

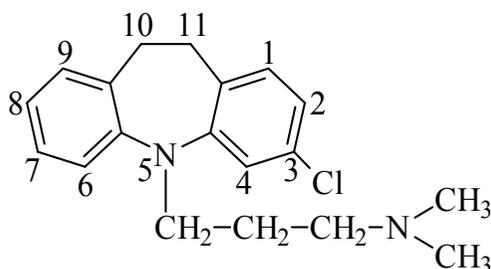
ANIONS COMPLEXES DU PLATINE EN ANALYSE ET LE CONTROLE DES MEDICAMENTS. DETERMINATION DE L'ANAFRANILE

I. Gănescu*, G. Brătulescu*, V. Magearu**, I. Papa* and Anca Gănescu*

abstract: Some new gravimetric, oxidimetric and spectrometric methods for the anafranile determination as $(\text{Anafranile}\cdot\text{H})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]_2$ have been described. The experimental data statistic processing proves that our methods are accurate enough and not affected by systematic errors.

Introduction

L'Anafranile (3-chlor-5-[3-(diméthilamino)-éthyle propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo [b,f] azepinechorohydrate) dénommée aussi 3-chloro-imipramide est un médicament antidépresseur, anticholinergique et antihistaminique. Le produit est administré sous forme de dragées contenant 10-25 mg de chlorhydrate d'anafranile: La structure de l'anafranile est la suivante:



L'anafranile est synthétisée par une méthode décrite auparavant. [1] Dans la littérature existe plusieurs méthodes de déterminations de ce médicament. [2] Nous avons observé que dans le milieu acide l'anafranile précipite quantitativement avec l'anion $[\text{Pt}(\text{SCN})_6]^{2-}$ sous forme de $(\text{anafranile}\cdot\text{H})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]_2$. A partir de cette constatation nous avons développé trois méthodes de déterminations des médicaments sous forme gravimétrique, oxydimétrique et spectrométrique. [3,4]

* Université de Craiova, Faculté de Chimie, 13 A.I.Cuza, 1100 Craiova, Roumanie.

** Université de Bucarest, Faculté de Chimie, Sos. Panduri, No.90, 76229 Bucarest-5, Roumanie.

Partie expérimentale. Résultats et discussion

Les absorbances des solutions ont été mesurées à l'aide d'un spectromètre Spekol Carl-Zeiss Jena.

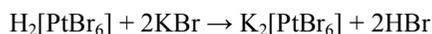
Obtention des sels complexes de Pt(IV)

Préparation de $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Une solution concentrée de $\text{H}_2[\text{PtX}_6]$ est diluée avec de l'eau en rapport 1:5. On ajoute de NaCl calculé à la stœchiométrie (0,28 g de NaCl correspond à 1g de $\text{H}_2[\text{PtX}_6]$) et, sur un bain-marie, on évapore le solvant à moitié. Après refroidissement, dans la solution il résulte des cristaux oranges de $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. [5]

Préparation de $\text{K}_2[\text{PtBr}_6]$

D'abord on dissout le platine dans un mélange de HBr et Br_2 via les réactions suivantes:



On utilise 24,8 g de Pt, 80 mL de HBr à 48% et 30 mL de Br_2 .

Le mélange est tenu au reflux pendant 10 h. Dans cet intervalle du temps le platine est dissous progressivement, ensuite, la solution résultante est évaporée sur un bain-marie, puis le résidu est reprise avec de l'eau et, enfin, on ajoute 30 g de KBr. Tout de suite, il précipite des cristaux octaédriques avec une couleur rouge. On filtre au vide, lave avec de l'eau distillée et de l'éthanol. [6]

Préparation de $\text{K}_2[\text{PtI}_6]$

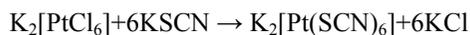
Pour obtenir $\text{K}_2[\text{PtI}_6]$ on utilise $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ à 10% et un excès de solution concentrée de KI. La réaction qui se produit est donc:



On prend 5 g de $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ et 10,2 g de KI et on procède comme dans le cas précédent. [7]

