

Il papiro di Ahmes, uno dei più antichi testi di matematica, è passato al vaglio dei teorici dei numeri

## Un girino fa diecimila spaghi

Si pensi di voler dividere alcuni barilotti di birra. Quanti amici si possono servire se a ognuno spetta una diversa quantità di birra e nessuno deve avere una dose minore di un certo limite?

Forse non è il problema principale della vita. Ma di sicuro era uno dei rompicapo matematici su cui si arrovellavano gli antichi egizi. E che oggi, come si legge su *Science*, assilla anche Greg Martin, un matematico dell'Institute for Advanced Studies di Princeton, in New Jersey, che lo ha riformulato e risolto con il computer. Risultato: si possono accontentare più persone di quanto chiunque avesse mai pensato. Compreso l'antico Ahmes.

$$2 = \frac{1}{13} + \frac{1}{19} + \frac{1}{23} + \frac{1}{26} + \frac{1}{27} + \frac{1}{29} + \frac{1}{32} + \frac{1}{34} + \frac{1}{35} + \frac{1}{36} + \frac{1}{38} + \frac{1}{39} + \frac{1}{40} + \frac{1}{42} + \frac{1}{44} + \frac{1}{45} + \frac{1}{46} + \frac{1}{49} + \frac{1}{50} + \frac{1}{51} + \frac{1}{52} + \frac{1}{55} + \frac{1}{56} + \frac{1}{57} + \frac{1}{58} + \frac{1}{60} + \frac{1}{62} + \frac{1}{63} + \frac{1}{64} + \frac{1}{65} + \frac{1}{66} + \frac{1}{68} + \frac{1}{69} + \frac{1}{70} + \frac{1}{72} + \frac{1}{75} + \frac{1}{76} + \frac{1}{77} + \frac{1}{78} + \frac{1}{80} + \frac{1}{81} + \frac{1}{84} + \frac{1}{85} + \frac{1}{87} + \frac{1}{90} + \frac{1}{91} + \frac{1}{92} + \frac{1}{93} + \frac{1}{95} + \frac{1}{96} + \frac{1}{98} + \frac{1}{99} + \frac{1}{102} + \frac{1}{104} + \frac{1}{105} + \frac{1}{108} + \frac{1}{110} + \frac{1}{112} + \dots + \frac{1}{670} + \frac{1}{674} + \frac{1}{675} + \frac{1}{680} + \frac{1}{682} + \frac{1}{684} + \frac{1}{691} + \frac{1}{696} + \frac{1}{697} + \frac{1}{699} + \frac{1}{900} + \frac{1}{910} + \frac{1}{912} + \frac{1}{918} + \frac{1}{920} + \frac{1}{924} + \frac{1}{928} + \frac{1}{930} + \frac{1}{931} + \frac{1}{935} + \frac{1}{936} + \frac{1}{945} + \frac{1}{950} + \frac{1}{952} + \frac{1}{957} + \frac{1}{960} + \frac{1}{966} + \frac{1}{969} + \frac{1}{975} + \frac{1}{980} + \frac{1}{986} + \frac{1}{988} + \frac{1}{990} + \frac{1}{992}$$

Alcuni dei 366 termini frazionari che si sommano a dare il numero intero due.

Ahmes era uno scriba egiziano che 1.650 anni prima della nascita di Cristo ideò e risolse una serie di problemi matematici contenuti nel papiro che prende il suo nome, chiamato anche Papiro di Rhind dal nome del collezionista inglese che lo acquistò e lo donò al British Museum. Il papiro, compilato dallo scriba per istradare i suoi lettori sulla via del

la «conoscenza di tutti gli oscuri segreti», è un importante documento per chi vuole capire che tipo di calcoli eseguivano gli antichi egizi e come scrivevano i numeri. Essi utilizzavano solo frazioni unitarie, cioè frazioni con il numeratore uno al denominatore, del tipo  $1/2$ ,  $1/3$ ,  $1/17$ ,  $1/99$  e così via. L'unica eccezione, per quanto possa sembrare strano, era la frazione composta  $2/3$  che compare spesso nei conti: gli egiziani dimezzavano  $2/3$  per calcolare  $1/3$  di un numero. La maggior parte dei problemi del papiro riguarda quindi la maniera migliore di scrivere un numero o una frazione come somma di frazioni unitarie, usando il minor numero di termini possibile ed evitando ripetizioni. Ecco come scrivevano il numero  $2/17$ :  $1/12 + 1/51 + 1/68$ .

