

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ.—Contribution à l'étude des propriétés analytiques de quelques dérivés de la phénothiazine, par Christos Analo-guidis*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Ἐμμ. Ἐμμανουήλ.

L'étude des propriétés analytiques des dérivés de la phénothiazine, utilisés comme médicaments antihistaminiques ou neuroplégiques, a fait l'objet de quelques travaux au cours de ces dernières années. Divers auteurs [1-10] ont proposé pour les uns ou les autres de ces dérivés, des réactions d'identité basées sur la production de colorations ou de précipités. Les réactifs employés, presque en totalité des réactifs connus d'alcaloïdes, ont été dans le premier cas les acides HCl, H₂SO₄ et HNO₃ concentrés, L'HNO₃ fumant, le mélange H₂SO₄ + HNO₃, le FeCl₃, la chloramine + HCl + NH₄ OH, le Na₂S₄O₈, le KMnO₄ + Na₂CO₃, le AgNO₃ en milieu acide, le diazo-réactif de la Pharmacopée allemande et les réactifs de Fröhde, de Buckingham, de Mandelin, de Marquis et d'Ehrlich, dans le second cas les K₄[Fe(CN)₆] et K₃[Fe(CN)₆], l'acide phosphomolybdique, l'eau bromée, l'acide picrique, les acides chloroaurique et silicotungstique, le NaBrO, le PdCl₂, le bleu de bromothymol et l'hélianthine.

La plupart des réactions colorées sont communes pour tous les dérivés, avec de légères différences d'intensité de coloration ou de nuance, de sorte que la différenciation au moyen d'elles devient très difficile, sinon impossible dans certains cas. Également insuffisantes sont, pour la plupart, les réactions par précipitation, communes d'ailleurs avec beaucoup de combinaisons organiques de caractère basique.

Les précipités formés sont d'ordinaire amorphes et parmi eux, seuls les picrates, convenablement cristallisés, présentent un point de fusion net.

Pour l'identification de la prométhazine (Phénergan) le National Formulary des États Unis [10] a adopté le procédé spectrophotométrique, déjà utilisé pour d'autres antihistaminiques de composition différente. Wankmüller [13] a proposé une méthode de chromatographie sur papier pour identifier, entre autres, le Phénergan. Neuhoff et Auterhoff [10] ont déterminé les spectres d'absorption à l'ultraviolet du Largactil, base et sel, et

* ΧΡΙΣΤ. ΑΝΑΛΟΓΙΔΟΥ, Συμβολή εις τήν μελέτην τῶν ἀναλυτικῶν ιδιοτήτων παραγῶγων τινῶν τῆς φαينوθειαζίνης.

du Multergan. Enfin, Salvesen, Domange et Guy ont déterminé les spectres d'absorption dans l'infra-rouge du Phénergan et du Diparcol et élaboré une méthode spectrophotométrique de leur dosage dans des comprimés ou dragées.

De ce qui précède, il résulte que les difficultés analytiques, déjà non insignifiantes lorsqu'il s'agit de substances isolées ou de formes pharmaceutiques simples, peuvent augmenter considérablement en présence de mélanges ou de préparations composées, au point de devenir pratiquement insurmontables dans certains cas.

Le but du présent travail a été d'élargir le cadre des données analytiques pour les dérivés de la phénothiazine en question, afin d'accroître les possibilités de leur analyse dans tous les cas, et cela surtout pour des laboratoires qui ne disposent pas d'un outillage complet.

Les dérivés qui ont été mis à notre disposition¹ sont les suivants:

N-[3'-diméthylaminopropyl]-3-chlorophénothiazine chlorhydrate (Largactil de la Société Spécia Paris).

N-[2'-diméthylamino-2'-méthyl éthyl]-phénothiazine chlorhydrate (Phénergan de la Société Spécia).

N-[2'-triméthylammonium méthyl sulfate-2'-méthyl éthyl]-phénothiazine (Multergan de la Société Spécia).

N-[2'-diéthylaminoéthyl]-phénothiazine chlorhydrate (Diparcol de la Société Spécia) et

N-[2'-diéthylamino-2'-méthyléthyl]-phénothiazine chlorhydrate (Parsidol de la Société Spécia).

