CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA STABILITE DE LA GLYPHENARSINE (Tryparsamide)

PAR

F. VAN DEN BRANDEN et P. DUMONT

La conservation de la glyphénarsine (tryparsamide) a fait l'objet de nombreuses discussions. D'autre part, on a constaté qu'un pourcentage assez élevé de ce produit s'était altéré, apparamment sous l'influence du climat tropical. Dans ces conditions, il nous a semblé utile d'apporter une preuve nouvelle de la stabilité de ce produit.

A plusieurs reprises on s'est demandé s'il n'y aurait pas lieu de délivrer la tryparsamide en ampoules privées d'air, comme cela se fait pour les 914. On aurait pu croire que les accidents signalés par les médecins coloniaux étaient dus à une décomposition du produit sous l'action du temps et des agents atmosphériques. Nous estimons qu'il n'y a pas lieu de prendre cette précaution en vue de la conservation de la tryparsamide. Contrairement aux 914, la glyphénarsine est un produit cristallin, dont la composition, bien définie, n'est pas seulement constante dans toutes les séries fabriquées par une même maison, mais même pour les diverses maisons productrices. Nous avons pu constater que la stabilité de la glyphénarsine est telle, qu'on ne peut établir de parallèle entre ces deux produits.

Cependant, la coloration rose qui s'est développée dans certaines séries, ne pourait-elle pas être imputée à une décomposition du produit ? Nous ne le pensons pas. La coloration rose de certaines séries doit être attribuée à une impureté introduite au cours de la fabrication. Au bout d'un certain temps (de sept mois à un an, selon la fabrication du produit), la totalité de l'impureté étant entrée en réaction, la teinte se stabilise et ne s'intensifie plus. Nous avons, en effet, conservé pendant plusieurs années des produits de ce genre, sans que la teinte s'intensifiât.

D'autre part, on remarque que dans tous les flacons d'une série rose, la teinte a la même intensité et il semble qu'il ne soit plus possible de la renforcer en exposant le produit à l'action des agents atmosphériques. Il nous a semblé utile, cependant, de tenter l'expérience en soumettant un produit stable à l'action des agents atmosphériques pendant un temps très long, en vue d'examiner ultérieurement les modifications qui surviendraient éventuellement dans ses propriétés chimiques, physiques et thérapeutiques.

Deux cents grammes d'un produit resté stable et parfaitement conservé après deux ans, ont été placés pendant trois mois à l'étuve, à la température de 37°, dans une plaque de Pétri, dans laquelle nous avions placé en même temps un humidificateur, destiné à maintenir constamment un degré élevé d'humidité dans l'air. Le produit a été régulièrement remué tous les deux jours, afin de soumettre toute la masse à l'action de l'air humide.

Après trois mois, il avait pris une teinte nettement jaune-pâle, mais il avait conservé ses caractères physiques et chimiques.

Sa toxicité ne nous a pas semblé modifiée de façon appréciable. Injecté par la voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 75 par kilo d'animal, à 5 lapins, il ne s'est pas montré toxique pour ces animaux. Un des lapins utilisés pour cet essai avait notamment servi au contrôle du vaccin antivariolique et était en pleine éruption au moment de l'injection.

Cependant, une dose de 1 gr. 25 par kilo d'animal s'est montrée toxique : 4 animauux sur 5 sont morts dans l'espace de sept jours.

Contrôle biologique sur lapins.

TABLEAU I.

Injection intraveineuse de 0 gr. 75 par kilogramme d'animal.
Poids des animaux observés.
(En grammes.)

1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	6e jour	7e jour
2000	2000	2000	1950	1950	1900	1950
2050	2000	2030	2030	2020	2020	2050
1950	1900	1900	1900	1950	1900	1950
2100	2050	2050	2000	2000	2000	2050
1800	1800	1810	1800	1800	1800	1850

Deux lapins conservent leur poids initial; des trois autres, l'un augmente de 50 gr. et les deux autres perdent 50 grammes.

TABLEAU II.

Injection intraveineuse de 1 gr. 25 par kilogramme d'animal.
Poids des animaux observés.
(En grammes.)

1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	6e jour	7e jour
—	—	—	—	—	—	—
1800	1870	1850	1700	+	—	—
1850	1850	1800	1770	1650	1680	1700
1800	1850	1820	1770	1500	1500	+
2050	2000	2000	1950	1900	+	—
2000	1950	1900	1900	1930	1900	+

Quatre lapins meurent au cours de l'observation; le cinquième a perdu 150 grammes.

Il y a lieu de faire remarquer que la dose admise par la pharmacopée belge est de 0 gr. 75 par kilogramme d'animal et que plusieurs expériences faites avec un produit normal ont démontré que la dose de 1 gr. 25 était supportée par le lapin (1). Il y a donc eu une légère augmentation de la toxicité; toutefois, cette augmentation est restée dans les limites tolérables.

Le produit altéré artificiellement au laboratoire a conservé ses propriétés thérapeutiques. En effet, deux groupes de rats blancs, infectés de trypanosoma « Congolense » injectés, le premier groupe avec 0 gr. 20 de tryparsamide normale et le second groupe de 0 gr. 20 de produit altéré, sont stérilisés pendant 48 heures. Une dose de 0 gr. 10 s'était montrée insuffisante pour obtenir une stérilisation même momentanée dans les deux groupes.

Il semble donc bien que le produit a conservé son activité thérapeutique.

En résumé, l'action, prolongée pendant trois mois, de la température et de l'humidité, n'a eu d'autre effet sur les propriétés physiques, chimiques et thérapeutiques du produit,

(1) Pottier et Van den Branden. — Note au sujet de la tryparsamide ou tryponarsyl. *Ann. Sté Belge Méd. Trop.*, XIII, n° 2, juin 1933.

qu'une modification de sa teinte et une légère augmentation de sa toxicité.

Il doit être bien entendu, toutefois, qu'il y a lieu de rejeter toujours un produit teinté; ligne de conduite que nous avons constamment préconisée.

Conclusion. — Les craintes émises au sujet de la stabilité de la tryparsamide ne semblent pas fondées.

Laboratoire de l'Administration de l'Hygiène
et Laboratoire de l'Inspection des Pharmacies.