Perché tanto interesse per la scomposizione di numeri in frazioni unitarie, un calcolo che non si trova in altre tradizioni matematiche dell'antichità? Qui entra in gioco appunto la divisione dei barilotti di birra. Gli egiziani eseguivano le divisioni per dimezzamenti successivi e ciò li portava a maneggiare continuamente frazioni. Inoltre, in una società dove non esisteva la moneta ma si pagava in natura, capitava di dover distribuire ai lavoratori uno stipendio di pani e barilotti di birra.

Per esempio, uno dei problemi affrontati da Ahmes è: come dividere nove pani tra dieci persone? La soluzione più ovvia è dare a nove persone un pane ciascuno al quale è stato tagliato un pezzo (pari a un decimo) per farlo all'ultima persona; la quale però si trova così con nove pezzetti di pane anziché l'unico pezzo dei suoi compagni. Serve una soluzione più equilibrata. E ci si arriva in un modo più complicato, che sfrutta la decomposizione  $9/10 = 2/3 + 1/5 + 1/30$ . Dei nove pani, sei vanno divisi ognuno in due parti in modo da avere  $2/3 + 1/3$ , due si dividono ognuno in cinque parti uguali e l'ultimo si spezza in undici parti: una pari a  $2/3$  dell'intero e le altre dieci pari a  $1/30$  ognuna. A sette persone toccano tre pezzi di pane ciascuna, uno pari a  $2/3$  di una pagnotta, l'altro pari a  $1/5$  e l'ultimo di  $1/30$ . Alle altre tre spettano invece quattro pezzi, cioè due da  $1/3$ , uno da  $1/5$  e uno da  $1/30$ . Per tutti la somma è  $9/10$ .

Un altro problema interessante riguarda la duplicazione delle frazioni unitarie, la biaddizione di  $2/n$  che non sia la banale somma  $1/n + 1/n$ . All'inizio del papiro c'è una tavola con queste decomposizioni per valori dispari di  $n$  che vanno da 3 a 301. Una ricerca del 1972 ha dimostrato che le soluzioni trovate sono quelle ottimali tra le 28.000 combinazioni possibili. Non ci sono mai più di quattro termini, si privilegiano piccoli denominatori (mai maggiori di 900) e sono utilizzati in maggioranza numeri pari. Il tutto espresso con i geroglifici. Per ogni potenza di 10 è utilizzato un disegno: 1 è un pezzo di spago, 10 uno spago a ferro di cavallo, 100 uno spago arrotolato, mentre 1.000 era il fiore di loto, 10.000 un dito piegato, 100.000 un girino, un milione è un omino stupito e, infine, 10 milioni è rappresentato dal dio Sole.

Si può tornare ora a Greg Martin e al problema della birra da servire agli amici. Il matematico statunitense ha trovato che il numero 2 si può scrivere come somma di 366 frazioni unitarie, nessuna minore di  $1/1.000$ . Insomma, se si hanno 200 litri di birra si possono disettare 366 amici senza che a nessuno tocchi meno di un decimo di litro e nessuno abbia la medesima quantità. Certo, sommare tutti questi numeri per la verifica del risultato non è semplice: la chiave utilizzata da Martin è stata la scelta di denominatori tali per cui si possa ottenere un gran numero di semplificazioni. L'importante è avere a che fare con numeri regolari, i cui divisori primi cioè non siano troppo grandi. Martin però non è il solito a divertirsi con questi calcoli. Ernst Croot III, un matematico dell'Università della Georgia, è giunto a risultati simili in maniera del tutto indipendente. E risolvendo, nel contempo, un noto problema proposto dal grande matematico Paul Erdős. **Marta Cerù**

## NIMEDEX

Nimesulide Betadex

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ. NIMEDEX.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa divisibile contiene: Principio attivo: nimesulide beta-ciclodestrina 400 mg pari a nimesulide 100 mg. Eccipienti: lattosio mg 100, calcio fosfato dibasico mg 100, polivinilpirrolidone reticolato mg 45, magnesio stearato mg 5. Una bustina contiene: Principio attivo: nimesulide beta-ciclodestrina 400 mg pari a nimesulide 100 mg. Eccipienti: sorbitolo mg 2560, silice colloidale mg 5, aspartame mg 15, aroma di arancio mg 20.

