

# Au sujet de la durée de conservation des néoarsphénamines

PAR

F. VAN DEN BRANDEN.

---

Les producteurs de Néoarsphénamine n'indiquent pas sur l'enveloppe de l'emballage des ampoules contenant le médicament, la date de fabrication ni la date de périmation. Il est, par conséquent, impossible aux médecins de se rendre compte de l'âge des produits qu'ils utilisent.

Or, si l'on n'est pas fixé sur la durée de conservation des Néoarsphénamines en climat tempéré et en climat tropical, si les fabricants eux-mêmes ne peuvent donner de précisions quant à la durée de validité exacte de ces produits, ils sont cependant unanimes à déclarer que les Néoarsphénamines peuvent se conserver *pendant quelques années*, à la condition d'être placées dans un endroit frais et à l'abri de la lumière.

\*  
\*\*

En 1931, nous avons tâché, en collaboration avec P. Dumont, d'apporter une contribution à l'étude de la conservation des Néoarsphénamines. Nous avons, à l'époque, examiné du point de vue chimique et du point de vue biologique une série de produits qui avaient séjourné soit au laboratoire de l'Administration de l'Hygiène, à Bruxelles, soit au Congo Belge. Nous résumons, ci-après, nos observations :

1° De deux échantillons de Novarsénobenzol « Billon » conservés au laboratoire pendant huit ans, l'un est conforme à la Pharmacopée, l'autre s'est montré toxique pour le lapin. Un échantillon conservé au laboratoire pendant six ans, est resté

conforme à la Pharmacopée, sauf en ce qui concerne la solubilité. Un même échantillon, conservé à la colonie pendant six ans, s'est montré toxique pour le lapin.

Deux échantillons de Novarsénobenzol « Billon » conservés l'un au laboratoire pendant six ans, l'autre à la colonie pendant le même laps de temps, sont restés conformes aux prescriptions de la Pharmacopée.

Un autre échantillon conservé à la colonie pendant six ans, est resté conforme aux prescriptions de la Pharmacopée.

Quatre échantillons conservés au laboratoire pendant trois ans et un autre échantillon conservé à la colonie pendant trois ans, sont restés conformes à la Pharmacopée.

2° Deux échantillons de Rhodarsan conservés au laboratoire, l'un pendant quatre ans, l'autre pendant un an, sont restés conformes à la Pharmacopée.

Un échantillon conservé à la colonie pendant deux ans s'est montré toxique pour le lapin.

3° Deux échantillons de Néotréparsénan, conservés au laboratoire, l'un pendant quatre ans, l'autre pendant un an, sont restés conformes à la Pharmacopée.

Un échantillon conservé à la colonie pendant deux ans, s'est montré toxique pour le lapin.

4° L'examen d'un échantillon de Métarsénobenzol « Saca », conservé au laboratoire pendant deux ans, a démontré que le produit était resté conforme à la Pharmacopée Belge.

5° L'examen d'un échantillon de Novarsénobenzol « Corbière », conservé pendant deux ans au laboratoire, a démontré que le produit est resté conforme à la Pharmacopée.

6° Cinq échantillons de Néosalvarsan, dont la fabrication remontait à 1920, 1921, 1923 et 1924, ont été soumis au contrôle en 1931. L'examen a prouvé que tous les produits sont restés conformes à la Pharmacopée, sauf en ce qui concerne la solubilité pour trois échantillons. Ils avaient été conservés en Belgique.

Nos essais ne portent pas sur un nombre assez élevé de lots pour pouvoir en tirer une conclusion précise, toutefois, nous avons pu constater qu'un échantillon de Rhodarsan et qu'un

échantillon de Néotréparsénan sont devenus toxiques pour le lapin après un séjour de 2 ans à la colonie.

Dans la suite, nous avons eu l'occasion de faire quelques observations concernant l'Arsébényl. Il en résulte que ce produit peut résister pendant au moins deux ans sous le climat tropical, sans présenter d'altérations physiques ou chimiques, ni de modifications de sa toxicité pour l'animal de laboratoire.

