

081  
P 274  
2°104

## TRAVAUX ORIGINAUX

# DÉTERMINATION DE CARBAMATES ET D'AMIDES À L'AIDE D'UNE ÉLECTRODE À DIFFUSION GAZEUSE D'AMMONIAC

par

B.J. VINCKE, J.-M. KAUFFMANN, G.J. PATRIARCHE

### SUMMARY

**Determination of carbamates and amides using an ammonia gas sensing electrode**

*The determination of carbamates and amides of pharmaceutical interest are carried out potentiometrically using an ammonia gas sensing electrode. After hydrolysis, the ammonia produced is stoichiometrically measured. The influence of concentration, pH and temperature is described. Precision and reproducibility may be compared to other techniques. The speed of analysis is improved.*

### INTRODUCTION

La plupart des méthodes de détermination des substances médicamenteuses possédant un ou plusieurs groupements amide ou carbamique sont basées sur l'estimation de la quantité d'ammoniac libéré lors d'un chauffage à reflux après un processus de distillation. Cette méthode reprise dans la plupart des Pharmacopées (1) est longue, fastidieuse et manque de sensibilité.

Le but du présent travail est de proposer l'utilisation d'une électrode sélective à diffusion gazeuse. Celle-ci en effet présente divers avantages notamment du point de vue de la précision, du gain de temps réalisé au cours de l'opération et de la sensibilité de la méthode. Le fonctionnement théorique de ce type d'électrode et les modifications que l'on peut y apporter ont été décrites antérieurement (2-4).

Les cinq composés étudiés sont parmi les plus utilisés dans l'arsenal thérapeutique: le méthyl-2-propyltriméthylène-2-carbamate (méprobamate), le méthyl-3-pentyn-1-ol-3-

carbamate (carbamate de méthylpentynol), le (propynyl-2-)-1-cyclohexanol-1-carbamate (hexapropymate), l'amide de l'acide pyridine-carboxylique-3 (nicotinamide) et l'o-hydroxybenzamide (salicylamide). Ceux-ci peuvent s'hydrolyser à reflux suivant un schéma réactionnel produisant stoechiométriquement du chlorure d'ammonium.

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

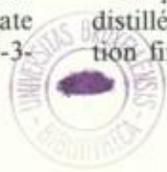
#### Appareillages et réactifs

Le dispositif de mesure proprement dit comporte une électrode à diffusion gazeuse d'ammoniac (Tacussel p NH<sub>3</sub>-1) connectée à un millivoltmètre digital à haute impédance d'entrée (Tacussel Minisis 6000). La courbe de variation du potentiel en fonction du temps est tracée par un enregistreur  $E = f(t)$  (Servogor S) raccordé à la sortie du millivoltmètre. Les mesures ont été réalisées sous agitation dans une cellule thermostatée par circulation d'eau et dont la régulation en température est assurée à  $\pm 0,2^\circ\text{C}$ .

Réactifs: les produits réactifs sont de qualité P.A. Les composés étudiés répondent aux critères des Pharmacopées.

#### Mode opératoire

La prise d'essai est dissoute dans de l'eau distillée de manière à obtenir une concentration finale de  $1 \cdot 10^{-2}$  M. L'hydrolyse s'effec-



265227

tue par addition de 50 ml de chlorure d'hydrogène à 20% à ébullition lente à reflux durant deux heures. Après ce laps de temps, la solution est neutralisée par une solution d'hydroxyde de sodium 10 M jusqu'à pH = 6,5. Une partie aliquote de la solution est reprise et placée dans la cellule thermostatique où le pH est porté à 12,8 à l'aide d'hydroxyde de sodium 10 M. La stabilisation du potentiel de l'électrode indicatrice est d'environ cinq minutes.

On mesure le potentiel en régime stationnaire et l'on s'en réfère à une courbe d'étalonnage construite à partir de concentrations connues en chlorure ammonique.

### Influence des paramètres physico-chimiques

Plusieurs paramètres physico-chimiques ont été étudiés en vue d'une meilleure compréhension des phénomènes observés.

#### Effet de la température

La réponse de l'électrode est sensible aux conditions thermiques que l'on impose au système.

Celles-ci peuvent affecter:

- la pente de la droite d'étalonnage (relation de Nernst);
- la valeur de la constante d'équilibre du système;
- la réponse de l'électrode de référence interne;
- la valeur des coefficients de diffusion.

L'effet de température sur chacune des caractéristiques de l'électrode à ammoniac est difficile à préciser de manière rigoureuse.

Si l'on se place uniquement au point de vue de la cinétique de réponse et si l'on a pu constater que la mise à l'état d'équilibre est assurée par diffusion d' $\text{NH}_3$  au travers d'une membrane hydrophobe, toute modification du coefficient de diffusion influencera le temps de réponse en concordance avec le modèle théorique de Ross (5) caractérisant le temps de réponse d'une électrode à diffusion gazeuse.

