

63. Gabriele GRAMICCIA - Ricerche sulla efficacia del SN-7618 (Chloroquine).

Le ricerche compiute durante gli anni di guerra nei laboratori inglesi, americani e tedeschi hanno portato alla scoperta di nuovi preparati sintetici per la terapia della malaria.

Scopo di tali ricerche era quello di trovare un farmaco che raggiungesse i seguenti scopi:

- 1) Una azione parassitocida uguale o superiore a quella della chinina con un basso coefficiente di tossicità;
- 2) Una azione protettiva contro le recidive;
- 3) Abolizione degli spiacevoli fenomeni secondari dati dall'Atebrin (colorazione gialla, lievi disturbi gastrici, psicosi, ecc.)

Pure se non tutti gli scopi prefissi sono stati raggiunti, tuttavia almeno alcuni sono stati ottenuti da due dei nuovi prodotti: il *Paludrin* e il *Chloroquine* (SN-7618).

Il *Paludrin* (N1-p.cloro-fenil-N5-isopropil-biguanide) fu prodotto in Inghilterra nel novembre 1944 a seguito delle ricerche eseguite a cura delle « Imperial Chemical Industries Ltd. ». Esso offrirebbe, rispetto all'Atebrin, il vantaggio di una azione parassitocida più intensa, di una minore tossicità, di non dare il colorito giallo. I produttori asseriscono che il *Paludrin* possiede anche una certa azione gameticida e protettiva contro le recidive. Per impegno assunto non ci è possibile pubblicare i risultati ottenuti nelle esperienze in proposito condotte da questo Laboratorio.

Il *Chloroquine* (SN-7618) è invece un derivato chinolinico (7-cloro-4(4-dietilamino-1-metilbutilamino)chinolina); la sua formola presenta analogie sia con quella della *Plasmochina* che con quella dell'Atebrin.

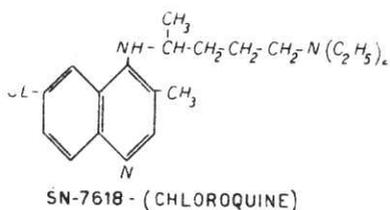
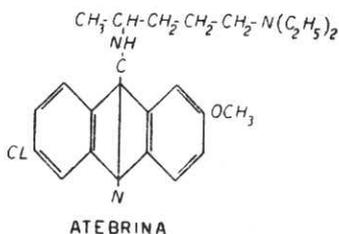
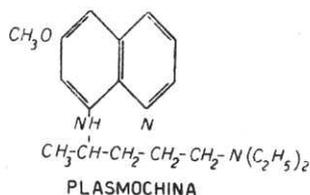
Infatti la formola dello SN-7618 è uguale a quella della *Plasmochina* per quanto riguarda: 1) il nucleo chinolinico; 2) la catena laterale. Ne differisce per avere: a) nel nucleo chinolinico: un -Cl (in posizione 6) al posto del metossile -OCH₃; e un CH₃ in più (in posizione 3). b) la catena in posizione 4 anzichè in posizione 8.

Con l'Atebrin invece lo SN-7618 ha le seguenti analogie: 1) un sostituito -Cl nell'anello non azotato del nucleo ma in posizione diversa; 2) la catena identica e in posizione paragonabile. Ne dif-

ferisce per avere: a) un nucleo chinolinico anzichè acridinico; b) un sostituente metilico $-\text{CH}_3$ anzichè ossimetilico $-\text{OCH}_3$ (oltre il $-\text{Cl}$ comune ad ambedue).

Analoghi alla Chloroquine (SN-7618), fabbricata con questo nome dalla Parke & Davis, sono: l'Aralen, fabbricato dalla Winthrop e il Nivachin della Bayer.

Presso l'Istituto Pasteur è allo studio un altro prodotto chino-



linico, che sarebbe uguale alla Plasmochina, salvo la sostituzione della catena isobutilica fra i due azoti della catena laterale con una catena para-xilenica.

