

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. Ἐμμανουήλ.

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*).

Dans une récente communication à l'Académie d'Athènes [5], nous avons proposé pour quelques dérivés de la phénothiazine, parmi lesquels la chlorpromazine (Largactil), plusieurs nouvelles réactions par précipitation, dont certaines pourraient servir de base à des méthodes de dosage gravimétrique.

La réaction du Largactil, qui a particulièrement retenu notre attention, est celle au nitroprussiate de sodium. Le précipité formé, qui est un nitroprussiate de chlorpromazine, est très peu soluble dans l'eau (1:10000 environ à 25°) mais il devient pratiquement insoluble dans un milieu aqueux neutre, où le réactif se trouve en excès.

D'autre part, il a une composition bien déterminée, répondant à la formule: 2 Mol. Chlorpromazine base. $H_2[Fe(CN)_5NO]$ et reste parfaitement stable quand on le sèche à 90°. Enfin, il se dépose bien sous la forme d'une poudre cristalline et se laisse facilement filtrer et laver.

Ces données nous ont conduits à élaborer la méthode de dosage suivante:

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE

A. Produit officinal. Une prise d'essai de 0,25 gr- environ est exactement pesée, puis dissoute dans 25 cm³ d'eau distillée et précipitée à l'aide du même volume d'une solution fraîche de nitroprussiate de sodium à 1% qu'on ajoute peu à peu et en agitant avec une baguette de verre.

On frotte légèrement avec la baguette pendant deux ou trois minutes, pour permettre au précipité de prendre la structure cristalline et l'empêcher d'adhérer aux parois du vase. On laisse à la glacière pendant quatre heures, puis on filtre immédiatement, en se servant d'un petit creuset filtrant en verre fritté de porosité No 4.

Les dernières traces du précipité sont détachés des parois du vase de au moyen d'une baguette de verre portant à son bout un petit morceau tube de caoutchouc, et transportés sur le filtre à l'aide du filtrat même. On lave à six reprises avec 1 cm³ de solution saturée de nitroprussiate de chlorpromazine fraîchement précipité et lavé, en prenant soin de bien essorer chaque fois, et finalement avec quelques gouttes d'eau distillée glacée.

On sèche le précipité à 90° jusqu'à poids constant, ce qui exige environ deux heures.

La quantité pour cent de chlorpromazine (chlorhydrate) contenue dans le produit examiné, est donnée par la formule :

$$X = \frac{100 \times p' \times 710,3}{p \times 855,274}$$

où p = la prise d'essai, p' = le poids du précipité, 710,3 étant le double du poids moléculaire de la chlorpromazine (chlorhydrate) et 855,274 le poids moléculaire du précipité.

Le précipité ainsi obtenu doit fondre à 97°,5 au bloc Maquenne.

Il doit aussi contenir 6,53 de fer, pourcentage prévu par la formule : 2 Mol. chlorpromazine base. $H_2[Fe(CN)_6 \cdot NO]$. Le dosage du fer se fait aisément de la façon suivante. On incinère avec précaution une prise d'essai exactement pesée dans un creuset de porcelaine, en évitant de calciner trop fortement. Les cendres sont humectées avec quelques gouttes d'acide nitrique concentré et de nouveau calcinées avec précaution. On répète cette opération deux fois, et on fait digérer le résidu au bain-marie avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à dissolution complète. Dans la solution ainsi obtenue, on dose le fer par manganimétrie.

B. Comprimés. 20 comprimés, exactement pesés, sont broyés finement dans un mortier. De la poudre ainsi obtenue on pèse exactement une prise d'essai correspondant à 0,25 gr. de chlorpromazine. On délaye cette prise avec 10 cm³ de chloroforme dans un creuset filtrant en verre fritté, qu'on a placé sur une petite fiole conique à vide. On laisse égoutter sans se servir du vide et on épuise le résidu à cinq reprises avec 5 cm³ de $CHCl_3$, en exerçant chaque fois une légère succion.

On transvase le filtrat dans un vase à précipiter et on lave bien la fiole avec du chloroforme. On évapore avec précaution les liquides chloroformiques au bain-marie jusqu'à siccité et on dissout le résidu de l'évaporation dans 25 cm³ d'eau distillée. Le travail se fait ensuite comme il a été décrit pour le produit officinal.

Le poids du précipité trouvé est rapporté à un comprimé. Le calcul se fait selon la formule déjà indiquée.

RÉSULTATS

Voici, à titre d'exemples, les résultats de cinq dosages effectués selon la technique proposée sur la chlorpromazine pure, préalablement séchée jusqu'à poids constant à 100°.

| No | Prise d'essai | Poids du précipité | Fer % contenu dans le précipité | Chloro-promazine % |
|----|---------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| 1 | 0,25 gr. | 0,3009 gr. | 6,52 | 99,96 |
| 2 | 0,25 » | 0,3013 » | 6,53 | 100,09 |
| 3 | 0,24 » | 0,2891 » | 6,54 | 100,04 |
| 4 | 0,24 » | 0,2889 » | 6,52 | 99,97 |
| 5 | 0,23 » | 0,2768 » | 6,52 | 99,95 |

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Περιγράφεται νέα μέθοδος σταθμικού προσδιορισμού της χλωροπρομαζίνης (Largactil) ἐπὶ τοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος καὶ τῶν δισκίων, στηριζομένη ἐπὶ τῆς καθιζήσεως τῆς χλωροπρομαζίνης διὰ νιτροπρωσσικοῦ νατρίου. Ἡ μέθοδος αὕτη εἶναι ἀπλή, δύναται δὲ νὰ ἐκτελεσθῇ ἀκόμη καὶ ἐντὸς ἐργαστηρίων μὲ στοιχειώδη ἐξοπλισμόν. Τὰ δι' αὐτῆς λαμβανόμενα ἀποτελέσματα εἶναι σχεδὸν θεωρητικῶς ἀκριβῆ.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRIGNON J. J., Communication à l'Académie de Pharmacie de Nancy, 3 Mars 1955.
2. DUBOST P. et M/ME PASCAL S., *Annales pharm. Françaises* XI, 1953, p. 615.
3. DUBOST P. et M/ME PASCAL S., *Annales pharm. Françaises* I, 1955, p. 56.
4. NEUHOFF E. W. - AUTERHOFF H., *Arch. der Pharmazie* 268, 1955, p. 400.
5. *Praktika de l'Académie d'Athènes*, Tome 31, 1956.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ. — Méthode de dosage gravimétrique de la prométhazine (Phénergan), par Christos Analoguidis*. Ἀνεκoinώθη ὑπὸ τοῦ κ. Ἐμμ. Ἐμμανουήλ.

Divers auteurs se sont déjà occupés du dosage de la prométhazine (N-[2·diméthylamino-2'-méthyl-éthyl]-phénothiazine chlorhydrate), ou Phénergan, dans le produit officinal ou ses formes pharmaceutiques, ainsi que dans les liquides biologiques. Uyeno et Oishi [7] ont utilisé la précipitation par l'acide picrique et l'acide styphnique. Fossoul [2] s'est servi de la coloration que donne ce dérivé de la phénothiazine avec le $FeCl_3$ ou le $Na_2S_4O_8$. Haley et Bassin [3] ont utilisé la formation d'une combinaison avec un colorant du type acide (hélianthe). Le National Formulary [5] des États Unis a adopté une méthode basée sur la détermination du spectre

* ΧΡΙΣΤ. ΑΝΑΛΟΓΙΔΟΥ, Μέθοδος προσδιορισμοῦ τῆς προμεθαζίνης (Phénergan).