

Comparative activity of nicotine and
its N-oxide

70L

Activité comparée de la nicotine et de son N-oxyde (*)

Par G. BIZARD (**), J. VANLERENBERGHE et Ch. LESPAGNOL

SUMMARY

Thérapie 11, 1104-1113, 1956

On sait depuis les travaux de M. et M. POLONOVSKI que la transformation d'une amine tertiaire en aminoxyde abaisse généralement la toxicité. Il nous a paru intéressant en raison des activités importantes de la nicotine de rechercher si sa transformation en aminoxyde ne serait pas susceptible de modifier de façon suffisamment profonde les propriétés de cet alcaloïde et éventuellement de dissocier ses activités pharmacodynamiques pour rendre prépondérantes celles qui seraient susceptibles d'applications.

Le N-oxyde de nicotine a été préparé depuis longtemps [1] mais il n'a été obtenu que sous une forme non cristallisée qui n'apportait pas de garanties de pureté suffisantes pour que l'on puisse tirer de son étude pharmacodynamique des renseignements certains. Le procédé de préparation que nous donnons ci-dessous nous a permis d'obtenir un chlorhydrate pur sous une forme cristallisée. En principe on procède de la façon suivante : on mélange 16.20 g de nicotine, 50 ml d'acétone et 12 g d'eau oxygénée à 100 vol. On laisse en contact plusieurs jours et quand l'acétone est presque totalement évaporée on enlève par lavage à l'éther anhydre employé modérément la nicotine non transformée. On traite ensuite le résidu brut par de l'acide picrique à raison de 25 g d'acide picrique pour 10 g de base, le tout étant dissous dans 2 l d'eau. On chauffe à l'ébullition et on laisse cristalliser le picrate. On le soumet ensuite à plusieurs recristallisations dans l'eau et on obtient ainsi un produit dont le point de fusion peut monter jusqu'à 174° C. Le picrate pur est alors traité par de l'acide chlorhydrique et l'acide picrique est extrait par le benzène. On obtient ainsi après décoloration par le charbon une liqueur pratiquement incolore qu'on concentre dans le vide au bain-marie. En fin d'opération pour réaliser une déshydratation complète on ajoute de l'alcool absolu et du benzène et on évapore à siccité. Le résidu est repris par l'alcool absolu et précipité par l'éther anhydre. On obtient ainsi la séparation d'une couche d'apparence huileuse que l'on recristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone. Ce pro-

(*) Mémoire présenté devant la Société de Thérapeutique et de Pharmacodynamie, le 18 juin 1956.

(**) Adresse : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille, Laboratoire de Pharmacodynamie.

nicotine
nicotine-N-oxide
toxicity
nic
nicotine
nicotine
nicotine
nicotine

2501305334

duit qui fond à 186° C est constitué par le dichlorhydrate de N-oxyde de nicotine.

I. — TOXICITÉ

La toxicité a été déterminée chez les Souris en utilisant la voie sous-cutanée. Les dilutions étaient telles que le volume injecté était de 0.5 ml par 20 g de Souris. La DL₅₀ a été évaluée par la méthode des probits.

N-oxyde de nicotine (dichlorhydrate).

Dose en mg Kg	Nombre de Souris	Nombre de morts
900	20	5
950	20	11
1.000	20	17

Nicotine.

40	20	6
45	20	14
50	20	14

En utilisant la formule $m = \bar{x} + \frac{5 - \bar{y}}{b}$ (Bliss)

On obtient pour la nicotine

$$DL_{50} = 43,1 \text{ mg par kg.}$$

et pour le N-oxyde de nicotine (dichlorhydrate)

$$DL_{50} = 940 \text{ mg par kg.}$$

II. — ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Nous avons étudié de façon comparative l'action du dichlorhydrate de N-oxyde de nicotine et de la nicotine sur l'iléon de Cobaye maintenu en survie dans du liquide de tyrode oxygéné à 38°, en utilisant la méthode de MAGNUS.

Huit déterminations ont été réalisées. Des concentrations de 4.10^{-5} à 4.10^{-4} de N-oxyde donnent des contractions nettes de l'iléon, alors que la nicotine est active entre $2.5.10^{-6}$ et 1.10^{-5} . Selon l'essai considéré la nicotine est de 10 à 160 fois plus active que le N-oxyde correspondant. La valeur moyenne du rapport est de 70 et l'écart standard à la moyenne est de 22.

$$\frac{\text{Nicotine}}{\text{N-oxyde de nicotine}} = 70 \pm 22.$$

2501305335

III. — ACTION SUR LES EFFETS D'EXCITATIONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Nous avons utilisé comme test de l'activité ganglioplégique de la nicotine et de son N-oxyde les modifications que ces substances entraînent sur les effets tensionnels de l'excitation électrique du bout périphérique du pneumogastrique et du splanchnique.