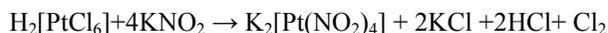
Préparation de $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

On pèse 5 g de $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ et 6g de KSCN qu'on dissout au chaud lorsqu'il résulte la solution concentrée du complexe de couleur rouge -orange. Après refroidissement, il se dépose des cristaux rouge- oranges de $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. On recristallise dans l'eau chaude à 80-90°C ou dans l'éthanol lorsqu'il résulte des cristaux de $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hexagonales ou octaédriques facilement soluble dans l'eau ou éthanol. [8] La réaction qui a eu lieu est:



Préparation de $K_2[Pt(NO_2)_6]$

On pèse 5g de $H_2[Pt(SCN)_6]$ et 4,5g de KNO_2 qui sont dissous dans l'eau lorsqu'il résulte la solution concentrée du complexe $H_2[Pt(SCN)_6]$. On ajoute 2-3 mL d' HNO_3 concentré puis on barbote NO et NO_2 pendant 2h. Au début, il se forme un produit cristallin bleu qui devient jaune pendant 4-5h. On filtre au vide et recristallise dans l'eau chaude. [9] Les transformations qui se produisent sont les suivantes:



Obtention des sels des acides $H_2[PtX_6]$ avec l'anafranile

10 mmol d'anafranile sont dissous dans 50-75 mL solution hydroalcoolique de méthanol (1:1) et on traite avec 3mmol de $K_2[PtX_6]$ dissous dans 20-25 mL d'eau. Après 30-60 minutes les produits cristallins sont séparés et laissés au séchage dans l'air, après leur filtration. Les résultats expérimentaux sont portés dans le Tableau 1.

L'étude thermogravimétrique du complexe de l'anafranile avec l'anion complexe de Pt(IV) prouve une stabilité thermique du complexe dans l'intervalle 150-200°C ce qui nous a permis utilisation de la méthode gravimétrique de détermination.

Tableau 1. De nouveau sels complexes des acides $H_2[PtX_6]$ avec l'anafranile

No.	Combinaison	Masse moléc. calc.	Rend. [%]	Caractère microcristallin	Analyse [%]	
					Calculé	Trouvé
1	$(AH)_2[PtCl_6]$	1039.57	92	microcristaux jaune	C:43.90	43.85
					H:4.85	4.80
					N:5.37	5.32
2	$(AH)_2[PtBr_6]$	1306.27	94	microcristaux jaune	C:34.94	34.86
					H:3.86	3.81
					N:4.29	4.22
3	$(AH)_2[PtBr_6]$	1588	93	microcristaux jaune	C:34.94	28.66
					H:3.86	3.12
					N:4.29	3.48
4	$(AH)_2[PtI_6]$	1176.37	98	microcristaux jaune	C:34.94	44.88
					H:3.86	4.23
					N:4.29	11.82
5	$(AH)_2[Pt(NO_2)_6]$	1102.90	95	microcristaux jaune	C:41.38	41.30
					H:4.57	4.51
					N:12.69	12.62

A= Anafranile

Détermination gravimétrique de l'anafranile après précipitation sous forme de $(AnafranileH)_2[Pt(SCN)_6]$

2,1-21 mg de Anafranile est acidulée avec 5mL de HCl à 0,1M, puis on précipite avec le réactif analytique dans une solution hydroalcoolique jusque ce que le filtrat demeure incolore. Le précipité est séché dans une étuve à 105°C pendant 1h. [10,11]

Les résultats expérimentaux sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2. Détermination gravimétrique de l'anafranile comme $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$

Anafranile prise [mg]	G _{complexe trouvé} [mg]	Anafranile trouvée [mg]	Erreur		Données statistiques
			mg	%	
2,1	3,89	2,08	-0,02	0,95	M=1176,37; f=0,5353
4,2	7,88	4,22	+0,02	0,48	8=16,81
8,4	15,75	8,43	+0,03	0,36	s ² =6,33·10 ⁻⁴
12,6	23,45	12,55	-0,05	0,40	s=2,52·10 ⁻²
16,8	31,44	16,83	+0,03	0,18	t=0,40
21,0	39,31	21,04	+0,04	0,19	t _{n-1,α} =2,26 ; α=95%
					8 - ts < A < 8 + ts
					16,79 < 16,80 < 16,81

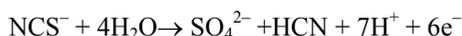
Détermination oxydimétrique de l'anafranile après précipitation sous forme de $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$.