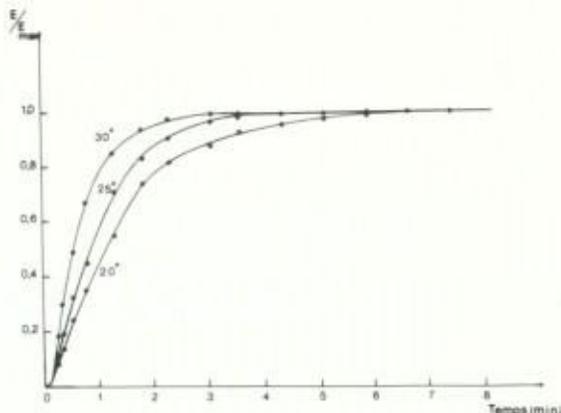


Fig. 1

Influence de la température sur la cinétique de réponse de l'électrode à ammoniac:  
— variation de la concentration en méprobamate de  $5 \cdot 10^{-6}$  M à  $5 \cdot 10^{-5}$  M, pH: 9,40.

L'examen comparatif des courbes de réponse enregistrées à différentes températures est repris à la figure 1.

#### Effet du pH

Le pH de la solution finale à analyser doit être supérieur à 12. En effet, à ce pH, l'unique forme présente est l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et est la seule espèce détectée et détectable par le senseur. Une étude du temps de réponse de l'électrode en fonction du pH a été réalisée et est schématisée à la figure 2. Le passage d'un pH de 12 à 9,4 correspond à une perte de 40% du

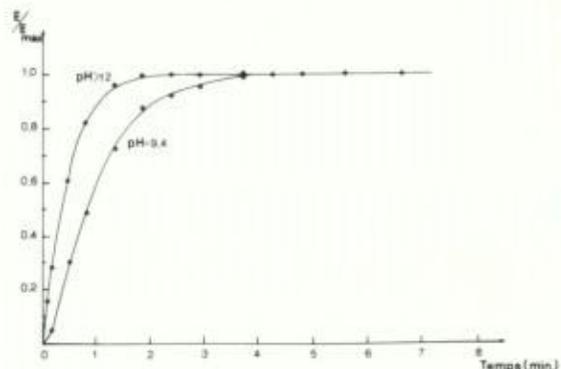


Fig. 2

Influence du pH sur la cinétique de réponse de l'électrode à ammoniac:  
— variation de la concentration en méprobamate de  $5 \cdot 10^{-6}$  M à  $5 \cdot 10^{-5}$  M, température:  $25,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ .

taux d'ammoniac qui se traduit par une augmentation du temps de réponse d'autant plus importante que la concentration est faible.

Une utilisation judicieuse de ces deux paramètres: c'est à dire un pH > 12 et une tempé-

rature fixée à 25°C permet une rapide stabilisation du potentiel de l'électrode indicatrice et un gain de temps appréciable sur les méthodes décrites antérieurement (6, 7).

TABLEAU I

	Théorie (mg/L.)	Trouvé (*) (mg/L.)	%	Déviat. standard (mg/L.)	CV %
<i>Méprobamate</i>					
	2,20	2,19	99,6	0,03	1,4
	21,8	21,7	99,5	0,3	1,4
	216	216	100,0	2	0,9
<i>Hexapropymate</i>					
	9,06	9,12	100,7	0,14	1,5
	36,3	36,0	99,2	0,3	0,8
	181	180	99,5	2	1,1
<i>Carbamate de méthylpentynol</i>					
	7,06	7,17	101,6	0,08	1,1
	28,3	28,0	98,9	0,2	0,7
	282	281	99,7	3	1,1
<i>Nicotinamide</i>					
	6,11	6,11	100,0	0,09	1,5
	61,0	60,5	99,2	0,8	1,3
	122	123	100,8	1	0,8
<i>Salicylamide</i>					
	5,38	5,42	100,7	0,06	1,3
	43,2	43,3	100,2	0,4	0,9
	184	184	100,0	1	0,5

(\*) Moyenne des résultats obtenus sur cinq essais.

## Effet de la concentration

La linéarité de réponse du méprobamate se situe entre  $2 \cdot 10^{-5}$  M et  $1 \cdot 10^{-2}$  M. Pour des valeurs supérieures à  $5 \cdot 10^{-4}$  M les temps de réponse deviennent indépendants de la concentration comme le montre la figure 3, ce qui confirme le modèle proposé par ROSS (5).