Toutes les nouvelles réactions qui seront décrites par la suite, sont des réactions de précipitation. Elles ont été effectuées en milieu aqueux et, le plus souvent, avec des solutions à 0,25%. Toutefois, la plupart d'elles sont très sensibles et peuvent être perçues à des dilutions très grandes.

Sauf quelques rares exceptions, les précipités formés sont solubles dans l'alcool.

Nous avons travaillé tant sur des substances pures que sur des produits d'extraction de comprimés. Nombre de précipités n'étaient pas cristallins dès leur formation; il le devenaient par frottement léger des parois du récipient à l'aide d'une baguette de verre, ou, automatiquement, par le

¹ Nous remercions la Société Coper d'Athènes d'avoir aimablement mis à notre disposition tous ces dérivés.

repos. Dans les cas où ces modes de cristallisation ne réussissaient pas, nous essayions la cristallisation en milieu alcoolique par l'addition d'eau, jusqu'à obtention d'un trouble persistant. Cependant, quelques précipités n'ont pas pu être ainsi cristallisés et restaient amorphes ou visqueux, ou devenaient solides transparents au microscope, mais sans prendre la structure cristalline.

Les points de fusion (corrigés) des précipités cristallins ont été déterminés au bloc Maquenne. Pour certains précipités, qui portés sur le bloc à des températures inférieures à leur point de fusion se décomposent ou se subliment, la détermination a été faite par projection, jusqu'à obtention d'une fusion nette et instantanée.

De tous les précipités cristallins sont décrits les caractères microscopiques, représentés d'ailleurs par les microphotographies correspondantes.

Le tableau suivant comprend en détail les résultats de notre travail

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
1 <i>Nitroprussiate de sodium</i>	Précipité amorphe rouge brille clair, se rassemblant en gouttelettes qui peu à peu cristallisent. Par frottement, cristallisation immédiate. Au microscope (Fig. 1) cristaux jaunes prismatiques en faisceaux étouillés P.F. 97°,5.	Comme le Largactil, mais plus visqueux. Difficile à cristalliser par repos ou frottement. Recristallisé de sa solution alcoolique + H ₂ O. Au microscope (fig. 2) cristaux jaunes prismatiques. P.F. 112°,5 - 113°.	Comme le Phénergan. Il se solidifie lentement sans prendre la structure cristalline. Au microscope granules ou masses jaunes transparentes.	Comme le Phénergan, mais ne se solidifiant pas.	Comme le Diparcol.
2 <i>Sulfocyanate de potassium</i>	Précipité amorphe blanc laiteux devenant visqueux. Il ne cristallise pas.	Précipité amorphe blanc laiteux devenant visqueux. Par frottement, cristallisation rapide. Au microscope (fig. 3) cristaux aplatis incolores.	Comme le Phénergan. Au microscope (fig. 4) cristaux prismatiques incolores en amas. P.F. (par proj.) 184°,5.	Précipité amorphe blanc laiteux, se déposant en gouttelettes huileuses. Cristallisation par repos ou frottement. Au microscope (fig. 5) cristaux incolores disposés en faisceaux étouillés. P.F. 78°.	Précipité amorphe cristallisant peu à peu par simple repos en petites lamelles. Au microscope (fig. 6) cristaux incolores aplatis. P.F. (par proj.) 199°,5.

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
3 <i>Oxalate d'ammonium.</i>	Rien au début. Par agitation ou frottement peu à peu dépôt cristallin. Difficilement soluble dans 1° alcool. Au microscope (fig. 7) petits tétraèdres incolores. P.F. (par proj.) 171°.	Selon le degré de dilution, précipitation immédiate ou progressive de poudre blanche cristalline. Au microscope (fig. 8) cristaux aplatis, incolores de forme carrée. P.F. (par proj.) 220°,5.	Rien	Rien	Rien
4 <i>Perchlorate de potassium (solution saturée).</i>	Précipité blanc amorphe se rassemblant en gouttelettes huileuses qui par frottement cristallisent rapidement. Au microscope (fig. 9) aiguilles incolores isolées et en faisceaux. P.F. (par proj.) 106°,5.	Comme le Largactil. Au microscope (fig. 10) cristaux prismatiques isolés. P.F. (par proj.) 212°,5.	Comme le Largactil. Au microscope (fig. 11) cristaux incolores prismatiques et amas. P.F. (par proj.) 204°,5.	Comme le Largactil. Au microscope (fig. 12) cristaux incolores prismatiques et amas. P.F. (par proj.) 145°,5.	Comme le Largactil. Au microscope (fig. 13) cristaux incolores prismatiques et amas. P.F. (par proj.) 159°,5.
5 <i>Cobalthéxantrite de sodium</i>	Précipité amorphe rouge jaunâtre.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Précipité amorphe jaune devenant visqueux	Comme le Largactil.