2,1-21 mg de Anafranile est traitée avec $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ conformément au mode opératoire décrit antérieurement. On filtre le précipité sur papier filtrante, lave avec de l'eau distillée jusqu'à ce que le filtrat coule incolore. On bouillit le précipité dans un bêcher de 500 mL avec 20 mL de solution 5% de NaOH à la vue de la décomposition du complexe et l'obtention de NCS^- libres. On ajoute une quantité connue d'HCl de sorte que la concentration normale de ce-ci libre dans chaque échantillon soit 1,7-2N (HCl à 37% a la concentration normale 1,21 N), grâce à la relation suivante:

$$V_{\text{HCl}} = \frac{1.7(V_{\text{initial}} + V_{\text{oxidant}})}{10.4}$$

On ajoute 5mL de CCl_4 et 10 gouttes de solution de ICl et on titre avec une solution 0,1N de KMnO_4 , KBrO_3 ou KIO_5 , sous agitation jusqu'à la décoloration de la couche de CCl_4 .

Grâce à leur pouvoir réductrice ces anions complexes peuvent être oxydés avec KMnO_4 , KBrO_3 ou KIO_3 après une stœchiométrie favorable, en conditions expérimentales bien choisissés. On observe que sont nécessaires 6 équivalents- grammes d'oxydant (KMnO_4) par anion NCS^- :



La méthode est précise, rapide et comme il sort des données statistiques [12] n'est pas affectée d'erreurs systématiques. Les résultats expérimentaux sont indiqués dans le Tableau 3.

Détermination spectrométrique de la anafranile après précipitation sous forme de $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$.

On prene des échantillons de 1,6-12,8 mg d'anafranile qu'on ajoute dans un bêcher de 100 mL. Chaque échantillon est acidulé avec 1-2mL de HCl à 0,1M et on complète à un volume de 50mL avec une solution $\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1), puis on précipite avec une solution $\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1) de $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$. Le précipité jaune obtenu est filtré à l'aide d'un entonnoir à plaque de verre fritté G_4 , lave 3 à 4 fois avec 10 mL $\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1), puis on le dissout dans l'acétone et les solutions résultantes sont portées dans des fioles jaugées de 25 mL et complétées avec de l'acétone. On détermine l'absorbance des solutions à 570 nm [13,14]. Les résultats expérimentaux sont indiqués dans le Tableau 4.

Tableau 3. Détermination oxydimétrique de l'anafranile comme $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$

Anafranile [mg] prise	No. dét.	Moyenne dét. g	s	t_a	t_b	$t_{n-1,\alpha}, \alpha=95\%$
Détermination permanganométrique						
2.1	10	2.113	$2.78 \cdot 10^{-2}$	$21.22 \cdot 10^{-4}$	$18.28 \cdot 10^{-2}$	2.57
12.6	10	12.611	$2.52 \cdot 10^{-2}$	$28.70 \cdot 10^{-4}$	$18.51 \cdot 10^{-2}$	2.57
Détermination bromatométrique						
4.2	10	4.213	$2.77 \cdot 10^{-2}$	$23.11 \cdot 10^{-4}$	$18.36 \cdot 10^{-2}$	2.57
21.0	10	21.08	$3.05 \cdot 10^{-2}$	$20.39 \cdot 10^{-4}$	$18.44 \cdot 10^{-2}$	2.57
Détermination iodométrique						
8.4	10	8.409	$2.33 \cdot 10^{-2}$	$26.05 \cdot 10^{-4}$	$18.01 \cdot 10^{-2}$	2.57
16.8	10	16.810	$2.58 \cdot 10^{-2}$	$6.07 \cdot 10^{-4}$	$18.21 \cdot 10^{-2}$	2.57

