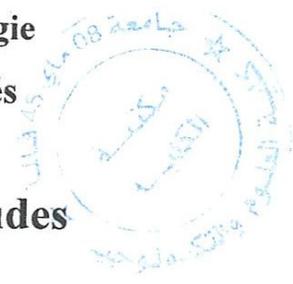


M1540.842

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire de Projet de Fin d'Etudes
2^{ème} Année Master

*Utilisation des méthodes voltampérométrique pour le dosage
simultané de l'acide ascorbique et le paracétamol*

Filière : Génie des Procédés
Spécialité: Génie des Procédés: Génie Chimique

Présenté par :
Amina BOUSSEDRA

Sous la direction de :
Dr. Mohamed Lyamine CHELAGHMIA

Juin 2016

Remerciements



Au terme de ce mémoire, je tiens à remercier le bon dieu qui m'a donné le courage et la force pour mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à remercier mon encadreur Dr. Mohamed Lyamine **CHELAGHMIA**
D'avoir accepté de diriger ce travail et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens qui m'ont permis de mener à terme cette étude et aussi pour ses précieux conseils et ses encouragements.

En fin nous remercions profondément tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à réaliser notre travail.

Dédicaces

Je dédie cet humble mémoire :

*A mes chers parents : Bousedra Tahah et
Djelabi Noua pour les intérêts et les aides
psychologique et morale qu'ils n'ont jamais cessé de
porter à mes études et tous les sacrifices qu'ils ont
consentis pour moi.*

A mon très cher enfant Mohamed Adem

A mes très chers frères.

A mon marie Karim

TABLES DES MATIERS

LISTE D'ABRIVIATION.....	iii
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	v
RÉSUMÉS.....	vi
INTRODUCTION GENERALE.....	01

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS

I.1. Généralités sur les médicaments	04
I.1.1.Histoire des médicaments	04
I.1.2.Définition d'un médicament	04
I.1.3.Composants du médicament.....	05
I.1.3.1.Principe actif	05
I.1.3.2.Excipient.....	05
I.1.4. Principales classes des médicaments	06
I.1.4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	06
I.1.4.2. Analgésiques (le paracétamol).....	06
I.1.4.3. Antibiotiques	06
I.1.4.4. Antihypertenseurs.....	06
I.1.4.5. Hypolipémiants.....	06
I.1.4.6. Médicaments antiulcéreux.....	07
I.1.4.7. Produits antidiabétiques oraux.....	07
I.1.4.8. Composés neurotropes.....	07
I.1.4.9. Corticostéroïdes.....	07
I.1.4.10.Cytostatiques et produits anticancéreux.....	07
I.2. Paracétamol.....	11
I.2.1. Historique du paracétamol.....	11
I.2.2. Structure et propriétés physico-chimiques.....	12
I.3. Acide ascorbique.....	13
I.3.1.Historique de la vitamine C.....	13
I.3.2.Structure et propriétés physico-chimiques.....	14
I.3.3. Rôle antioxydant	15
I.3.4.Mécanisme d'oxydation de l'acide ascorbique.....	16
I.4.Conclusion.....	17
I.5.Références bibliographique du chapitre I.....	17

CHAPITRE II : INTRODUCTION AUX TECHNIQUES ÉLECTROCHIMIQUES

II.1.Introduction a l'électrochimie.....	19
--	----

II.1.1.Électrodes.....	20
II.1.2.Grandeurs caractéristiques.....	21
II.1.2.1.Potentiel.....	21
II.1.2.2.Charge.....	22
II.1.2.3.Courant.....	22
II.1.3.Solution.....	23
II.1.4.Modes de transport.....	23
II.1.5.Thermodynamique et cinétique.....	24
II.2.Techniques électrochimiques.....	25
II.2.1.Voltammétrie à balayage linéaire.....	26
II.2.2.Voltampérométrie cyclique.....	27
II.2.3.Techniques pulsées.....	29
II.2.3.1.Voltampérométrie différentielle à impulsions constantes surimposées (DPV).....	30
II.2.3.2.Voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV).....	31
II.3.Conclusion.....	32
II.4. Références bibliographiques du chapitre II.....	32

CHAPITRE III : MATERIELS ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES

III.1. Matériel et protocole expérimental.....	35
III.1.1. Produits chimiques.....	35
III.1.2. Montage expérimental.....	36
III.1.3. Dégazage de la solution.....	37
III.2. Méthodes expérimentales	38
III.3. Conclusion	40
III.4.Références bibliographiques du chapitre II.....	40

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

IV.1.Oxydation électrochimiques de l'acide ascorbique et le paracétamol par voltampérométrie cyclique.....	42
IV.2.Oxydation électrochimiques simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol par voltampérométrie cyclique.....	45
VI.3. Utilisation de méthodes électrochimiques impulsionnelles.....	47
VI.4.Conclusion	54
VI.5. Références bibliographique du chapitre IV.....	54
Conclusion générale.....	56

Liste des abréviations

- AINS** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons
- CIRC** : le centre international de recherches sur le cancer
- DCI** : dénomination commune internationale
- AMM** : L'Association Médicale Mondiale
- O.M.S** : l'organisation mondiale de la santé
- ESH** : l'électrode standard à hydrogène
- ECS** : l'électrode au calomel saturée
- SEA** : la surface électroactive de l'électrode
- SECM** : The scanning electrochemical microscope
- PBS** : phosphate buffered saline
- LSV** : voltampérométrie à balayage linéaire
- CV** : voltampérométrie cyclique
- SWV** : voltampérométrie différentielle à onde carrée
- DPV** : voltampérométrie différentielle à impulsions surimposées constantes
- GC-MS** : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
- HPLC** : chromatographie liquide à haute performance
- HPLC-MS** : chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse
- ET** : électrode de travail
- EA** : électrode auxiliaire
- ER** : l'électrode de référence
- ASV**: anodic stripping voltammetry

DPASV: differential pulse anodic stripping voltammetry

SWASV: square wave anodic stripping voltammetry

RA : pic retour anodique

AC : pic aller cathodique

RC : pic retour cathodique

AA : acide ascorbique

Para : paracétamol

Liste des figures et des tableaux

Liste des figures

Figure I.1. Quantités des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques dans quelque payée européenne.....	08
Figure I.2. Quantités des antibiotiques dans quelque payée européenne	09
Figure I.3. Quantités des produits antidiabétiques oraux dans quelque payée européenne.....	09
Figure I.4. Quantités des neurotropes dans quelque payée européenne	10
Figure I.5. Quantités des antiulcéreux dans quelque payée européenne	10
Figure I.6. Formule chimique du paracétamol.....	12
Figure I.7.a. Acide L-ascorbique (l'oxo-3gulofuranolactone).....	15
Figure I.7.b. Forme radicalaire, forme réduite et forme oxydée de la vitamine C.....	15
Figure I.8. Mécanisme de l'oxydation de l'acide ascorbique en milieu neutre et acide sur une électrode de platine.....	16
Figure II.1. Séquence de balayage de potentiel utilisée en LSV (gauche)et exemple de courbe courant-potentiel obtenue (droite).....	26
Figure II.2. Séquence de balayage de potentiel utilisée en CV (gauche) et exemple de courbe courant potentiel obtenue (droite).....	28
Figure II.3. Séquence de balayage de potentiel utilisée en DPV (gauche)et exemple de courbe courant-potentiel obtenue(droite).....	30
Figure II.4. Séquence de balayage de potentiel utilisée en SWV (gauche) et exemple de courbe courant-potentiel obtenue (droite).....	32
Figure III.1. Cellule électrochimique et dispositif expérimental.....	37
Figure III.2. Principe de la voltampérométrie cyclique. A gauche l'évolution du potentiel imposé au cours du temps, et à droite, la réponse en courant correspondante.	39
Figure IV.1. Voltamétrie cyclique ascorbique acide sur a) une électrode de platine, b) une électrode de graphite.....	44
Figure IV.2. Voltamétrie cyclique du paracétamol sur a) une électrode de platine, b) une électrode de graphite.....	45
Figure IV.3. Voltamétrie cyclique du mélange (paracétamol + acide ascorbique) sur a) une électrode de graphite, b) une électrode de platine.....	47
Figure IV.4. Voltamétrie différentielle du mélange (paracétamol + acide ascorbique) sur une électrode de platine.....	49
Figure IV.5 Voltampérométrie différentielle du mélange les comprimés d'effergal a la vitamine C de UPSA (rose) et les comprimés de dofébril a la vitamine C (vert) sur une électrode de platine.....	50
Figure IV.6 Voltampérométrie différentielle a) acide ascorbique, b) paracétamol sur une électrode de platine.....	51
Figure IV.7 Droites d'étalonnage obtenues par la méthode des ajouts dosés pour l'acide ascorbique (a) et le paracétamol (b).....	53

Liste des tableaux

Tableau III.1. Liste des produits utilisés dans la partie expérimentale.....	35
Tableau IV.1 Résultats d'analyse des échantillons pharmaceutiques commerciaux.....	54

ملخص

في هذا العمل قمنا بفحص أقطاب من الكربون و أقطاب من البلاتين من أجل الكشف عن حمض الأسكوربيك و الباراسيتامول الموجودين معا في نفس المحلول.

اللواقط من البلاتين تظهر نشاطا محفزا أكبر من ما تظهره لواقط الكربون .

تقنية فولتاميتري نبض تفاضلي (DPV) استعملت من أجل فحص حمض الأسكوربيك و الباراسيتامول الموجودين معا فكانت الاشارة تارة الايوننتان، باستعمال البلاتين، منفصلتين، بحوالي 0.4 فولط ما يجعل القياسات لهتين، الحزبتين، أكثر دقة ما ينقص من احتمال التداخل بين الاشارتين .

النشاط المحفز لقطب البلاتين و قدرة تقنية النبض التفاضلي تسمحان بالكشف التحليلي و الكمي لحمض الأسكوربيك و الباراسيتامول المتواجدان معا حتى في عينات الأدوية المتداولة في الصيدليات.