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
6 <i>p-nitrobenzoate de sodium</i>	Précipité amorphe jaunâtre se rassemblant en gouttelettes huileuses qui cristallisent par frottement. Au microscope (fig. 14) cristaux prismatiques lancéolés, isolés et en forme d'étoile P.F. 111°,5.	Comme le Largactil. Au microscope (fig 15) cristaux prismatiques. P.F. (par proj.) 131°,5.	Rien	Précipité amorphe jaunâtre se rassemblant en gouttelettes huileuses qui ne cristallisent pas. De la solution alcoolique + H ₂ O amas solides sans structure cristalline.	Comme le Diparcol, mais sans se solidifier.
7 <i>Xanthogénate de potassium.</i>	Précipité amorphe légèrement jaunâtre devenant visqueux. Il ne cristallise pas.	Précipité blanc laiteux se rassemblant en gouttes visqueuses qui cristallisent rapidement. Au microscope (fig.16) aiguilles incolores isolées et disposées en faisceaux. P.F. 132°,5.	Précipité amorphe légèrement jaunâtre, se rassemblant en gouttelettes huileuses qui cristallisent rapidement. Au microscope (fig. 17) cristaux prismatiques longs. P.F. 136°-136°,5.	Précipité amorphe légèrement jaunâtre se rassemblant en gouttelettes huileuses. Il ne se solidifie pas.	Comme le Diparcol.
8 <i>p-crésotinate de sodium</i>	Précipité blanc amorphe se rassemblant en gouttes huileuses. Il ne cristallise pas.	Précipité blanc amorphe se rassemblant en gouttelettes huileuses qui par le repos ou par frottement cristallisent. Au microscope (fig. 18) bâtonnets incolores longs isolés et en faisceaux. P.F. (par proj.) 158°,5.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Phénergan. Au microscope (fig 19) cristaux prismatiques isolés ou disposés en forme d'étoile. P.F. 132°,5.

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
9 <i>Orangé II.</i>	Précipité orangé se rassemblant en gouttelettes visqueuses. Il ne cristallise pas.	Précipité amorphe rouge, se rassemblant en gouttelettes visqueuses qui par le repos cristallisent. Au microscope (fig. 20) bâtonnets prismatiques orangés clair, isolés et en faisceaux. P.F. 125° ₅ .	Précipité rouge brique amorphe se rassemblant en gouttes qui par le repos cristallisent. Au microscope (fig. 21) cristaux prismatiques isolés et disposés en rayons. P.F. (par proj.) 155° ₅ —156°.	Précipité amorphe rouge se rassemblant en masses visqueuses qui par le repos cristallisent. Recristallisé de sa solution alcoolique. Au microscope (fig. 22) cristaux lancéolés orangés isolés et disposés en forme d'étoile. P.F. 99°—99° ₅ .	Précipité amorphe se rassemblant en masses visqueuses. Il ne cristallise pas.
10 <i>Orangé G.</i>	Précipité amorphe orangé se rassemblant en gouttelettes huileuses. Il ne cristallise pas.	Précipité amorphe orangé se rassemblant en gouttelettes huileuses. Il cristallise de sa solution alcoolique + H ₂ O. Au microscope (fig. 23) cristaux prismatiques jaunes isolés et en amas. P.F. 145°—145° ₅ .	Précipité amorphe orangé se rassemblant en gouttelettes huileuses qui cristallisent par le repos. Au microscope (fig. 24) grands cristaux prismatiques jaunes isolés et en faisceaux. P.F. 166°—166° ₅ .	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.
11 <i>Méthylorange.</i>	Comme avec l'Orangé II.	Précipité orangé amorphe se rassemblant en gouttes huileuses qui par le repos cristallisent. Au microscope (fig. 25) cristaux jaunes aplatis, disposés en rosaces. P.F. (par proj.) 174° ₅ .	Comme le Largactil.	Comme le Phénergan. Au microscope (fig. 26) cristaux fins isolés ou disposés en forme d'étoile et aplatis en forme de feuilles. P.F. 135° ₅ .	Comme le Largactil.