Secondo le esperienze di LOEB (1), lo SN-7618 è assorbito quasi completamente nel tratto gastro-intestinale in maniera più rapida dell'Atebrin; la escrezione è lenta, ma un po' più rapida di quella dell'Atebrin. Nelle urine si ritrova inalterato il 10-20% del farmaco: tale escrezione può essere aumentata rendendo più acide le urine e diminuita alcalinizzandole. Il resto del farmaco viene metabolizzato. Esso si concentra nelle cellule nucleate, e

particolarmente in quelle del fegato, milza, reni, polmoni (in concentrazioni circa 200-500 volte maggiori che nel plasma). Anche nei leucociti la sua concentrazione è notevole. Scarsa nel cervello e midollo spinale (10-25 volte quella nel plasma). La localizzazione negli organi rende necessaria una rapida somministrazione iniziale del medicamento per raggiungere una concentrazione sufficiente nel plasma. La concentrazione del medicamento nei liquidi organici diminuisce, dopo la sospensione della somministrazione, del 60% alla settimana.

La tossicità del SN-7618 è paragonabile è quella dell'Atebrin, ma non pigmenta la cute e la sua efficacia è circa 3 volte maggiore di quella dell'Atebrin.

Durante la cura dell'attacco acuto, si è avuta una minima percentuale di casi che hanno presentato cefalea lieve e passeggera, lievi disturbi visivi, prurito e leggeri risentimenti gastro-intestinali. Invece dosi settimanali di 0,5 gm., pari al doppio della dose sufficiente per il trattamento soppressivo, non hanno dato nessun disturbo anche se prolungate per 11 mesi consecutivi.

I vantaggi del SN-7618 rispetto all'Atebrin sarebbero:

- 1) Una maggiore prontezza nell'azione febbrifuga e parasitocida.
- 2) Distanziamento delle recidive.
- 3) La mancata colorazione della cute.
- 4) La possibilità di protrarre a lungo senza inconvenienti la terapia soppressiva.

Tuttavia esso non riuscirebbe nè ad agire come profilattico causale, nè a prevenire le recidive da *P. vivax* quando sia usato solo per stroncare l'attacco acuto.

Sulle basi di questi dati, avendo avuto a disposizione una certa quantità di compresse di SN-7618 Parke & Davis, sono state intraprese alcune ricerche di controllo su malarici a Posada (Sardegna).

Data la tarda stagione in cui soltanto si è avuto a disposizione il farmaco (ottobre), si sono potuti trattare soltanto casi di recidive, e precisamente; 7 casi di terzana maligna, 2 casi di terzana benigna, 1 caso di quartana.

Si trattava di individui di età fra 18 mesi e 20 anni, che avevano tutti più volte sofferto di malaria, sia negli anni precedenti, che nella stessa stagione malarica.

Alcuni di essi al momento dell'inizio della terapia, avevano parassiti in circolo molto abbondanti, in ispecie *P. falciparum*; nessuno dei pazienti aveva ingerito alcun preparato anti-malarico da almeno 15 giorni.

Le dosi somministrate sono state le seguenti, espresse in grammi:

	1.a dose	2.a dose e seguenti
da 1 a 2 anni	0,19	0,08
da 3 a 5 anni	0,25	0,12
da 6 a 9 anni	0,37	0,19
da 10 a 14 anni	0,50	0,25
da 15 anni in su	0,62	0,31

Il primo giorno di cura veniva somministrata la prima dose e, a distanza di 6-8 ore, la seconda dose; il giorno successivo ancora una seconda dose e poi, dopo un giorno di intervallo, una seconda dose a giorni alterni per altre 4 volte. Dopodichè la cura veniva proseguita con una seconda dose una sola volta alla settimana, nello stesso giorno per 6 settimane. Veniva misurata la temperatura ed esaminato il sangue a goccia spessa fino oltre la fine della cura dell'attacco acuto (10 giorni). Nessun altro farmaco veniva somministrato durante la cura. Si sono avuti i seguenti risultati nel trattamento dell'attacco acuto:

Febbre. In tutti i casi trattati la febbre è scomparsa entro il primo giorno di somministrazione del farmaco. La prima dose del farmaco veniva in genere somministrata verso il mezzogiorno, poco prima o poco dopo l'inizio dell'attacco febbrile. L'attacco proseguiva regolarmente e si esauriva dopo 10-15 ore. La febbre non si ripresentava più nè il giorno dopo nè i giorni successivi.

