

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

8563

No. 458

**EXTRACTUL DE GLANDĂ LACRIMALĂ
ȘI
ACȚIUNEA SA FARMACO-DINAMICĂ**



DOCTORAT ÎN FARMACIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 20 Iunie 1929.

DE

VICTOR CIOCĂNELEA

LICENȚIAT ÎN FARMACIE

CLUJ
INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
STRADA MEMORANDULUI 22.
1929.



★440003167★

Biblioteca UMFST

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

No. 458

EXTRACTUL DE GLANDĂ LACRIMALĂ
ȘI
ACȚIUNEA SA FARMACO-DINAMICĂ



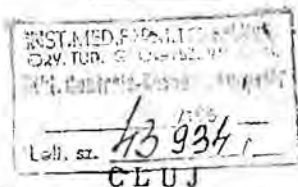
DOCTORAT IN FARMACIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 20 Iunie 1929.

DE

VICTOR CIOCĂNELEA

LICENȚIAT IN FARMACIE



INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
STRADA MEMORANDULUI 22.
1929.

J. MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Decan: D-nul Prof. Dr. CORIOLAN TĂTARU.

Profesori:

Patologia generală și experimentală	D-l Dr	Botez A. M.
Bacteriologia (agr)	" "	Baroni V.
Istologia și embriologia umană	" "	Drăgoiu I.
Clinica infantilă	" "	Gane T.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	Grigoriu C.
Istoria medicinei	" "	Guiart I.
Clinica Medicală	" "	Hațieganu I.
Clinica chirurgicală		
Medicina operatoare 	" "	Iacobovici I.
Farmacologia și farmacognozia	" "	Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" "	Michail D.
Clinica neurologică	" "	Minea I.
Medicina legală	" "	Minovici N.
Igiena și Igiena socială	" "	Moldovan I.
Radiologia medicală	" "	Negru D.
Fiziologia umană	" "	Nișescu I. I.
Farmacia chimică și galenică	" "	Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Papilian V.
Clinica oto-rino-laringologică		
Clinica stomatologică (supl.) 	" "	Predescu-Rion I.
Clinica dermato-venerică	" "	Tătaru C.
Clinica căilor urinare (agr.)	" "	Teposu E.
Chimia biologică	" "	Thomas P.
Clinica psihiatrică	" "	Urechia C.
Anatomia patologică	" "	Vasiliu T.

JURIUL DE PROMOTIUNE:

Președinte: D-l Profesor Dr. Gh. F. Pamfil.

Memברי: { " " " I. Minea
" " " G. Martinescu
" " " D. Michail
" " " I. Nișescu

Supleant: Conf. " I. Orient

INTRODUCERE

În urma descoperirii diferiților hormoni studiul opoterapiei a devenit atât de important, încât a atras în mreaja sa nenumărați cercetători. Deși numărul mare de lucrări ce au apărut în ultimii 30 ani, ne dovedește cu prisosință acest fapt, totuși, în afară de hormonii glandelor suprarenale și tiroide, ale căror proprietăți fizice și chimice au fost stabilite, putându-se prepara și în mod sintetic, datorită descoperirilor făcute de Takamine, Stolz și Kendall, restul hormonilor, deși în majoritatea lor, ca acțiune fiziologică și aplicațiune terapeutică, sunt bine definiți, proprietățile lor fizico-chimice rămân totuși o problemă a viitorului.

Cum Institutul farmaceutic dela Universitatea „Regele Ferdinand I” din Cluj, sub conducerea D-lui Prof. Dr. Gh. P. Pamfil, are în programul său de activitate, și rezolvarea problemei studierii și fabricării medicamentelor în țară în general, și mai ales a celor specifice, și cum subsemnatul mă bucur de favoarea de a-i fi colaborator, mi-am impus o activitate în cadrul programului institutului și astfel mă ocup cu studiul produselor opoterapice.

Avem materii prime multe și de bună calitate și cum am început să avem și oameni pricepuți, este timpul ca să pătrundem odată importanța utilizării bogățiilor noastre, pentru a reduce importul la minimum, căci acest fapt are și o importanță mare națională. Nu ne este permis ca să rămânem în credința, că numai ceace este făcut de specialiștii de peste hotare, în fabricile și laboratoarele străine, este bun și utilizabil.

Cred că cei, cari au vrut, au putut constata că D-l Prof. Pamfil a obținut destule succese frumoase în rezolvarea acestor probleme.

Având în vedere că majoritatea produselor organo-terapeutice sunt importate aproape în întregime, deși la noi în țară, materia primă, necesară preparării acestor produse medicinale, este cu mult mai abundentă decât în țările ce au o industrie de produse opoterapice foarte bine dezvoltată, țări în care materia primă lipsește și sunt nevoite să o importe din mari depărtări, — D-l Prof. Pamfil mi-a făcut deosebita cinste și mi-a propus o lucrare științifică în acest domeniu.

După acest program am început studiarea principiilor activi din diferitele glande și metode de extragere ale acestora. Ca rezultat notez aici, preparatul „Postlobină“, extract din lobul posterior al glandei hipofizare, preparat în colaborare cu D-l Dr. I. Cosma, șef de lucrări la Institutul de fiziologie din Cluj, și care se întrebuințează în mod curent și cu mult succes, în terapeutică. Studiul extragerii principiilor activi din ovar, testicul, tiroidă, sunt în curs de terminare, fiind silit între timp, să întrerup aceste cercetări, pentru a lucra mai intens la lucrarea de doctorat, lucrare care intră în domeniul programului menționat și în plus mai prezintă avantajul de a interesa în mod deosebit „Clinica oftalmologică“ a facultății noastre.

D-l Prof. Dr. D. Michail și colaboratorul său D-l Docent Dr. P. Vancea, după o prealabilă înțelegere cu D-l Prof. Dr. Gh. P. Pamfil, directorul Institutului farmaceutic, m'au invitat să prepar și să studiez din punct de vedere fizico-chimic principiul activ din glanda lacrimală, principiu activ pe care D-lor urma să-l studieze din punct de vedere biologic. Totalul cercetărilor făcute în această direcție până astăzi constituie obiectul acestei lucrări.

Pe măsură ce cercetările asupra secrețiunii interne s'au înmulțit, s'a ajuns la concluzia, că secreția internă nu poate fi limitată numai la organele recunoscute drept cla-

sice ale secrețiunii interne, cum ar fi tiroida, hipofiza, pancreas, ovar, etc. ci s'a întărit tot mai mult credința, că fiecare celulă vie din organism, îndeplinește un rol de secrețiune internă. Așa de exemplu CO_2 , care nu este un produs specific al unei singure glande sau organ, ci un produs de activitate celulară, care poate fi aflat în orice celulă din organism, este considerat astăzi ca un hormon — panhormon — indispensabil în fiziologia respiratorie.

Bazați pe acest principiu diferiții autori au întreprins o serie întreagă de cercetări, pentru a stabili rolul pe care-l joacă în starea normală a organismului secrețiunile interne.

Studiul secrețiunii interne al glandei lacrimale precum și rolul ei fiziologic, a fost făcut pentru prima dată de D-l Prof. Dr. D. Michail, în colaborare cu D-l Docent Dr. P. Vancea, iar rezultatele obținute cu extractul din glanda lacrimală, preparat de noi mai întâi după metoda Roger, pe urmă și după alte metode indicate de D-l Prof. Dr. Gh. P. Pamfil, în laboratorul nostru, sunt în perfectă concordanță și au fost pe deoparte comunicate în ședințele Societății Științelor medicale și în acele ale Societății de biologie din Cluj, iar pe de altă parte au fost publicate în revistele străine (C. r. S. B. 1927—1928—1929).

Prin lucrarea de față voi căuta să dau câteva date asupra metodelor de preparare, a proprietăților fizice și chimice a extractului de glandă lacrimală și pe de altă parte să aduc o serie de contribuțiuni de ordin experimental, referitoare la acțiunea fiziologică a acestui extract.

Ideia mi-a fost dată de D-l Prof. Dr. D. Michail, care în colaborare cu D-l Dr. P. Vancea, au experimentat acțiunea fiziologică a extractului de glandă lacrimală, iar în cercetările de preparare, extragere a principiilor activi, la stabilirea lor și la precizarea proprietăților fizico-chimice, am fost ajutat de D-l Prof. Dr. Gh. P. Pamfil, care mi-a dat prețioase indicațiuni. Tuturor le păstrez cea mai profundă recunoștință.

Lucrarea de față cuprinde următoarele capitole :

Capitolul I. Istoricul Opoterapiei.

„ II. Anatomia, Histologia și Fiziologia glandei lacrimale.

Capitolul III. Prepararea extractului de glandă lacrimală și proprietățile sale fizico-chimice.

Capitolul IV. Acțiunea fiziologică a extractului de glandă lacrimală.

Capitolul V. Concluziuni generale.



CAP. I.

Istoricul opoterapiei

În ultimii 30 ani terapeutică s'a îndreptat spre un nou drum și rezultatele pe care le-a înregistrat, grație îndelungatelor cercetări, sunt atât de frumcose, încât cu drept cuvânt se poate vorbi despre o nouă eră a medicinei terapeutice.

Motivele care au determinat pe diferenții cercetători spre această nouă cale, sunt — pe de o parte prea multele maladii, ce s'au ivit și în fața cărora cei chemați, din cauza mijloacelor terapeutice insuficiente și nesigure, erau în imposibilitate de a da ajutorul convenit, iar pe de altă parte principiul sănătos, ce stă astăzi la baza științelor aplicate — experiența — care după cum vom vedea, a înscris o nouă perioadă în tratamentul medical.

Ramura științelor medicale, care se ocupă de combaterea maladiilor, cu ajutorul preparatelor făcute din organe animale se numește — *opoterapie* sau *organoterapie*.

Principiul care stă la baza organoterapiei, este următorul: *organismul uman poate întrebuința principii activi din organe animale sau extracte de organe animale sănătoase, pe cari un organism bolnav nu-i mai poate sintetiza sau îi sintetizează numai parțial și insuficient, sau în prea mare cantitate pentru o stare normală a lui.* De exemplu o turburare funcțională a glandei tiroide, provoacă o serie întreagă de boli, după cum acest organ este într'o stare de hiperfuncțiune — hipo-funcțiune sau afuncțiune. Una dintre aceste maladii este *mixedemul* — caracterizat

prin fenomene morbide psihice și fizice. Tabloul acestei îmbolnăviri este destul de cunoscut. Un individ ce suferă de această maladie primește o înfățișare cu totul deosebită de a unui om normal. Din punct de vedere psihic un astfel de bolnav este redus, expresia feței, chiar dacă ar avea numai 15 ani acest individ, este ca a unui om în declinul vieții, nedezvoltat, etc. Toate aceste fenomene morbide provin din cauza lipsei din organism a secreției interne a glandei tiroide, îmbolnăvită și care secrețiunii dacă ar fi fost prezente în organismul individului acesta s'ar fi dezvoltat în mod normal cu toate manifestațiunile psihice și fizice normale. Grație opoterapiei astăzi un astfel de bolnav, care până acum era o sarcină a societății, ea fiind inutilizabil, — după o administrare rațională de extract de glandă tiroidă — își recapătă aspectul normal — putând fi redat societății ca un om utilizabil.

Acest principiu, care stă la baza opoterapiei moderne îl găsim ca o ipoteză la cele mai vechi popoare, așa că, propriu zis, opoterapia nu datează numai de 30—40 ani, ci o găsim chiar la începutul istoriei.

După *Lepinois* în istoria opoterapiei se pot distinge patru perioade, și anume :

I. *Periouda greco-latină*, care începe cu timpurile cele mai vechi, până la sfârșitul secolului al VII-lea. Popoarele vechi, (indienii, chinezii, egiptenii, persienii, etc., au întrebuintat preparate din organe animale sau sucii acestor organe, la vindecarea anumitor maladii.

Este interesantă critica făcută de F. Hesler în anul 1844 asupra manuscrisului indian cu titlul : „Ayurveda de Sustrata“ datat cam cu 1400 de ani înainte de Cristos, în care se vorbește de Impotența virilă și de *tratamentul acesteia* prin administrare de testicole. După părerea D-lui Prof. I. Guiart (La Médecine au temps des Pharaons 1922) în papyrusurile medicale de la Berlin, egiptenii aveau 170 prescripțiuni medicale, cu circa 500 medicamente, dintre care multe de origină animală, (carnele cerbului, oleiul

de castor, fierea de vite connute, sânge și grăsimea de la acestea, creierul, etc.). *Hypocrate, Plinius, Galenus*, vorbesc de plămâni de vulpe, contra bolilor pulmonare, fiere de taur, lapte de diferite animale, cantharidă, etc.

II. *Periouda arabă* sau a evului mediu, din secolul al VIII-lea — XIII-lea cu un număr de 556 preparate animale, după o listă, făcută de Mésné. Medicațiunea orchitică și pulmonară este des întrebuințată în acest timp. Lanolina, Castorul, Moschus, cari se întrebuințează și astăzi, datează din acel timp. Mai găsim însă și o serie întregă de preparate organo-terapeutice foarte curioase, atât cât privește natura lor, cât și felul lor de administrare. De exemplu: omului mușcat de un câine turbat, se da atât intern cât și extern, *ficat de câine turbat*, celui mușcat de un scorpion — un *ulei în care se macera un scorpion, bila șerpilor veninoși* contra arușcăturilor de șerpi, etc.

III. *Periouda renasterii* din secolul al XIV-lea — XVII-lea cu renumitul doctor-farmacieist *Paracelsius* cu medicațiunea lui complicată de preparațiune a diferitelor forme farmaceutice, în compoziția cărora intrau multe medicamente de origine animală.

Toate acestea, după cum am spus la început, aveau la bază numai un principiu ipotetic, „*Similia similibus*“ neconfirmat de experiențe, prin urmare rezultatele nu puteau fi cele dorite; din contră, astăzi ne par ridicole, căci într'adevăr nu era deloc plăcut să întrebuințezi un extract de păianjen, plcsniță sau scorpion, contra înțepăturilor otrăvitoare ale acestora.