Résumé

Dans ce travail nous avons testés des électrodes en graphite et en platine pour la détection simultanée d'acide ascorbique et de paracétamol. Le capteur en platine montre une meilleure activité catalytique par rapport à celle obtenue sur le capteur en graphite. La voltampérométrie impulsionnelle a été utilisée pour la détection et la détermination simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol. Les deux signaux anodiques sont séparés de presque 0,4 V sur l'électrode de platine rendant la mesure simultanée des deux substances plus sélective et éliminant tous risques d'interférences lors de la détection dans des milieux réels. Les courbes d'étalonnages de l'acide ascorbique et le paracétamol ont été obtenues dans une gamme de concentration entre 0,5 et 1,5 mmole avec une linéarité parfaite. L'activité catalytique de l'électrode de platine et la fiabilité de la technique d'analyse impulsionnelle peuvent être utilisées pour la détection est le dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux.

L'ensemble des résultats obtenus met en lumière l'efficacité des méthodes voltampérométrique impulsionnelle et l'utilisation des capteurs en platine et en graphite pour la détection est le dosage des substances médicamenteuses et permet d'envisager une investigation plus poussée quant à l'utilisation d'autres capteurs plus performants.

Mots clés : Graphite / Platine / Acide ascorbique / Paracétamol / Voltampérométrie impulsionnelle

Abstract

Graphite and platinum electrodes were employed for the simultaneous determination of ascorbic acid (AA) and paracetamol (Para). The platinum electrode displayed very good electrochemical catalytic activities with respect to graphite electrode. The oxidation over-potentials of AA and Para decreased dramatically, and their oxidation peak currents increased significantly at platinum electrode compared to those obtained at the graphite electrode. Differential pulse voltammetry was used for the simultaneous determination of AA, Para and their mixture. The peak separation between AA and Para was large up to 0.4V on the platinum electrode. The calibration curves for AA and Para were obtained in the range of 0.5-1.5 mmol. The present method was applied to the determination of AA and para for some commercial pharmaceutical samples, using standard adding method and the results were promising.

Keywords: Graphite / Platinum / Ascorbic acid / Paracetamol / Impulsionelle voltammetry

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'acide ascorbique (AA) et le paracétamol (Para) sont d'un grand intérêt biologique vu les différents rôles qu'ils jouent dans l'organisme (agents antioxydant, cofacteur d'hydroxylation, agents antipyrétiques). Chez les cliniciens, le dosage de ces deux molécules aide à l'établissement de diagnostics et aux suivis thérapeutiques.

Les instruments classiques d'analyse pour la détection de ces deux substances pharmacologiquement actives telles la chromatographie ou la spectrométrie : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, (GC-MS), chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS), sont généralement complexes, coûteux, volumineux et souvent difficiles à mettre en œuvre. De plus, les phases de préparation des échantillons, d'incubation, et d'exploitation des résultats augmentent souvent très fortement la durée totale d'analyse. C'est la raison pour laquelle des recherches visent le développement d'une technologie simple, économique, rapide et fiable.

La conception, l'élaboration, la mise au point et les applications de nouveaux capteurs électrochimiques (électrodes), particulièrement ceux à détection ampérométrique, ont fait l'objet d'une intense activité de recherche au cours de ces dernières années.

Les techniques électrochimiques offrent l'avantage d'être rapide, sensible et facile à mettre en œuvre. Différentes techniques électroanalytiques ont été employées pour la détermination de ces substances médicamenteuses, à savoir la voltampérométrie cyclique, la voltampérométrie impulsionnelle (DPV) et la voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV).

Ces techniques offrent une excellente sensibilité et permettent la détermination simultanée de plusieurs substances.

Grâce à leur grande sensibilité, les électrodes à film mince de mercure (EFMM) sont souvent les plus utilisées pour toute analyse électrochimique et se sont largement développées durant ces deux dernières décades. Cependant, l'électrode à film mince de mercure (EFMM) souffre de la présence des surfactants en solution qui affectent l'étape de déposition et diminuent l'intensité du pic, avec un changement du potentiel des pics. En plus l'acide ascorbique et le paracétamol s'oxydent à des potentiels proches, ce qui engendre un chevauchement de leur vague d'oxydation et rend difficile la quantification des espèces.

L'objectif de notre étude est de tester des électrodes en graphite et en platine (capteurs) et des méthodes électrochimiques (voltampérométrie cyclique, voltampérométrie impulsionnelle) pour doser sélectivement et simultanément l'acide ascorbique et le paracétamol dans les milieux biologiques (neutre).

Ce travail de recherche a été réalisé au sein du laboratoire d'analyse industrielle et génie des matériaux (L.A.I.G.M) de l'université 8 mai 1945 de Guelma il comporte quatre chapitres, à savoir :

Chapitre I : intitulé 'généralités sur les médicaments' englobe une étude bibliographique sur les médicaments et en particulier sur l'acide ascorbique et le paracétamol.

Chapitre II : intitulé 'Introduction aux techniques électrochimiques' qui comporte, d'une façon détaillée les techniques d'analyse utilisées, leur principe et leurs équations.

Chapitre III : intitulé 'Matériels et techniques expérimentales' décrit le matériel ainsi que les différentes méthodes et techniques expérimentales utilisés. La préparation des solutions et des électrodes, l'obtention des tracés des courbes de polarisation sont également décrits.

Chapitre IV : intitulé 'Résultats et discussions' est consacré à la mise au point d'un outil analytique capable de doser simultanément et sélectivement les acides ascorbique et le

paracétamol sur des électrodes simple de graphite et de platine et enfin une conclusion finalisant ce mémoire.

CHAPITRE I
GENERALITES SUR
LES MEDICAMENTS

I.1. Généralités sur les médicaments

I.1.1.Histoire des médicaments

C'est au 16^e siècle que Paracelse (alchimiste, astrologue et médecin suisse, d'expression allemande) pense qu'il y a un médicament spécifique à une maladie. On a même retrouvé des documents du 18^e siècle faisant la liste des différents médicaments que l'on prescrivait aux malades dans les hôpitaux. Ces médicaments prescrits étaient des extraits naturels : plantes médicinales, minéraux, extraits d'animaux. Mais c'est l'essor de la chimie au début du 20^e siècle qui a donné naissance aux médicaments de synthèse, par opposition aux médicaments d'origine naturel. Tout au long de 20^e siècle, l'application stricte des règles d'hygiène pasteurienne (en 1865 Louis Pasteur invente le procédé de pasteurisation) et la mise au point de nombreux médicaments font régresser les maladies et la durée de vie augmente. La recherche sur les médicaments et les molécules de synthèse a été très active tout au long du 20^e siècle ; c'est ainsi que de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont été construits.

La création de nouveaux médicaments élaborés par synthèse chimique semble marquer le pas à partir des années 1980 à 1990. Au début du 20^e siècle, on considérait qu'il n'y avait comme médicament qu'une vingtaine de molécules de synthèse et une centaine de produits naturels. De nos jours, on utilise plus de cent molécules de synthèse et les remèdes naturels sont de moins en moins utilisés [1].

I.1.2.Définition d'un médicament

Un médicament est un produit destiné à traiter une affection médicale grâce aux principes actifs qu'il contient. Un médicament peut être administré par voie orale, par injection, par voie rectale, par voie cutanée. Il peut se présenter sous forme de cachet, d'ampoule, de suppositoire, de pommade ou de sirop, entre autres. Le médicament peut être utilisé pour

détruire des bactéries, pour soulager une douleur, pour diminuer un symptôme ou pour pallier une carence [2].

I.1.3.Composants du médicament

Un médicament se compose de deux parties :

I.1.3.1.Principe actif

C'est le produit chimique efficace contre la maladie. Par exemple, la substance active d'un antibiotique va empêcher les bactéries de se multiplier dans le corps. Il existe d'autres types de médicaments qui aident le corps à mieux fonctionner lorsqu'on est malade : c'est le cas du paracétamol, qui réduit la douleur ou la fièvre. La substance active est en fait constituée d'une certaine quantité de molécules actives qu'on appelle la dose. Cette quantité de molécules a un effet pharmacologique et thérapeutique, c'est-à-dire qu'elle a un effet soignant. Cet effet aura été prouvé cliniquement par plusieurs tests. Un principe actif est donc une molécule. Dans la plupart des cas, C'est un assemblage d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'azote ou d'oxygène. Les liaisons entre atomes peuvent être obtenues par des réactions chimiques spécifiques.

I.1.3.2.Excipient

C'est un produit ajouté à la substance active pour lui donner un goût ou une forme. Par exemple, si l'excipient est liquide, le médicament sera donné sous forme de sirop ou de gouttes. Au contraire, si l'excipient est solide, le médicament prendra la forme d'un comprimé ou d'une gélule. C'est grâce à l'excipient que le sirop préféré a un goût de fraise ou de caramel. L'excipient peut aussi seulement servir à faciliter la fabrication du médicament. Les excipients sont le plus souvent inertes : c'est-à-dire qu'ils n'ont pas d'incidence ni d'effet sur la santé. On peut retrouver l'utilisation de l'eau comme excipient. Dans ce cas, le médicament aura une forme liquide [3].

I.1.4. Principales classes des médicaments

I.1.4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique (aspirine), diclofénac, ibuprofène).

I.1.4.2. Analgésiques (le paracétamol)

Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique. Il semble inhiber la cyclo-oxygénase au niveau du système nerveux central sans action périphérique, raison pour laquelle il est dénué d'effets anti-inflammatoires.

I.1.4.3. Antibiotiques

Les antibiotiques regroupent les pénicillines, l'amoxicilline, les céphalosporines, les aminosides (gentamicine), l'érythromycine, la clarithromycine, les tétracyclines (doxycycline) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine).