Les Chiens sont anesthésiés au chloralose (10 cg par kg voie intraveineuse) et la tension artérielle enregistrée au moyen d'un kymographe de Ludwig, la canule étant placée dans la carotide. Le bout périphérique du pneumogastrique est excité dans la région cervicale. Le splanchnique gauche est abordé par voie antérieure, une ligature serrée est placée au ras du diaphragme et un excitateur à verrou mis à demeure. Les excitations sont réalisées avec un générateur électronique à la fréquence de 50 hertz, délivrant des ondes quasi-rectangulaire. On recherche d'abord le voltage nécessaire pour obtenir un arrêt cardiaque (pneumogastrique) ou une élévation nette de la tension artérielle (splanchnique). La nicotine ou son N-oxyde sont alors injectés par voie intraveineuse et les excitations répétées à intervalles réguliers avec les mêmes caractéristiques que précédemment.

Nicotine.

Des doses de 0,05 à 0,1 mg par kg sont inactives, tant sur la conductibilité du X que sur celle du splanchnique.

Des doses de 0,5 mg par kg (5 essais sur 4 Chiens) donnent selon les cas une diminution de l'excitabilité sympathique durant quelques minutes à une inexcitabilité pendant 45 minutes. Dans le domaine du vague, on observe l'hypoexcitabilité pendant quelques minutes à l'inexcitabilité durant 65 minutes.

Une dose de 1 mg par kg nous a donné l'inexcitabilité du pneumogastrique et du splanchnique pendant 70 minutes avec une hypoexcitabilité de ce dernier nerf pendant plus de 4 heures.

N-oxyde.

Des doses de 0,5 à 20 mg par kg (13 essais sur 7 Chiens) ne modifient pas l'excitabilité du pneumogastrique et du splanchnique.

Avec 25 mg par kg (5 essais sur 4 Chiens) on observe au mieux pour les 2 nerfs explorés des inexcitabilités de moins de 20 minutes.

Avec 50 mg par kg (3 Chiens) l'excitabilité sympathique est atténuée pendant 0 à 52 minutes, celle du pneumogastrique disparaît pendant 12 minutes à 2 h 15.

On retrouve donc dans le N-oxyde de nicotine les effets de la nicotine avec semble-t-il la même prédominance sur le parasymphatique. Il faut toutefois utiliser des doses de N-oxyde 50 à 100 fois plus fortes que celles de la nicotine.

2501305336

CONCLUSIONS

1) En ce qui concerne les tests utilisés (fibre musculaire lisse de l'intestin-excitabilité vagale et splanchnique) la nicotine et son N-oxyde ont une activité qualitative identique.

2) La nicotine est 50 à 100 fois plus active que son N-oxyde.

3) Le N-oxyde est environ 20 fois moins toxique que la nicotine.

On retrouve donc dans ce groupe les caractéristiques générales des N-oxydes = toxicité moindre et activité diminuée, mais de même type.

(Laboratoire de Chimie Pharmaceutique
et Laboratoire de Pharmacodynamie
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille.)

BIBLIOGRAPHIE

(1) AUERBACH et WOLFFENSTEIN. — *Ber. deut. Ch. ges.*, 1901, **34**, 2412.

RESUME

Le N-oxyde de nicotine a été obtenu sous forme de dichlorhydrate cristallisé. Sa toxicité est 20 fois moindre que celle de la nicotine, respectivement 940 et 43 mg par kg (Souris voie sous-cutanée). L'activité du N-oxyde est 70 fois plus faible que celle de la nicotine sur l'intestin isolé de Cobaye.

L'action ganglioplégique a été étudiée en utilisant les variations tensionnelles dues aux excitations du bout périphérique du pneumogastrique ou du splanchnique ; sur ce test la nicotine est 50 à 100 fois plus active que le N-oxyde. Les caractères généraux des amine oxydes sont ainsi retrouvés, toxicité et activité diminuées.

SUMMARY

2501305337

The N-oxyde of Nicotine has been obtained in the form of crystallised dichlorhydrate. Its toxicity is 20 times less than that of nicotine, respectively 940 and 43 mg per kg (subcutaneous administration to mouse). The activity of the N-oxyde is 70 times weaker than that of Nicotine on the isolated intestine of the guinea pig.

The ganglioplegic action has been studied by using the variations in blood pressure due to stimulation of the peripheric extremity of the pneumogastric or splanchnic ; in this test, Nicotine is 50 to 100 times more active than the N-oxyde. The general features of the amine oxydes are thus found to be once more — reduced toxicity and activity.

RESUMEN

El N-óxido de Nicotina se ha obtenido bajo la forma de diclorhidrato cristalizado. Su toxicidad es 20 veces menor que la de la Nicotina = respectivamente 940 y 43 mg por kg (ratón vía subcutánea). La actividad del N-óxido es 70 veces más débil que la de la Nicotina sobre el intestino aislado del Conejo de Indias.

La acción gangliopéptica ha sido estudiada utilizando las variaciones tensionales debidas a las excitaciones del cabo periférico del neumogástrico o del esplácnico; en esta prueba la Nicotina es de 50 a 100 veces más activa que el N-óxido. Los caracteres generales de los amino óxidos se hallan así = toxicidad y actividad disminuidas.

2501305338