IV. *Periouda zilelor noastre*, începând din anul 1850 și care abia în ultimii 30 ani a înregistrat succese frumoase. Se începe cu studiul lui *Claude Bernard*, (1855), care distinge anumite organe ale corpului cu două funcțiuni de secrețiune, una externă și alta internă. Cu 10 ani mai târziu renumitul fiziolog *Brown-Séguard*, adevăratul fondator al opoterapiei moderne, *emite principiul glandelor endocrine, cu teoria hormonilor și prin experiențe arată*

rolul important ce-l joacă aceste materii, ce glandele le fabrică, trimițându-le direct în sânge, unde provoacă anumite reacțiuni chimice, ca transformarea anumitor materii absolut necesare vieții, sau neutralizarea anumitor toxine, etc.

Odată principiul emis ca rezultat al experiențelor din laborator, medicațiunea opoterapeutică, numită și medicațiunea sequariană, după fondatorul ei, a reușit în scurt timp să obțină rezultate ce au înscris și va mai înscrie frumoase pagini în istoria medicinei terapeutice.

Hormonii, adevărații regulatori ai proceselor vitale, atât de complicate, ce se deslănțuesc în organismul omenesc, de a căror prezență depinde starea normală a organismului, sunt cele mai frumoase exemple de succes al cercetărilor de laborator. *Hormonul este un produs de sintelizare al unei glande, produs care se varsă direct în sânge, unde este chemat să provoace anumite reacțiuni, absolut necesare bunei funcționări ale organismului.* De exemplu adrenalina, hormonul glandei suprarenale este suficient ca să lipsească din organism câteva ore, ca organismul să înceteze de a mai funcționa. Se poate suprîna ambii rinichi la un individ, el poate trăi încă 24—48 ore, dar odată ce glanda suprarenală încetează să mai fabrice adrenalina, care joacă un rol atât de important în menținerea constantă a tensiunii arteriale, se produce un dezechilibru atât de profund în organism și în special în sistemul cardio-vascular, încât moartea survine în vre'o câteva ore.

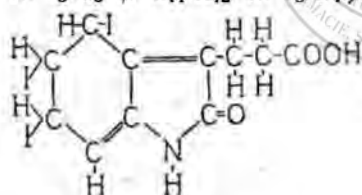
Tot experiențelor de azi se datorește și principiul relațiunei diferitelor glande (al acțiunei reciproce) care ne arată strânsă legătură ce există între ele, precum și strânsa legătură ce există între secrețiunea unei glande și buna funcționare a anumitor organe, unde substanța secretată provocă diferite reacțiuni chimice și fiziologice. Este cunoscut raportul de complectare al funcțiunei fiziologice, ce există între tiroidă, suprarenală și pancreas, raport schematizat prin triunghiul lui *Falka-Eppinger și Hess*.

Prin urmarea rolul important al secrețiilor interne odată stabilit, s'a căutat ca produsul acestor secrețiuni interne să poată fi introdus într'un organism, unde această substanță, dintr'o cauză patologică, lipsea. Așa de ex. un individ al cărui pancreas a încetat de a mai produce hormonul său, secretat de insulele pancreatice, care este atât de necesar în metabolismul alimentar și mai ales în metabolismul hidraților de carbon, nu poate trăi mult timp. Introducând în sânge însă hormonul pancreatic, numit astăzi Insulină, metabolismul hidraților de carbon își ia cursul său normal, înlăturând toate fenomenele morbide, care stăteau în dosul acestei insuficiențe pancreatice.

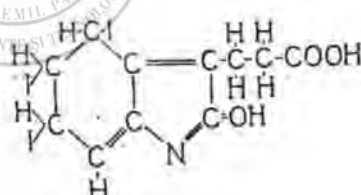
Dintre cei mai cunoscuți autori, cari au contribuit la dezvoltarea organo-terapiei moderne, sunt :

a) *Brown-Séguard*, care cu experiențele făcute cu lichidul extras din glanda testiculară, a pus baza opoterapiei moderne. Cu glanda testiculară și prostată s'au mai ocupat *Bonin* și *Ansel—Biedl*, *Steinach* și *Voronov*.

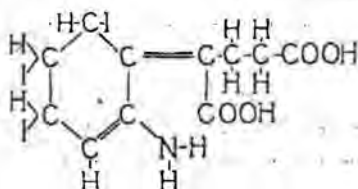
b) Principiul activ al glandei tiroide a fost descoperit de *Kendall* în anul 1919 și s'a dat numele de *tiroxină*. ($C_{11}H_{10}N_2I_3O_3$ și $C_{11}H_{12}N_2I_3O_4$.)



forma celonică.

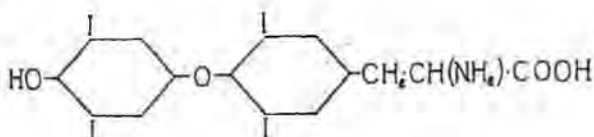


forma enolică.



forma cu lanțul indolic deschis
Tiroxina

Chimistul englez Harington¹⁾ stabilește pentru tiroxină formula :



Tot cu studiul hormonului al glandei tiroide s'a mai ocupat *Baumann, Schiff, Abelin, Nițescu* etc.

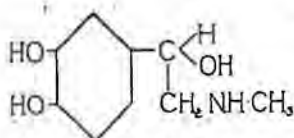
c) Primul studiu făcut asupra glandei hipofizare se leagă de numele lui *Pierre Marie*, care a arătat strânsa legătură ce există între *acromegalie* și glanda pituitară. Importante, în legătură cu funcționarea acestor glande și secrețiunea ei, sunt studiile făcute de *Fröhlich, Howell, Oliver* și *Scheffer, Nițescu, Abell*, etc.

d) În anul 1922 în Laboratorul de fiziologie, condus de profesorul *Macleod* din *Toronto*, asistentul *Banting* și studentul *Best*, reușesc să izoleze hormonul pancreasului sub formă pură și îl numesc *Insulină*. Această descoperire este cea mai importantă în domeniul terapiei moderne, fiind cel mai frumos exemplu de succes în acest deceniu al experiențelor din laborator. Tot aici este locul să amintim importante studii, făcute în legătură cu glanda pancreatică și hormonul ei, de *von Mering* și *Minkowski, Zultzer-Collip, Scott, Laquer, Paulescu, Nițescu, Starling*.

e) Proprietatea de secrețiune internă a glandei suprarenale a fost observată de *Addison*. *Vulpian* și *Helne* au arătat și reacțiunile chimice ce dă lichidul secretat de glandă cu clorura ferică și acidul cromic. *Oliver* și *Scheffer* arată proprietățile fiziologice ale acestui hormon, iar *Abell* și *von Firth* reușesc să izoleze hormonul, dar nu în stare pură și cristalizată. În anul 1901 *Takamine* printr'o metodă ce o patentează în Anglia, izolează în stare pură și sub

¹⁾ Harington, Ch. R. Biochem. jaun. Vol. 20. p. 293. 1926 (Bd. 45. S. 2:8.)

formă cristalină, hormonul glandei suprarenale și-i dă numele de *adrenalină*, iar în anul 1904 Soltz reușește să prepare această substanță și pe cale sintetică. Adrenalina numită și suprarenină, sau epinephrină, este un corp organic cu formula



adrenalină.

Lucrările cercetătorilor *Fromherz, Gellhorn, Gley, Grafe, Pende* și *Trendelenbrug* în prepararea adrenalinei sunt foarte prețioase.

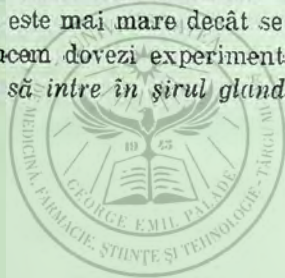
f) *Glanda ovariană*, deși numărul publicațiilor este foarte mare, asupra hormonului sau hormonilor acesteia și rezultatele obținute cu tratamentul ovarian, sunt bine definite, totuși până în prezent izolarea principiului activ, precum și natura lui chimică, rămâne tot problema viitorului.

Numărul cercetărilor în domeniul opoterapiei mai ales în ultimii 10 ani, este foarte mare. După *F. Laquer* sunt peste 1100 de lucrări publicate numai începând cu anul 1920 majoritatea lor făcându-se numai asupra celor mai importante glande endocrine ca *hipofiză, tiroidă, paratiroidă, pancreas, timus, suprarenală, ovar* și *testicol*. Până în prezent, din punct de vedere chimic, sunt numai adrenalina și tiroxina determinate. Insulinei, deși unii autori i-au publicat deja compoziția chimică, ba mai mult se încearcă chiar prepararea ei pe cale sintetică, părerile sunt diferite.

Dintre cercetătorii români, cari au adus un important și real folos organo-terapiei prin studiile făcute asupra hormonilor diferitelor glande endocrine sunt: *Babeș, Marinescu, Paulescu, Parhon, Urechea, Nișescu, Michail, Popovici, Vancea, Gavrilă*, etc.

Din cele expuse aici se poate deduce următoarele concluziuni :

1. Organele cu secrețiune internă, trebuiesc considerate ca un sistem aparte și bine definit în cadrul organismului, având sub dependența lor supravegherea exactă a echilibrului fiziologic, ce trebuie să fie între diferențele organe ale corpului, pentru a asigura sănătatea individului. Dar nu avem nici un motiv să credem că numărul glandelor cu secrețiune internă trebuie limitat numai la acele ce sunt cunoscute azi. Din contră timpul relativ scurt decând a început cercetarea științifică și experimentală a secrețiunii interne — pe de altă parte multiplele fenomene fiziologice astăzi încă neclarificate în mecanismul lor intim, ne face să credem adevărat, deocamdată numai pe bază hipotetică și nu strict experimentală — că numărul glandelor endocrine este mai mare decât se crede astăzi. In cele ce urmează aducem dovezi experimentale, că și *glanda lacrimală trebuie să intre în șirul glandelor endocrine.*



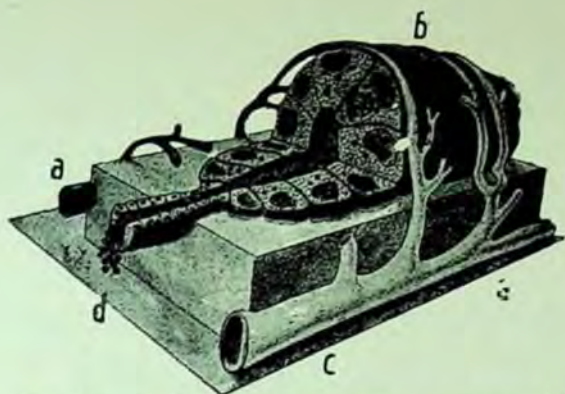


Fig. No. 1. Glandă cu secrețiunea externă¹⁾

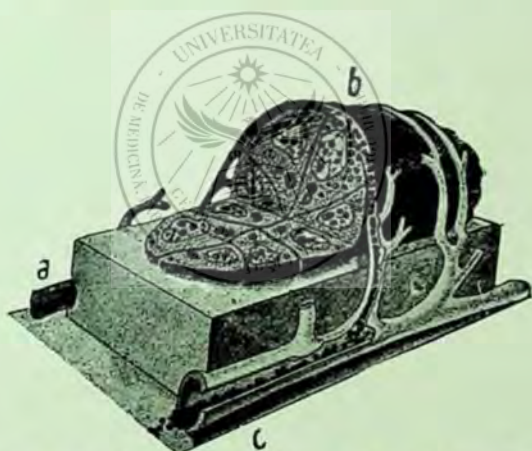


Fig. No. 2. Glandă cu secrețiune internă.¹⁾

¹⁾ Clișeul după Dr. Kahn: Das Leben des menschen.



Anatomia, Istologia și Fiziologia Glandei Lacrimale

Glanda lacrimală face parte din organele accesorii ale globului ocular. Este situată la partea supero-anterioară și externă a orbitei și este compusă din două părți : o parte numită porțiunea orbitară, (porțiunea mai mare) și o altă parte numită porțiunea palpebrală (porțiunea mai mică sau glanda accesorie a lui Rosenmüller).

Porțiunea orbitară are forma unei migdale și este așezată în foseta orbitară — o mică excavație în partea supero-externă a orbitei. Din punct de vedere al dimensiunilor glanda lacrimală prezintă mari variațiuni individuale, în general are o lungime de 20 mm., lățime de 12 mm., și grosime de 5 mm. (Merkel).

Porțiunea palpebrală este situată dedesubtul porțiunii orbitare și ocupă partea externă a pleoapei superioare. Are o configurație lungăreată și ca mărime este jumătate sau chiar mai mică față de porțiunea orbitară.

Aceste două porțiuni ale glandei lacrimale sunt separate una de alta prin mușchiul ridicător al pleoapei superioare, care trece printre cele două porțiuni ale glandei și se fixează în apropierea unghiului extern al pleoapelor, parte pe fața profundă a pielii, parte pe rebordul orbitar.

Canalele secretoare : din porțiunea orbitară pleacă 3—5 canale, numite *canale principale*, trec prin porțiunea palpebrală, aici se unește cu canalele părții mijlocii a porțiu-

nei palpebrale. Din părțile laterale ale glandei palpebrale mai pleacă alte 3—5 canale — „*canale accesorii*“ —, adică vom avea în total 6—10 canale, cari își au orificiul de deschidere pe partea supero-externă a fundului de sac oculo-coniunctival. Aceste orificii se dispun sub formă de linie curbă cu concavitatea în jos și afară.

Istologia Glandei Lacrimale.

Din punct de vedere istologic, glanda lacrimală prezintă o analogie mare cu glanda parotidiană. Este o glandă de tipul glandelor acinoase. Fiecare acin este înconjurat de o membrană proprie sau bazală pe care sunt așezate cele 2 varietăți de celule — celule bazale și celule secretorii.

