

Possiamo avere invece una totale soppressione dell'azione purgativa se l'antiistaminico, o perché dato, in soluzione acquosa, a dosi ripetute, o perché sospeso in olio, resta nell'organismo in carica sufficientemente elevata fino a che il purgante è scomparso dall'intestino o perché espulso all'esterno o anche perché assorbito. Dopo 250 mg/100 g di dimetina in olio l'azione antipurgativa è evidente anche somministrando l'olio di ricino a distanza di 9 h dall'antiistaminico.

Il fatto degno di rilievo è in conclusione questo: che bloccando l'azione dell'istamina noi ritardiamo o sopprimiamo l'azione purgativa.

L'affermazione dell'esistenza di un nesso di causa ad effetto fra istamina e azione drastica non sembra gratuita.

Il purgante drastico, o quale è stato ingerito o dopo di avere subito trasformazioni di vario genere ad opera dei succhi digestivi, ha la evidente capacità di portare sulle cellule intestinali uno stimolo irritativo. E fin qui nulla di nuovo.

Ma in base alle attuali esperienze si deve ammettere che la cellula risponda all'irritazione fra il resto con messa in libertà di istamina che diffonderebbe rapidamente, irriterebbe a sua volta, iperemizzerebbe, aumenterebbe la permeabilità cellulare e capillare e quindi creerebbe le premesse per una facile trasudazione e secrezione di liquido nel lume intestinale.

È in tal modo iniziata l'azione purgativa: che viene completata dall'iperemesi.

Non sappiamo se anche questa sia conseguenza diretta della messa in libertà di istamina o non ne sia piuttosto una conseguenza indiretta, dovuta ai perturbamenti circolatori. Quello che sappiamo è che l'antiistaminico sembra bloccare ipersecrezione e iperemesi.

Una più ampia disamina critica e una più completa discussione dei nostri reperti sarà fatta nel lavoro definitivo.

Qui ci basti d'aver messo in luce la verosimile esistenza di un almeno parziale «condizionamento istaminico» dell'azione purgativa di un gruppo di purganti e d'aver portato qualche elemento per quella che forse potrà essere una classificazione dei purganti in base al loro meccanismo d'azione.

V. ERSPAMER e A. PAOLINI

Istituto di Farmacologia dell'Università di Roma, il 1° agosto 1946.

Summary

By the aid of a synthetic antihistaminic drug (dimethylamino-ethyl-benzylaniline) the Authors succeeded in demonstrating that the purgative action of various drastic agents (*Oleum Ricini*, *Elaterium*, *Colocynthis*, *Globularia Alypum*) is, at least partially, to be accounted to a release of histamine.

Antihistaminic drugs are indeed able, in quantities by themselves ineffective on the alimentary canal, to delay or even to abolish the purgative action of very large doses of the examined drastics.

Sur les liens de la phosphatase alcaline avec les nucléoprotéides du noyau cellulaire et des granules cytoplasmiques

L'emploi de plus en plus fréquent de la méthode de GOMORI pour la détection cytochimique des phosphatases a montré dans un grand nombre de cas l'existence d'une corrélation entre l'abondance de ces ferments dans

le noyau et le cytoplasme et la teneur de ceux-ci en acides nucléiques (Bibl. dans MOOG¹). Pareille corrélation s'explique peut-être par le rôle que les phosphatases paraissent jouer dans le métabolisme des acides nucléiques ainsi que l'indique, tout au moins dans le cas de l'acide thymonucléique, le parallélisme existant entre l'abondance des phosphatases dans le noyau et la vitesse de renouvellement du P de ce corps (BRACHET et JEENER²). Une part importante des phosphatases du cytoplasme étant incluses dans les granules à acide ribonucléique (BRACHET et JEENER, KABAT³), il paraissait indiqué de rechercher les relations qui pourraient exister entre ces ferments et les éléments constitutifs du noyau.

¹ Des érythrocytes nucléés en régénération provenant de sang de poules ayant subi quelques jours auparavant une injection de phénylhydrazine présentent une réaction de la phosphatase alcaline suivant GOMORI strictement limitée aux noyaux. Les noyaux de ces érythrocytes, isolés par une méthode antérieurement décrite et dissous dans une solution de KCl 0,6 M à p_H 8,2 donnent naissance à une solution présentant une forte rigidité (JEENER⁴). Après un traitement mécanique qui supprime irréversiblement cette rigidité la solution est soumise à une ultracentrifugation de 5 minutes (10^5 g au fond des tubes) qui provoque la sédimentation d'une fraction protéique de propriétés très différentes de celle restant en solution (JEENER⁵). Ces deux fractions seront appelées respectivement fraction insoluble et fraction soluble dans KCl 0,6 M.

