

| 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 Analogidis*. 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).

d'absorption à l'ultraviolet. La Pharmacopée Britannique [1] a recours au dosage de l'azote. Enfin Salvesen, Domange et Guy [6] dosent la prométhazine dans les dragées en utilisant une méthode plus générale, basée sur la détermination du spectre d'absorption à l'infra-rouge.

On pourrait faire quelques remarques sur toutes ces méthodes. L'acide picrique et un réactif très général qui précipite aussi les alcaloïdes, les albumines est plusieurs autres substances organiques, ce qui complique l'analyse quand on se trouve en présence de mélanges. D'ailleurs, les méthodes aux picrates, même dans les cas de substances pures, ont été, comme on sait, assez discutées. Les mêmes remarques peuvent se faire au sujet des méthodes de précipitation par d'autres dérivés nitrés de phénols.

Les méthodes colorimétriques sont surtout applicables au dosage dans les liquides biologiques, où une certaine tolérance, en ce qui concerne la précision, est admissible.

Enfin, les méthodes spectrophotométriques, indépendamment de leur degré de précision, sont applicables en l'absence de substances perturbatrices. De plus, elles nécessitent un appareillage coûteux.

Le but du présent travail a été de trouver une méthode de dosage de la prométhazine dans le produit officinal et les dragées, qui, tout en étant simple et facile à exécuter, pourrait donner des résultats exacts. Pour cela, nous avons eu recours aux nouvelles réactions par précipitation de la prométhazine que nous avons récemment présentées à l'Académie d'Athènes [8]. Parmi ces réactions, celle au sulfocyanate de potassium se prête le mieux au but proposé. En effet, le précipité formé, qui est un sulfocyanhydrate de prométhazine, est très peu soluble dans l'eau à la température ordinaire (1:10500 environ à 25°) mais il devient pratiquement insoluble, quand le réactif précipitant se trouve en excès net. De plus, ce précipité à une composition bien déterminée, répondant à la formule: 1 Mol. Prométhazine base. HSCN et reste parfaitement stable quand on le sèche jusqu'à poids constant à 100°. Enfin il se dépose bien sous la forme d'une poudre cristalline et se laisse facilement filtrer et laver.

Nos expériences ont abouti à la technique suivante:

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE

A. Produit officinal. Une prise d'essai de 0,25 gr environ est exactement pesée, puis dissoute dans 15 cm³ d'eau distillée et précipitée par 5 cm³ de solution de sulfocyanate de potassium à 4% qu'on ajoute goutte à

goutte et en agitant avec une baguette de verre. On frotte légèrement les parois du vase avec la baguette pendant cinq minutes, afin de transformer le précipité en une poudre blanche cristalline, qui se dépose bien au fond du vase sans y adhérer.

On laisse à la glacière pendant deux heures, puis on filtre immédiatement au moyen d'un petit creuset filtrant en verre fritté de porosité No 4. La filtration se fait très facilement. Les dernières traces du précipité sont transportées sur le filtre à l'aide du filtrat même. On lave à six reprises avec 1 cm³ d'une solution saturée de sulfocyanhydrate de prométhazine fraîchement précipité et bien lavé, en prenant soin de bien essorer chaque fois, et finalement avec quelques gouttes d'eau distillée glacée.

On sèche le précipité à 100° jusqu'à poids constant, ce qui exige environ deux heures.

La quantité pour cent de prométhazine, contenue dans le produit examiné, est donnée par la formule:

$$X = \frac{100 \times p' \times 320,701}{p \times 343,312}$$

où p est la prise d'essai et p' le poids du précipité, 320,701 étant le poids moléculaire de la prométhazine (chlorhydrate) et 343,312 celui du précipité.

Le précipité ainsi obtenu doit fondre à 178°,5-179° (fusion instantanée) au bloc Maquenne.

Il doit aussi contenir 17,21% d'acide sulfocyanique, pourcentage correspondant à la formule: 1 Mol. prométhazine (base). HSCN.

Si le dosage de cet acide est jugé nécessaire, il peut être effectué selon la technique suivante qui nous a donné d'excellents résultats.

Une prise d'essai de 0,30-0,35 gr. exactement pesée, est dissoute au bain-marie dans 150 cm³ d'eau distillée, additionnés de 5 cm³ d'acide nitrique à 10%. On précipite à chaud par un excès de AgNO₃ et on laisse à la glacière pendant 3 heures. On filtre au moyen d'un petit creuset filtrant en verre fritté de porosité No. 4 et on lave le précipité avec de l'acide nitrique à 20%, jusqu'à ce que le filtrat passe complètement incolore.

On achève le lavage avec de l'eau distillée et on sèche le précipité, déjà devenu blanc, à 110° jusqu'à poids constant.

En multipliant le poids de AgSCN trouvé par 0,35599 on a le HSCN contenu dans la prise d'essai.

B. Dragées. 20 dragées, exactement pesées, sont broyées finement dans un mortier. De la poudre ainsi obtenue, on pèse exactement une prise d'essai correspondant à 0,25 gr. environ de prométhazine. 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, puis on épuise le résidu à cinq reprises avec 5 cm³ de CHCl₃, 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 une dragée. Le calcul se fait selon la formule indiquée.