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
I2 <i>Acide rosolique.</i>	Précipité amorphe rouge.	Précipité amorphe rouge se déposant sous forme de masse visqueuse qui se solidifie lentement. Au microscope amas sphériques transparents sans structure cristalline.	Comme le Phénergan.	Précipité amorphe rouge se rassemblant peu à peu en masses visqueuses qui ne se solidifient pas.	Comme le Diparcol.
I3 <i>Rouge de Congo</i>	Précipité amorphe rouge.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.
I4 <i>Éosine (sel sodique).</i>	Précipité amorphe rouge rosé.	Comme le Largactil.	Précipité rouge se rassemblant en masses visqueuses.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.

Réactifs	D é r i v é s				
	Largactil	Phénergan	Multergan	Diparcol	Parsidol
15 <i>Pon- ceau 2 R</i>	Précipité amorphe rouge se rassemblant peu à peu en masses rouge foncé semisolidés. Au microscope, granules et masses résineuses transparentes.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil mais restant visqueux.	Comme le Diparcol.
16 <i>Jaune de Na- phthol S.</i>	Précipité jaune amorphe se rassemblant en masses visqueuses qui se solidifient lentement. Au microscope, amas-sphériques jaunes sans structure cristalline.	Précipité amorphe jaune.	Comme le Phénergan.	Comme le Phénergan.	Comme le Phénergan.
17 <i>Bleu diamé- né BB</i>	Précipité amorphe bleu foncé se déposant en amas sur les parois et au fond du tube.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.	Comme le Largactil.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Plusieurs nouvelles réactions par précipitation sont proposées pour les dérivés les plus importants de la phénothiazine utilisés en thérapeutique. Ces réactions permettent d'identifier et de différencier ces dérivés d'une façon simple et sûre, et cela non seulement sur des substances iso-