Celulele bazale se află în număr redus și în imediata apropiere a membranei bazale. Au o formă foarte variată, unele alungite, altele fuziforme, stelate, etc. În protoplasma celulară se observă multe striațiuni longitudinale, asemănând foarte bine cu celulele musculare ale glandelor sudoripare.

Celulele secretorii: au formă piramidală sau conică, baza lor se așază pe membrana bazală, sau pe celulele bazale. Porțiunea externă sau bazală a celulelor, prezintă striațiuni longitudinale, iar porțiunea internă, sau acinoasă, este clară, formată dintr'o protoplasmă fin granulată. În partea mijlocie se vede o zonă foarte clară, în care se află 2 corpusculi foarte mici, care în timpul secreției se apropie și vin chiar în imediata apropiere a suprafeței excretorii a celulei.

Fiziologia Glandei Lacrimale.

Glanda lacrimală secretă un lichid apos, numit lacrimi, perfect transparent, incolor, cu o reacțiune slab alcalină, cu o oarecare acțiune bactericidă, care se pierde prin căldură.

Lersch dă următoarea compoziție a lichidului lacrimal :

Apă 98.223%.
 Na Cl 1.257%.
 Albumină 0.504%.
 Săruri 0.016%.
 Grăsimi, urme.

Rolul lacrimilor este de a facilita alunecarea ploapeilor pe globul ocular, de a ține într-o stare de umiditate continuă conjunctiva și cornea și de a îndepărta în mod mecanic eventualele micro organisme și corpi străini de pe suprafața externă a globului. În mod normal secreția lacrimală este tocmai suficientă de a umecta globul ocular, producerea de secreție lacrimală fiind proporțională cu evaporarea. Când lacrimile sunt secretate în cantitate mai mare (iritația mucoasei nazale, căderea unui fascicol luminos puternic pe ochii — emoția, etc.) ele sunt drenate în canalul lacrimal nazal, ajungând astfel în cavitatea nazală, de unde se elimină.

CAP. III.

Extractul de Glandă Lacrimală

1. Extractele în general.

Prin extracte se înțelege medicamentele ce se obțin prin acțiunea dizolvanță a unui lichid sau a unui amestec de lichide, asupra unui sau a mai multor droguri, fie de origine vegetală fie de origine animală, conținând principii activi din substanța asupra căreia au acționat.

După natura dizolvanțului ce s'a întrebuițat, distingem : extr. apoase, alcoolice, eterice, hidroalcoolice, alcoolico-eterice, iar după consistența lor : extr. uscate moi, semi fluide și fluide.

În general la prepararea extractelor de natură vegetală se ține seama de natura substanței vegetale, de dizolvanț și de modul de preparare. Substanța vegetală trebuie să întrunească condițiunile prescrise — adică să conțină un maximum de principii activi, să nu fie alterate, să aibe gradul de fineță cerut, iar dizolvanțul să fie liber de elemente străine. Operațiunile mai des întrebuițate la prepararea extractelor sunt : *Maceratiunea și lixiviatțiunea* care se face într'un aparat numit percolator.

Extractele preparate din droguri de natură animală, deși principiul este acelaș ca la extractele vegetale, reclamă condițiuni de tehnică specială.

Mai întâi recutarea materiilor prime se face de la animale perfect sănătoase și în condițiuni cât se poate de aseptice, întrucât s'a dovedit că o recoltare făcută în alte

condițiunii produce schimbări fundamentale în compoziția principiilor activi. Conservarea se face la temperatura scăzută [(+2°C) — (-1°C)] și în lichide ce nu influențează natura chimică a substanței active din glandă sau organ. Trebuie evitat adaugarea substanțelor antiseptice la lichidul conservant, acestea la rândul lor pot produce alterațiuni sau influențează acțiunea terapeutică a extractului preparat. De obicei la recoltarea organelor animale, se întrebuițează ser fiziologic, apă glicerinată, alcool și acetonă, etc.

Odată recoltarea făcută, asigurând totodată și conservarea organelor pentru un timp anumit, se procedează la disecarea organelor, operațiune ce constă în a debarasa organul recoltat de anumite părți inutile (la glande de capsule, grăsimi, etc.) și se procedează la zdrobirea organului, trecând materia recoltată și triată, printr'o mașină de tocat carne, sau printr'o mașină model „*Latapie*“, cu ajutorul căreia putem să obținem substanța fin divizată. (Fig. No. 3).

După aceste operațiuni procedeul se împarte în două părți, depinzând de forma medicinală ce se prepară.

În cazul că se prepară extracte uscate :

Benson, Cattilon, Choay recomandă ca organul odată fin tocat, să se degreseze cu aether sau aether de petrol și după îndepărtarea aetherului să se usuce pasta din organ într'un exicator cu H_2SO_4 la maximum 40—50° C. *Chevalier* nu recomandă acest procedeu, întrucât aetherul, nefiind un vehicol perfect neutru (în aether se formează eteroxizi) — și ca un corp care acționează ca oxidant, schimbă astfel natura chimică a substanțelor active. Alți autori recomandă *degresarea* pastei de organ, după ce s'a uscat la vid și *pulverizat*. *Vigier* a obținut rezultate bune, asigurând conservarea principiilor activi, amestecând organele tocate cu *cărbune* și *borax* și astfel le-a uscat. *Ivan* recomandă *acidul boric*, *Viallet* întrebuițează ca intermediar *lactoza* (1 parte de organ și 2 părți lactoză) și astfel

procedează la uscarea pastei; *Knoll, Schmidt* recomandă la fel prepararea pudrelor animale numai prin intermediul substanțelor apropiate.

Cea mai practică metodă este a lui *Viallet*, care constă în uscarea materiei prime, fin disecate, cu de 2 ori cantitatea de lactoză, iar degresarea să se facă cu *aether de petrol*.

În cazul când se prepară extracte pentru injecțiuni sau pentru a se administra sub formă de soluțiuni se procedează în mod diferit, ținându-se seama atât de natura materiei prime cât și de dizolvant.

Bronn-Séguard a preparat extr. injectabile din testicol cu apă sărată glicerinată. *Hallien, Pouchet, Chevallier*, etc. recomandă acest procedeu, întrucât extractele preparate astfel își mențin timp îndelungat proprietățile lor și valoarea terapeutică. După alți autori extractele glicerate nu sunt propriu zis extracte, mai ales pentru injecțiuni. Așa *Pouchet* a remarcat că dintre 2 extracte de tiroidă, unul făcut cu apă glicerinată, altul cu apă sărată, cel preparat cu apă sărată are o acțiune cu mult mai apropiată de glanda proaspătă, decât extractul glicerinat.

Unii cercetători recomandă ca organele proaspăt recoltate, după ce au fost fin divizate, să se supună presării, iar sucul presat să se reia cu ser fiziologic și după filtrare să se sterilizeze la temperatură moderată.

Aceste procedee însă au desavantajul, că extractele obținute sunt foarte bogate în substanțe albuminoide, ceace le face improprie pentru injecțiuni.

Pentru prepararea *extractelor* animale *fluide* menite să fie administrate pe cale bucală, sunt diverse metode:

După Farmacopeea franceză din 1908 se prepară extracte prin macerație, timp de 24 ore, a 100 gr. pulpă din organe proaspete cu 200 gr. apă saturată cu cloroform, după filtrarea lichidului extractiv și uscare a rezidului, aceasta se macerează din nou timp de 12 ore cu 100 gr. apă chloroformată. Se reunesc lichidele extractive

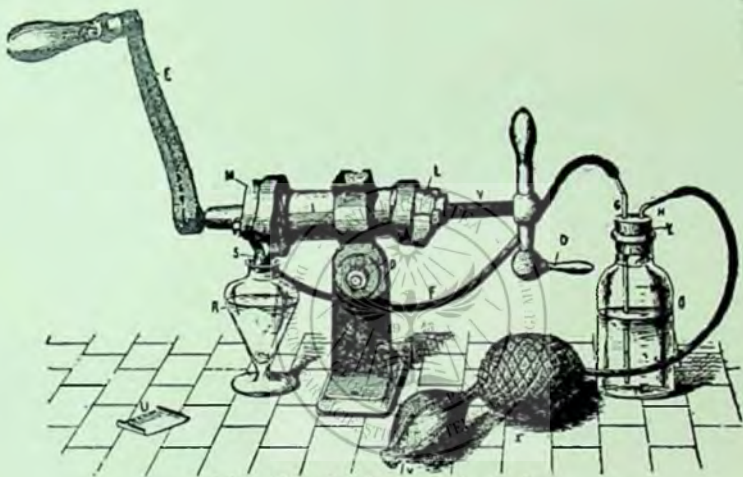


Fig. No. 3. Aparat Latapie.

1) Andouard—Pastureau. (1921.)



și se condensează în vid la o temperatură de maximum 40—45° C, până la consistența dorită.

Denuey în congresul farmaceutic din Bruxei în 1887 propune următorul recept de preparațiune: Pulpă de organ 200 gr., H₂O 300 gr., Pepsină 3, HCl 0,90. După o digestiune la cald timp de 6 ore se neutralizează lichidul cu Na₂CO₃ se filtrează și se concentrează în vid. *Maurage* dă următoarea prescripțiune: Pulpă de organ 100 gr. H₂O 500, Pepsină 2, HCl (d—1,171) 5 gr. NaHCO₃ Q. S. Digestiunea se face timp de 6—8 ore la temperatura de 40—50° C.

Dastre și Florescu propun prepararea extractelor animale prin digerarea organelor cu papaină.

Curno și Chouy pun pudra de organ animal sub acțiunea proteolitică a pancreatinei sau tripsinei într'o soluție de Na₂CO₃ 3% la o temperatură de 37° C. După o digerare de câteva ore filtratul se concentrează în vid la consistența dorită.

După *Whittle* se prepară o pulpă glicerimată de organ ce se amestecă cu apă sărată și se acidulează cu H₃PO₄. Filtratului i se adaugă o sare de calciu precipitând H₃PO₄ sub formă de CaHPO₄ — lichidul filtrat și neutralizat se concentrează în vid.

Toate aceste metode generale de preparațiune a extractelor animale nu sunt destul de precise pentru a garanta un produs absolut ireproșabil și cu maximum de acțiune terapeutică.

Prin faptul că majoritatea principiilor activi ai glandelor animale, ca și compoziția chimică în afară de adrenalina și thyroxina — formează încă baza discuțiunilor și problema zilei de mâine, detaliile preparațiunii diverselor pudre și extracte animale sunt încă secretul stabilimentelor de produse opoterapeutice, iar prepararea acestor medicamente speciale se face numai cu autorizația dată de forurile competente.

Garantarea acțiunii terapeutice a produselor organo-

terapeutice astăzi este încă o chestiune de încredere în marca casei producătoare, întrucât o analiză chimică calitativă sau o dozare cantitativă a principiilor activi nu este încă posibilă, în cele mai multe cazuri din cauza necunoașterii compoziției chimice a substanțelor active, iar un control fiziologic, singurul indicat a preciza dacă produsul corespunde sau nu, din cauza lipsei unui institut de control special pentru aceasta, la noi nu se face deși ar fi de dorit, întrucât astăzi numărul produselor opoterapeutice este așa de mare și medicațiunea opoterapeutică se face pe o scară așa de întinsă, încât este neapărată nevoie de instituirea acestui control, mai ales că mulți profitori de beneficii, caută prin fel de fel de reclame, să inducă în eroarea atât publicul cât și lumea medicală, abuzând de aceasta prin punerea în circulație a produselor necorespunzătoare.

Numărul mare de produse organo-terapeutice se prepară din organele animale mai jos înșirate :

Opoterapia simplă: bilă, capsule suprarenale, creier, ficat, gauglioni limfatici, inimă hipofiză intestin, măduva osoasă, oase, ovar, corp galben, pancreas, plămân, placeută, prostată, stomac, splină, rinichi, testicol, timus, tiroidă, paratiroidă, etc.

Opoterapia asociată: hipoteză-testicol; hipofiză-ovar; hipofiză-tiroidă; ovar-tiroidă; hipofiză suprarenală; suprarenală-tiroidă; hipofiză-ovar-tiroidă; hipofiză-testicol-tiroidă; ovar-suprarenală-hipofiză; ovar-suprarenală-tiroidă; suprarenală-hipofiză-tiroidă; hipofiză-tiroidă-suprarenală-ovar; hipofiză-tiroidă-suprarenală-testicol.