I.1.4.4. Antihypertenseurs

Les hypertenseurs regroupent les bêta-bloquants, les furosémides, le spironolactone ; l'énalapril, losartan, l'aténolol ...etc.

I.1.4.5. Hypolipémiantes

Les fibrates (acide clofibrigue) stimulent l'absorption cellulaire des acides gras et leur conversion en dérivés de l'acétyl-CoA. Les statines (fluvastatine, atorvastatine) sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG CoA réductase.

I.1.4.6. Médicaments antiulcéreux

Les antiulcéreux regroupent la cimétidine, la ranitidine et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP: oméprazole, lansoprazole).

I.1.4.7. Produits antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux regroupent, les (metformine), les sulfamides hypoglycémiant (glimépiride) .

I.1.4.8. Composés neurotropes

Les principaux neurotropes regroupent différentes classes de molécules:

- (1) les antiépileptiques (carbamazépine).
- (2) les anxiolytiques de type benzodiazépines (diazépam, bromazépam).
- (3) Les antidépresseurs notamment sérotoninergiques (fluoxétine, citalopram).

I.1.4.9. Corticostéroïdes

Les corticoïdes de synthèse (prednisolone, bétaméthasone) sont utilisés pour leurs effets antiinflammatoire, antiallergique et immunodépresseur à forte dose.

I.1.4.10. Cytostatiques et produits anticancéreux

Les chimiothérapies sont effectuées à l'aide de molécules ayant des propriétés toxiques pour les cellules et dont un grand nombre est classé par le centre international de recherches sur le cancer (CIRC) en cancérigènes pour l'homme. La classification des médicaments cytostatiques et anticancéreux la plus couramment utilisée repose sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire [4].

Environ 3000 substances pharmaceutiques sont utilisées à titre d'exemple dans l'union européenne. Les molécules les plus employées sont les antibiotiques et les analgésiques [5].

Les quantités de médicaments utilisées par an au cours des 10 dernières années de quelque payée européenne sont exprimées dans les histogrammes suivants :

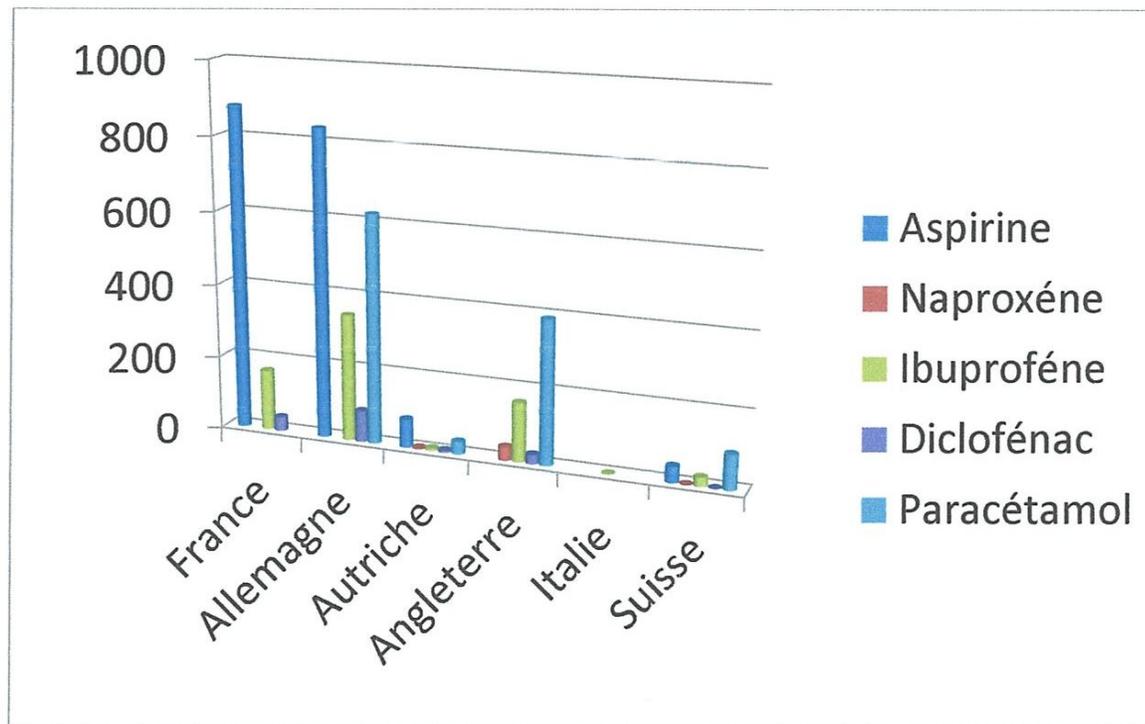


Figure I.1.Quantités des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques dans quelque payée européenne

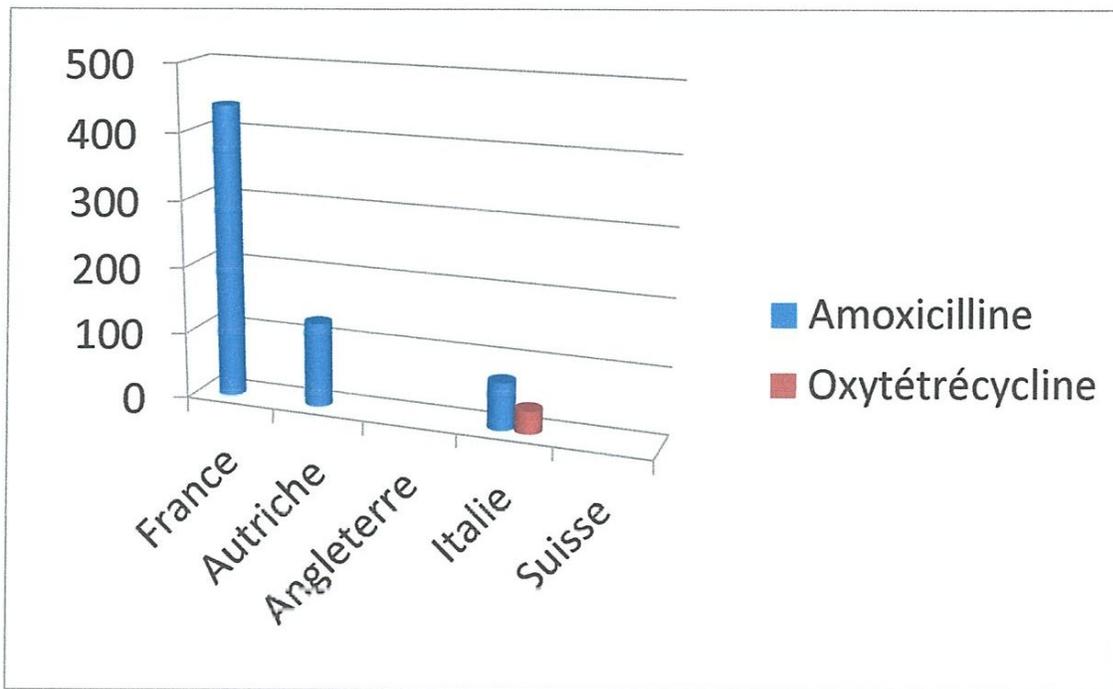


Figure I.2. Quantités des antibiotiques dans quelque payée européenne

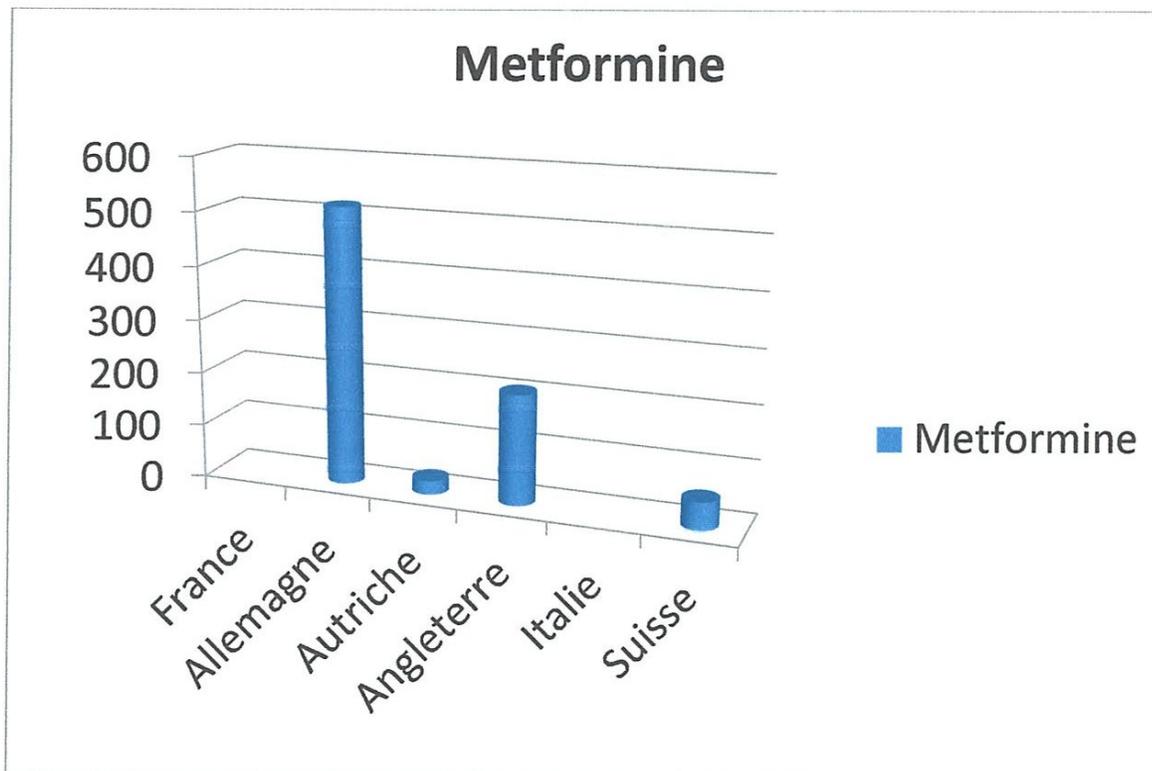


Figure I.3. Quantités des produits antidiabétiques oraux dans quelque payée européenne