Fig 1

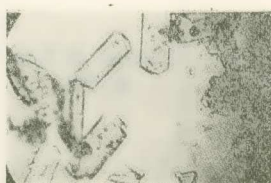


Fig 2



Fig 3

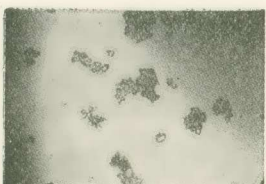


Fig 4



Fig 5



Fig 6

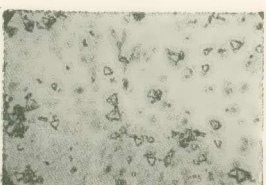


Fig 7

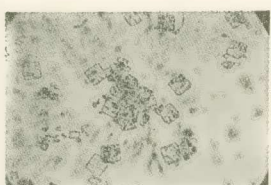


Fig 8



Fig 9



Fig 10

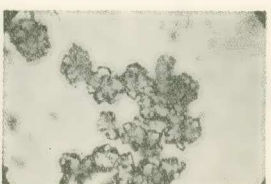


Fig 11

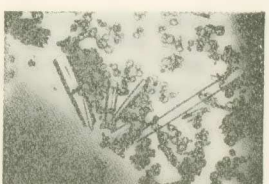


Fig 12

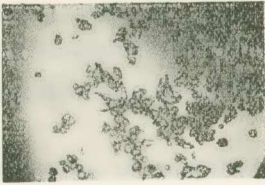


Fig 13

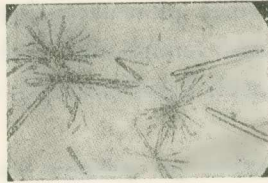


Fig 14



Fig 15

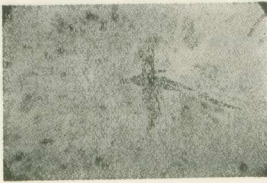


Fig 16

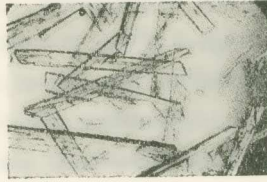


Fig 17



Fig 18

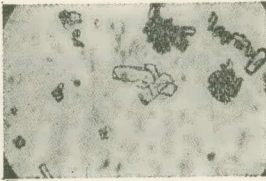


Fig 19

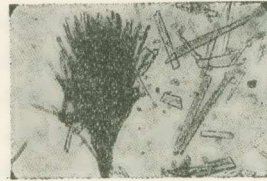


Fig 20



Fig 21

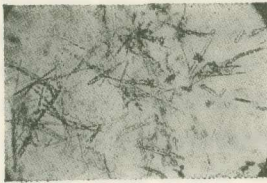


Fig 22



Fig 23



Fig 24

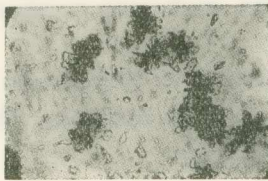


Fig 25

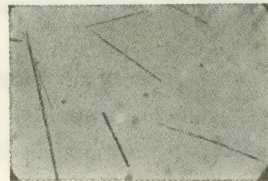


Fig 26

lées, mais aussi dans des formes pharmaceutiques simples. En outre, grâce à leur diversité, elles peuvent rendre plus facile l'analyse de préparations composées, sans avoir à recourir à des procédés nécessitant un appareillage coûteux.

Parmi ces réactions, celles qui utilisent les sels sodiques de colorants du type acide à haut poids moléculaire, sont en général très sensibles et pourraient être utilisées pour le dosage colorimétrique des dérivés de la phénothiazine dans les liquides biologiques. D'autres peuvent servir de base à des dosages gravimétriques d'une grande précision.

Enfin, les réactions proposées pourraient aussi être utiles à l'analyse d'autres antihistaminiques de composition différente.

Des travaux dans toutes ces directions sont déjà en cours.

(Laboratoire de Chimie pharmaceutique de l'Université d'Athènes)

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Τὰ ὑπάρχοντα μέχρι σήμερα ἀναλυτικὰ δεδομένα διὰ τὰ παράγωγα τῆς φαινοθειαζίνης, τὰ χρησιμοποιούμενα ἐν τῇ θεραπευτικῇ ὡς ἀντιισταμινικά καὶ νευροπληγικά φάρμακα, δὲν εἶναι ἐπαρκῆ διὰ τὸν ἀνετον ἔλεγχον τῆς ταυτότητος καὶ τὴν διάκρισιν μεταξὺ τούτων εἰς πάσας τὰς περιπτώσεις. Ἰδιαιτέρως αἰσθητὰ εἶναι αἱ δυσκολίαι προκειμένου περὶ συνθέτων σκευασμάτων, δυνάμεναι ἐνίοτε νὰ καταστοῦν ἀνυπέρβλητοι καὶ δὴ δι' ἐργαστήρια μὴ διαθέτοντα πλήρη ἐξοπλισμόν.

Ἡ παροῦσα ἐργασία ἀπέβλεψεν εἰς τὸ νὰ εὐρύνῃ τὸ πλαίσιον τῶν ἀναλυτικῶν δεδομένων διὰ τὰ ἐν λόγῳ παράγωγα, καθιστῶσα οὕτως εὐχερεστέραν τὴν ἀνάλυσιν των. Δίδονται ἐνταῦθα διὰ τὰ κυριότερα τούτων καὶ περιγράφονται λεπτομερῶς διάφοροι νέαι ἀντιδράσεις, αἵτινες ἐπιτρέπουν κατὰ τρόπον ἀπλοῦν καὶ ἀσφαλῆ τὴν μεταξὺ αὐτῶν διάκρισιν προκειμένου περὶ μεμονωμένων οὐσιῶν καὶ ἀπλῶν σκευασμάτων, δύνανται δὲ νὰ διευκολύνουν οὐσιωδῶς τὴν ἀνάλυσιν συνθέτων σκευασμάτων.