2. Prepararea extractului de glandă.

I. Metoda Roger.

Profesorul Roger făcând o serie întregă de experiențe cu extracte injectabile din diferite organe animale ca: rinichi, ficat, plămâni, extracte preparate prin simplă macerare la rece cu apă distilată; cu ser fiziologic, prin presarea organelor fin tăiate și prealabil supuse înghețării și-

T A B L O U L
ORGANELOR ȘI PRODUSELOR OPOTERAPEUTICE
INTREBUINȚATE IN ORGANO-TERAPIA SIMPLĂ

Organe	Indicațiuni	Posologie
Bilă	Constipația, colice membranose, colici hepatice, litiază biliară, icter cataral	Pulbere de organ 0,20—gr, Extract glicerinat 10% _o Supozitoare cu extract și injecțiuni.
Capsula suprarenală.	Insuficiență suprarenală, Addison, neurastenii, hemoragii și crize nitroide.	Injecțiuni și soluțiune 1% _o
Creier.	În toate afecțiunile sistemului nervos.	Extract total 1, 2, 4 gr. pe zi Extract glicerinat și injecțiuni.
Ficat.	Insuficiență hepatică, diabet, stări hemoragice albuminurie.	Substanță uscată 1—10 gr. pe zi Extract glicerinat și injecțiuni.
Ganglioni limfatici.	Febră ganglionară, reumatism, anghină.	Pulberă uscată, extracte glicerinate și injecțiuni.
Inimă.	Insuficiență cardiacă, miocardite toxice.	Pulberă uscată, 0,15 gr. Extracte și injecțiuni.
Hipofiză.	Gigantism, diabet turburări nervoase, sindromul lui Basedow, pneumonie toxică infecțioasă. Nanism, infartism, acromegalie distrofia adiposogenitală, scăderea excitabilității uterine	Drageuri și extracte injectabile din hipofiză totală, din lobul anterior și lobul posterior.
Intestin.	Enterită, constipație turburări intestinale nedefinite.	Organ uscat sub formă de pulbere, extracte și injecțiuni.
Mamelă.	Insuficiența secrețiunii lactice, fibroane uterine, congestie uterină.	Extract total sub formă de pulberă uscată și în soluțiune.
Măduvă osoasă.	Anemie simplă sau pernicioasă, leucemie, rachimism, cachexie.	Drageuri, extracte și injecțiuni.
Oase.	Turburări ostiogene, Phosphaturie. Decalcificare.	Pulbere 0,20—

Organe	Indicațiuni	Posologie
Ovar.	Insuficiență ovariană. Menopauză. Melancolie și obesitate.	Fulvere sau drageuri 0,20—0,50 gr. injecțiuni 0,25—1 c. mc.
Corp galben.	i d e m.	i d e m.
Pancreas.	diabet. turburări intestinale.	Glandă uscată 1—4 gr pe zi Extract injectabil 20-100 uni
Placentă.	Insuficiența secrețiunii lactice.	Extract uscat 1—5 gr. pe zi și Injecțiuni.
Pulmon.	Pleurezie și afecțiuni pul- monare.	Extract uscat 0,50—5 gr. și injecțiuni.
Prostată.	Neurastenie, Impotență.	Tablete și injecțiuni.
Stomac.	Dispepsie, achilie insufi- ciență gastrică.	Pulbere uscată 0,25—0,50 și injecțiuni.
Splină.	Anemie, hemoragii, infec- țiuni, tuberculoză.	Pulberă 0,25—1 gr. Solu- țiuni 50% și injecțiuni 25%.
Rinichi.	Uremie, anurie, nefrite, afecțiuni renale.	Extract glicerinat intern Pulbere uscate 2 gr. pe zi.
Testicol.	Insuficiență glandulară Acromegalie, gigantism. Basedow, turburări ner- voase. Tonic neuromuscular	Extrakte uscate 2—10 gr. pe zi Pulberi sau drageuri In- jecțiuni.
Timus.	Rachitism, Astenie nervoasă, Basedow, Hipotrofie infan- tilă.	Pulberă uscată 0,15—0,50 Extrakte pro intern și in- jecțiuni.
Thiroidă.	Mixedem, infantilism, dia- teze, dermatoze, turburări endocrine.	Extract total din glandă uscată sau pulbere de glandă 1—4 gr. pe zi. Drageuri și injecțiuni.
Parathiroidă.	Tetanie. Sindromul lui Basedow. Maladia lui Parkinson.	Drageuri și injecțiuni.

OPOTERAPIA ASOCIATĂ.

Organe	Indicațiuni	Posologie
Hipofiză, Testicol.	Mixedem, Turburări endocrine, Infantilism, masculin.	Drageuri și injecții.
Hipofiză, ovar	Turburări ale menopauzei Insuficiență glandulară.	i d e m.
Hipofiză și Thiroidă.	Sindrom pluriglandular Obesitate, scleroză.	i d e m.
Ovar și thiroidă.	Insuficiență thiroidiană și ovariană.	i d e m.
Hipofiză și suprarenală	Astm, myosthenie, insuficiență suprarenală.	i d e m.
Suprarenală și Thiroidă.	Infantilism.	i d e m.
Testicol și Thiroidă.	Mixedem, insuficiență glandulară, infantilism masculin.	i d e m.
Hipofiză, ovar, thiroidă	Turburări ale menopauzei și sindrom adiposogenital.	i d e m.
Hipofiză, testicol, thiroidă.	Mixedem, insuficiență glandulară	i d e m.
Ovar. supra- renală și hipofiză.	Turburări pre și post puberitene. Menopauză, Sindrom adiposogenital.	i d e m.
Ovar, suprarenală thiroidă.	i d e m.	i d e m.
Suprarenal, hipofiză thiroidă.	Astm, miastenie, insuficiență suprarenală. Sindromul lui Addison Sindrom pluri glandular	i d e m.
Hipofiză, thiroidă, supra- renală și ovar	Insuficiență glandulară, Turburări ale pubertății menopausă.	i d e m.
Hipofiză, thiroidă supra- renală, testicol.	Insuficiență glandulară infantilism masculin, Sindrom adiposo genital.	i d e m.

desghețării succesive, constată că în toate cazurile obține extracte foarte bogate în albumine și aceste injectate dau rezultate contradictorii. Intrucât injectând cantități mari obține o scădere a presiunii sanghine, iar cu cantități mici o ușoară ridicare a presiunii. Această acțiune hipotensorică a extractelor preparate astfel se datorește substanțelor albuminoide ce se găsesc în soluțiune sub formă coloidală. Profesorul Roger, preparând extracte animale injectabile din plămâni, nu prin metodele amintite, ci supunând organele animale mărunț tăiate, unei autolize de 8 zile, constată că atât toxicitatea, cât și acțiunea hipotensorică a extractelor preparate astfel, s'a micșorat în măsura ce substanțele albuminoide au fost coagulate sau descompuse. Această descompunere se datorește autodigestiunii, ce a suferit substanțele din organul supus extragerii principiilor activi, acestia menținându-și numai acțiune hipertensorică, specifică. Pentru a împiedica însă acțiunea de putrefacțiune a diferiților microbi, asupra țesuturilor ce se supun autolizei, autorul recomandă prepararea extractelor injectabile prin operațiunea de hidroliză în mediu acid și sub acțiunea îndelungată a căldurii, recomandând următorul procedeu:

La țesutul glandular fin tocat, se adaugă 1.5 din greutatea sa, soluțiune apoasă de acid sulfuric concentrat 3% și se încălzește la o temperatură de 120° C. timp de 100 ore. După răcire se filtrează, iar filtratul se neutralizează exact cu apă de barită. După îndepărtarea precipitatului format filtratul care este un lichid foarte bogat în substanțe albuminoide, se tratează cu soluțiune de sublimat în exces, pentru dezalbuminare. Din nou se filtrează și neutralizând lichidul, care conține excesul de sublimat, se supune unui curent de H₂S pentru a precipita excesul de sublimat. După îndepărtare precipitatului format, filtratul se condensează în vid. Rezidiul se tratează cu alcool, soluțiunea alcoolică se supune din nou evaporării și după îndepărtarea alcoolului rezidiul se reia cu apă. Soluția apoasă

să se supune cristalizațiunii pentru a purifica principiul activ. Din nou se reia cu apă și după neutralizare extractul poate fi injectat.

După această metodă am început prepararea extractului de glanda lacrimală și am făcut un număr de 50 de extracțiuni, începând cu luna Mai 1927. — Glandele lacrimale au fost recoltate în abatorul local dela boi și vaci imediat după sacrificarea animalelor și după debarasarea părților inutile au fost supuse înghețării timp de 24 ore. După aceasta glandele au fost trecute printr'o mașină de tocat carne, pe urmă, printr'un aparat. Latapie, după care operațiuni se obține o pastă semi-lichidă, țesutul glandular fiind astfel foarte fin divizat.

Se cântărește pasta, care se supune hidrolizei într'o soluțiune acidă de 3% acid sulfuric și se încălzește timp de 100 ore într'un balon Kyeldall, prevăzut cu refrigerent cu reflux. Incălzirea se poate face fie pe cuptor electric și continuu, fie pe baie de nisip și cu întreruperi de câte 10 ore. După o încălzire de 6—7 ore lichidul extractiv se înbrunește, seperând un strat de substanțe grase, cari plutesc deasupra lichidului și favorizează astfel ridicarea temperaturii peste punctul de fierbere al soluțiunii acide extractive. După 100 ore de încălzire se lasă balonul cu lichidul extractiv până la complectă răcire și după aceasta se filtrează. Pe filtru rămâne un precipitat floconos negru-brun (cca. 10% din glanda proaspătă, supusă hidrolizei) și 3—4% substanțe grase. Filtratul care are o culoare brună închisă, se neutralizează cu apă de barită, (soluțiunea saturată la cald.) Prin neutralizarea lichidului extractiv cu apă de barită se obține un vol. de 3 ori mai mare ca vol. său inițial; se încălzește ușor pentru a favoriza depunerea precipitatului de sulfat de bariu format. Se lasă să se depună, se decantează și se filtrează. Filtratul care este slab gălbui colorat, se tratează cu un ușor exces de soluțiune de sublimat 5%. Se formează un precipitat alb-gălbui, care se lasă să se depună și se filtrează din nou. Filtratul se supune

unui curent de hidrogen sulfurat, pentru îndepărtarea excesului de sublimat. După îndepărtarea precipitatului, filtratul care are o reacțiune acidă, se neutralizează cu NaHCO_3 , evitându-se un exces. Lichidul extractiv, debarasat astfel de albumină și excesul de HgCl_2 se concentrează într'un aparat pentru evaporări în vid la o temperatură de maximum 55°C (fig. No. 4). După îndepărtarea lichidului apos, reziduiul care este o substanță cristalină de culoare galbenă-brună, se tratează cu alcool concentrat. Extractul alcoolic se supune din nou distilațiunei în vid, iar după îndepărtarea alcoolului, ca reziduu rămâne o substanță cristalină, de culoare brună, foarte higroscopică și perfect solubilă în apă. Se dizolvă reziduiul în apă distilată: soluțiunea apoasă care are o reacțiune net acidă și se neutralizează cu carbonat de sodiu și se filtrează prin cărbune animal. Această operațiune trebuie repetată, până ce soluțiunea apoasă care are o reacțiune net acidă se neutralizează. Din nou se supune evaporării în vid, iar reziduiul uscat, după cântărire, se redizolvă în apă distilată și se fiolează. Extractul uscat reprezintă 5% din glanda proaspătă supusă extragerii.

Este interesat de observat la prepararea extractului de glandă lacrimală după metoda Roger unele chestiuni de tehnică, care dacă sunt trecute cu vederă, nu numai că extractul ce se obține are alte proprietăți fizico-chimice, dar și acțiunea lui fiziologică se schimbă fundamental.

a) Așa de ex. o hidrolizare completă a țesutului glandular pus în preparațiune în soluțiune de acid sulfuric 3% este imposibilă. Mărind însă concentrațiunea, acidului sulfuric până la 10%, hidrolizarea lichidului glandular se face total, dar concentrațiunea acidului sulfuric astfel mărită influențează principii activi din glanda lacrimală.

b) Un exces de apă de barită, când se face neutralizarea acidului sulfuric, trebuiește evitat, întrucât pe lângă că prin adaugarea sublimatului pentru dezalbuminare, o par-

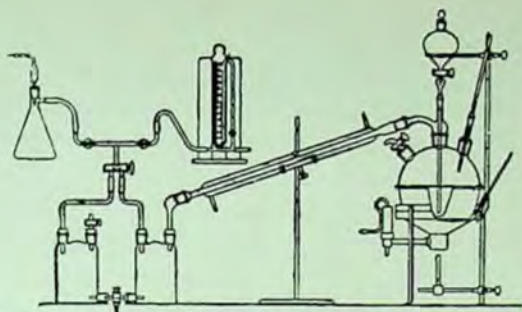


Fig. 4. Aparat „Küster“ pentru destilațiune în vid.

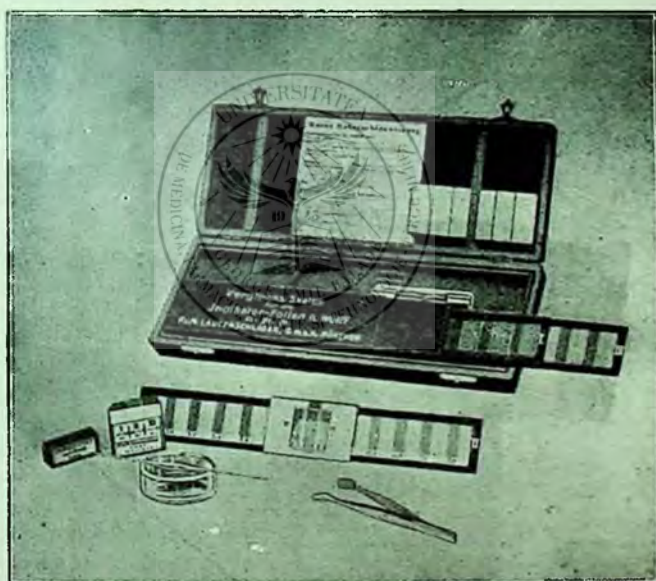


Fig. 5. Folien-Colorimetru „Wulff“.



te din sublimat este precipitată de excesul de apă de barită, formându-se și $BaCl_2$ ce ne rămâne în soluțiune, dar care nu influențează întru nimic substanțele active, un exces de apă de barită însă ar împiedica precipitarea completă a substanțelor albuminoide din cauza formării alcali-albuminelor ce sunt solubile.

c) Procedând la dealbuminarea extractului lichid ou soluțiune de sublimat să nu se facă neutralizarea după îndepărtarea albuminelor precipitate, întrucât aceasta îngreunează precipitarea excesului de sublimat, acesta precipitându-se în mediu acid cu mult mai ușor și neutralizarea să se facă numai după îndepărtarea excesului de sublimat, evitându-se și aici un exces de bicarbonat alcalin sau o ședere mai îndelungată a extractului apos în contact cu aerul, căci în ambele cazuri se va depune sulfurul din H_2S sub formă de un precipitat extrem de fin, ce cu greu se poate filtra.

d) După îndepărtarea prin evaporare în vid a lichidului extractiv, reziduiul, care este un amestec de principii activi și săruri anorganice, să se trateze cu alcool absolut și aceasta până la completă epuizare, cece se observă prin faptul că alcoolul rămâne perfect incolor, și nu cu alcool concentrat de 90 sau 96%, acesta fiind impropriu întrucât dizolvă și o parte din sărurile anorganice ce se găsesc în rezidui. După extragerea principiilor activi din reziduiul total cu alcool absolut, e bine ca soluțiunea alcoolică din nou să se supună evaporării în vid și din nou reluat reziduiul cu alcool absolut, operațiune care trebuie să se repete de 3—4 ori, asigurând astfel un maximum de puritate a substanțelor active din glanda lacrimală.

e) Reziduiul uscat,—după îndepărtarea alcoolului—dizolvat în apă, să se neutralizeze exact cu soluțiune $NaOH$ 10 făcându-se în prealabil raportul de cantitatea de $NaOH$ necesară neutralizării. Dacă se adaugă un exces de $NaOH$ sau $NaHCO_3$ principii activi ai glandei lacrimale sunt precipitați.