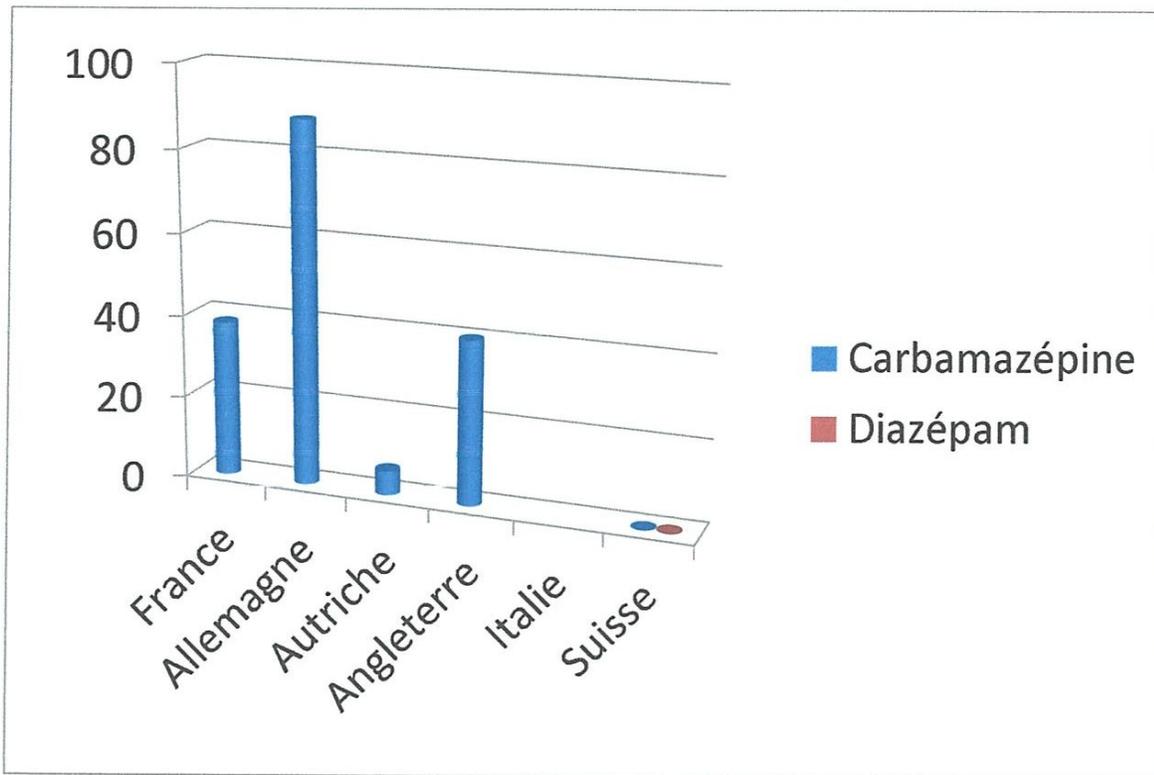


Figure I.4. Quantités des neurotropes dans quelque payée européenne

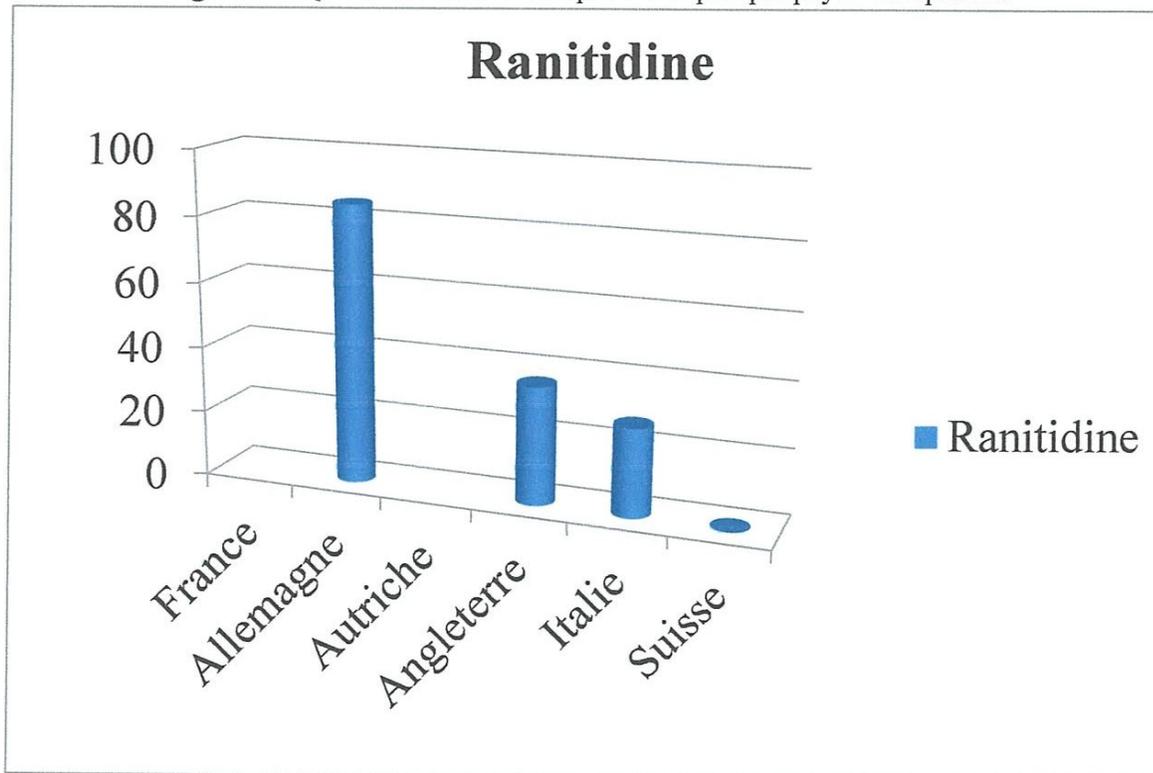


Figure I.5. Quantités des antiulcéreux dans quelque payée européenne

Parmi tous ces médicaments, on s'est intéressée, uniquement à le paracétamol (l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène) ou (N-acétyl-paraaminophénol) et la vitamine C (acide ascorbique).

I.2. Paracétamol

De nos jours, le paracétamol est devenu un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme. Il est présent notamment dans le «Doliprane», l'« Efferalgan » ou encore le « Di-antalvic » qui sont les spécialités les plus vendues en officine. Son efficacité, sa bonne tolérance, son profil pharmacocinétique, son coût et son acceptabilité en font le médicament de première intention dans le traitement de la douleur d'intensité légère à modérée. Il est généralement disponible en comprimés de 500 mg, et également disponible sous forme soluble (sachets, comprimés effervescents). Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants.

I.2.1. Historique du paracétamol

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été créé dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère. En 1893, un médecin allemand, J. Von Mering, découvre les propriétés antipyrétiques et analgésiques de l'acétylaminophénol, et le reconnaît déjà comme médicament. Néanmoins, ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de **paracétamol**. Ce dernier a été un temps abandonné par crainte de toxicité rénale. Toutefois, ce n'est que vers 1950 que le paracétamol connaît un essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent, elles, abandonnées pour leur action méthémoglobinisante. Le paracétamol connaît alors un franc succès dans les pays anglo-saxons (première AMM en

1955 aux Etats-Unis) ; en France (AMM en 1957), se développent aussi de nombreuses spécialités en vente libre en pharmacie.

I.2.2. Structure et propriétés physico-chimiques :

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-paranitrophénol (Figure.1.6). Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène (abrégiéNAPAP) :

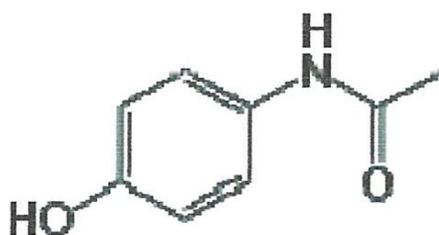


Figure. I.6. Formule chimique du paracétamol

C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques.

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie). Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate.

La présence de deux groupements activant rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituant étant ortho et para directeurs. Toutes les

positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile [6].

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL » mais au National Formulary¹³ (U.S.A) : «Acétaminophen ».

Formule brute.....	$C_8H_9NO_2$
Masse molaire.....	151,2 g/mol
Point de fusion.....	168-172°C
Solubilité :	
Eau.....	assez soluble
Alcool.....	facilement soluble
Ether et chloroforme.....	très peu soluble

I.3. Acide ascorbique

L'acide ascorbique, ou Acide oxo-3 L-gulofuranolactone (Vitamine C), est un acide organique ayant des propriétés antioxydantes. Il est présent sous une forme particulière (acide L-ascorbique ou vitamine C) dans les citrons, les jus de fruits et les légumes frais. Le nom ascorbique vient du préfixe grec *a* (privatif) et scorbut, signifiant littéralement anti-scorbut qui est une maladie due à une déficience en vitamine C

I.3.1.Historique de la vitamine C

Les symptômes d'une carence en vitamine C étaient déjà connus 1 500 avant notre ère et furent décrits par Aristote. Le scorbut atteignait principalement les marins au long cours, privés de fruits et de légumes pendant de longues périodes. Son issue était souvent fatale

jusqu'au XVIII^e siècle, période durant laquelle on a découvert que la consommation de citron prévenait cette maladie.

En 1928, Albert Szent-Gyorgyi isola la vitamine C, qu'il nomma « antiscorbutique », ou acide ascorbique. Cette découverte lui valut un prix Nobel en 1938. Ce fut également l'année de la première synthèse d'une vitamine à des fins commerciales.