**3. FORME FARMACEUTICHE.** Compressa divisibile, granulata in bustine.

#### 4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICologiche

**ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA.** Nimesulide beta-ciclodestrina, principio attivo di Nimesulide, è un composto di inclusione della nimesulide in beta-ciclodestrina. La beta-ciclodestrina, un oligosaccaride ciclico derivante dall'idrolisi enzimatica dell'amido, grazie alla sua particolare struttura chimica, può formare complessi di inclusione ("incapsulazione molecolare") con vari farmaci, migliorandone le caratteristiche di solubilità e biodisponibilità. Nimesulide beta-ciclodestrina è dotata di una buona solubilità in acqua e di un assorbimento più rapido rispetto alla nimesulide, la conseguenza di ciò è il precoce raggiungimento del valore di picco plasmatico (1 ora) e, sotto il profilo clinico, una più rapida insorgenza dell'effetto analgesico. Tali proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche ne rendono idoneo l'impiego clinico negli stati flogistici con marcata componente dolorosa.

**4.1 Proprietà farmacologiche.** In modelli di farmacologia sperimentale la nimesulide beta-ciclodestrina manifesta un'attività antinfiammatoria, analgesica ed antipiretica di potenza pari alla nimesulide non complessata, ma con una più rapida insorgenza dell'effetto. La nimesulide beta-ciclodestrina, così come la molecola originaria, ha un buon indice terapeutico nel ratto: riguardo all'attività antinfiammatoria (edema da carragenina) l'indice ( $DL_{50}$  vs  $DE_{50}$ ) è risultato 112 per la nimesulide (edema da carragenina) e 133 per la nimesulide. L'indice è simile per l'attività analgesica (test degli stimolanti addominali da acido acetico): circa 100 per entrambi i farmaci somministrati per via orale. Nimesulide esercita una debole attività inibitrice la sintesi delle prostaglandine "in vitro". "In vivo", a dosi farmacologicamente attive, non inibisce l'enzima cicloossigenasi a livello della parete gastrica, mentre blocca la produzione di prostaglandine nella sede dell'infiammazione. Recentemente è stato evidenziato un meccanismo di tipo "scavenger" attraverso il quale il farmaco limita la formazione dei radicali superossido prodotti a livello della cascata dell'acido arachidonico e liberati nella sede del processo flogistico dai leucociti.

**4.2 Tossicità.** La tossicità per somministrazione unica per via orale nel ratto ( $DL_{50}$  192 mg/kg) e la tollerabilità per dose singola orale nel cane è risultata sovrapponibile a quella della nimesulide sia sotto il profilo tossicologico sia per la sintomatologia riscontrata. La beta-ciclodestrina non ha alcun effetto sulla tossicità della nimesulide. Nimesulide non possiede attività mutagenica né teratogena né ha evidenziato alcun effetto cancerogeno, valutata in modelli specifici di immunotossicologia non ha determinato reazioni di tipo immunologico.

**4.3 Farmacocinetica.** Le prove di farmacocinetica condotte nel ratto, nel cane e nell'uomo dimostrano che nimesulide beta-ciclodestrina è assorbita più rapidamente della nimesulide non complessata raggiungendo il picco plasmatico entro 1 ora dalla somministrazione con un effetto positivo sulla componente analgesica della sua attività terapeutica. Il tempo di emivita plasmatica (2-3 h) e la durata d'azione (6-8 h) sono modificati rispetto a nimesulide. Viene escreta quasi completamente per via urinaria, non dà origine a fenomeni di accumulo anche dopo somministrazioni ripetute.

#### 5. INFORMAZIONI CLINICHE

**5.1 Indicazioni terapeutiche.** Stati flogistici dolorosi e non dolorosi anche accompagnati da pressione, in particolare a carico dell'apparato osteoarticolare.

**5.2 Controindicazioni.** Intolleranza individuale accertata al prodotto, all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei. Età pediatrica. Emorragia gastrointestinale in atto o usura gastroduodenale in fase attiva. La formulazione in bustine contiene aspartame come dolcificante e pertanto ne è controindicato l'uso in casi di fenilchetonuria.

**5.3 Effetti indesiderati.** Occasionalmente è stata osservata la comparsa di effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico quali pirosi, nausea e gastralgia, in

genere transitori e di modesta entità, raramente tali da richiedere la sospensione del trattamento. Nimesulide risulta meglio tollerata a livello gastrointestinale rispetto alla nimesulide senza beta-ciclodestrina, la minor persistenza del principio attivo nel lume gastrointestinale riduce, infatti, il rischio di irritazioni da contatto. Sono state segnalate reazioni di natura allergica per lo più sotto forma di eruzioni cutanee eritematose o orticarioide; più rare le segnalazioni di disturbi a carico del SNC quali: cefalea, vertigini e sonnolenza. Altri effetti collaterali raramente segnalati comprendono: digiuna associata o meno a ritenzione idrica e ad edemi localizzati o diffusi; pectecnia e porpora specie agli arti inferiori, eccezionalmente associate a trombocitopenia. Anche se con l'uso della nimesulide non sono pervenute segnalazioni al riguardo, si tenga presente che Nimesulide, a somiglianza di quanto avviene con altri farmaci antinfiammatori non steroidei, potrebbe dar luogo a gravi reazioni di ipersensibilità quali la sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e reazioni anafilattiche.