II. METODA ROGER MODIFICATĂ

Prin neutralizarea acidului sulfuric cu apă de barită (metoda Roger), lichidul extractiv se diluează foarte mult, întrucât cu apele de spalare a precipitatelor se ajunge la un volum de cca. 10 ori mai mare, decât volumul soluțiunei inițiale. Din 250 gr. glandă proaspătă supusă hidrolizării în mediu de acid sulfuric, după neutralizare, dezalbuminare și precipitarea excesului de sublimat se obține o cantitate de $3\frac{1}{2}$ —4 litri extract lichid, ceace la concentrarea prin evaporare în vid, în aparatul fig. No. 4 necesită un timp de minimum 2 zile și cum acțiunea îndelungată a căldurei influențează natura fizico-chimică și acțiunea fiziologică a principiilor activi, probabil din cauza unei oxidațiuni ce suferă aceștia, am modificat această metodă, după cum urmează:

În loc de a neutraliza acidul sulfuric cu apă de barită, am întrebuințat o soluțiune de NaHCO_3 10% până la o reacțiune slab loalină. După filtrare, extractul lichid se tratează cu CH_3COOH dilut, prin ajutorul căruia în primul rând se neutralizează excesul de NaHCO_3 trecând acesta sub formă de CH_3COONa iar printr'o ușoară încălzire la 50°C . albuminele în prezența de CH_3COOH și a sărurilor anorganice prezente, se depun sub formă de precipitat floconos. Se filtrează obținându-se un filtrat perfect clar, ușor colorat în galben ce prin tratare cu carbune animal și filtrare, rămâne perfect incolor. Lichidul decolorat și dezalbuminat se neutralizează precis cu o soluțiune de NaHCO_3 sau NaOH n/10 și pe urmă se supune evaporării în vid. Rezidiul după îndepărtarea lichidului extractiv, constă dintr'un amestec de săruri anorganice și principii activi de culoare galbenă-brună și foarte higroscopic. Se tratează rezidiul cu alcool metilic până la complectă epuizare și extractul alcoolic se supune evaporării în vid. Rezidiul rezultat după îndepărtarea alcoolului metilic se reia cu alcool etilic. Din nou se evaporă și rezidiul rămas

care reprezintă în medie 6% din glanda proaspătă supusă extracțiunii, se dizolvă în apă. Soluțiunea apoasă din nou se decolorează cu cărbune animal și se procedează la neutralizarea soluțiunii principiilor activi cu bicarbonat de sodiu. Prin acest procedeu am reușit ca extractul lichid, după neutralizarea acidului sulfuric și dezalbuminare, să aibe un volum abea de 5 ori mai mare față de cantitatea de lichid inițială, evaporarea în vid putându-se face astfel în jumătate de timp, decât prin metoda Roger. Randamentul este de 6% în loc de 5% ceace se explică prin faptul că sulfatul de bariu format prin neutralizarea acidului sulfuric cu apă de barită (metoda Roger) antrenează o cantitate apreciabilă de substanțe active.

III. PREPARAREA EXTRACTULUI DE GLANDĂ LACRIMALĂ PRIN HIDROLIZĂ CU ACID CLORHIDRIC ȘI DEZALBUMINARE CU $Fe(OH)_3$ COLLOIDAL.

Acțiunea hidrolizantă a HCl asupra diferitelor substanțe organice de natură proteică, este bine cunoscută.

Diferența între puterea hidrolizantă a acidului sulfuric și a acidului clorhidric constă în concentrațiune. *E. Abderhalden* recomandă ca la hidrolizarea substanțelor proteice, să se întrebuițeze H_2SO_4 25% sau HCl conc. dacă se face hidroliza în mediu acid, iar dacă se face în mediu alcalin, să se întrebuițeze soluțiuni de 20—33% $NaOH$ KOH sau soluțiuni saturate la cald de $Ba(OH)_2$. Bazați pe acest principiu am făcut o serie de extrageri din glanda lacrimală, supunând-o acțiunii hidrolizante a HCl și acțiunii căldurii după următorul procedeu: 200 gr. glandă lacrimală proaspăt recoltată se toacă cât se poate de mărunț și se amestecă cu 1000 gr. HCl conc. Se pune amestecul într-un balon Kjeldahl, de 2000 cmc. volum prevăzut cu un refrigerent cu reflux. Se așează pe o baie marină și se încălzește puternic timp de 40—60 ore, în care timp

tesutul glandular este complet hidrolizat. După răcire se filtrează, pe filtru rămân numai substanțele grase solidificate, iar filtratul de culoare brună închisă și reacțiune puternic acidă se neutralizează cu Na_2CO_3 până ce nu se mai dezvoltă CO_2 și soluțiunea rămâne neutră față de hârtia de turnesol. Lichidul neutralizat, ce conține principii activi, substanțe proteice și NaCl se tratează cu o soluțiune de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 5%. Se încălzește ușor iar precipitatul format se lasă să se depună și se filtrează. Precipitarea albuminelor prin $\text{Fe}(\text{OH})_3$ trebuie făcută cu un mic exces de reactiv, care se observă prin colorațiunea lichidului în roșu-deschis. Excesul de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ prin încălzirea pe baie marină, în prezență de NaCl se coagulează și se depune. Extractul apos de principii activi din glanda lacrimală care după filtrare rămâne foarte slab colorat se decolorează, trecându-l printr'un filtru cu cărbune animal. Se supune distilațiunii în vid la o temperatură de 50°C . Reziduiul, care este un amestec de principii activi cristalin, de culoare galbenă-brună și NaCl formează 50% din glanda proaspătă supusă extracțiunii. Reziduiul se așează într'un mic percolator și se extrage cu alcool de 96%. Extractul alcoolic astfel obținut se supune din nou evaporării în vid și se reia cu alcool absolut, îndepărtând astfel și urmele de NaCl ce rămân nedizolvate. După îndepărtarea alcoolului în vid extractul cristalin de o culoare alb-gălbuie, se dizolvă în apă și se trece printr'un filtru cu cărbune animal, obținându-se un lichid perfect clar și incolor. Se așează filtratul într'un balon de sticlă cu fund rotund, prealabil cântărit, se evaporă apa prin încălzire la vid și reziduiul se cântărește. Din nou se redizolvă în apă și soluțiunea apoasă astfel obținută care are o reacțiune slab acidă, se neutralizează cu NaHCO_3 . Soluțiunea astfel preparată este gata pentru diolare.

Extractele din glanda lacrimală, preparate după acest procedeu, au acelaș randement ca și extractele preparate după metoda Roger modificată. Principii activi din acest

extract își păstrează toate proprietățile fizico-chimice și fiziologice.

IV. GLANDA LACRIMALĂ SUPUSA ACȚIUNII HIDROLIZANTE A $FeCl_3$, $AlCl_3$, $Al_2(SO_4)_3$, $NaOH$ și KOH .

Având în vedere că acțiunea hidrolizantă a H_2SO_4 și HCl este puternică și presupunând că influențează proprietățile chimice ale extractului, am supus glanda lacrimală acțiunii hidrolitice a substanțelor cu acțiune mai moderată. De ex. glanda fin tocată se supune acțiunii hidrolitice unei soluțiuni de $FeCl_3$ 5% și la o digerare pe baia marină timp de 50 ore. Prin acest procedeu țesutul glandular este foarte puțin hidrolizat, abea 25% din glanda proaspătă supusă hidrolizei. După filtrare reziduiul de 75% din glandă se supune digerații cu acid sulfuric sau acid clorhidric după metodele arătate la punctul I, II, III. și se obține un extract analog cu cel arătat la punctele amintite. Filtratul dela hidroliză cu $FeCl_3$ de culoare roșie se neutralizează cu $NaHCO_3$, precipitând astfel și excesul de $FeCl_3$ ce se depune sub formă de $FeOH_3$. Se filtrează, iar filtratul ce are o culoare galben-roșietică se decolorează cu cărbune animal. Extractul astfel obținut conține abea urme de substanțe proteice, care prin tratarea extractului cu $HgCl_2$ în exces sunt complet precipitate. Excesul de sublimat se îndepărtează prin precipitarea acestuia cu un curent de H_2S și după filtrare, extractul debarasat de substanțele proteice și coloranți, se supune evaporării în vid. Residuiul se tratează cu alcool absolut și extractul alcoolic după îndepărtarea alcoolului tot prin evaporare în vid, reprezintă abea 1% din glanda proaspătă supusă extrației și are toate proprietățile asemănătoare cu ale extractelor preparate după procedeele mai înainte înșirate.

Intru'cât randamentul este foarte mic, această metodă, precum și metodele de extragere a principiilor activi din glanda lacrimală supuse acțiunii hidrolitice a sulfa-

tului de aluminiu sau clorurei de aluminiu, nu este recomandabil.

Extractul din glanda lacrimală supus acțiunii hidrolitice a soluțiilor concentrate de NaOH sau KOH, — deși hidrolizarea țesutului glandular în aceste soluțiuni se face complet și într'un timp relativ scurt, (8—10 ore) nu dă rezultate, întrucât extractele preparate prin acest procedeu ca acțiune fiziologică, sunt nule.

V. EXTRAGEREA PRINCIPILOR ACTIVI DIN PULBEREA USCATĂ DE GLANDĂ LACRIMALĂ.

Presupunând că substanțele active din extractul de glandă lacrimală, preparat după metodele arătate mai înainte, adică prin supunere țesutului glandular acțiunii hidrolitice a H_2SO_4 , HCl și $FeCl_3$ pot fi produși de hidroliză din materia constitutivă a glandei lacrimale, am făcut o serie de extrageri a principiilor activi din glanda lacrimală prealabil uscată și pulverizată, după metodele de mai jos:

1. *Uscarea glandei lacrimale prin intermediul Na_2SO_4 anhidru, Na_2HPO_4 sicc. și $CuSO_4$ anhidru.*

Glanda lacrimală, proaspăt recoltată, se trece printr'un aparat Latapie și se amestecă cu aceeași cantitate de Na_2SO_4 anhidru. Pasta preparată astfel se pune într'un exicator pentru vid, ce se poate și încălzi, și se ține timp de 24 ore la o temperatură de $45^\circ C$. Glanda astfel deshidratată, conține o cantitate apreciabilă de grăsime, ce se îndepărtează prin dizolvarea acesteia cu eter de petrol până la completă epuizare, ceace se constată prin faptul că eterul rămâne complet decolorat și evaporat într'o capsulă numai lasă urme de grăsime. Țesutul glandular deshidratat și degresat se întinde pe o placă de sticlă și se lasă la aer timp de 2 ore. Se culege din nou de pe placa de sticlă și se pune în exicatorul de vid și se încălzește la presiune scăzută și la un maximum de temperatură de 45° , timp de 3 ore. Prin

această operațiune, urmele de eter de petrol ce ar mai conține pulberea de glandă, sunt complet îndepărtate. În felul acesta se poate prepara o pulbere de glandă lacrimată complet deshidratată și degresată.

La fel se poate usca glanda lacrimală și prin intermediul Na_2HPO_4 anhidru sau cu CaSO_4 anhidru cu deosebirea că pentru aceeași cantitate de glandă proaspătă, se întrebuițează de 3 ori mai mult CaSO_4 decât Na_2SO_4 sau Na_2HPO_4 .

2. Uscarea glandei lacrimale prin intermediul acetonei.

Pentru a feri țesutul glandular de influiența substanțelor chimice, întrebuițate la uscarea acestuia, după cum s'a văzut la punctul 1, având în vedere că Na_2HPO_4 are reacțiunea alcalină, ceace poate produce o schimbare în natura substanțelor active din glanda lacrimală, acestea fiind foarte sensibili pentru ioni oxidrului (OH^-) am prepa) nat pulberea uscată din glanda lacrimală prin intermediul acetonei în felul următor :

Glanda proaspătă transformată într'o pulpă cu ajutorul aparatului Latapie, se macerează cu de 2 ori atât în greutate acetonă pură, timp de 24 ore. Se filtrează acetona, care are o culoare galbenă pronunțată din cauza pigmentilor și grăsimilor dizolvate din glanda, iar rezidul rămas pe filtru, se tratează din cu cu aceeași cantitate de acetonă și se lasă încă 12 ore. După filtrare, țesutul glandular se supune uscării în vid timp de 6 ore la o temperatură de 45°C . Se obține astfel un reziduu, care se pulverizează într'un mojar de agat și se trece printr'o sită deasă de mătase, obținându-se o pulbere extrem de fină. Intru'cât pulberea astfel obținută, mai conține urme de grăsime, se pune într'un filtru-patron și se așează într'un aparat Soxlet și se degresează cu eter de petrol, până la completa epuizare. Din nou se usucă pulberea astfel degresată într'un exicator la vid timp de 2 ore la o temperatură de 40°C .

Prin acest procedeu se poate prepara din glanda lacrimală, o pulbere perfect uscată și degresată și care reprezintă 20—22% din glanda prăspătă supusă uscării și pulverizării.