La vitamine C est probablement le supplément le plus consommé en Occident, mais sa feuille de route comporte plusieurs controverses. En 1960, Linus Pauling, détenteur de deux prix Nobel, affirmait que de hautes doses (2 g et plus par jour) de vitamine C pouvaient traiter le rhume et le cancer.

Le terme « vitamine C » est utilisé comme terme générique pour tous les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique. Le principal composé naturel ayant une activité « vitamine C » est l'acide ascorbique. Ce dernier est synthétisé par les plantes et la plupart des animaux, exceptés les primates et les cochons d'Inde [7].

I.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques

L'acide L-ascorbique a une structure apparentée à celle des hexoses. De formule brute $C_6H_8O_6$, avec un Poids moléculaire de 176,13 g/mol, l'acide ascorbique comporte une fonction γ lactone, une fonction enediol ($HO-C=C-OH$) support de son activité biologique et qui confère à la molécule des propriétés acides (formation de sels sodique, plombique) et enfin deux fonctions alcool, l'une primaire et l'autre secondaire.

L'acide L-ascorbique s'oxyde de façon réversible en acide de hydro-L-ascorbique. La forme réduite et la forme oxydée sont en équilibre avec une forme radicalaire, instable, le radical ascorbyle. (Figure.I.7).

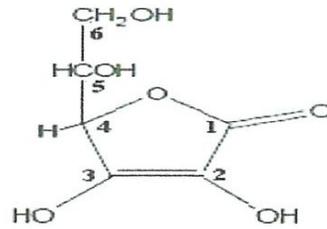


Figure I.7a. Acide L-ascorbique (l'oxo-3-gulofuranolactone).

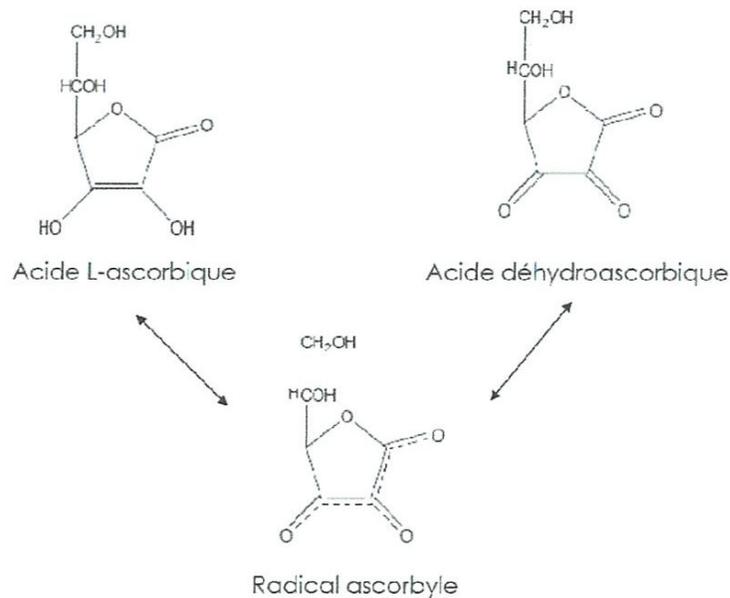
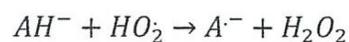


Figure. I.7b. Forme radicalaire, forme réduite et forme oxydée de la vitamine C.

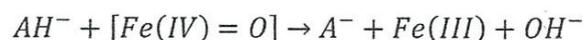
I.3.3. Rôle antioxydant

Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices. C'est le plus puissant des antioxydants hydrosolubles. Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées. Il réduit l'anion superoxyde sous forme acide ou basique :



Il limite la peroxydation lipidique en réagissant avec les radicaux peroxyde et les complexes





Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques fer dépendantes en tant que transmetteur d'électrons [8-10]. Il permet aussi de régénérer la vitamine E. Son pouvoir antioxydant l'implique dans les mécanismes de défense contre plusieurs pathologies.

I.3.4. Mécanisme d'oxydation de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique est un diacide dont les pKa respectifs sont égaux à 4,25 et 11,7 à 25 °C [11]. Son oxydation a été étudiée sur différentes électrodes ; à goutte de mercure, vitreux et platine [9-14]. L'oxydation de l'acide ascorbique conduit à la formation de l'acide déhydroascorbique qui s'hydrate rapidement en donnant un composé bicyclique. La figure (I.8) illustre le mécanisme de cette réaction.

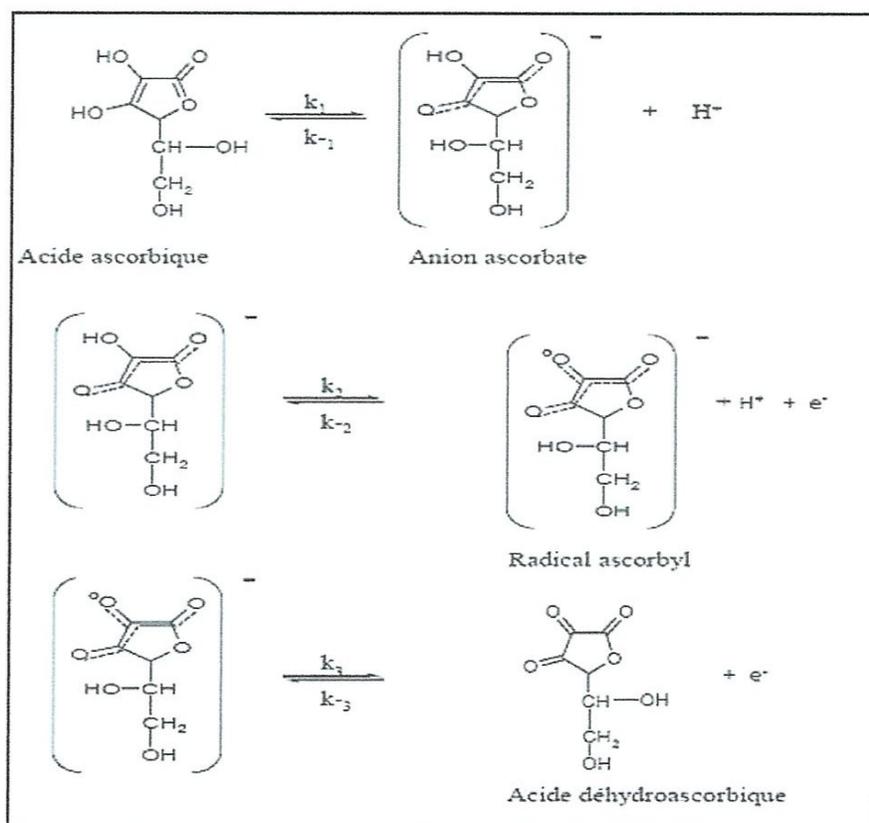


Figure I.8. Mécanisme de l'oxydation de l'acide ascorbique en milieu neutre et acide sur une électrode de platine [14].

I.4. Conclusion

Au travers de ce chapitre consacré à une synthèse bibliographique et après quelques rappels sur les médicaments, nous avons focalisé notre attention sur l'ascorbique acide et le paracétamol. Ces deux substances médicamenteuses sont les plus utilisées comme des antioxydant et des antipétytique respectivement.

I.5. Références bibliographique du chapitre I

- [1] <http://chimieounaturel.e-monsite.com/pages/l-histoire-du-medicament.html>
- [2] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/20743-medicament-definition>
- [3] B. Sarah; *Analyse Conductimétrique de l'aspirine et de la vitamine C. Mémoire université de Tlemcen (2013).*
- [4] <http://archimer.ifremer.fr/doc/00066/17773/15295.pdf>
- [5] http://www.waternunc.com/fr/dg11eu84_2003.html.
- [6] D. Yacine; *Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. universite henri poincare de nancy 1(2009).*
- [7] JG. Guiland, B lequeu, I birlouez, G bourgeois; *Vitamine C. Le statut vitaminique : Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Paris : Technique and Documentation pp317 – 340 (1998).*
- [9] H. Labadie; *Vitamine C. Du scorbut à l'équilibre vitaminique idéal. Press Med., 20 2156-2158 (1991).*
- [9] M. Okamoto, Y. Ueno; *Is sudden with vitamin C deficiency caused by lack of carnitine?. J. Clin. Forensic Med., 13 26-29 (2006).*
- [10] A. Renaud; *Fer, vitamine C et acide folique : convergence sanguine. Journal de pédiatrie et de puériculture, 16 281 -283 (2003).*
- [11] G. R. Buettner, B. A. Jurkiewicz ; *Chemistry and biochemistry of ascorbic acid. In Hand book of Antioxydants. M. Dekker. New York, 13-17 (1996).*

[12] S. Ono, M. Takagi, T. Wasa ; *Polarographic investigations of vitamin C. I. The oxidation waves of L-ascorbic acid and the reduction wave of dehydro-L-ascorbic acid. Bull. Chem. Soc. Jpn, 31 356-364 (1958).*

[13] I. F. Hu, T. Kuwana ; *Oxidative mechanism of ascorbic acid at glassy carbon electrodes. Anal. Chem., 58 3235-3239 (1986).*

[14] P. Karabinas, D. Janakoudakis; *Kinetic parameters and mechanism of the electrochemical oxidation of L-ascorbic acid on platinum electrodes in acid solutions. J. Electroanal. Chem., 160 159-167(1984).*

CHAPITRE II
INTRODUCTION AUX TECHNIQUES
ÉLECTROCHIMIQUES

II.1.Introduction a l'électrochimie

Peut-on définir ce que recouvre véritablement le mot *Electrochimie* ? L'un de ses premiers véritables maîtres, **Michael Faraday**, y voyait le chaînon manquant entre les deux piliers de la connaissance expérimentale de son époque : la physique, science de l'énergie et de ses transformations, et la chimie, science de la matière. **Galvani**, quant à lui y voyait la discipline qui détenait la clef du mystère de la vie, celle qui liait la physique et la chimie, les deux sciences maîtresses de l'inanimé et de ses transformations, à celle qui restait encore à inventer et qui est appelée aujourd'hui la biologie. **Volta**, plus prosaïque, y voyait la première source d'énergie transportable, modulable, activable ou débrayable selon la nécessité. Bien plus tard, **Heyrovsky** lui a donné ses premières lettres de noblesse en chimie analytique avec la polarographie. L'électrochimie s'est ainsi progressivement enrichie, diversifiée au point de devenir à elle seule une véritable science dont les concepts de bases fédèrent toute une série de disciplines sœurs allant de la biologie jusqu'aux nanosciences et aux nanosystèmes [1].