La fraction soluble présente les caractères physiques et chimiques des solutions de thymonucléohistone préparées par MIRSKY⁶ et, indépendamment, par nous-mêmes; 55% de l'azote total qu'elle contient sont constitués par l'azote de l'acide thymonucléique; la cystéine et le tryptophane n'y existent qu'à l'état de traces.

La fraction insoluble, qui contient 28% de l'azote total du noyau est également insoluble dans NaOH 0,1 N. L'acide thymonucléique n'y existe vraisemblablement qu'à l'état d'impureté (5% du N total appartient au maximum à ce corps). Sa teneur en tryptophane est de 0,5%, en cystéine de 1% environ.

Les deux fractions, mises en présence de glycérophosphate de soude et de $MgCl_2$ à p_H 9, libèrent en trois heures des quantités d'ions orthophosphoriques proportionnelles pour chaque fraction aux quantités de protéines mises en œuvre. L'activité phosphatasique ainsi déterminée par rapport au poids sec des protéines est 4 à 5 fois plus grande dans la fraction insoluble que dans la fraction soluble. Que cette fraction protéique insoluble caractérisée par sa richesse en phosphatase alcaline présente des liens étroits avec la thymonucléohistone dans le noyau normal paraît découler du fait que l'ultracentrifugation de fragments de foie de grenouille (10^5 g, 20 min.) provoque le déplacement simultané et total vers le pôle centrifuge du noyau de la chromatine et de la phosphatase alcaline mise en évidence par la réaction de GOMORI. De même l'intense réaction phosphatasique des chromosomes (Bibl. dans MOOG¹) plaide en faveur de la présence dans ceux-ci

¹ F. MOOG, Biol. Rev. 21, 41 (1946).

² J. BRACHET et R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (sous presse).

³ J. BRACHET et R. JEENER, Acta biol. Belg. 1, 476 (1941) et Enzymologia 11, 196 (1943). — E. A. KABAT, Science 1, 43 (1941).

⁴ R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris 138, 1050 (1944) et *idem* (mars 1945, sous presse).

⁵ R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (janvier 1946, sous presse).

⁶ A. E. MIRSKY et A. W. POLLISTER, Proc. nat. Acad. Sci. 28, 344 (1942).

de la fraction des protéines du noyau au repos insoluble dans le KCl 0,6 M.

²⁰ Des granules à acide ribonucléique isolés à partir de foie de souris par ultracentrifugation suivant une technique antérieurement décrite (BRACHET et JEENER¹) sont traités par la même solution de KCl 0,6 M. Une ultracentrifugation de 5 minutes (10⁵ g) est ensuite pratiquée. Le résultat est identique à ce qui est observé lorsque pareil traitement est appliqué à des noyaux cellulaires. Deux fractions se séparent, l'une soluble, l'autre insoluble dans KCl 0,6 M. Ainsi que permettaient de le prévoir des observations antérieures de BRACHET et CHANTRENNE² sur les effets exercés par des solutions de phosphate M/15, la fraction soluble contient 88 % environ de l'acide ribonucléique total. Cette fraction soluble est constituée par un ribonucléoprotéide qui précipite par dialyse contre de l'eau distillée ou, tout comme la thymonucléohistone, par adjonction de faibles quantités de CaCl₂ (JEENER³), et contient 12 à 15 % d'acide ribonucléique.

La fraction insoluble, qui constitue 60 % du poids sec des granules, contient la totalité de la phosphatase alcaline liée en grande quantité à ceux-ci⁴ (BRACHET et JEENER, KABAT¹).

Ces constatations préliminaires rendent vraisemblable qu'aussi bien les thymonucléoprotéides du noyau cellulaire que les ribonucléoprotéides cytoplasmiques sont unis sous la forme de polycomposés labiles à des structures protéiques caractérisées par leur insolubilité dans des solutions salines concentrées et le fait qu'elles renferment des molécules de ferments, tels que la phosphatase alcaline. Cette analogie paraît digne de remarque à un moment où se précise l'hypothèse de l'existence dans le cytoplasme d'éléments autoreproductibles exerçant une influence analogue ou complémentaire à celle des gènes nucléaires (plasmagènes de DARLINGTON, cytogènes de LINDEGREN, facteur kappa de SONNEBORN).

R. JEENER

Laboratoire de Physiologie animale, Université Libre de Bruxelles, le 10 août 1946.

Summary

The thymonucleic acid of the cell nucleus and the ribonucleic acid of the cytoplasmic granules are both included in very similar complexes. Treated by a 0.6 M solution of KCl these complexes separate in two fractions, one comprising thymo or ribonucleoproteid, the other characterized by its insolubility and its high content in alkaline phosphatase.

