

apatia, anoressia ed ipotermia e si riprendono rapidamente.

La dose citata uccide il 50% del totale degli animali messi in esperimento con una esattezza notevole, ripetutamente controllata, in identiche condizioni sperimentali, nel corso di esperienze destinate a determinare la dose letale media (DL_{50}).

Calcolando invece separatamente le percentuali delle morti nei due sessi potremmo osservare che le femmine soccombono in una proporzione notevolmente minore dei maschi, come dimostra la seguente tabella:

Sesso	N° animali usati	N° animali uccisi	
		Totale	%
F.	40	8	20
M.	40	32	80
	80	40	50

Osservazioni analoghe alle qui riportate sono reperibili nella letteratura riguardante altri agenti chimici. Fra queste citiamo, come maggiormente in relazione con le nostre, la osservazione di GYÖRGY e collaboratori¹ i quali hanno dimostrato che le femmine sono meno suscettibili agli effetti letali del CCl_4 . Recentemente, RATNOFF e MIRICK² hanno richiamato l'attenzione sulla differenza di mortalità nei due sessi in animali sottoposti alla azione di un altro agente epatotossico, la monocrotalina. Secondo TAYLOR e CARMICHAEL³ una maggior resistenza presentano invece i maschi a dosi elevate di acido pteroilglutamico.

Inoltre, nel campo degli studi sulla nutrizione, in quello della cancerologia ed, in generale, nel più ampio della patologia sperimentale si va confermando con evidenza sempre maggiore che esistono ben distinte suscettibilità legate al sesso rispetto ad un certo numero di noxae. E logico pensare che tali differenze di sensibilità siano dovute a fattori ormonali, ma il meccanismo fondamentale comune a ciascuna di esse non è stato sinora identificato e, pertanto, non è stato possibile elaborare una teoria unitaria.

La ipotesi più logica che scaturisce dai fatti che abbiamo descritti è che essi sono in qualche modo un rapporto con l'attività od il metabolismo degli ormoni della costellazione sessuale. GYÖRGY⁴ e collaboratori hanno già pensato ad una azione lipotropica degli estrogeni ma, nei nostri esperimenti, non è stato possibile dimostrare chiaramente una differenza nel grado della steatosi epatica prodotta dalla colchicina. Accurate determinazioni chimiche ed istologiche sono in corso.

Il problema che le surriferite osservazioni presentano potrà essere chiarito da esperimenti, già intrapresi, su animali trattati con colchicina ed ormoni sessuali.

SILVANO ROSSI

Laboratorio de Farmacologia, Facultad de Medicina, Barcellona, il 18 novembre 1949.

¹ P. GYÖRGY, J. SEIFTER, R.M. TOMARELLI e H. GOLDBLATT, J. Exptl. Med. 83, 449 (1946).

² O.D. RATNOFF e G.S. MIRICK, Bull. J. Hopkins Hosp. 84, 507 (1949).

³ A. TAYLOR e N. CARMICHAEL, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71, 544 (1949).

⁴ P. GYÖRGY, C.S. ROSE e R.A. SHIPLEY, Arch. Biochem. 125, 12 (1949).

Summary

Some toxic effects of colchicine in mice were investigated.

The DL_{50} of the drug is reported to produce a fatty degeneration of the liver; the same takes place, to a lower degree, in the heart muscle and kidney parenchyma.

A better survival rate of the female than male mice treated with the same doses of colchicine was observed, the ratio being 1:4.

Anti-adrenaline and Anti-arterenol Activity of Some Sympatholytic Compounds

The antagonistic effect of sympatholytic compounds against arterenol and adrenaline seems to be different in the reactions of the animal circulation. It is known that on the blood-pressure the effect of adrenaline can be easily inhibited and reversed by sympatholytic substances, whilst the pressor effect of arterenol, (3,4-dihydroxyphenyl)-2-amino-ethanol, is only decreased with higher concentrations. This is true for Priscol¹, ergotamine², ergotoxine³, yohimbine⁴, Dibenamine⁵, DHE⁶, Prosympal⁷.