3. *Extragerea principiilor activi din glanda lacrimală uscată cu alcool acidulat.*

Pulberea uscată și degresată din glanda lacrimală, preparată după metodele arătate la 1, și 2, se supune extracțiunii succesive cu alcool de 70%, 90% și 96%. Extractele obținute astfel, după îndepărtarea alcoolului prin evaporare în vid, sunt de culoare slab gălbuie, higroscopice, și solubile în apă. La microscop prezintă aceleași forme cristaline ca și extractele obținute prin hidrolizarea lichidului glandular în mediu acid. Diferența între extractele preparate cu alcool de 70% și cele preparate cu alcool de 96% este că acestea din urmă sunt aproape libere de substanțe anorganice. Întrucât însă randamentul la extractele obținute prin acest mod, este destul de mic, abea 1% din pulberea supusă extracțiunii cu alcool de 96% (la extractele făcute cu alcool de 90% și 70% randamentul este mai mare în proporția substanțelor anorganice dizolvate de alcoolul diluat), am procedat la extragerea principiilor activi din pulberea uscată de glandă lacrimală ce prealabil a fost supusă malaxării cu alcool de 90% acidulat cu 1% HCl. După o malaxare de 2 ore se așează pasta într'un filtru patron și se extrage cu alcool de 96% până la completa epruzare într'un aparat Soxlet. Prin acest procedeu rezidul uscat este de 2% din pulberea supusă extracțiunii. Extractul alcoolic ce conține principiile activi din pulberea de glandă lacrimală, are o culoare slab gălbuie, care prin filtrarea soluțiunii alcoolice peste cărbune animal rămâne complet decolorată. Se îndepărtează alcoolul prin evaporare în vid. Se reia din nou rezidul cu alcool concentrat și se neutralizează cu o soluțiune alcoolică de hidrat de sodiu. Se filtrează și filtratul, după îndepărtarea alcoolului se mai extrage odată cu alcool absolut. Residul după îndepărtarea

alcoolului este o substanță cristalină de culoare slab gălbuie, foarte higroscopică, solubilă în apă. Extractul apos, astfel preparat, are toate proprietățile extractelor preparate prin hidrolizarea țesutului al glandei lacrimale în mediu acid.

Extractele preparate prin acțiunea dizolvată a alcoolului concentrat și acidulat cu H_2SO_4 0,50% și CH_3COOH 1% cu aceleași proprietăți ca și extractele preparate cu alcool concentrat și acidulat cu HCl 1%.

VI. Proprietățile fizice și chimice ale extractului din glanda lacrimală.

Rezultatele analitice de până acum, asupra substanțelor active din glanda lacrimală cu acțiune fiziologică bine definită, după cum se va vedea la cap. respectiv — arată prezența mai multor corpuri organici, cu diferite grupări funcționale. Intrucât cercetările de până acum nu au dus la izolarea în stare pură a acestor principii activi, totuși rezultatele obținute în cercetările preliminare, ne pot da indicațiuni pentru caracterizarea extractului din glanda lacrimală din punct de vedere fizico-chimic.

Extractul se prezintă ca o substanță cristalină, de culoare alb-gălbuie, higroscopic, oxidabil de aer și perfect solubil în apă. Lăsat la aer, după scurt timp absoarbe umiditate, lichefiindu-se și își schimbă culoarea până la brun închis, probabil datorită unui proces de oxidațiune. Soluțiunea apoasă este ușor acidă. O picătură de soluțiune 1% din extract pusă pe o lamă de microscop, după evaporarea H_2O pe baia marină, lasă un reziduu, care văzut la microscop, prezintă niște cristale romboedrice, care grupându-se în jurul a două axe perpendiculare formează macle, de forma unei cruci, ce sunt înconjurate de o substanță slab colorată în galben, perfect transparentă (fig. No. 6—7).

În soluțiunea apoasă de 5—10% extractul se menține timp de 4—5 zile, fără să depoziteze, iar în soluțiuni în-

jectabile cu un PH 4:10 principiul activi din extractul de glandă lacrimală își menține toate proprietățile timp îndelungat.

Determinarea PH-ului am făcut-o cu aparatul „Folien-Colorimeter“ a lui Wulff (fig. No. 5), care se bazează pe principiul de comparație colorimetrică a unei foi indicatoare îmbibată cu soluțiunea al cărei PH se determină și o șcală de foi indicatori cu PH-ul determinat.

Extractul din glanda lacrimală supus analizei organice calitative, dă următoarele rezultate :

Substanța, la o ușoară încălzire pe o placă de platină, se carbonizează, producând un miros de corn ars, iar încălzită până la roșu, arde complet. Extractul, amestecat cu aceeași cantitate de CuO și încălzit într'o eprubetă, prevăzută cu tub lateral, care este introdus într'o soluțiune de Ca(OH)_2 — se descompune prin degajare de vapori de apă, ce se depun pe pereții eprubetei, și CO_2 , care, barbotând în soluțiunea de Ca(OH)_2 , produce o turburare (CaCO_3). Dacă se încălzește într'un tub de sticlă greu fuzibilă închis la un capăt, 0,50 gr. din extract, în prezența Na metalic și se anunță în această stare într'un pahar cu apă distilată, după ce se filtrează lichidul și se daugă filtratului un grăunte de FeSO_4 , se acidulează și se încălzește ușor, punând o picătură dintr'o soluțiune de FeCl_3 5% se produce un precipitat albastru, de Ferocyanură ferică (albastru de Berlin).

Din aceste încercări preliminare se poate constata, că extractul din glanda lacrimală, conține principii activi în compoziția cărora se găsesc elementele C, H, O, N. In extractul de glandă lacrimală preparat fie prin metoda de hidrolizare a țesutului glandular în mediu de H_2SO_4 sau HCl , fie prin metoda de extragere a pulberii uscate de glandă cu alcool acidulat, cu H_2SO_4 sau HCl se poate pune în evidență pe lângă elementele C, H, O, N, și elementul S, sau Cl. Elementul S, se pune în evidență prin arderea unei cantități oarecare de extract în prezență de Sodiu metalic,



Fig. No. 6. Reziduu cristalin din glanda lacrimală.



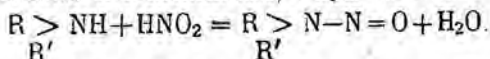
Fig. No. 7. Reziduu cristalin și substanță colorantă din glanda lacrimală.



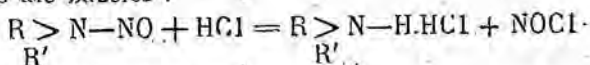
într'un tub de sticlă închis la un capăt unde, prin acțiunea căldurii, se formează Na_2S , combinațiune care cu $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\text{Na}_2$ (nitroprusiatul de Sodiu) dă o colorațiune roșie. Elementul Cl. se pune în evidență din extractele preparate cu HCl prin încălzirea extractului sicc. în tub de sticlă, în prezență de CaO cu care formează CaCl_2 , combinațiune din care cu AgNO_3 în prezența de HNO_3 se precipită AgCl un precipitat alb caseos, solubil în NH_4OH .

Din cercetările analitice făcute cu extractul de glandă lacrimală cu scopul de a cunoaște grupările funcționale ale substanțelor active din acest extract, rezultă prezența a două grupări funcționale și anume gruparea carboxilică și aminică, cece se poate constata prin următoarele reacțiuni: Extractul de glandă lacrimală sicc. dizolvat în apă prin adăugarea de carbonați sau bicarbonați alcalini dezvoltă CO_2 .

Soluțiunea apoasă a extractului de glandă lacrimală, tratată cu acid azotos, dezvoltă un miros aromatic particular, colorând soluțiunea în galben, culoare ce persistă. După un timp de 2 ore se observă în soluțiunea apoasă a extractului tratată cu HNO_2 plutind mici picături de substanțe uleicase de culoare galbenă roșiatică. Separând această substanță uleicasă prin dizolvarea cu eter, după îndepărtarea eterului, dacă se tratează rezidul cu o picătură de fenol în prezență de 1—2 picături de acid sulfuric conc. se încălzește puțin, se diluează cu H_2O — după alcalinizare se produce o colorațiune violet-albastră. Această reacțiune numită reacțiunea de diazotare a lui Liebermann, este caracteristică aminelor secundare, cari prin tratare cu HNO_2 formează nitrozoaminele, după schemă:



Nitrozoaminele tratate cu HCl formează sărurile clorhidrice ale bazelor:



O reacțiune caracteristică a nitrozoaminelor, formate din extractul glandei lacrimale prin acțiunea HNO_2 și separate prin dizolvarea acestora în eter — după îndepărtarea etenului, dacă se tratează reziduiul cu un cristal de resorcină și o picătură de SO_4H_2 conc. apare imediat o colorațiune albastră iar dacă se diluează cu H_2O se colorează în roz și cu hidrații alcalini produce o colorațiune verde-albastră.

Extractul lacrimal dizolvat în alcool absolut, se supune acțiunii îndelungate a HCl gazos — metoda E. Fischer — până la completa saturare a soluțiunii alcoolice, ceace se observă că alcoolul începe să fiarbă. Prin tratarea cu HCl gazos se formează esteri, cari trec în estero-clorhidrați. Soluțiunea alcoolică de estero-clorhidrați se supune distilațiunii în vid până ce aceasta s'a redus la $1/3$ parte. Soluțiunea astfel concentrată se diluează cu puțină apă și se toarnă într'o pâlnie de separațiune și i se adaugă eter. Prin tratarea soluțiunii apoase de estero-clorhidrați cu NaHCO_3 în prezență de eter, aceștia sunt descompuși punând esterii în libertate cari sunt dizolvați de stratul de eter suprapus. Sfârșitul reacțiunii se observă prin încetarea dezvoltării CO_2 . Se îndepărtează stratul de eter care este colorat în galben și se tratează din nou cu o cantitate de eter pentru a face extragerea completă. Extractele eterice se reunesc și se îndepărtează eterul prin evaporare sub presiune scăzută. Residuiul rămas se tratează cu o soluțiune de NaOH , care descompune esteri în alcool și sarea de sodiu a radicalului esteric. Soluțiunea se evaporă din nou în vid pentru îndepărtarea alcoolului și residuiul dizolvat în apă se tratează cu HCl punând astfel în libertate bazele libere, care se extrag din residuu cu alcool absolut. Bazele libere, astfel purificate, sub acțiunea HCl formează sărurile clorhidrice, substanțe cristalizate. Prin această metodă din extractul de glandă lacrimală se obține o substanță alb-gălbui foarte higroscopică și solubilă în apă.

Acidul phospho-wolframic din soluțiune apoase ale

extractului de glandă lacrimală, precipită o substanță albă cristalină. Precipitatul tratat cu $\text{Ba}(\text{OH})_2$ este descompus punând bazele în libertate, cari după precipitarea excesului de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ printr'un curent de CO_2 și tratare cu HCl , formează săruri cristaline.

AgNO_3 precipită în soluțiunea extractului de glandă lacrimală principii activi.

FeCl_3 cu extractul de glandă lacrimală se colorează în roșu.

Diazo-reacțiunea lui Erlich. Dacă se tratează soluțiunea extractului de glandă lacrimală cu acidul sulfanilic prealabil diazotat, prin tratarea acestuia cu KNO_2 în prezență de HCl și se alcalinează, se produce o colorațiune roșie intensă.

Concluzia : Extractele injectabile din glanda lacrimală, dacă sunt preparate după metoda Roger modificată, dau cel mai mare randament. Pentru obținerea pulberii uscate din glanda lacrimală, este recomandabilă metoda de deshidratare a glandei proaspete, cu acetonă și degresarea cu eter de petrol.

Principii activi din glanda lacrimală după reacțiunile înșirate la acest capitol, par a fi aminoacizi.

CAP. IV.

Acțiunea fiziologică a extractului din glandă lacrimală

Studiul acțiunii fiziologice al extractului din glanda lacrimală, preparat după metodele arătate la capitolul precedent, au fost făcute pentru prima dată de D-l Prof. Dr. D. Michail, în colaborare cu D-l Doc. Dr. P. Vancea și rezultatele obținute arată importanța mare ce o are această glandă în diferitele funcțiuni ale organismului.

Pentru oinștea ce mi s'a făcut de a mi se încredința prepararea și studierea acestui extract, precum și pentru amabilitatea cu care mi-au pus la dispoziție rezultatele cercetărilor asupra acțiunii fiziologice ale extractului din glanda lacrimală, țin să aduc D-lui Prof. Dr. Michail și D-lui Doc. Dr. P. Vancea, profunda mea recunoștință.

Până în prezent s'a studiat acțiunea fiziologică a extractului din glanda lacrimală, asupra următoarelor funcțiuni și organe, cu rezultatele de mai jos.

1. Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra presiunii sanquie.¹⁾

Injecția intravenoasă a unei doze mici (0.10/1 ccmc.) de extract lacrimal, produce o scădere apreciabilă și trecătoare a presiunii arteriale, acompaniată de o scădere și ridicare a amplitudinilor pulsului. *Extractul de glanda lacrimală, utilizat în doză mică, produce prin ummare exci-*

Dr. D. Mihail și P. Vancea: Compt. r. Soc. Biologic. Tom. XCVII p. 1101.

tarea parasimpaticului cu o vaso-dilatațiune centrală și scăderea consecutivă a presiunii arteriale. (fig. No. 8).

Injecția intravenoasă a unei doze mari 0,20—0,50 extract de glanda lacrimală, produce o mare ridicare a presiunii arteriale, urmată de o mică scădere trecătoare. În urma unei atare injecțiuni, reflexul oculo-cardiac, este exagerat în timp ce respirația devine superficială sau chiar se oprește. (Fig. No. 9). Dozele mari de extract lacrimal provoacă deci excitațiunea simultană a celor două sisteme organo vegetative, făcând să predominie acțiunea simpaticului, grație vaso-construcțiunii centrale.

Exagerarea reflexului oculo-cardiac și a fenomenelor respirației, ne indică, pe de altă parte, într'un mod evident, excitațiunea simultană însă înceată a parasimpaticului. (Fig. No. 10).