L'électrochimie est la discipline d'étude des processus qui régissent les transferts de charge entre deux types de conducteur : un conducteur électronique qui assure le transport de charge par le déplacement d'électrons (métaux, semi-conducteurs) et un conducteur ionique, qui permette le transport de charge par le déplacement des ions (solutions électrolytiques, électrolytes solides). La mise en contact des 2 types de conducteur provoque l'apparition d'une distribution de charges interfaciales, appelée double couche électrochimique, différente de la répartition de charges existant au sein de chacune des 2 phases et assimilable en première approximation à un condensateur. La différence de potentiel entre les plaques du condensateur, appelée potentiel électrique absolu de l'électrode, n'est pas mesurable mais uniquement repérable par rapport à une

électrode de référence. On appelle E le potentiel électrique relatif de l'électrode, défini par rapport à une électrode de référence donnée.

II.1.1.Électrodes

Lors d'une réaction électrochimique, deux demi-réactions se produisent à deux électrodes différentes. La demi-réaction d'oxydation a lieu à l'anode tandis que la demi-réaction de réduction se produit à la cathode. En chimie électroanalytique, une électrode alterne souvent en étant l'anode puis la cathode. Ainsi, les termes « anode » et « cathode » sont des appellations peu usitées. En effet, il y a une électrode où les espèces chimiques qui nous intéressent (analytes) réagissent, qui est nommée l'électrode de travail. De plus, comme il n'est pas possible de mesurer le potentiel électrique d'une seule électrode, une seconde électrode est utilisée pour mesurer la tension (différence de potentiels) entre l'électrode de travail et cette électrode. Cette seconde électrode est appelée électrode de référence. L'électrode de référence est une demi-cellule d'un système dont le potentiel doit être connu et constant. Le potentiel d'une électrode particulière (demi-cellule) a été assigné arbitrairement à une valeur de zéro volt à toutes températures. Cette électrode est l'électrode standard à hydrogène (ESH). Il n'est cependant pas pratique de l'utiliser comme électrode de référence et deux autres électrodes sont couramment usitées, l'électrode au calomel saturé (ECS) et l'électrode d'argent/chlorure d'argent (Ag/AgCl). Ces deux électrodes utilisent des solides et des solutions ioniques (généralement saturées). L'électrode au calomel saturée est constituée de mercure liquide dans une solution saturée de chlorure de mercure (I) (calomel) et de chlorure de potassium et elle est connectée à la solution à analyser par un pont salin. Cette électrode a été largement utilisée parce qu'elle est facile à préparer et disponible dans le commerce. Toutefois, cette électrode est de moins en moins usitée en raison des problèmes de toxicité du mercure. L'électrode d'argent/chlorure d'argent se compose d'un fil d'argent

recouvert de chlorure d'argent et immergé dans une solution saturée de chlorure de potassium. L'électrode est reliée à la solution étudiée par un pont salin. Le potentiel de cette électrode est de +0.210 V par rapport à ESH (avec une solution 3M de KCl). L'électrode de référence utilisée lors des expériences au cours de ce travail est une électrode Ag/AgCl. Ainsi afin d'alléger l'écriture, les potentiels pourront être mentionnés en volts (V) au lieu de volts versus Ag/AgCl (V vs. Ag/AgCl) [2].

II.1.2. Grandeurs caractéristiques

II.1.2.1. Potentiel

En électrochimie, le potentiel reflète la force à laquelle les électrons se déplacent entre les électrodes et il est lié à l'énergie libre de la réaction globale. Le potentiel dépend pour une réaction spécifique, des concentrations (ou plus précisément des activités) des produits et des réactifs et de la température selon l'équation de Nernst :

$$E = E^0 + \frac{RT}{nf} \ln \frac{a_{ox}}{a_{red}}$$

Où :

- E est le potentiel expérimental mesuré (V)
- E^0 est le potentiel standard de la réaction (V)
- R est la constante des gaz parfaits ($8.31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
- T est la température (K)
- n est le nombre d'électrons transférés lors de la réaction (sans unité)
- f est la constante de Faraday (96485 C mol^{-1})
- a_{ox} est l'activité de la forme oxydée de l'analyte (sans unité)
- a_{red} est l'activité de la forme réduite de l'analyte (sans unité)

Si d'autres espèces (telles que les ions H^+) participent à la réaction, leurs activités doivent également être incluses dans l'équation pour le calcul du potentiel.

La modification du potentiel peut forcer des réactions non spontanées à se produire et augmenter la vitesse d'une réaction. Une augmentation du potentiel va induire ou accélérer une oxydation tandis qu'une diminution du potentiel va induire ou accélérer une réduction.

II.1.2.2.Charge

La charge correspond à une mesure du nombre d'électrons. La constante de Faraday (en coulombs par mole, $C mol^{-1}$), représente la charge électrique par mole d'électrons et vaut $F = 96485 C mol^{-1}$.

II.1.2.3.Courant

Le courant reflète la vitesse à laquelle se déplacent les électrons, il est exprimé en ampères (A) ou en coulombs par seconde ($C s^{-1}$). Le courant est proportionnel à la vitesse instantanée de la réaction électrochimique. Il existe de nombreux facteurs qui influent sur la vitesse de réaction et notamment la surface électroactive (SEA) de l'électrode, la concentration des réactifs, la température, la viscosité de la solution et le potentiel appliqué. Le courant mesuré lors d'une mesure électrochimique peut provenir de la réaction d'oxydoréduction (courant faradique) et/ou d'un courant de fond. Ce courant de fond peut être dû à l'électrolyse des impuretés, à l'électrolyse du solvant, à l'électrolyse du matériau à la surface de l'électrode et au courant capacitif. L'électrolyse du solvant et l'électrolyse de l'électrode peuvent être minimisées ou éliminées en travaillant uniquement à des potentiels dans lesquels ces réactions ne se produisent pas de façon significative. Cette gamme de potentiels est appelée la fenêtre de potentiel. Le courant capacitif est quant à lui dû à l'interface électrode-solution qui se comporte comme un

condensateur électrique en stockant une charge. La solution utilisée a donc une importance lors d'une mesure électrochimique [2-3].

II.1.3.Solution

Afin de minimiser le courant capacitif, la solution utilisée lors de la réaction électrochimique doit être ioniquement conductrice de sorte qu'un excès de charge ne s'accumule pas au niveau des électrodes. L'eau pure n'est pas suffisamment conductrice et les analytes lorsqu'ils sont ioniques sont souvent à des concentrations trop faibles pour être suffisamment conducteurs. La solution est donc habituellement conductrice grâce à l'addition d'ions en solution qui n'affectent pas la mesure (appelés électrolytes) [1-4].

La concentration de l'électrolyte est généralement supérieure à celle de l'analyte et elle est de l'ordre de 0.1 M. Une concentration élevée de l'électrolyte permet également de maintenir une force ionique élevée et constante de la solution malgré de petites variations de concentration en analyte lors de la réaction électrochimique. L'activité de l'analyte est ainsi proportionnelle à la concentration pour que le potentiel dépende directement de la concentration. Il est important de choisir un électrolyte qui n'interfère pas avec la mesure. Dans notre cas, nous avons fait les mesures dans une solution de tampon phosphate salin PBS (pour l'anglais phosphate buffered saline) de pH = 7 (pH physiologique). Le pouvoir tampon de cette solution repose sur le couple dihydrogénophosphate/hydrogénophosphate ($HPO_4^{2-} + H^+ = H_2PO_4^-$) et la concentration du tampon phosphate est de 0.1 M.

II.1.4.Modes de transport

L'analyte doit se rendre à la surface de l'électrode pour qu'il puisse réagir. Il y a trois modes de transport de masse pour que cela puisse se produire : la migration, la convection et la diffusion.

La migration correspond au mouvement d'une espèce chargée sous l'influence d'un champ électrique. La grande concentration en électrolyte rend ce mode de transport peu important. La convection se réfère à une agitation ou à un transport hydrodynamique. Il est difficile de déterminer le taux de convection ou de le maintenir constant. Ainsi, la majorité des techniques électrochimiques nécessitent une solution au repos. La diffusion provient du mouvement d'une espèce dans un gradient de concentration. La plupart des mesures électrochimiques sont basées sur l'hypothèse d'un contrôle du système par diffusion. Dans certains cas, la substance à analyser est fortement attirée vers l'électrode et elle s'adsorbe à la surface de l'électrode. Les molécules adsorbées ne montrent pas d'effet de transport de masse. De nombreux analytes peuvent à la fois diffuser et adsorber [4].

