania, Tip. Crescenzo Galatola 1862.
5. Prospetto del Corso delle lezioni di materia medica e tossicologia—Catania, Tip. Eugenio Coco 1864.
6. Sul Colchico autunnale indigeno in Sicilia, lavoro 1.° — Atti del Congresso medico di Torino 1876.
7. Sull' antagonismo tra l' oppio e la belladonna — Catania, Tip. Crescenzo Galatola 1877.
8. Sul Colchico autunnale indigeno in Sicilia, lavoro 2.° — Atti del Congresso medico di Pisa 1878, Tip. Crescenzo Galatola 1879.
9. Refrigerante a Ghiaccio.—Atti del Congresso medico di Pisa 1878, Tip. Crescenzo Galatola 1879.
10. Sopra una varietà etiologica dell'Erisipela non descritta nè cennata ancora dai patologi Tip. C. Galatola 1879.
11. Sull' antagonismo tra l' oppio e la nicotina, Archivio medico italiano fasc. Marzo e Aprile, Torino 1882.
12. Sull' azione fisiologica della fisostigmina, Archivio medico italiano Maggio e Giugno, Torino 1882.
13. Azione sul cuore dell'Adonis vernalis, Archivio clinico italiano N. 36, Roma 1882.
14. Sulla Nitroglicerina esperienze del Prof. Gius. Bonaccorsi ed assistente Gaetano Delogu, Catania Tip. Giacomo Pastore, 1883.