Parassiti. I parassiti sono rimasti presenti all'esame in goccia spessa per 48-80 ore dopo l'inizio del trattamento, e precisamente:

a) nelle infezioni da *P. falciparum*:

in 4 casi sono scomparsi entro le 48 ore;

in 2 casi sono scomparsi entro le 60 ore;

in 1 caso sono scomparsi entro le 72 ore,

indipendentemente dalla quantità dei parassiti in circolo al momento dell'inizio della cura. Anche i gametociti sono scomparsi entro i tempi suddetti, e non si sono presentati neppure a distanza di 10

giorni, al contrario di quanto è avvenuto nei controlli trattati con Paludrin o Atebrin o Chinina;

b) nelle infezioni da *P. vivax*:

in 1 caso i parassiti sono scomparsi entro le 48 ore;

in 1 caso sono scomparsi entro le 80 ore.

c) nella infezione da *P. malariae*:

i parassiti sono scomparsi entro le 60 ore.

Nei controlli trattati con altri farmaci, per quanto riguarda le forme schizogoniche, si sono avuti risultati equivalenti.

E' interessante notare che nelle infezioni da *P. vivax*, finchè i parassiti sono stati reperibili nella goccia spessa, erano presenti tutte le forme (anelli, schizonti, gametociti), e la riduzione progressiva del loro numero durante la cura con SN-7618 interessava tutte le forme, in maniera apparentemente equivalente.

Disturbi tossici. — In due casi si è avuto vomito una sola volta, rispettivamente dopo 8 e dopo 16 ore dall'inizio della somministrazione; in un altro caso si sono avuti, dopo 24 ore, lievi dolori gastrici e cefalea passeggera. Negli altri casi nulla.

E' da tener presente che i disturbi sono stati molto lievi e sono probabilmente effetto della stessa infezione malarica.

Effetto sulle ricadute. — Durante i due mesi successivi al trattamento dell'attacco acuto, i pazienti sono stati trattati con una seconda dose una volta alla settimana. In nessuno dei pazienti si è avuta una ricaduta per tutto il periodo delle osservazioni. Le ricadute sono state invece discretamente frequenti nei controlli trattati con le usuali dosi settimanali di chinina, Atebrin, Paludrin, a scopo soppressivo. Non si sono avuti disturbi tossici di nessun genere per tutta la durata del trattamento soppressivo con SN-7618.

La Chloroquine (SN-7618) si è confermata un ottimo medicamento antimalarico sintetico, preferibile all'Atebrin per le seguenti ragioni:

- 1) Efficacia 3 volte maggiore;
- 2) Prontissima azione anti-piretica;
- 3) Non colora la cute;
- 4) Dimostra una certa azione gameticida anche sulle semilune;
- 5) Nel trattamento settimanale a scopo soppressivo ha dimostrato una maggiore efficacia e una perfetta tollerabilità.

Non ci è stato possibile, dato il periodo e le circostanze, di indagare la sua azione terapeutica sulle infezioni primitive nè di seguire, a distanza di tempo, il comportamento dei pazienti. La pronta azione anti-piretica del SN-7618 fa supporre che esso abbia campo di azione più ampio di quello degli acridinici, nel senso che cadono sotto il suo effetto anche quegli stadi (schizonti avanzati) che, risparmiati dall'Atebrin, sono in grado di provocare ancora un attacco febbrile.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Malariologia.

RIASSUNTO

Si dà un breve resoconto dei nuovi preparati anti-malarici e si comunicano i risultati conseguiti in alcuni casi trattati con Chloroquine (SN-7618) in Sardegna.

RÉSUMÉ

L'A. fait un bref compte rendu des nouveaux spécifiques contre le paludisme et décrit les résultats obtenus en Sardaigne dans quelques cas traités avec la Chloroquine (SN-7618).

SUMMARY

A brief report on the new antimalarial drugs is given, as well as the result obtained in Sardinia in some cases treated with Chloroquine (SN-7618).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine kurze Übersicht der neuen Antimalariapräparate gemacht und es werden die Ergebnisse welche bei einigen mit Chloroquine (SN-7618) behandelten Fällen in Sardinien erhalten wurden mitgeteilt.

BIBLIOGRAFIA

(1) LOEB R. F., e Coll., Activity of a new antimalarial agent, Chloroquine (SN-7618). *J.A.M.A.*, 130, 1069, 1946.