

## Ensayo de la actividad antihelmíntica de productos de nueva síntesis derivados del 2-iminotiazol y del 2-iminotiadiazol. II. Actividad cestocida

ALONSO, M. T.; BERENQUER, F. J.; PUJOL, M. T.; GALLEGO, J.

Departamento de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 08028-Barcelona.

### Summary

The cestocide activity of some new derivatives of 2-iminotiazol and 2-iminotiadiazol is tested. The cestocide activity is determined against *Hymenolepis nana* in the white mouse experimentally infected, using Niclosamide as reference drug. The drugs (reference and new products) are given per os in a single dose of 100 and 200 µg per g of animal weight. The anthelmintic activity is evaluated as percentage of desparasitated animals. The obtained results show a very small activity for some of these products, while the others are completely without any activity. The Niclosamide itself shows a 70% desparasitation at 100 µg/g and 89% at 200 µg/g.

**Key Words:** Cestocide activity, *Hymenolepis nana*, 2-iminotiazol, 2-iminotiadiazol.

### Resumen

Se ha llevado a cabo un estudio sobre la actividad cestocida de nuevos productos derivados del 2-iminotiazol y del 2-iminotiadiazol. Esta actividad ha sido determinada en el ratón albino, CD1, experimentalmente infestado por *Hymenolepis nana*. Se ha utilizado Niclosamida como fármaco de referencia. Los fármacos (tanto el de referencia como los nuevos productos) han sido administrados per os a dosis única de 100 y 200 µg/g de peso corporal de ratón. La actividad antihelmíntica se ha evaluado como el porcentaje de animales totalmente desparasitados (I. D.). Los resultados obtenidos muestran una muy débil actividad para alguno de los productos, siendo nula en los restantes. La Niclosamida presenta un 70% de desparasitación a 100 µg/g y 89% a 200 µg/g.

**Palabras Clave:** Actividad cestocida, *Hymenolepis nana*, 2-iminotiazol, 2-iminotiadiazol.

### Introducción

En un trabajo previo, Alonso y col.<sup>1</sup>, estudiaron la posible actividad oxiuricida, en el modelo formado por los oxiuros *Aspicularis tetraptera*, *Syphacia obvelata* y el ratón albino, de 14 productos de nueva síntesis, de los cuales 8 son derivados del 2-iminotiazol y los 6 restantes derivan del 2-iminotiadiazol, utilizando como producto de referencia el Mebendazol. En esta línea, el presente trabajo se propone estudiar la posible actividad cestocida de estos mismos compuestos sobre el ratón albino experimentalmente infestado por *Hymenolepis nana*, empleando en este caso como patrón de referencia la Niclosamida, conocido y ya ampliamente experimentado cestocida.

### MateriaI y Métodos

A) **PRODUCTOS A ENSAYAR.** Productos de nueva síntesis, derivados azapentalénicos que responden a las fórmulas siguientes (Alonso y col.<sup>1</sup>).

1. Derivados del metil-carbamato del 2-iminotiazol:
  - A) 2-metoxicarbonilimino-4-tiazolidinona.
  - B) 2,4-dimetoxicarbonilaminotiazol.
  - C) Hidrocloruro de N-(2-iminotiazolil-3-ilacetil) carbamato de metilo.
  - D) N-(imidazo [2,1-b] tiazol-6-il) carbamato de metilo.
  - E) Hidrocloruro de N-(2-imino-4-metiltiazolil-3-ilacetil) carbamato de metilo.

- F) N-(3-metilimidazo [2,1-b] tiazol-6-il) carbamato de metilo.  
 G) N-(imidazo [1,2-a] piridin-2-il) carbamato de metilo (incluido en este grupo porque a pesar de carecer del heterociclo tiazólico su estructura está estrechamente emparentada con el producto H, y es similar a la estructura del Mebendazol).

H) N-(imidazo [2,1-b] benzotiazol-2-il) carbamato de metilo.

## 2. Derivados del metil-carbamato del 2-iminotiadiazol:

- I) Hidrocloruro de N-(2-imino-1,3,4-tiadiazolin-3-ilacetil) carbamato de metilo.  
 J) N-(imidazo [2,1-b] [1,3,4,] tiadiazol-6-il) carbamato de metilo.  
 K) Hidrocloruro de N-(2-imino-5-metil-1,3,4-tiadiazolin-3-ilacetil) carbamato de metilo.  
 L) N-(2-metilimidazo [2,1-b] [1,3,4] tiadiazol-6-il) carbamato de metilo.  
 M) Hidrocloruro de N-(5-etil-2-imino-1,3,4-tiadiazolin-3-ilacetil) carbamato de metilo.  
 N) N-(2-etilimidazo [2,1-b] [1,3,4] tiadiazol-6-il) carbamato de metilo.

## B) ACTIVIDAD CESTOCIDA

1. *Material.* Ratonos albinos CD1, machos y hembras indistintamente, previamente infestados de forma experimental con huevos embrionados del cestodo *Hymenolepis nana*.