II.1.5. Thermodynamique et cinétique

Le potentiel est lié à la fois à la concentration et à l'énergie potentielle intrinsèque des réactifs et des produits, sa mesure rend compte principalement d'un aspect thermodynamique. En revanche, le courant mesure le taux instantané de réaction et représente donc une mesure cinétique. Comme le taux de réaction dépend de la concentration des espèces, le courant peut être utilisé pour déterminer la concentration des espèces en solution. Ceci à condition que les autres facteurs affectant le taux de réaction soient maintenus constants. Ces facteurs sont par exemple la température ou le mécanisme réactionnel mais ils peuvent également être d'origine électrochimique. En effet, toutes les réactions électrochimiques se produisent à la surface de l'électrode donc le taux de réaction est fonction de la surface spécifique de l'électrode. En augmentant la surface, il peut y avoir plus d'analyte qui réagit à un instant donné et le courant augmente alors proportionnellement. En outre, la substance à analyser doit atteindre la surface de l'électrode donc le taux de réaction (ou le courant) dépend de la vitesse à laquelle l'analyte peut

atteindre la surface de l'électrode. Une réaction qui est chimiquement rapide et pour laquelle le mode de transport est l'étape limitante est appelée réversible. Au contraire, lorsque l'étape limitante est une étape dans le mécanisme réactionnel (telle que le transfert d'électrons), alors la réaction est irréversible. La réversibilité électrochimique se réfère à la cinétique du processus et ne doit pas être confondue avec la réversibilité thermodynamique ou chimique qui fait référence à la capacité des produits à redevenir des réactifs [2-3].

II.2. Techniques électrochimiques

Les méthodes électrochimiques peuvent être divisées en plusieurs catégories en fonction du paramètre qui est contrôlé et de celui qui est mesuré [5]. On peut ainsi distinguer:

La potentiométrie: le courant traversant la cellule est maintenu nul (équilibre thermodynamique) et le potentiel est mesuré en fonction du temps.

La voltampérométrie: le potentiel est balayé en fonction du temps et le courant est mesuré en fonction du potentiel (ou du temps, les deux étant reliés par la vitesse de balayage).

La coulométrie ou chronoampérométrie: le potentiel est maintenu constant et le courant est mesuré en fonction du temps, permettant de déterminer la charge électrique échangée.

Dans ce mémoire, nous avons détaillées la voltampérométrie à balayage linéaire (LSV), la voltampérométrie cyclique (CV), la voltampérométrie différentielle à impulsions surimposées constantes (DPV), et la voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV) [6-8]. Elles seront à chaque fois illustrées par un schéma de la séquence de balayage de potentiel et par un exemple de courbe courant-potentiel typique (oxydation du ferrocyanure à 2 mM dans une solution tamponnée à pH 7,5 avec une électrode de travail en platine).

II.2.1. Voltampérométrie à balayage linéaire

La voltampérométrie à balayage linéaire est la plus simple des techniques voltampérométriques. Le principe est de faire varier le potentiel linéairement en fonction du temps à partir d'un potentiel où aucune réaction n'a lieu (généralement le potentiel de circuit ouvert) jusqu'au mur d'oxydation ou de réduction du milieu. Expérimentalement, le potentiostat n'applique pas un balayage linéaire de potentiel mais une série d'incrément de potentiel ΔE qui constitue une rampe de potentiel en forme d'escalier (cf. Figure II.1.). Le courant échantillonné sur chaque marche de potentiel, permettant de tracer la courbe du courant en fonction du potentiel. Le courant capacitif augmentant proportionnellement avec la vitesse de balayage, celle-ci est généralement faible en LSV, de l'ordre de 1 à 20 mV/s. La Figure II.1 montre un voltampérogramme typique obtenu en LSV [1,9].

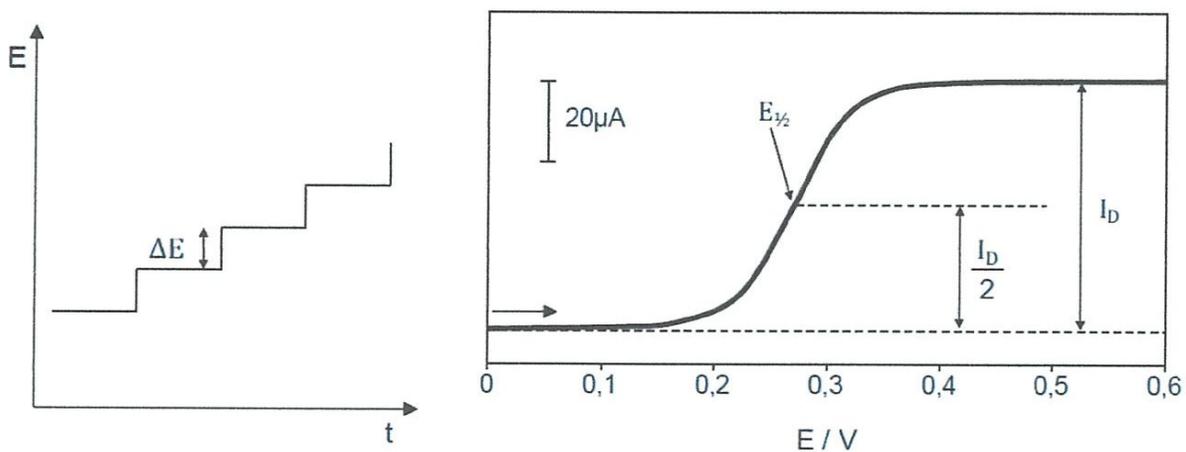


Figure II.1. Séquence de balayage de potentiel utilisée en LSV (gauche) et exemple de courbe courant-potentiel obtenue (droite).

- Avant le potentiel d'oxydation, seul un courant résiduel est présent, le courant augmente donc légèrement avec le potentiel.
- A partir du potentiel d'oxydation, le courant augmente de façon exponentielle suivant la relation de Butler-Volmer, car il n'est pas encore limité par le transport de matière, la concentration en ferrocyanure à l'électrode étant encore proche de celle en solution.
- Au fur et à mesure que le ferrocyanure est consommé à l'électrode, le phénomène de transport de matière par diffusion limite l'augmentation de courant jusqu'à obtenir le courant limite de diffusion défini par le régime de diffusion stationnaire.

Les voltampérogrammes obtenus en LSV ont donc l'allure d'une vague et la hauteur de cette vague est directement proportionnelle à la concentration en solution de l'espèce électrolysée.

II.2.2. Voltampérométrie cyclique

La voltampérométrie cyclique (CV) est basée sur le même principe de rampe de potentiel que la LSV mis à part qu'une inversion du sens de balayage de potentiel est réalisée à une certaine valeur de potentiel. De cette façon, le potentiel est balayé de manière cyclique (Figure II.2) et plusieurs cycles peuvent être réalisés. Généralement, la CV est utilisée en régime de diffusion naturelle (sans agitation de la solution). Quand la surtension est suffisante pour électrolyser instantanément les espèces présentes à proximité de l'électrode, c'est la loi de Cottrell qui s'applique pour définir le courant de diffusion. C'est pourquoi le tracé de i en fonction de E donne un pic et non une vague. L'inversion du sens de balayage en potentiel permet d'observer le signal de retour à son état initial de l'espèce qui a été électrolysée lors du balayage aller. La Figure II.2 montre un voltampérogramme typique obtenu en CV [10].

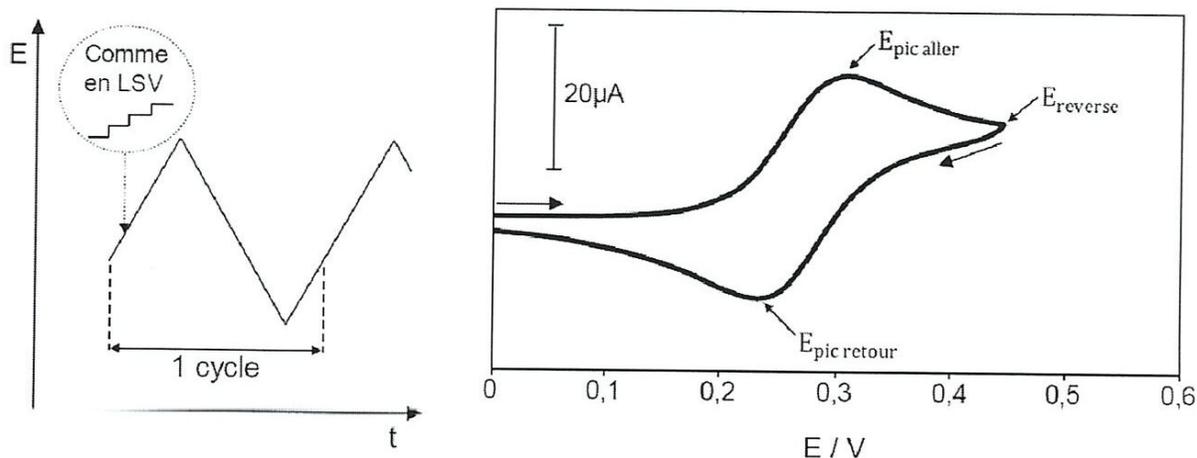


Figure II.2. Séquence de balayage de potentiel utilisée en CV (gauche) et exemple de courbe courant potentiel obtenue (droite).

L'observation du signal retour donne évidemment des informations sur la réversibilité du système. L'écart de potentiel entre les pics aller et retour est égal à $2,3 RT/nF$ ($58/n$ mV à 20°C) dans le cas d'un système réversible et il est supérieur à cette valeur pour les systèmes quasi-réversibles. Les systèmes irréversibles quant à eux ne présentent pas de pic retour. On peut également noter que pour un système réversible, le potentiel de pic est indépendant de la vitesse de balayage et que l'intensité du pic est proportionnelle à la racine carrée de la vitesse de balayage. Les vitesses de balayage utilisables en CV vont de quelques mV/s à plusieurs centaines de V/s. Cependant, le courant faradique n'est proportionnel qu'à la racine carrée de la vitesse de balayage alors que le courant capacitif augmente proportionnellement avec la vitesse de balayage. Une trop grande vitesse de balayage conduit donc à un pic peu discernable du courant résiduel induit par le courant capacitif. Cependant, l'observation d'un pic retour nécessite un balayage de potentiel suffisamment rapide pour laisser peu de temps à l'espèce formée de diffuser. Les vitesses de balayage couramment utilisées en CV sont donc de l'ordre de 10 à 500 mV/s. Le régime de transport de matière à l'électrode étant la diffusion naturelle, le courant est assez faible

et donc la CV n'est pas une technique voltampérométrique très sensible pour faire des études quantitatives de dosage mais plutôt utilisée pour effectuer des études mécanistiques [11].