Injecția prealabilă a unei cantități mici de atropină (1—2 mmgr.) urmată de o injecție de extract din glanda lacrimală, nu împotă ce doză, produce o scădere bruscă foarte accentuată și prelungită a presiunii arteriale, urmată de o scădere și ridicare a amplitudinii pulsului. Explicația acestui fenomen este dată prin faptul că dozele slabe de atropină provoacă excitațiunea parasimpaticului nepunând astfel în evidență decât efectul depresor al dozei slabe de atropină.

Injecția intravenoasă prealabilă, a unei doze mari de atropină (3—5 mmgr.) urmate de o injecție cu extract lacrimal, nu împotă ce doză, provoacă ridicarea bruscă și accentuată de presiune arterială, urmată de o mică scădere trecătoare. Atropina în doze mari provoacă paralizia parasimpaticului, lăsând în consecință extractul să acționeze singur asupra simpaticului, grație căruia se produce o vaso-construcțiune centrală, cu efectul presor observat.

O injecție intravenoasă prealabilă cu ergotamină 0,50 mgr., urmată de o injecție de extract lacrimal, indiferent ce doză, produce scăderea presiunii arteriale cu exagerarea reflexului oculo-cardiac. Ergotamina paralizând simpati-

oul, lasă prin urmare ca extractul să acționeze singur asupra parasimpaticului.

Anestezia prealabilă a animalului în experiență, prin Chloral, suprimă total acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra presiunii arteriale. Chloralul provocând inhibițiunea centrului vaso-constrictor, produce o vasodilatațiune paralytică generală, care nu este influențată de extractul din glanda lacrimală.

Concluziuni. 1. *Extractul de glanda lacrimală conține o substanță amphotropă cu acțiune predominantă asupra parasimpaticului.* 2. *Această substanță are efecte depressive când este utilizată în doze mici și efecte presorii, când este utilizată în doze mari.*

2. Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra inimii izolate de broască.¹⁾

Extractul din glandă lacrimală preparat după metoda Roger mărește amplitudinea contracțiunilor cardiace deja la o concentrațiune de 5 mil. mgr. Această acțiune atinge apogeul sub influența dozelor, care variază între 0,02 mgr. și 1 mgr.

Când se pleacă dela această concentrațiune extractul de glandă lacrimală, diminuează amplitudinea contracțiunii cardiace, pentru a le suprima complet în sistolă la concentrațiunea de 2 ctg. (Fig. 12). În acest caz inima poate fi reanimată prin spălare cu soluțiunea Ringer.

Extractul de glandă lacrimală, preparat după metoda Roger modificată, acționează deasemenea în doze de 5 mil. mgr. dar produce o scădere lentă și progresivă a amplitudinilor cardiace, (Fig. No. 13). Această acțiune depresivă sporește cu dozele de extract întrebunțate. La concentrațiunea de 2 ctg. extractul de glanda lacrimală oprește subit

¹⁾ Michail D. et Vancea P.: Comp r. Soc. Biolog. Tom XCVIII. 1928.

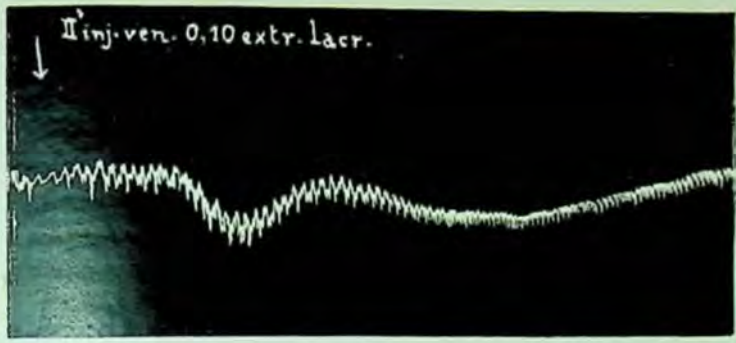


Fig. No. 8. Scăderea presiunii arteriale sub influența injecțiunii intravenoase de o doză mică de extract de glandă lacrimală. (0·10).

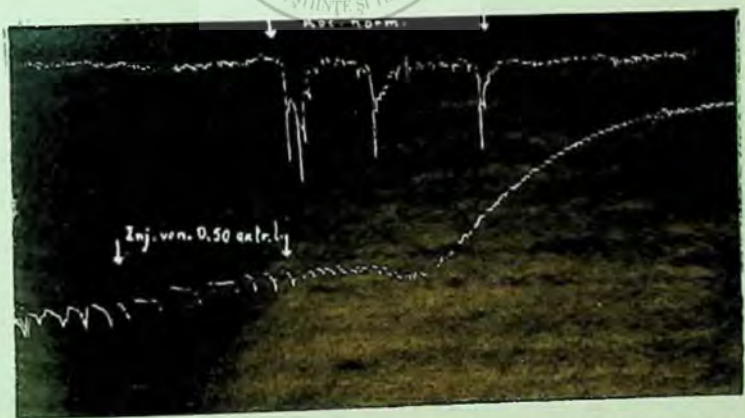


Fig. No. 9. Mărirea presiunii arteriale sub influența injecțiunii intravenoase de o doză mare de extract de glandă lacrimală (0·50).



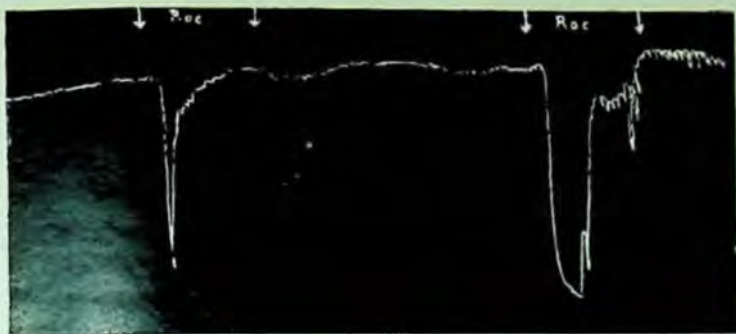


Fig. No. 10. Exagerarea refluxului oculocardiac după o injecțiune de o doză mare de extract de glandă lacrimală.



Fig. No. 11. Extractul de glandă lacrimală (Roger) în doză de 1 mgr. la broască mărește amplitudinea contractiunilor cardiace.



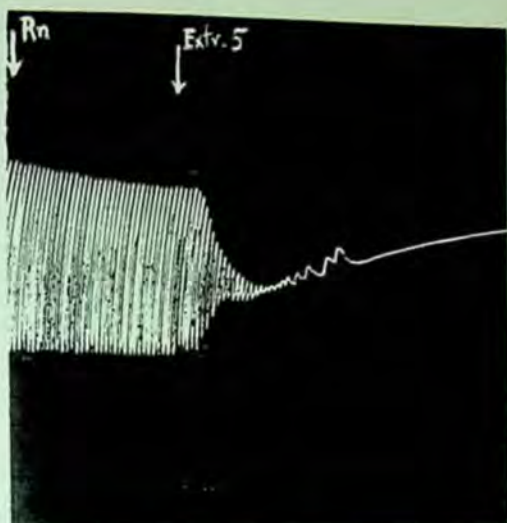


Fig. No. 12. Extractul de glandă lacrimală (Roger) în doză de 2 ctg. oprește inima de broască în sistolă.



Fig. No. 13. Extractul de glandă lacrimală (Roger modif.) în doză de 1 mgr. micșorează amplitudinea contracțiilor cardiace, la broască.

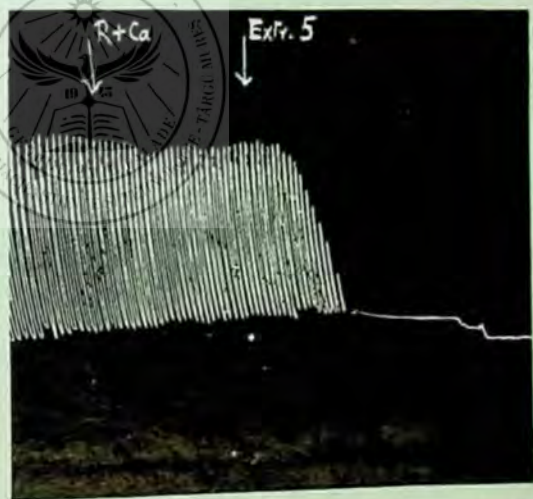


Fig. No. 14. Extractul de glandă lacrimală (Roger modif.) în doze de 2 ctg. oprește inima de broască în diastolă.



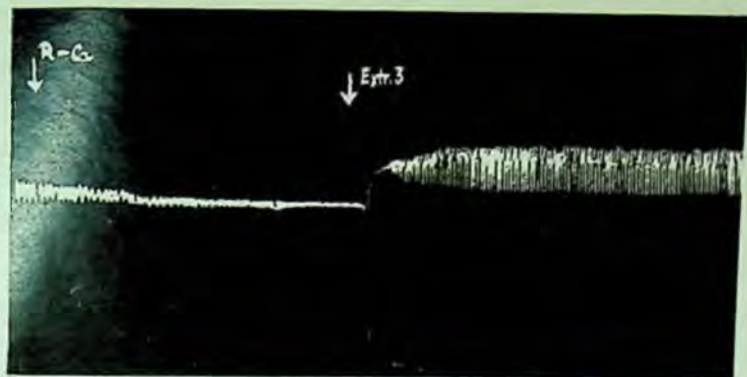


Fig. No. 15. Inima de broască oprită sub influența soluției Ringer săracă în ioni de Ca , este reanimată de extractul din glandă lacrimală.



Fig. No. 16. Inimă de broască oprită sub influența lichidului Ringer sărac în ioni de Ca , nu este influențată de adrenalina, în schimb extractul de glandă lacrimală o reînsuflețește.



Fig. No. 17. Atropina rămâne fără influență asupra acțiunii cardintonice a extractului de glandă lacrimală.

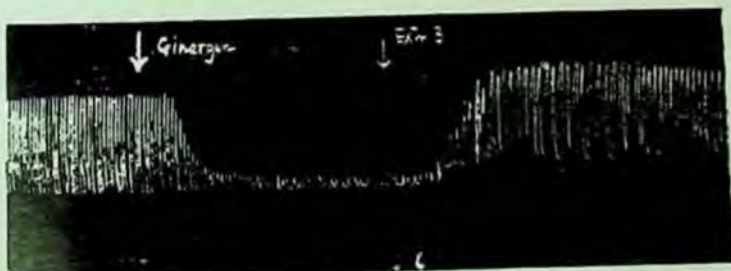


Fig. No. 18. Extractul din glanda lacrimală mărește amplitudinea contracțiunilor, diminuate sub influența ergotaminei.



concentrațiunile cardiace în diastolă (Fig. No. 14). Și în acest caz spălarea inimii cu soluțiunea Ringer reînsuflește progresiv contracțiunile cardiace.

Inima de broască oprită în diastolă în prezența soluțiune Ringer săracă în ioni de Ca și K, nu este influențată de adrenalina; este însă reanimată de extractul de glandă lacrimală, preparat după metoda Roger (fig. No. 15, 16). Adrenalina rămâne fără influență chiar după ce inima a fost reanimată cu extract. Extractul de glandă lacrimală își păstrează acțiunea și asupra inimii izolate de broască pusă în soluțiunea Ringer cu un exces de ioni de Ca și K. De asemenea el își păstrează acțiunea sa și asupra inimii izolate de broască supusă în prealabil influenței alcaloizilor paralizatori ai sistemului nervos vegetativ, ca atropina și ergotamina (fig. No. 17, 18).

Concluziuni: 1. *Extractul de glandă lacrimală, preparat după metoda Roger, are o acțiune cardi tonică, care este mai ales vădită asupra inimii de broască, oprită sub influența soluțiilor Ringer, săracă în ioni de Ca și K în cari condițiuni adrenalina nu are nici o influență.*

2. *Extractul de glandă lacrimală în soluțiuni concentrate provoacă o oprire subită a contracțiilor cardiace, ori care ar fi modul de preparare al extractului.*

3. *Oprirea inimii are loc în sistolă, cu extractul preparat după metoda Roger și în diastolă cu extractul de glandă lacrimală preparat după metoda Roger modificată. Perzistența efectelor cardiace ale extractului de glandă lacrimală sub influența alcaloizilor paralizatori ai sistemului nervos vegetativ, este evidentă și se exercită direct asupra fibrelor musculare cardiace.*

4. *Extractul de glandă lacrimală preparat după metoda Roger, are o acțiune cardio-tonică, iar extractul preparat după metoda Roger modificată, posedă o acțiune cardio-depresivă.*

3. Acțiunea extractului din glanda lacrimală¹⁾ asupra musculaturii netede.

Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra musculaturii netede în general, a fost studiată:

a) Asupra musculaturii sistemului vascular al broaștei, după metoda lui Trendelenburg.

b) Asupra uterului de cobai, pusă în preakabil în soluțiunea Tyrode și menținută la temperatura corpului.

c) Asupra intestinului de iepure preparat în aceleași condițiuni ca la punctul b).

Rezultatele acestor cercetări sunt următoarele: Extractul de glandă lacrimală posedă o acțiune *vaso-constrictorie evidentă*. Această acțiune este *lentă și progresivă*. Incepe să se producă cu o doză de 0,50 mgr. extract și se accentuează în acelaș raport cu concentrațiunea soluției extractului — nepermițând miciodată vaselor să revină la calibrul lor inițial. Acțiunea vasculară a extractului din glanda lacrimală nu este modificată prin perfuzia prealabilă a substanțelor cu acțiune farmaco-dinamică organo-vegetativă. Extractul de glandă lacrimală perfuzat rămâne inactiv în perfuzii față de un animal nou. În ceace privește acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra uterului de cobai, această acțiune se exercită în două faze (fig. No. 19). În prima fază, foarte scurtă, extractul scude tonusul uterului iar în a doua fază excită într'un mod pronunțat, contracțiunile uterine. Contracțiunile uterine, astfel obținute au o amplitudine maximă normală și sunt de durată mai lungă.