\*  
\* \*

Nous avons également étudié l'influence de la température sur la conservation des Néoarsphénamines.

Les produits résistent bien à une température voisine de 30°. Leur aspect extérieur n'est pas modifié. Leur solubilité est restée la même; ils ne se sont pas montrés toxiques pour le lapin.

Soumis pendant 3 semaines à une température légèrement supérieure à 35°, des Néoarsphénamines de fabrications différentes se sont altérées (2 séries sur 10), à 40° l'altération a été plus marquée (2 séries sur 6) et à 50°, tous les produits sont devenus toxiques pour le lapin.

Des essais effectués à des températures plus élevées ont révélé une altération plus profonde des produits.

Il y a lieu de faire remarquer, cependant, comme on devait s'y attendre, que les produits bisulfiteux s'altèrent moins rapidement et moins profondément que les sulfoxylates, sous l'action d'une élévation de température.

Certaines fabrications de Néoarsphénamines qui donnent de très bons résultats chimiques et biologiques, subissent des altérations profondes aux températures de 35 et 40°. D'autre part, il résulte de l'examen de tests de température envoyés au Congo Belge à titre d'essai, que la température à l'intérieur des caisses de médicaments atteint quelquefois 40°. Il n'y a rien d'étonnant, dès lors, que certains lots de Néoarsphénamine se détériorent en un laps de temps très court en pays tropical, si des précautions spéciales ne sont pas prises pour le transport et l'entreposage.

\*  
\* \*

Plus tard, T.-P. Probey et W.-T. Harrison ont fait des observations intéressantes concernant la stabilité de la Néoarsphénamine aux Etats-Unis. Leur étude a porté sur 638 lots de fabrication, âgés de 1 an à 7 ans. Des altérations ont été relevées dans 15 % des lots âgés de 1 an et, l'âge augmentant, le pourcentage a atteint 66 % des lots âgés de 7 ans.

Les altérations de la Néoarsphénamine peuvent être de deux types : a) des modifications physico-chimiques qui peuvent être accompagnées d'une augmentation de toxicité chez l'animal ; b) des augmentations de toxicité, survenant sans modifications physiques apparentes.

Les altérations du premier type ne suscitent aucun problème pour le clinicien ; mais celles du deuxième type, qui ne peuvent être décelées par l'examen de la poudre ou de la solution, sont très importantes, étant donné qu'elles peuvent avoir une influence sur la fréquence des réactions consécutives à l'administration des Néoarsphénamines.

Il est malheureusement très difficile de déceler des modifications légèrement toxiques par l'essai sur l'animal, à moins que d'utiliser un très grand nombre d'animaux de laboratoire. De plus, il serait difficile d'en interpréter les réponses en des termes correspondant exactement à ceux de la toxicité chez l'homme. Et c'est pour ce motif que C.-S. Stephenson et W.-T. Harrison, l'un appartenant au « Medical Corps, United States Navy » et l'autre au « United States Public Health Service », estiment que le seul moyen pratique de déterminer l'influence réelle du type d'altération non décelable à l'examen physique, est une étude clinique très étendue. Ces auteurs font remarquer, avec raison, que des recherches montrant une relation possible de cause à effet entre l'âge de la Néoarsphénamine et les réactions qui suivent la thérapeutique par le médicament, peuvent être effectuées uniquement avec la coopération d'un organisme (tel que le service de la marine) qui possède un matériel clinique considérable et d'un laboratoire chargé du contrôle officiel des Néoarsphénamines.

Depuis 1924, les médecins de la marine des Etats-Unis d'Amérique ont été invités à noter tous les cas dans lesquels ils ont administré des Néoarsphénamines et à dresser un rapport

détaillé pour chaque cas de réaction défavorable constaté après la thérapeutique arsénicale. Pendant 12 années, de 1925 à 1936, 1.087.083 doses de Néoarsphénamine ont été administrées provoquant 854 réactions de tous les types. La fréquence des réactions a été de 1 pour 1.272 injections. Le « National Institute of Health » chargé du contrôle des Néoarsphénamines, possède pour chacun des lots de tous les produits admis pour l'emploi clinique, un rapport comprenant notamment la date d'admission officielle de chaque lot. Cet institut possède la documentation nécessaire pour identifier l'âge de chaque lot de médicament.