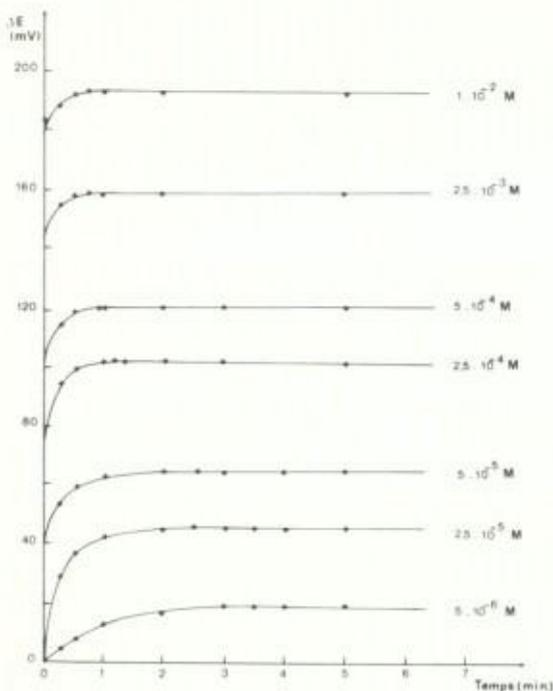


Fig. 3

Influence de la concentration en méprobamate sur la cinétique de réponse de l'électrode à ammoniac :  
— pH supérieur à 12, température:  $25,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ .

## Applications analytiques au dosage des cinq dérivés pharmaceutiques

Les résultats expérimentaux ont chaque fois été rapportés à 2 droites d'étalonnage: l'une réalisée avec du chlorure ammonique, l'autre avec la substance étudiée. Le coefficient de corrélation entre les résultats obtenus par ces deux techniques est de 1,0000.

Le tableau I résume les résultats obtenus lors de la détermination quantitative de ces cinq molécules.

## Applications au dosage dans des comprimés pharmaceutiques

L'hexapropymate a été déterminé dans une forme galénique à 400 mg d'hexapropymate. Le mode opératoire est du type classique après extraction éthanolique. Les résultats trouvés sont rapportés au poids moyen d'un comprimé (Tableau II).

TABLEAU II  
Dosage de l'hexapropymate dans des comprimés

Théorie (mg)	Trouvé (*) (mg)	%	Déviat. standard (mg)	CV %
4,52	4,54	100,4	0,10	2,2
9,06	9,07	100,1	0,14	1,5
22,7	22,5	99,1	0,2	0,9
45,3	44,9	99,1	0,7	1,6
226	228	100,9	2	0,9

hexapropymate 400 mg

poids moyen: 0,5403 g

% moyen = 99,9% soit  $400 \pm 6$  mg par comprimé.

(\*) Moyenne des résultats obtenus sur trois essais.

## CONCLUSIONS

Les possibilités d'utilisation analytique d'une électrode à diffusion gazeuse d'ammoniac sont appliquées aux dosages des divers uréthanes et amides d'intérêt pharmaceutique.

Les résultats montrent une linéarité entre  $4 \cdot 10^{-5}$  M et  $1 \cdot 10^{-2}$  M avec une erreur inférieure ou égale à 1% et un C.V. de  $\pm 1,3\%$ .

## REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont aux firmes Labaz S.A. et Latema S.A. qui nous ont gracieusement fournis les produits étudiés.

Nos remerciements vont également au FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique)

pour l'aide apportée à l'un d'entre nous  
(G.J.P.).

Reçu en mars 1983

Université Libre de Bruxelles  
Institut de Pharmacie  
Campus plaine 205/6 - Bd du Triomphe  
1050 Bruxelles (Belgique)

### Résumé

La détermination de carbamates et d'amides d'intérêt pharmaceutique est réalisée au moyen d'une électrode à diffusion gazeuse d'ammoniac par potentiométrie directe. Après hydrolyse, l'ammoniac produit stoechiométriquement est mesuré. L'influence de la concentration, du pH et de la température est décrite. La précision et la reproductibilité peuvent être comparés aux autres techniques. La vitesse d'analyse est améliorée très sensiblement.

### Samenvatting

De bepaling van carbamaten en amiden die een farmaceutisch belang hebben gebeurt met behulp

van een ammoniakgasdiffusie-elektrode door rechtstreekse potentiometrie. Na hydrolyse wordt het stoechiometrisch voortgebrachte ammoniak gemeten. De invloed van de concentratie, van de pH en van de temperatuur wordt beschreven. De graad van nauwkeurigheid en de reproduceerbaarheid doorstaan de vergelijking met deze van de andere technieken. De analysesnelheid tenslotte is aanzienlijk beter.

### Bibliographie

- (1) USP XX p. 692 (1980), *Br. Pharmacopea*, p. 277 (1980), *Pharmacopée Européenne*, Vol. III, p. 374 (1977).
- (2) P. ELIARD, A. LAUDET, J.-C. VIRE, G.J. PATRIARCHE, *Analysis*, **10**, 182-186 (1982).
- (3) M. FISCHER, A. LAUDET, J.-C. VIRE, G.J. PATRIARCHE, S.P. DUFRANE, *J. Pharm. Belg.*, **37**, 202-206 (1982).
- (4) A.K. COVINGTON, « Ion-Selective Electrode Methodology », Tome II C.R.C. Press (USA), p. 23-29 (1979).
- (5) J.W. ROSS, « International Symposium on Selective Ion-Sensitive Electrodes », Butterworth, London, p. 473 (1973).
- (6) S. TAGAMI et M. FUJITA, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 523-525 (1982).
- (7) S. TAGAMI, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1820-1823 (1979).