Extractul de glandă lacrimală, acționează deasemenea în două faze și asupra intestinului de iepure (fig. No. 20). În prima fază de scurtă durată el diminuează amplitudinea contracțiunii intestinale, în timp ce în a doua fază, care urmează imediat celei prime, el mărește contracțiunile intestinale izolate, fără ca să producă totuși o ridicare

¹⁾ D. Mihail și P. Vancea : Comp. r. Soc. Biolog. tom. XCVII. 1927.



Fig. No. 19. Acțiunea în două faze a extractului de glandă lacrimală asupra uterului de cobai.



Fig. No. 20. Acțiunea în două faze a extractului de glandă lacrimală asupra intestinului de iepure.



generală prea pronunțată a tonusului musculaturii intestinale.

Concluziuni: 1. *Extractul de glandă lacrimală este un excitant al musculaturii netede în general cu predominare asupra musculaturii vaselor și uterului.*

2. Acțiunea în două faze a extractului asupra musculaturii intestinale și uterine, arată că el acționează în acelaș timp asupra terminațiilor simpaticului intestinal și uterin și asupra fibrelor musculare, ale intestinului și uterului.

3. *Principiul activ al extractului de glandă lacrimată este reținut și probabil distrus în țesuturi.*

4. Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra mișcărilor respiratorii¹⁾

Injectând la câinii prealabil aneșteziati cu morfină, pe cale intravenoasă, 0,50 gr. extract de glandă lacrimală sicc. și înscriind în acelaș timp mișcărilor respiratorii și presiunea carotidă, se observă o mărire imediată a amplitudinilor mișcărilor respiratorii (fig. No. 21). Iar prin injectarea unui gram de extract sicc. se observă o mărire imediată pronunțată și de scurtă durată a amplitudinilor respiratorii, urmată de o încetinire a acestora (Fig. No. 22).

Secțiunea pneumogastricilor la gât nu influențează acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra mișcărilor respiratorii.

Acțiunea extractului de glandă lacrimală nu este modificată deasemenea prin secțiunea pneumogastricilor combinați cu paralizia terminațiilor lor nervoase intrapulmonare prin atropină (Fig. No. 23, 24).

Concluzia: Extractul de glandă lacrimală mărește amplitudinea mișcărilor respiratorii și încetinește ritmul lor prin acțiunea directă asupra centrului bulbar al respirației.

¹⁾ Michail D. et Vancea P.: Comp. r. Soc. Biolog. Tom. XCVIII. 1928.

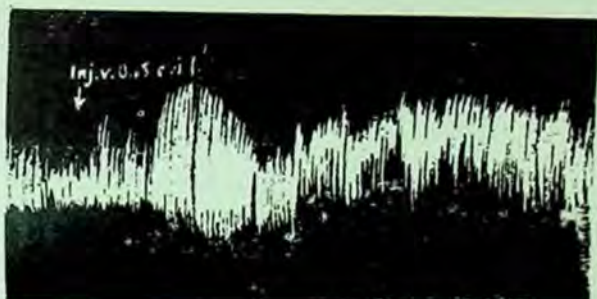


Fig. No. 21. Mărirea imediată a amplitudinei mișcărilor respiratorii la câine, prin injecțiunea intravenoasă de 0,25 extract de glandă lacrimală.

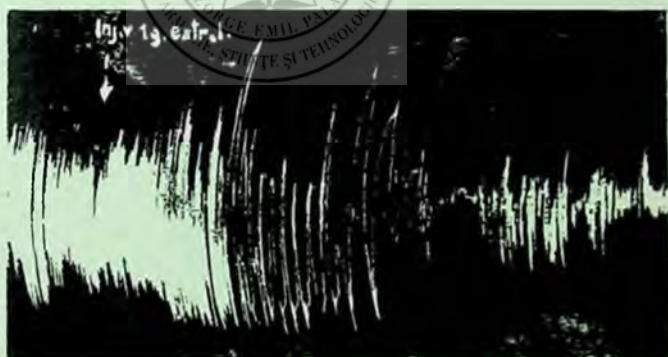


Fig. No. 22. Mărirea imediată a amplitudinei mișcărilor respiratorii și încetinirea lor pronunțată prin injecțiunea intravenoasă de 1 gr. extract de glandă lacrimală.



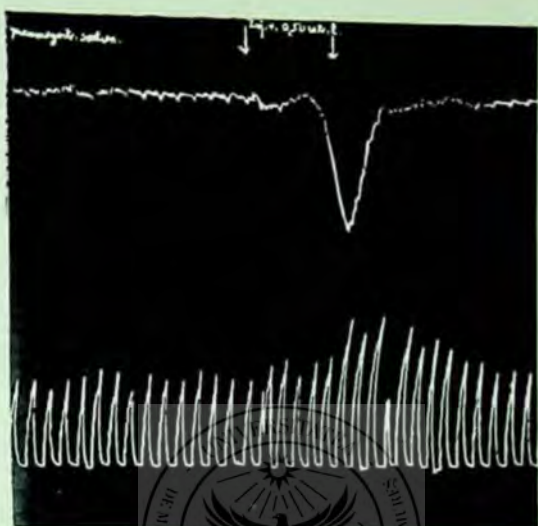


Fig. No. 23. Acțiunea extractului de glandă lacrimală, asupra presiunii carotidiene și mișcărilor respiratorii, după secțiunea pneumogastricelor la gât.

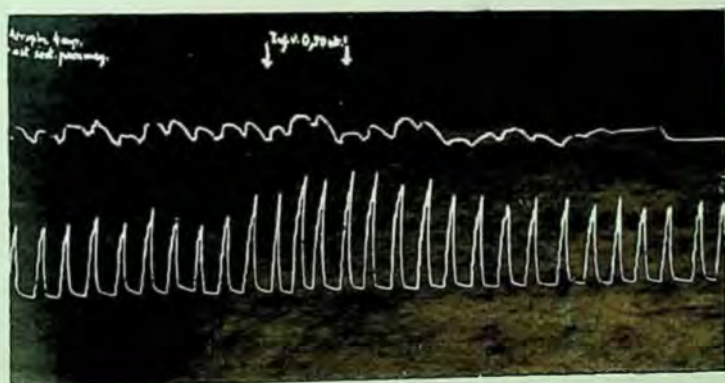


Fig. No. 24. Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra mișcărilor respiratorii, după secțiunea pneumogastricelor și atropinizare.



lui scade, (PH-ul sanguin variind între 7,41—7,27), această acidoză după injecțiile cu extract din glanda lacrimală, trebuie să fie atribuită scoborârii concomitente a fosforului sanguin.

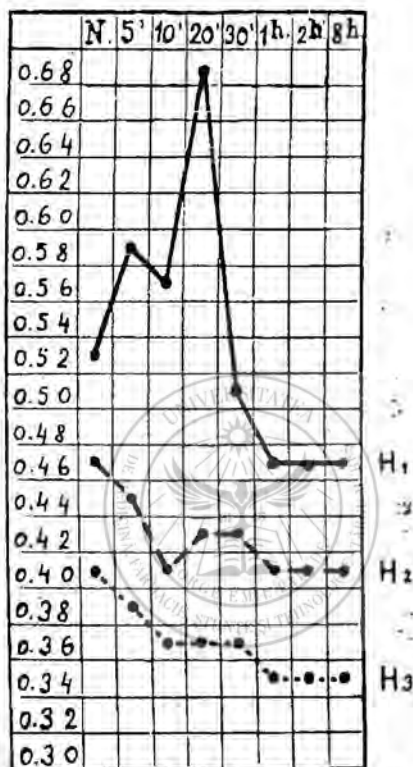


Fig. No. 25. — Hemoliza produsă cu extract de glandă lacrimală. H_1 = hemoliza inițială. H_2 = hemoliza mijlocie. H_3 = hemoliza maximă.

8. Acțiunea extractului de glandă lacrimală asupra Cholesterinemiei și Glicemiei¹⁾

Din cercetările făcute asupra acțiunii extractului de glanda lacrimală asupra colesterinemiei și glicemiei rezultă că:

Extractul de glandă lacrimală nu influențează decât

¹⁾ Michail D. et Vancea P.: Compt. r. Soc. Biolog. Tom- XCVIII. 1928.

foarte puțin glicemia. În schimb are o acțiune netă asupra colesterolului sanguin, pe care o scoboară sub limita normală.

9. Acțiunea extractului din glanda lacrimală asupra hiperglicemiei provocate¹⁾

Studiul acțiunii extractului de glandă lacrimală, asupra hiperglicemiei, provocate la câini, cărora li s'a determinat în prealabil curba glicemiei provocate, prin administrare de injecțiuni intravenoase de 3 gr. glucosă, și 1 cmc. soluție adrenalină 1‰ și cărora li se administrează intravenos după 24 ore, fie 3 gr. glucoză, și 1 gr. extract din glanda lacrimală, fie un cmc. soluție de adrenalină 1‰ și 0,20 gr. extract de glanda lacrimală — a evidențiat următoarele fapte:

1. *Extractul de glandă lacrimală rămâne fără influență asupra intensității hiperglicemiei provocate. El grăbește însă apariția hiperglicemiei provocate și scurtează durata evoluției acesteia, manifestându-se astfel tendința sa hipoglicemică.*

2. *În condițiile arătate tendința hipoglicemică a extractului de glandă lacrimală se manifestă mai ales după 24 ore de la injecțiunea intravenoasă.*

¹⁾ Michail D. et Vancea P.: Compt. r. Soc. Biolog. Tom, XCVIII, 1928.

CAP. V.

Concluziuni generale

Extractele de glandă lacrimală preparate fie prin hidrolizarea țesutului glandei în mediu acid și sub acțiunea îndelungată a căldurii, fie prin simplă extracțiune a pulverii uscată de glandă, cu alcool conc. acidulat, conține principii activ, cari au aceleași proprietăți.

Metodele de extragere cele mai avantajoase sunt; metoda Roger și metoda Roger modificată, dacă extracțiunea se face prin hidrolizarea țesutului glandular proaspăt, iar dacă extracțiunea se face din pulverea de glandă uscată, uscarea țesutului glandular să se facă prin intermediul acetonei și degresarea cu eter de petrol, iar extracțiunea principiilor activ să se facă alcool concentrat acidulat cu HCl 1%.

Principii activ din glanda lacrimală, extrași indiferent după care metodă, par a fi amino-acizi.

Extractul din glanda lacrimală se comportă ca un excitant al musculaturei netede în general, cu predominanță, asupra musculaturei vaselor și uterului. Această acțiune se petrece în două faze, în prima fază de scurtă durată scade tonusul, pentru ca în a doua fază să excite în mod pronunțat, contracțiunile uterine sau intestinale.

Glicemia și hyperglicemia provocată este foarte puțin influențată de extractul din glanda lacrimală, în schimb colesterinemia este net scăzută.

Asupra sângelui extractul din glandă lacrimală acționează în două faze; în prima fază produce o poliglobu-

lie însoțită de leucocitoză oa polinucleoză, iar în a doua fază o iperglobulie și o leucopenie.

Extractul din glanda lacrimală, mărește amplitudinea mișcărilor respiratorii și micșorează ritmul lor, acționând direct asupra centrului bulbo-medular al respirației.

Cluj, la 29 Mai 1929.

Văzută și bună de imprimat :

Președintele tezei

ss. Prof. Dr. Gh. P. Pamfil.

Decanul Facultății :

ss. Prof. Dr. C. Tătaru.



Bibliografie

1. *Abderhalden E.*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (abt. I. Teil 7.)
2. *Andruard—Pastureau*: Elements de Pharmacie (Médicaments apothérapeutique.)
3. *Astruc A.*: Traite de Pharmacie galénique opoterapie Vol. I, II (1921).
4. *Bauer I.*: Innere Secretion.
5. *Bayer I.*: Hypophysin.
6. *Biedel I.*: Innere Secretion Vol. II. 1916.
7. *Dohren M.*: Archiv der Pharmacie Jan. 1929. Ueber Hormone.
8. *Dragoș V.*: Organoterapia în Medicina populară românească.
9. *Fischer E.*: Zeitschrift f. physiolog. Chem. No. 33—151.
10. *Gavrîlă I.*: Clujul Medical No. 8, 1927.
11. *Guârt I.*: Biologie medicale, Paris 1922.
12. *Harrington Chr. R.*: Biochimie journal Vol. XX. pag. 2923. 1926.
13. *Hager*: Handbuch der Pharmacie (organotherapie).
14. *Laquer F.*: Hormone und innere Secretion.
15. *Kahn*: Das Leben der Menschen.
16. *Klapstock—Kovarsky*: Practicum der Untersuchungsmethode.
17. *Merck E.*: Organoterapie und Organotherapeutische Preparate. Ed. IV.
18. *D. Michail—P. Vancea*: Comptes r. Soc. de Biolog. Tom. XCVII. 1927.

19. *D. Michail—P. Vancea*: Comptes r. Soc. de Biolog. Tom. XCVIII. 1928.
20. *D. Michail—P. Vancea*: Comptes r. Soc. de Biolog. Tom. XCIX. p. 1810—1812.
21. *Nițescu I.*: Glande Endrocrine — Curs.
22. *Orient I.*: Istoricul farmaciei din Ardeal.
23. *Parhon C. I.*: Opoterapie. Codex Medico — farmaceutico de Dr. Deleanu și L. Coniver.
24. *Gh. P. Pansfil*: Produse opoterapeutice. — Curs 1922—1923.
25. *Richter G.*: Moderne opotherapie.
26. *Roger H.*: La presse medicale 9 Nov. 1921.
27. *Sanabo—Chinoin*: Fortschritte der Organotherapie.
28. *Stroia S.*: Teza de doctorat 1928.
29. *Soltz M.*: Pharmaceutische Chemie, Organopreparate 1921.
30. *Urechia C.*: Curs de endocrinologie 1927.
31. *Wondraseck*: Manuale, Organotherapie.
32. *Wasicky*: Physiopharmacognozie I.