**5.4 Speciali precauzioni d'uso.** Nimesulide deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di malattie emorragiche, in pazienti con affezioni del tratto gastrointestinale superiore e in soggetti sotto trattamento con anticoagulanti o farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo se contemporaneamente vengono somministrate sostanze a limitata tollerabilità cardiaca. Poiché il farmaco viene eliminato prevalentemente per via renale, in pazienti con insufficienza renale è necessario ridurre la posologia in rapporto ai valori di filtrato glomerulare. Nimesulide non va somministrato a pazienti con insufficienza renale grave. Il farmaco può causare ritenzione idrica, particolare cautela andrà pertanto adottata nel trattamento dei pazienti ipertesi o in quelli con ridotta funzionalità cardiaca. A seguito di segnalazioni di alterazioni oculari con altri farmaci antinfiammatori non steroidei, se dovessero verificarsi disturbi della vista occorrerà interrompere il trattamento e praticare un esame oftalmologico.

**5.5 Uso in caso di gravidanza e allattamento.** Sebbene la ricerca sperimentale non abbia evidenziato per la nimesulide tossicità embrionale, come per tutti i nuovi farmaci se ne sconsiglia l'impiego in gravidanza. Al momento non è noto se la nimesulide venga escreta con il latte materno, pertanto non è consigliata la somministrazione nel periodo di allattamento.

**5.6 Interazioni farmacologiche ed altre.** L'uso contemporaneo di nimesulide e farmaci anticoagulanti aumenta l'effetto di quest'ultimi. A causa dell'elevato legame della nimesulide con le proteine plasmatiche, i pazienti che ricevono contemporaneamente idantoni e sulfamidici devono essere controllati. La contemporanea somministrazione di litio e FANS provoca aumento dei livelli plasmatici del litio.

**5.7 Posologia e modo di somministrazione.** Da usare esclusivamente in pazienti adulti. Compresse e bustine: Mezza o una compressa/bustina (200-400 mg nimesulide beta-ciclodestrina= 50-100 mg nimesulide) due volte al dì, aumentabili fino a due compresse/bustine (800 mg nimesulide beta-ciclodestrina= 200 mg nimesulide) due volte al dì, in base alla severità dei sintomi ed alla risposta del paziente. È consigliabile la somministrazione del farmaco dopo i pasti. Nei pazienti anziani può essere opportuna un'eventuale riduzione del dosaggio (mezza compressa o una bustina a dose dimezzata).

**5.8 Sovradosaggio.** In caso di sovradosaggio ricorrere al trattamento sintomatico (lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivato).

**5.9 Avvertenze speciali.** Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

**5.10 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.** Anche se con l'uso di nimesulide non sono pervenute segnalazioni al riguardo, si tenga presente che il prodotto, a somiglianza di quanto avviene con altri farmaci antinfiammatori non steroidei, potrebbe dar luogo a vertigini e sonnolenza.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Incompatibilità. Nessuna.

**6.2 Periodo di validità.** Compressa divisibile e bustine: 2 anni.

**6.3 Precauzioni particolari per la conservazione.** Nessuna.

**6.4 Natura del contenitore, confezioni e relativi prezzi.** Astuccio di cartone litografato contenente 30 compresse divisibili da 400 mg in blister opaco di PVC/Al. Prezzo = Astuccio in cartone litografato contenente 30 bustine da 400 mg di cartal/alumino/polietilene. Prezzo L. 15.700.

**6.5 Ragione e sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.** ITALFARMACO S.p.A. - Viale Fabio Testi, 330 - 20126 MILANO.

**6.6 Numero di registrazione e data di prima commercializzazione.** Compressa divisibile A.I.C. n. 029120019 = Bustine A.I.C. n. 029120021 Settembre 1997.

**6.7 Tabella di appartenenza secondo D.P.R. 309/90.** Nessuna.

**6.8 Regime di dispensazione al pubblico.** Specialità medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica.

**ITALFARMACO**