Μεταξὺ τῶν ἀντιδράσεων τούτων, αἱ χρησιμοποιουῦσαι ἄλατα μετὰ νατρίου ὀξίνων χρωστικῶν μεγάλου μοριακοῦ βάρους εἶναι κατὰ κανόνα λίαν εὐαίσθητοι καὶ θὰ ἠδύναντο νὰ χρησιμοποιηθοῦν διὰ χρωματομετρικούς προσδιορισμούς ἐντὸς βιολογικῶν ὑγρῶν. Ἄλλαι ἐξ αὐτῶν προσφέρονται διὰ σταθμικούς προσδιορισμούς μεγάλης ἀκριβείας.

Τέλος, αἱ προτεινόμεναι ἀντιδράσεις θὰ ἠδύναντο νὰ χρησιμεύσουν εἰς τὴν ἀνάλυσιν καὶ ἀντιισταμινικῶν φαρμάκων διαφόρου χημικῆς συστάσεως. Ἐργασίαι πρὸς πάσας τὰς κατευθύνσεις ταύτας εἶναι ἤδη ὑπὸ ἐκτέλεσιν.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUTERHOFF H., *Arch. d. Pharmazie*, **284**, 1951, p. 123 et **285**, 1952, p. 14.

2. BALMER R.-BURGIN A., *Pharm. Acta Helv.* **27**, 1952, p. 367.
3. DELGA J. et SLIZEWICZ P., *Annales pharm. Françaises* **4**, 1955, p. 311.
4. DUBOST P. et M/ME PASCAL S., *Annales pharm. Franç.* XI, 1953, p. 615 et XIII, 1955, p. 56.
5. FOSSOUL C., *Journal de Pharmacie de Belgique* **5**, 1950, p. 202 et **6**, 1951, p. 383.
6. HAAS H., *Arzneimittelforschung* **2**, 1952, p. 79.
7. HALEY Th. J., et BASSIN M., *J. Pharmacol. Exp. ther.* **103**, 1951, p. 345.
8. HALEY Th. J. et KEENAN G. L., *J. Amer. Pharm. Assoc.* **39**, 1950, p. 212 et 526.
9. PORTER C. C. et SILBER R. H., *J. biol. Chem.* **182**, 1950, p. 109.
10. NEUHOFF E. W. et AUTERHOFF H., *Arch. d. Pharmazie* **268**, 1955, p. 400.
11. SALVESEN B., DOMANGE L. et GUY J., *Annales pharm. Françaises* **3**, 1955, p. 208.
12. The National Formulary, 10th ed. 1955.
13. WANKMUELLER A., *Apoth. Zeitung* **5**, 1953, p. 127-128.
14. British Pharmacopea, 1953.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ.— Méthode de dosage gravimétrique de la chloropromazine (Largactil), par Christos Analogidis* Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Ἐμμ. Ἐμμανουίλ.

Bien que la chloropromazine (N-[3'-diméthylaminopropyl]-3-chlorophénothiazine chlorhydrate), ou Largactil, occupe déjà une place importante en thérapeutique, il existe très peu de travaux sur son dosage. Dubost et Pascal [2] ont utilisé la coloration rouge carminé que donne le Largactil avec l'H₂SO₄ concentré, comme base d'une méthode de dosage colorimétrique dans le sang et l'urine. Les mêmes auteurs [3] sont revenus ultérieurement sur le même sujet, pour apporter une amélioration à leur technique.

Une méthode analogue a été proposée par Brignon [1]. Neuhoff et Auterhoff [4] ont cherché à trouver s'il y a une différence de spectres d'absorption à l'ultraviolet entre le Megaphen (synon. du Largactil) base et son sel, sans tirer de leurs constatations une méthode de dosage spectrophotométrique.

Quant au dosage de la chloropromazine dans le produit officinal et ses formes pharmaceutiques nous n'avons rien pu trouver dans la bibliographie.

* ΧΡΙΣΤ. ΑΝΑΛΟΓΙΔΟΥ, Μέθοδος σταθμικοῦ προσδιορισμοῦ τῆς χλωροπρομαζίνης (*Largactil*).