Thus it seemed interesting to investigate if in some typical tests on isolated organs, differences in antagonistic effect of various sympatholytic compounds against arterenol and adrenaline could be detected. Therefore, we investigated the antagonistic activity of the most potent sympatholytic agents, ergotamine, yohimbine, Priscol, Dibenamine, Prosympal and 2-[N-p'-tolyl-N (m-hydroxy-phenyl)-aminomethyl]-imidazoline, CIBA 7337⁸ on two simple test objects.

Besides the blood-pressure test, a good sympatholytic activity is exhibited on the isolated seminal vesicle of the guinea-pig⁹ which reacts by a regular

¹ R.P. AHLQUIST, R.A. HUGGINS, and R.A. WOODBURY, J. Pharmacol. 89, 271 (1947). – J.H. BURN and D.E. HUTCHESON, Brit. J. Pharm. 4, 373 (1949).

² U.S. VON EULER, J. Physiol. 105, 38 (1946); Acta physiol. Scand. 11, 168 (1946); Arch. int. Pharmacodyn. 77, 477 (1948); Schweiz. med. Wschr. 78, 777 (1948). – C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938). – K.I. MELVILLE, J. Pharmacol. 59, 317 (1937). – RAYMOND-HAMET, C. r. Soc. Biol. 120, 421 (1935). – R.L. STEHLE and H.C. ELLSWORTH, J. Pharmacol. 59, 114 (1937). – M.L. TANTER, Arch. int. Pharmacodyn. 41, 365 (1931).

³ C. BARGER and H.H. DALE, J. Physiol. 41, 19 (1910). – W.B. CANNON and A. ROSENBLUTH, Amer. J. Physiol. 104, 557 (1933). – C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938).

⁴ C.M. GREER, J.O. PINKSTON, J.H. BAXTER, and E.S. BRANNON, J. Pharmacol. 62, 189 (1938). – D.F. MARSH, M.H. PELLETIER, and C.A. ROSS, J. Pharmacol. 92, 108 (1948). – RAYMOND-HAMET, C. r. Soc. Biol. 120, 421 (1935). – P. HOLTZ und H. J. SCHÜMANN, Arch. exp. Path. Pharm. 206 49 (1950).

⁵ U.S. VON EULER, Acta physiol. Scand. 16, 63 (1948); Schweiz. med. Wschr. 78, 777 (1948). – M. NICKERSON and L.S. GOODMAN, J. Pharmacol. 89, 167 (1947).

⁶ U.S. VON EULER, Acta physiol. Scand. 12, 73 (1946). – C.B. WEST, Brit. J. Pharm. 3, 189 (1948).

⁷ D.F. MARSH, M.H. PELLETIER, and C.A. ROSS, J. Pharmacol. 92, 108 (1948). – K.I. MELVILLE, J. Pharmacol. 59, 317 (1937).

⁸ A. MARXER and C. MIESCHER, to be published. – R. MEIER, Farmacoterapia actual 44, 84 (1948). – R. MEIER, F.F. YONKMAN, B.N. CRAVER, and F. GROSS, Proc. Soc. Exp. Biol. 71, 70 (1949). – R. MEIER, New York Acad. Sci., in press. – A. PLUMMER, J. Pharmacol. 98, P 27 (1950).

⁹ J. BRÜGGER, Helv. physiol. acta 3, 117 (1945).

contraction to a sympathicomimetic stimulation produced by $3 \cdot 10^{-6}$ adrenaline or $3 \cdot 10^{-6}$ arterenol as shown for example by Fig. 1.

Another excellent test is, according to our experience, the perfusion of the isolated vessels of the hind-legs of the rabbit¹. An antagonistic dilatation against 10^{-7} arterenol is for example depicted by Fig. 2.

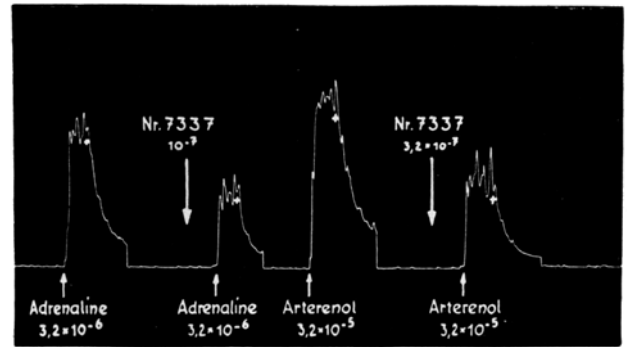


Fig. 1.

