

## Identificazione di nuovi farmaci attivi in diverse infezioni da virus (\*) (\*\*)

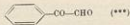
Nella cornice di sistematiche ricerche dedicate allo studio di farmaci ad attività chemioterapica nelle infezioni da virus, furono individuati numerosi composti che si dimostrarono chiaramente attivi in diverse infezioni virali studiate nel topo.

Vengono qui segnalati i risultati ottenuti con un gruppo di farmaci, dimostratisi attivi nel topo verso l'infezione da virus influenzale A-PR8, verso l'infezione da virus dell'epatite del topo ceppo MHV<sub>5</sub>, verso l'infezione da virus CLM (isolato da MAGRASSI (1-2) e responsabile nel topo di una dermatomiosite mortale, condizionata alla localizzazione nervosa del virus).

I farmaci qui presi in considerazione sono elencati nella Tabella 1.

TABELLA I

C.V. 58864



(\*\*\*)



C.V. 57455 (\*\*\*)

R<sub>1</sub>

-H

R<sub>2</sub>

-H

C.V. 58917



-CO-CHO

-H

C.V. 58870 (\*\*\*)

-OCH<sub>3</sub>

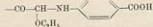
-H

C.V. 58861

-OCH<sub>3</sub>

-Cl

C.V. 58903



-H

-H

(\*) Memoria presentata dall'Accademico Domenico Marotta.

(\*\*) Questa nota sarà oggetto di pubblicazione su altra Rivista.

(\*\*\*) Di questi prodotti sono stati preparati anche i derivati bisolfidici.

Nella Tabella 2 sono riportati i risultati dello screening comparativamente considerato per le dosi rapportate per i diversi farmaci ai rispettivi pesi molecolari (in rapporto a diverse vie di somministrazione: nasale, sottocutanea ed orale) nelle varie infezioni virali prese in considerazione.

TABELLA II<sup>a</sup>

FARMACO	VIRUS A-PR <sup>a</sup> inoculazione virus Via nasale 5 DL <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> = 10 <sup>-4.9</sup> )			VIRUS MHV <sub>2</sub> inoculazione virus Via sottocutanea 60 DL <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> = 10 <sup>-2.4</sup> )			VIRUS CLM inoculazione virus occhio 3000 DL <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> = 10 <sup>-4.7</sup> )			DL <sub>50</sub> <sup>b</sup> mg/Kg
	% sopravvivenza Via di somministrazione del farmaco			% sopravvivenza Via di somministrazione del farmaco			% sopravvivenza Via di somministrazione del farmaco			
	sotto- cutanea	orale	nasale	sotto- cutanea	orale	nasale	sotto- cutanea	nasale		
C.V. 58864 . . . . .	25	12	12	25	12	0	25	25	500	
C.V. 58864 bisolfito (c) . . . . .	37	14	37	37	25	28	57	75	> 1200	
C.V. 57455 . . . . .	42	37	50	50	25	37	28	37	1300	
C.V. 57455 bisolfito (c) . . . . .	91	63	100	78	62	93	0	50	1000	
C.V. 58917 . . . . .	16	0	12	62	62	75	0	0	> 1500	
C.V. 58870 . . . . .	25	12	12	50	37	50	40	30	> 1500	
C.V. 58870 bisolfito (c) . . . . .	25	0	12	50	25	62	25	62	> 1500	
C.V. 58861 . . . . .	20	0	12	62	50	62	57	62	> 1500	
C.V. 58903 . . . . .	71	75	75	25	12	37	57	50	> 1500	

(a) Lo screening è stato eseguito su 8 topi adulti appartenenti a ceppo Swiss del peso medio di 15-20 g. I farmaci vengono somministrati in sospensione acquosa con gomma arabica al 3%. Per via nasale la sospensione è preparata in modo che 0,05 cc. contengano la dose stabilita del farmaco; per via orale si usa la stessa sospensione somministrandone 0,10 cc. per volta (il liquido contenente il farmaco veniva introdotto direttamente con una pipetta nella parte posteriore del cavo orale o sulla lingua); per via sottocutanea il volume della sospensione contenente la dose desiderata del farmaco è di 0,10 cc. I farmaci vengono somministrati per 10 giorni a dosi equimolecolari riportate a 500 mg. del 4-bifenilglicoside idrato per via orale e nasale e a 250 mg. della stessa sostanza per via parenterale. Tutti i virus sono stati inoculati 24 ore dopo l'inizio del trattamento. Vengono considerati dotati di attività significativa i prodotti che hanno dato una sopravvivenza almeno del 50%.

(b) Determinata in topi del peso di 15-20 g. somministrando i farmaci in sospensione acquosa con gomma arabica al 3%.

(c) Il bisolfito di sodio si è dimostrato completamente inattivo.

Risulta dai dati suesposti che alcuni farmaci (come il C.V. 57455 bisolfito) presentano un'attività relativamente più estensiva, risultando efficaci in diverse infezioni virali, e che altri invece presentano elettività d'azione in alcune singole infezioni virali (come ad es. il C.V. 58903 per l'infezione da virus influenzale, il C.V. 58917 per l'infezione da virus MHV<sub>2</sub>).

Tutti i prodotti sono stati infatti preparati in base al concetto della molecola supporto (\*) che così si può riassumere:

Esistono certe molecole adatte ad essere modificate con l'introduzione di particolari radicali che indirizzano la specificità d'azione della molecola considerata come un'unica entità.

Si spiega quindi come i vari radicali introdotti nella molecola abbiano portato a nuove entità chimiche diverse con azioni elettive su diversi virus.

Sul piano virologico-farmacologico, le caratteristiche fondamentali comuni ai diversi farmaci da noi studiati appaiono le seguenti:

1) I farmaci si rivelano attivi per tutte le vie di somministrazione studiate, e cioè per la via nasale, per quella sottocutanea e per quella orale.

L'attività antivirale si rivela sia che la somministrazione dei farmaci abbia inizio prima dell'avvio dell'infezione con trattamento che si può definire di tipo chemioprolattico, sia che abbia inizio quando già l'infezione sia avviata (anche dopo 24-48 h dall'inoculazione del virus) con trattamento che si può definire di tipo chemioterapeutico.

2) Esiste un'evidente dissociazione tra tossicità ed attività antivirale dei vari composti studiati: i farmaci dimostratisi attivi rivelano questa loro attività anche a dosi molto piccole (ad. es. per il C.V. 58917 fino a mg. 3,35 per la via sottocutanea), così che si stabilisce un divario molto ampio tra dosi tossiche e dosi attive.

3) In tutti gli animali sopravvissuti alle diverse infezioni virali studiate, a seguito del trattamento con diversi farmaci, residua un solido e duraturo stato immunitario verso le successive reinfezioni eseguite con i singoli virus. Questa constatazione concorre a definire la nuova fisionomia che la dinamica del processo infettivo virale assume nei tessuti recettivi, in conseguenza del trattamento con i farmaci studiati.

Casatenovo Brianza — Laboratorio Ricerche di Chimica Terapeutica - VISTEK.

Napoli — Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università.

18 Dicembre 1958.

#### BIBLIOGRAFIA

(\*) MAGRASSI F., GIORDANO G., TURRINI E., VIOLANTE A., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **33**, 1199 (1957).

(\*) MAGRASSI F., VIOLANTE A., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **33**, 1201 (1957).

(\*) CAVALLINI G., *Il farmaco*, Ed. Sc., **10**, 644 (1955).