1 mL de solution 0.1 N (KMnO_4 , KBrO_3 , KIO_3) est équivalent à 0.8747 mg de anafranile

Tableau 4. Détermination spectrométrique de l'anafranile sous forme de $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$

No.	x [mg]	x^2	y [A]	y^2	xy	x+y	$(x+y)^2$
1	1.6	2.56	0.10	0.0100	0.160	1.70	2.8900
2	3.2	10.24	0.19	0.0361	0.608	3.34	11.4921
3	4.8	23.04	0.29	0.0841	1.392	5.09	25.9081
4	6.4	40.96	0.40	0.1600	2.560	6.80	46.2400
5	8.0	64.00	0.49	0.2401	3.920	8.49	72.0801
6	9.6	92.16	0.58	0.3364	5.568	10.18	103.6324
7	11.2	125.44	0.68	0.4624	7.616	11.88	141.1344
8	12.8	163.84	0.78	0.6084	9.984	13.58	184.4164
Total	57.6	522.24	3.51	1.9375	31.808	61.11	587.7935

A partir des données du Tableau 4 nous pouvons passer au contrôle des calculs effectués:

$$\sum(x+y)^2=587.7935$$

$$\sum x^2 + \sum y^2 + 2\sum xy=587.7935$$

Nous observons que les deux valeurs sont très proches l'une de l'autre ce qui démontre que la méthode proposée par nous est reproductible et précise.

Les déviations standards σ_x , σ_y et le coefficient de régression r sont donc les suivants:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - \bar{x}^2} = 3.666; \xi = 7.2$$

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{\sum y^2}{n} - \bar{y}^2} = 0.223; \bar{y} = 0.4387$$

$$r = \frac{\frac{\sum xy}{n} - \bar{x}\bar{y}}{\sigma_x \sigma_y} = 0.9998 \approx 1$$

La valeur de $r \approx 1$ nous prouve que les résultats obtenus grâce à cette méthode sont reproductibles et l'erreur est négligeable.

Les fonctions qui rendent meilleur la dépendance entre l'absorbance et la concentration du produit actif dans l'échantillon (mg), établies par régression linéaire sont:

$$y - \bar{y} = r \frac{y}{x} (x - \bar{x}) \quad y = 0.0608171x + 0.0008170$$

$$x - \bar{x} = r \frac{x}{y} (y - \bar{y}) \quad x = 16.436174y - 0.0105495$$

L'intervalle de la concentration auquel est valable la loi de Lambert-Beer est 0.064mg – 0.512mg d'anafranile. Le coefficient d'absorption molaire est $\epsilon = 1792.1262 \text{ Lcm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. La courbe de calibration pour la détermination spectrométrique est présentée en Fig. 1.

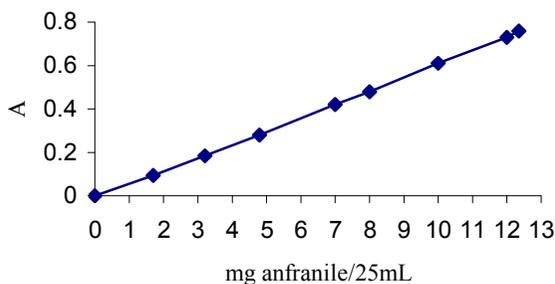


Fig. 1. Détermination spectrométrique de l'anafranile sous forme de $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$.

Variation de l'absorbance du complexe $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ en fonction de la longueur d'onde est présentée en Fig. 2:

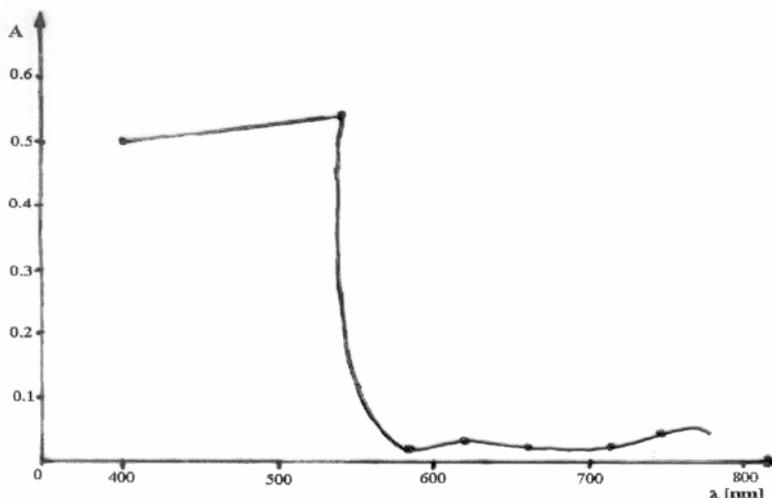


Fig. 2. Variation de l'absorbance de $(\text{AnafranileH})_2[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ en fonction de λ .

Détermination de l'anafranile dans les comprimés

On pulvérise finement, par broyage, dans un mortier d'agate 20 pastilles d'anafranile (10mg d'anafranile chlorhydrate par pilule). On pèse sur une balance analytique 0,10-0,15g d'échantillon que l'on traite comme il a été décrit au-dessus. Le précipité lavé de l'excès du réactif est porté quantitativement dans un ballon de 100mL et on ajoute de l'acétone jusqu'au signe. La solution obtenue de couleur jaune- orange est analysée photométrique comme nous avons indiqué lors de la réalisation de la courbe d'étalonnage ($\lambda=570$ nm). La quantité d'anafranile dans chaque essai est mesurée à l'aide de la courbe d'étalonnage (Fig. 1).

Conclusions

L'anafranile peut être déterminée quantitativement avec l'anion $[\text{Pt}(\text{SCN})_6]^{2-}$ sous forme de $(\text{AnafranileH})[\text{Pt}(\text{SCN})_6]$ par voie gravimétrique, oxydimétrique ou spectrométrique.

Tous les résultats expérimentaux ont été affinés statistique et on a constaté que les méthodes élaborées par nous ne sont pas affectées d'erreurs systématiques, sont suffisantes de rapides et exactes; c'est le motif pour quel nous les recommandons aux laboratoires d'analyse et contrôle des médicaments.

RÉFÉRENCES

1. Daescu, C. (1994) **Chimia și tehnologia medicamentelor**, Ed. Did. și Ped., Bucarest, 64.
2. *****Farmacopeea Română** (1981) Ed.X, Ed. Medicală, Bucarest, 950.
3. Ganescu, I., Papa I., Ganescu, A., Bratulescu, G. et Cirtina, D. (2002) *Acta.Chim.Slov.* **49**, 181.
4. Gănescu, I., Mircioiu, C., Papa, I., Gănescu A. et Aldea, V. (2001) *Farmacia (Bucarest)* **XLIX**(4), 62.

5. Rohland, P. Z. (1848) *Anorg. Chem.* **16**, 306.
6. Bülman, E. et Anderson, A.C. (1903) *Ber.* **1565**, 36.
7. Daota, R.L. (1913) *J. Amer. Soc.* **1186**, 35.
8. Gănescu, I. et Varhelyi, Cs. (1987) *Rev.Roum.Chim.* **32**, 255.
9. Gănescu, I., Zsako, J. et Varhelyi, Cs. (1989) *Rev.Roum.Chim.* **34**, 771.
10. Gănescu, I. et coll. (2000) *Farmacia (Bucharest)*, 71.
11. Gănescu, I., Popescu, A., Chirigiu, L. et Papa, I. (1998) *Anal. Univ. Buc.* **VII**, 33.
12. Batuner, L. et Pozin, M. (1956) **Metode matematice în tehnică**, Ed.Acad.,Buc., 486.
13. Gănescu, I. et coll. (2000) *Rev.Chim.* **9**, 697.
14. Pleniceanu, M., Mureșeanu, M., Gănescu, I. et Rusu, O. (2001) *J. Indian Chem. Soc.* **40A**, 486.
15. Steinbach, M. (1961) **Prelucrarea statistică în medicină și biologie**, Ed. Acad.Buc., 233-5.