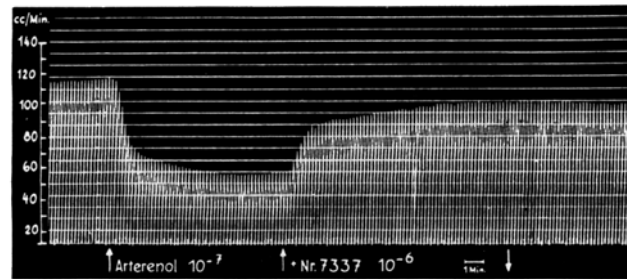


Fig. 2.

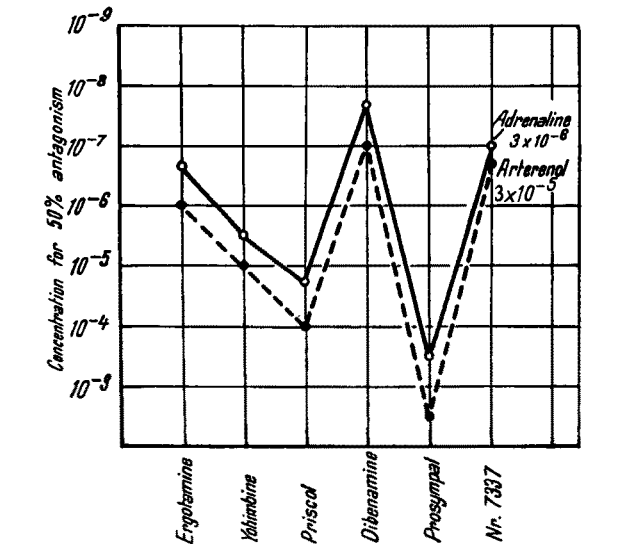


Fig. 3. – Anti-adrenaline and anti-arterenol activity on the isolated seminal vesicle.

Our results are means of several experiments and the values mentioned here are the final concentrations in the bath or in the perfusion fluid.

The results on the seminal vesicle are summarized in Fig. 3, which shows that the antagonistic potency

¹ R. MEIER and R. TH. MEYER, Schweiz. med. Wschr. 71, 1206 (1941). – R. TH. MEYER, Helv. med. acta 8, Suppl. VII, 1941.

against adrenaline and arterenol varies considerably for each sympathicolytic compound, but remains nearly parallel against adrenaline and arterenol.

The small differences between these two sympathicomimetic substances probably do not exceed the experimental error. Only CIBA 7337 shows nearly an identical activity against adrenaline and arterenol.

On the isolated vessels (Fig. 4), the activity of the different adrenolytic compounds is nearly of the same range, but agents with low activity on the seminal vesicle show here a high activity.

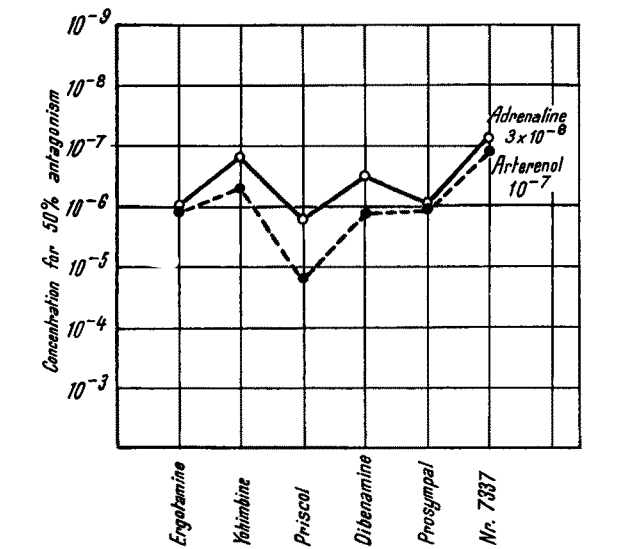


Fig. 4. – Anti-adrenaline and anti-arterenol activity on the isolated vessels (hind-legs perfusion).