Les rapports cliniques de la marine des Etats-Unis d'Amérique concernant la thérapeutique par la Néoarsphénamine ont été étudiés pour la période quinquennale 1933-1937.

L'âge de chaque lot de médicament administré a été établi par le « National Institute of Health ». Les rapports cliniques ont été classés selon l'année d'utilisation du produit et l'âge de chaque lot a été fixé selon l'année de son admission officielle, c'est-à-dire que le médicament admis en 1935 et administré en 1937 est inscrit comme ayant un âge moyen de deux ans.

Etant donné que les renseignements cliniques ont été puisés tous dans les rapports des services médicaux des Etats-Unis d'Amérique et qu'ils concernent toute la Néoarsphénamine administrée pendant une période de cinq ans, il est admis que les autres facteurs qui pourraient avoir une influence sur le nombre des réactions, sont relativement constants. En effet, pendant toute cette période, la thérapeutique antisiphilitique n'a pas subi de modifications essentielles.

Le nombre des injections administrées pendant la période quinquennale fut de 541.381, représentant 326 lots provenant de trois producteurs. Les réactions observées sont au nombre de 426. Elles ont été classées, du point de vue de leur gravité, en 270 réactions légères, 140 réactions graves et 16 réactions mortelles. La fréquence des réactions est de 1 pour 1270 doses. Celle-ci augmente avec l'âge des Néoarsphénamines. Les produits d'un âge ne dépassant pas trois ans, ont provoqué une réaction pour 1312 doses; ceux qui sont plus âgés que trois ans, donnent une réaction pour 870 doses.

La fréquence des réactions augmente avec l'âge de la Néoarsphénamine; l'expérience clinique concorde ainsi avec cette observation de laboratoire que la Néoarsphénamine s'altère avec l'âge.

D'autre part, la firme « Bayer » qui a certainement la plus grande expérience du monde en la matière, expérience qui se répartit sur plusieurs années de vente de Néosalvarsan dans tous les pays du monde, affirme que les effets secondaires qui sont attribuables à une conservation trop longue du médicament, sont excessivement rares.

*Samenvatting.* — Volgens eigene observaties schijnt de gebruiksduur van Néoarsphénamin van verschillende jaren te zijn.

Volgens Amerikaansche documentatie zouden de secundaire reacties van het produkt met den ouderdom vermeederen.

Een secundaire reactie werd geobserveerd na gebruik van 1312 doses Néoarsphénamin waarvan den ouderdom niet 3 jaren overschreed.

De firma « Bayer » verzekert dat secundaire reacties na inspuiting van Néosalvarsan, die aan een te lange bewaring zouden kunnen toegeschreven worden, zich zeer zeldzaam voordoen.

#### BIBLIOGRAPHIE.

- F. Van den Branden et P. Dumont. — Contribution à l'étude des Néosalvarsans et produits similaires (Néoarsphénamine et Sulfarsphénamine de la Pharmacopée Belge IV), dans *Annales de la Société Belge de Méd. Trop.*, t. XI, année 1931, fasc. 3, 31 août, p. 399.
- F. Van den Branden et P. Dumont. — Influence simultanée du temps et de la température sur la conservation des 914 conservés en ampoules, dans *Annales de la Société Belge de Méd. Trop.*, t. XIII, année 1933, fasc. 4, p. 455.
- T.-P. Proby and W.-T. Harrison. — The Effect of Moisture and age on Stability of Neoarsphenamine, in *Public Health Reports*, vol. 53, n° 23, 10 juin 1938, p. 939.
- C.-S. Stephenson and W.-T. Harrison. — The Effect of the age of Neoarsphenamine on Reaction Expectancy, in *Public Health Reports*, vol. 53, n° 23, 10 juin 1938, p. 945.
-