2. *Método.* La infestación de los animales hospedadores y posterior mantenimiento de la cepa del parásito, se lleva a cabo mediante una técnica descrita por Cavier<sup>3</sup>. Para ello, se emplearon animales de unas 4-5 semanas de edad que fueron intubados por vía oral, mediante sonda gástrica, con una suspensión que contenía 1000-1500 huevos de *H. nana*. El ciclo del parásito se completa a los 21 días aproximadamente, al cabo de los cuales se separaron en lotes de 6-11 animales cada uno, a los que se administraron los productos en estudio, a las diferentes dosis, empleando siempre un lote control intubado con excipiente y un segundo lote intubado con Niclosamida como fármaco de referencia (a las mismas dosis que los productos en ensayo). Las dosis ensayadas fueron de 100 y

200 µg/g. Para la evaluación de resultados se aplicó el cálculo del índice de desparasitación (I.D.) o porcentaje de animales totalmente desparasitados por la acción de un producto, en relación con los animales parasitados del lote control, cuya fórmula corregida, según Thompson y Reinertson<sup>5</sup>, en el caso de hallarse animales desparasitados en el lote control es la siguiente:

$$I.D. = \frac{\left( \frac{\% \text{ ratones parasitados en el lote control}}{\% \text{ ratones parasitados en el lote control}} \right) - \left( \frac{\% \text{ ratones parasitados en el lote tratado}}{\% \text{ ratones parasitados en el lote control}} \right)}{\left( \frac{\% \text{ ratones parasitados en el lote control}}{\% \text{ ratones parasitados en el lote control}} \right)} \cdot 100$$

## Resultados

Los resultados obtenidos en las distintas experiencias y a las dosis indicadas se reflejan en el Cuadro n.º 1.

## Discusión

Todos los productos en estudio, conjuntamente con la Niclosamida como fármaco de referencia, se han ensayado a las dosis de 100 y 200 µg/g de peso corporal de animal hospedador.

1. Por lo que se refiere a los nuevos productos estudiados, su actividad cestocida es totalmente nula para la dosis de 100 µg/g. A la dosis de 200 µg/g se presenta una débil actividad en alguno de los productos, que oscila entre un índice de desparasitación del 5% para el producto D y 24% para el producto N, índices muy inferiores a los obtenidos con el tratamiento con Niclosamida.

La naturaleza de la infestación y del propio parásito no nos ha permitido valorar el nivel de parasitación en cada animal hospedador, por lo cual no es posible establecer una evaluación cualitativa, aunque fuera aproximada, de la capacidad de los nuevos productos de reducir el nivel de parasitación de los animales hospedadores. De cualquier forma es evidente que a pesar de la débil actividad de algunas de las nuevas sustancias, no pueden éstas ser consideradas una alternativa de la Niclosamida, y, en consecuencia, carecen de interés terapéutico como posibles productos cestocidas.

2. Tal y como cabía esperar, la Niclosamida demostró una intensa actividad cestocida, con unos índices de desparasitación medios del 70% a

Cuadro n.º 1

Resumen de resultados.

	Dosis 100 µg/g				Dosis 200 µg/g			
	n.º lotes ensayados	n.º total ratones	n.º ratones desparasit.	I. D. %	n.º lotes ensayados	n.º total ratones	n.º ratones desparasit.	I. D. %
Control	6	37	2	—	7	46	1	—
Niclosamida	6	39	28	70	7	52	48	89
A	1	9	0	0	1	9	4	21*
B	2	20	0	0	1	9	1	0*
C	2	20	3	0*	1	9	1	11
D	2	19	0	0	1	9	3	5*
E	1	10	0	0	1	10	2	20
F	1	10	0	0	1	10	0	0
G	1	10	0	0	1	10	0	0
H	1	9	0	0	2	20	1	0*
I	1	8	0	0	1	10	2	20
J	2	20	2	0*	1	8	1	12
K	2	20	1	0*	2	21	2	9*
L	1	9	0	0	1	10	1	10
M	1	10	0	0	1	10	0	0
N	2	19	3	0*	2	21	5	24*

\* Índices de desparasitación obtenidos por aplicación de la fórmula corregida, empleada cuando uno o más animales del lote control están desparasitados.

la dosis de 100 µg/g y 89% a la dosis de 200 µg/g. Estos resultados presentan una concordancia muy aceptable con los aportados por Krotov y col.<sup>4</sup>, los cuales comprobaron que en el sistema biológico formado por el ratón albino infestado experimentalmente con *H. nana*, la dosis efectiva total era de 750 a 1000 µg/g, hallando una desparasitación del 60-62% a las dosis de 250-500 µg/g. Bayandina y col.<sup>2</sup>, en el

mismo sistema hospedador-parásito hallan que dosis de 1000, 750 y 500 µg/g producen desparasitaciones del 100%, 85% y 62%, niveles algo inferiores a los que hemos hallado en nuestro trabajo, hecho que, en principio, es posible atribuir a diferencias, entre las copas del parásito, en los propios hospedadores, e incluso a posibles diferencias en la granulometría del principio activo utilizado en los ensayos.

## Referencias

- Alonso, M. T.; Berenguer, F. J.; Pujol, M. T.; Gállego, J.— Ensayo de la actividad antihelmíntica de productos de nueva síntesis derivados del 2-iminotiazol y del 2-iminotiadiazol. I. Actividad oxiuiricida. *Rev. Ibér. Parasitol.*, 45, 1985, 359-367.
- Bayandina, D. G.; Bekhil, A. F.; Braude, M. B.; Krotov, A. I.; Fedorova, S. N.— Experimental studies of a new anthelmintic Yomesan and its combination with acrichin. *Med. Parazitol. i Parazit. Bolezni, Moscow*, 31, 1962, 673-677.
- Cavier, R.— Sur une nouvelle technique pharmacologique d'essai des taenifuges. *Ann. Pharm. Françaises*, 14, 1956, 545-552.
- Krotov, A. I.; Bayandina, D. G.; Fedorova, S. N.— Experimental studie of a combination of Yomesan and acrichin. Note 2. *Med. Parazitol. i Parazit. Bolezni, Moscow*, 32, 1963, 193-196.
- Thompson, P. E.; Reinertson, J. W.— Chemotherapeutic studies of natural pinworms infections in mice. *Exp. Parasitol.*, 1, 1952, 384-391.

(Recibido el 4 de julio de 1985; aceptado el 16 de octubre de 1985).