The most active compound is CIBA 7337, which again shows a nearly identical activity against arterenol and adrenaline. The lowest potency against arterenol is exhibited by Priscol, the difference between anti-adrenaline and anti-arterenol activity being in this case relatively pronounced.

These experiments show that there are very marked differences in antagonistic potency of various sympathicolytic compounds on different test organs. Priscol and Prosypal are less potent on the seminal vesicle, whilst other compounds as Dibenamine and CIBA 7337 have the same high activity in both cases. Such findings demonstrate that with some sympathicolytic agents a greater organ specificity may be obtained, with others, a more general effect.

There exist on the other hand small differences of antagonistic potency against adrenaline and arterenol, but only on the isolated vessels, Priscol being here relatively less active against arterenol. These differences of activity against adrenaline and arterenol are not parallel to the absolute effectiveness in different organs. The most active compounds, especially CIBA 7337, are in both tests equally active against both sympathicomimetic agents.

These investigations show that in general the reactional behaviour of arterenol and adrenaline is similar. Therefore they give us no explanation for a different behaviour in tests on the blood-pressure in the whole animal. For that, secondary reactions might be responsible, which are not connected with the activity directly observed on reactive organs.

J. TRIPOD and R. MEIER

Biological Department of the Ciba Ltd. Basle, March 6, 1950.

Zusammenfassung

Bei Prüfung an verschiedenen Testorganen zeigen sympathikolytische Verbindungen erhebliche Differenzen in ihrer relativen antagonistischen Wirksamkeit gegenüber Adrenalin. Die antagonistische Wirksamkeit gegenüber Adrenalin und Arterenol ist im allgemeinen identisch (CIBA 7337). Nur ausnahmsweise ist sie ausgeprägter gegenüber Adrenalin (Priscol). Dieser Befund ist in allen Fällen unabhängig von der absoluten Wirksamkeit. Die antagonistische sympathikolytische Wirkung scheint somit gegenüber Adrenalin und Arterenol weitgehend ähnlich.

PRO LABORATORIO

Iodio come mezzo di sviluppo generale per la cromatografia su carta

La tecnica della cromatografia su carta pone problemi differenti da quelli dell'analisi qualitativa organica, nella quale sono tanto più preziosi i reattivi quanto più specifici: infatti possono riuscire di grande utilità reazioni che consentano di visualizzare qualsiasi sostanza presente nei vari punti della carta da filtro.

È sotto questo punto di vista che abbiamo esaminato la possibilità di impiegare come reattivo i vapori di iodio, che, come è noto, hanno la capacità di fissarsi diversamente a seconda dei trattamenti – chimici o fisici – che questa abbia subito¹.

È da notare che, poiché il fenomeno è dovuto ad un diverso rapporto di fissazione dello iodio sulla carta, la sostanza si potrà vedere come una macchia bruna su fondo chiaro, oppure come una macchia chiara su fondo bruno. Tali zone, contrassegnate opportunamente con una matita, possono, dopo completo allontanamento dello iodio per sublimazione, venire nuovamente sviluppate con reattivi specifici.

Sotto questo punto di vista lo iodio può venire utilizzato come reattivo generale e reversibile nell'esame preliminare nella cromatografia su carta.

Le macchie con i vapori di iodio vengono date sia da sostanze azotate che non azotate: a questo proposito desideriamo ricordare che G. BRANTE² sviluppava con soluzione alcolica di iodio o con vapori di iodio cromatogrammi su carta di ammine e derivati amminici attribuendo le macchie alla probabile formazione di composti di addizione dello iodio con le ammine.

Dalle nostre esperienze risulta invece la possibilità di rivelare agevolmente anche l'acido ascorbico, gli zuccheri, ossiacidi, chetoacidi, acidi alifatici, e fenoli. In tutte le prove è stato seguito il metodo della cromatografia ascendente di WILLIAMS e KIRBY³. Abbiamo adoperato carta Whatman n° 1, e le seguenti miscele di solventi: (I) etere acetico, acido acetico, acqua, 3:1:3; (II) butanolo, acido acetico, acqua, 4:1:5; (III) fenolo saturo di acqua in atmosfera di HCl.