RÉSULTATS

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

| No | Prise d'essai | Poids du précipité | HSCN % contenu dans le précipité | Prométhazine % |
|----|---------------|--------------------|----------------------------------|----------------|
| 1 | 0,25 gr. | 0,2678 | 17,21 | 100,06 |
| 2 | 0,25 » | 0,2675 | 17,19 | 99,95 |
| 3 | 0,24 » | 0,2569 | 17,20 | 99,99 |
| 4 | 0,23 » | 0,2474 | 17,21 | 100,11 |
| 5 | 0,23 » | 0,2463 | 17,20 | 100,03 |

Comme il découle de ces chiffres, les résultats sont presque théoriques.

Il faut noter aussi que la réaction avec le sulfocyanate de potassium, sans être spécifique, est beaucoup moins générale que toutes celles proposées par d'autres auteurs.

En effet, Monnet [4] a trouvé que parmi les alcaloïdes les plus connus, neuf seulement (émétine, papavérine, strychnine, vératrine, berbérine, quinine, quinidine, cinchonidine, cinchonine) forment des sulfocyanhydrates d'une solubilité relativement faible en milieu aqueux neutre. Tous les

autres alcaloïdes examinés par cet auteur, ainsi que quelques glucosides et divers analgésiques, anesthésiques et hypnotiques, ne précipitent pas par addition de KSCN à des solutions au centième.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Περιγράφεται νέα μέθοδος σταθμικοῦ προσδιορισμοῦ τῆς προμεθαζίνης (Phépergan) ἐπὶ τοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος καὶ τῶν σακχαροπῆκτων. Ἡ μέθοδος αὕτη, στηριζομένη ἐπὶ τῆς καθιζήσεως τῆς προμεθαζίνης διὰ θειοκυανικοῦ καλίου εἶναι ἀπλῆ, δύναται δὲ νὰ ἐκτελεσθῇ καὶ ἐντὸς ἐργαστηρίων μὲ στοιχειώδη ἐξοπλισμόν. Τὰ δι' αὐτῆς λαμβανόμενα ἀποτελέσματα εἶναι σχεδὸν θεωρητικῶς ἀκριβῆ.

BIBLIOGRAPHIE

1. *British Pharmacopœia*, Ed. 1953.
2. FOSSOUL C., *Journal de pharm. de Belgique* **6**, 1951, p. 383.
3. HALBY TH. J. et BASSIN M., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **103**, 1951, p. 345.
4. MONNET R., *J. Pharm. et Chimie* **22**, 1955, p. 122.
5. *National Formulary*, 10th. ed.
6. SALVESEN B. - DOMANGE L. - GUY J., *Annales pharm. Françaises* **3**, 1955, p. 208.
7. UYENO S. et OISHI H., *J. Pharm. Soc., Japan* **72**, 1952, p. 443.
8. *Praktika de l'Académie d'Athènes*, Tome 31. 1956.

ΠΕΤΡΟΛΟΓΙΑ.—Τὰ πετρώματα τοῦ ὀρίζοντος τοῦ σχιστολίθου Καισαριανῆς ἐν Πεντελικῷ, ὑπὸ Γεωργ. Παρασκευοπούλου. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Μαξ. Μητσοπούλου.

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οἱ σχιστόλιθοι τῆς Καισαριανῆς ἀποτελοῦν, ὡς γνωστόν, μέρος τοῦ κρυσταλλοσχιστώδους ὑποβάθρου τῆς Ἀττικῆς καὶ ἀναπτύσσονται εἰς μέγα πάχος ὑπεράνω τοῦ λεγομένου «κατωτέρου μαρμάρου».

Ἐλάβον οὗτοι τὴν ὀνομασίαν ταύτην ὑπὸ τοῦ Lepsius¹, ὅστις ἐχαρκτήρισε τὰ πετρώματα ὡς μαρμαρυγικούς σχιστολίθους καὶ ἀνεῦρεν ὡς κυρίαν ὀρυκτολογικὴν σύστασιν αὐτῶν χαλαζίαν, μοσχοβίτην καὶ ἀστρίους, συναντωμένους, ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον, εἰς μικροτέραν ποσότητα ἐν σχέσει μὲ τὸν χαλαζίαν καὶ τὸν μοσχοβίτην καὶ ἀποτελουμένους ἀπὸ ἀλβίτην, ὀρθόκλαστον καὶ μικροκλινῆ. Ἐπίσης προσθέτει ὁ συγγραφεὺς οὗτος, ὅτι ἐντὸς τοῦ συστήματος τῶν σχιστολίθων Καισαριανῆς τοῦ Ὑμηττοῦ συναντῶνται φυλλιτικὰ πετρώματα μικροτέρας κρυσταλλικότητος ἐν σχέσει μὲ τοὺς μαρμαρυγικούς σχιστολίθους, εἰς τὴν ἐπαφὴν δὲ τοῦ μαρμάρου μὲ τὸν σχιστόλιθον Καισαριανῆς ὁ τελευταῖος μεταπίπτει εἰς ἀσβεστομαρμαρυγικὸν σχιστόλιθον.

¹ R. LEPSIUS, *Geologie von Attika*, Berlin, 1893.