¹ J. BRACHET et R. JEENER, Acta biol. Belg. 1, 476 (1941) et Enzymologia 11, 196 (1943). — E. A. KABAT, Science 1, 43 (1941).

² J. BRACHET et H. CHANTRENNE, Acta biol. Belg. 4, 451 (1942).

³ R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (mai 1945, sous presse).

⁴ Pour répondre d'avance aux objections qui pourraient être faites à ces conclusions, signalons que de la phosphatase alcaline est liée en abondance aussi bien aux granules de la fraction isolée entre 5000 et 100000 g qu'à ceux isolés entre 1600 et 5000 g (communication personnelle de H. CHANTRENNE).

Fluoruration du DDT

SWARTS¹ a montré qu'à la pression ordinaire, il n'est possible de substituer dans le chloroforme qu'un seul atome de chlore par le fluor; la présence d'un catalyseur

(brome, pentachlorure d'antimoine) est indispensable. Plus tard, BOOTH et BIXBY¹ ont pu obtenir, en travaillant sous pression, le dérivé difluoré CHF₂Cl.

D'une manière générale, en employant le trifluorure d'antimoine comme agent de fluoruration, on ne peut pas remplacer tout le chlore du groupe CCl₃ par le fluor. Il y a cependant quelques exceptions, parmi lesquelles nous pouvons citer le phénylchloroforme² et le 1, 1, 2, 3, 3, 3-hexachloropropylène-1³.

Il nous a paru intéressant de fluorer le dichlorodiphényltrichloréthane, plus connu sous le nom de DDT. Notre but était de nous assurer que les deux radicaux phényle fixés sur l'atome de carbone voisin du groupe CCl₃ ne rendent pas le chlore plus mobile que dans les dérivés aliphatiques (ceux ayant le groupement =CCl—CCl₃ exceptés³).

En soumettant le dichlorodiphényltrichloréthane à l'action du trifluorure d'antimoine au-dessus de 160° C, nous avons obtenu un produit correspondant à la formule du p,p'-dichlorodiphényl-difluorodichloréthane, fondant à 89—90° C et cristallisant très bien dans l'alcool.

En se basant sur les propriétés des dérivés fluorochlorés aliphatiques, on pouvait s'attendre à ce que la toxicité de la molécule soit diminuée. Les premiers essais faits sur *Phyllopertha horticola* par M. BOVEY à la Station fédérale d'essais viticoles, semblent indiquer une forte diminution du pouvoir paralysant; par contre la toxicité ne semble pas influencée.

Nous poursuivons les essais sur une série de corps semblables.

E. POUTERMAN et A. GIRARDET

Ecole de Pharmacie de l'Université de Lausanne, le 19 septembre 1946.

Summary

The fluorination of DDT has led to the isolation of dichloro-diphenyl-difluoro-chloroethane. The introduction of the two fluorine atoms decreases considerably the paralyzing effect, but does not seem to affect the toxicity of this insecticide.

¹ BOOTH et BIXBY, J. Ind. Eng. Chem. 24, 637 (1932).

² SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 375 (1898) et 389 (1920).

³ A. L. HENNE, A. M. WHALEY et J. K. STEVENSON, Amer. chem. Soc. 63, 3478 (1941).

Löslichkeitserhöhung von Sulfonamiden durch Pektin

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit von Sulfonamiden und ähnlichen Verbindungen werden häufig Monosaccharide herangezogen. So erhält man z. B. eine außerordentliche Löslichkeitssteigerung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch Kondensation desselben mit Glukose und Natriumbisulfit¹, während KLEMOLA zur Lösung von Sulfonamiden neben mehrwertigen Alkoholen wie Glyzerin und Glykol auch wässrige Lösungen von Monosacchariden verwendet².

Wir konnten nun durch Zusatz eines Polysaccharids, nämlich Pektin, dessen löslichkeitserhöhende Wirkung auf Gitaligenin, Gitalin, Gitoxin sowie auf Prolactin, Äsculin und Theophyllin von anderer Seite beschrieben worden ist³, ebenfalls eine Steigerung der Wasserlöslichkeit verschiedener Sulfonamide erzielen. Die von

¹ PARKE, DAVIS & Co., EP. 532893 (v. 3. 2. 1939 a. 3. 8. 1939, amer. Prior. 8. 8. 1938).

² KLEMOLA, Fin. P. 19637 (v. 16. 7. 1942 a. 18. 9. 1944).

³ C. F. BOEHRINGER & SÖHNE, DRP. 648377 (v. 13. 3. 1936, a. 29. 7. 1937).

¹ SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 474 (1892).