L'acido ascorbico, sviluppato con la miscela (I), appare alla rivelazione con iodio in un primo tempo come macchia bianca su fondo bruno, poi, continuando l'esposizione, come una macchia bruna su fondo più chiaro. R_F 0,55, sensibilità 20 γ . Dopo sublimazione dello iodio la presenza dell'acido ascorbico è stata messa in evidenza con nitrato d'argento ammoniacale. Anche adoperando come solventi (II) e (III), il metodo allo iodio ha

facilmente rivelato l'acido ascorbico. Così in un estratto surrenale l'acido ascorbico ha potuto essere messo facilmente in evidenza accanto alla noradrenalina ed alla adrenalina. Un'altra macchia (R_F 0,10) in fenolo è probabilmente da attribuirsi agli ormoni corticali.

Per gli zuccheri è stata adoperata la miscela (I). Le posizioni degli zuccheri sono apparse come macchie chiare su fondo bruno. Sono stati impiegati il ramnosio, lo xilosio, l'arabinosio, il glucosio ed il galattosio. Gli R_F trovati corrispondono a quelli della letteratura¹. Dopo aver lasciato sublimare lo iodio sono state confermate le posizioni rilevate precedentemente con l'impiego del nitrato d'argento ammoniacale. Sensibilità, intorno ai 20–40 γ .

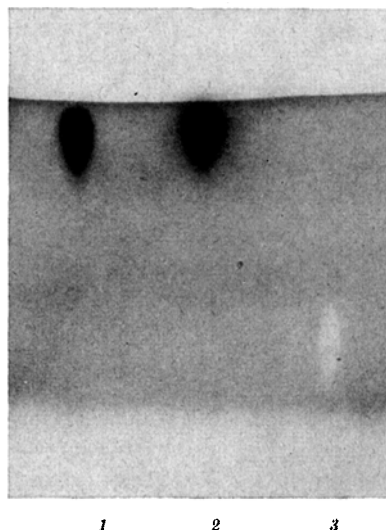


Fig. 1. – Rivelazione con lo iodio di 50 γ di 1 resorcina; 2 pirocatechina; 3 acido tartarico (Butanolo-acido acetico).

La resorcina e la pirocatechina, sviluppate con la miscela (II), hanno dato un R_F di 0,9², e macchie nettamente brune su fondo chiaro, che, dopo la sublimazione, si sono intensamente colorate con $FeCl_3$; sensibilità, 20–30 γ .

Gli acidi piruvico e tartarico sono stati sviluppati con la miscela (II). Il primo dà una macchia bruna su fondo più chiaro, il secondo una macchia chiara su fondo bruno. Essi sono stati successivamente messi in evidenza con una soluzione acquosa di metilarancio, con la quale in corrispondenza dell'acido appare una macchia rosa su fondo giallo. R_F 0,72 per l'acido piruvico; 0,21 per l'acido tartarico.

È stato inoltre notato, come era logico, che lo iodio consente di rivelare anche cromatogrammi di sostanze inorganiche.

Queste prime osservazioni confermano la possibilità di un uso generale di questa tecnica come prova orientativa nella rivelazione della cromatografia su carta.

G. B. MARINI-BETTOLO-MARCONI e SALVATORE GUARINO

Laboratorio di Chimica Terapeutica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 22 maggio 1950.

Summary

The use of iodine vapours is proposed as a general developing mean for all organic substances in paper chromatography.

¹ M. A. JERMYN e F. A. ISHERWOOD, *Biochem. J.* **44**, 402 (1949).

² E. C. BATE-SMITH, *Biochem. Soc. Symposia Cambridge*, No. 3, 67 (1949).

¹ E. VIVIANI, *Ric. Scientifica* **10**, 638 (1939). – F. ULLMANN, *Enzyklopädie techn. Chemie*, Berlin **10**, 9 (1932).

² G. BRANTE, *Nature* **163**, 651 (1949).

³ R. J. WILLIAMS e H. KIRBY, *Science* **107**, 481 (1948).