II.2.3. Techniques pulsées

De manière générale, la voltampérométrie est une méthode électroanalytique dans la quelle l'information concernant l'analyt est obtenue à partie de la mesure de courant en fonction de la tension appliquee a l'electrode de travail. Cette méthode est utilisée sur la plan fondamental pour la compréhension des mécanismes des réactions d'oxydation et de réduction dans des milieux différents et l'étude de processus d'adsorption, de transfert d'électrons sur des surfaces modifiées chimiquement. Au début des années 60, on voit apparaitre divers développements pour améliorer la sensibilité et la sélectivité de ces méthodes voltampérométriques. En effet, la présence d'un courant de charge non négligeable, lié à la double couche représentée par l'interface électrode-solution, limite considérablement l'application de cette technique pour l'analyse. Le courant capacitif, résultant du comportement de la double couche comme un condensateur, est très difficile à éliminer. Plusieurs solutions furent avancées grâce au progrès de l'électronique et à la mise au point de circuits de détection adéquats. Ainsi, pour différencier le courant faradique (directement lié au transfert d'électrons) et le courant capacitif (lié à la double couche représentée par l'interface électrode-solution), divers signaux ont été surimposées à la tension continue habituellement appliquée. Ces techniques appelées alternative, impulsionnelle, et impulsionnelle différentielle servirent en premier lieu au développement de la technique polarographique puis furent appliquées aux méthodes voltampérométriques. Le gain sur la limite de détection est très appréciable.

La première méthode polarographique impulsionnelle a été développée par Barker dès 1957. Mais c'est à R. et J. Osteryoung [12-15] ainsi qu'à leurs collaborateurs que nous devons la majeure partie du développement de l'ensemble des techniques impulsionnelles.

II.2.3.1. Voltampérométrie différentielle à impulsions constantes surimposées (DPV)

La voltampérométrie différentielle à impulsions constantes surimposées (DPV) consiste à effectuer une LSV et à ajouter une impulsion de potentiel à la fin de chaque palier de potentiel. L'amplitude de l'impulsion E_{pulse} est en général grande (de l'ordre de 10 à 50 mV) devant l'incrément de potentiel ΔE et sa durée est courte (de l'ordre de 20 à 100 ms) devant la durée du palier de potentiel. Le courant est mesuré juste avant et juste à la fin de chaque impulsion. C'est la différence entre ces deux courants qui est ensuite reportée sur la courbe intensité-potentiel d'où le nom de voltampérométrie différentielle. La Figure II.3 présente la séquence de potentiel utilisée ainsi que l'allure d'une courbe courant-potentiel.

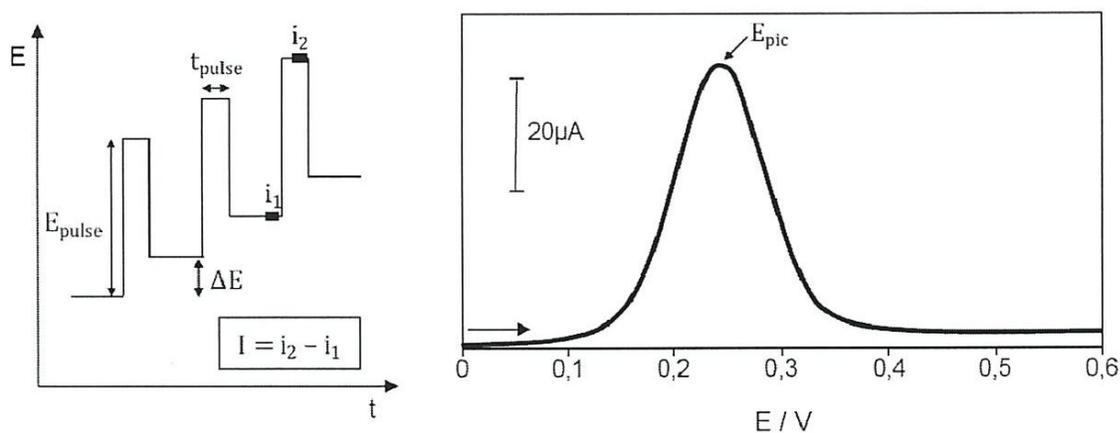


Figure II.3. Séquence de balayage de potentiel utilisée en DPV (gauche) et exemple de courbe courant-potentiel obtenue (droite).

De plus, dans le cas de signaux de faible intensité, il est plus facile d'identifier un pic plutôt qu'une vague et également de différencier deux pics successifs plutôt que deux vagues. L'inconvénient majeur de la technique est la vitesse de balayage qui se doit d'être faible comme pour la LSV (donc de l'ordre de 1 à 20 mV/s).

II.2.3.2. Voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV)

La voltampérométrie différentielle à onde carrée (SWV) est une variante de la DPV où la durée de l'impulsion est égale à la moitié de la durée du palier de potentiel. Cependant, il est plus aisé de la considérer comme étant la surimposition d'une onde carrée à la rampe de potentiel, d'où son nom. Dans ce cas, chaque palier est constitué d'une impulsion de potentiel dans le même sens que le sens de balayage suivi d'une impulsion de même amplitude mais dans le sens inverse au sens de balayage. La différence de courant reportée sur la courbe intensité-potentiel est alors $I = i_{\text{dir}} - i_{\text{inv}}$ avec i_{dir} le courant mesuré sur l'impulsion dans le même sens que le balayage (dir pour direct) et i_{inv} le courant mesuré sur l'impulsion dans le sens opposé (inv pour inverse). La Figure II.4 présente la séquence de balayage de potentiel utilisée en SWV ainsi qu'un exemple type de voltampérogramme obtenu.

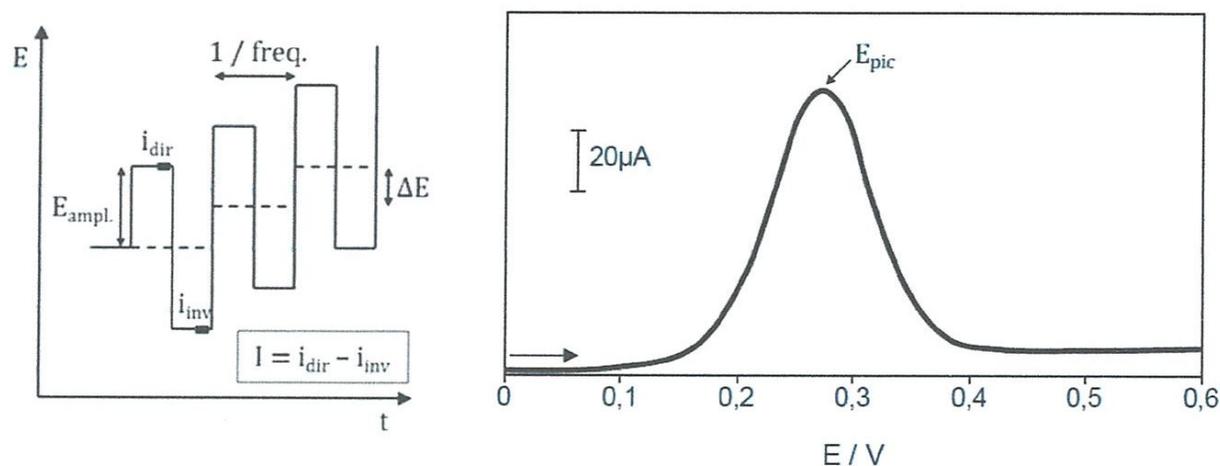


Figure II.4. Séquence de balayage de potentiel utilisée en SWV (gauche) et exemple de courbe courant-potential obtenue (droite)

II.3. Conclusion

Le principe de détection de la majorité de ces techniques reposant sur les propriétés oxydoréductrices des espèces. L'électrochimie est la méthode la plus adaptée à l'étude de ce type de réactions. En outre, les techniques électrochimiques sont peu coûteuses, simples à mettre en œuvre, rapides et sensibles. Elles présentent des seuils de détection compatibles avec les concentrations de l'acide ascorbique et le paracétamol. Ceci est d'autant plus vrai avec l'emploi des méthodes impulsionnelles. C'est dans ce cadre que s'effectuent les travaux décrits par la suite.

II.4. Références bibliographiques du chapitre II

[1] F.Sekli-Belaidi. *Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly(3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides*

ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin.

Thèse de l'Université Paul Sabatier-Toulouse III (2011).

[2] F. Miomandre, S. Sadki, P. Audebert, R. Méallet-Renault ; *Electrochimie, des concepts aux applications.* Dunod, Paris (2005).

[3] M. Gougis. *Développement De Capteurs Electrochimiques Non-Enzymatiques Pour La Gestion Du Diabète.* Thèse de l'Université du Quebec (2014).

[4] J-C. Roussel, *Spectrométrie par résonance magnétique nucléaire, Techniques de l'Ingénieur P 2880 archive,* (1996).

[5] C-G. Zoski., *Handbook of electrochemistry,* Amsterdam (Netherlands): Elsevier, 2007.

[6] A-J. Bard, LR. Faulkner., *Electrochemical Methods - Fundamentals and Applications,* 2nd edition, New York (USA): John Wiley and Sons Inc., (2001).

[7] F. Bedioui, S. Griveau, *Voltampérométrie - Perfectionnement des performances, Techniques de l'ingénieur P 2128v2,* (2009).

[8] L-M. Fischer, M. Tenje, A-R. Heiskanen., N. Masuda, J. Castillo, A. Bentien, J. Emneus, M-H. Jakobsen, A. Boisen, *Gold cleaning methods for electrochemical detection applications, Microelectronic Engineering,* vol.86, pp. 1282-1285(2009).

[9] A-L M. Asuncion, D-R Olga, H-M. Alba, A-M M. Julia; *Horseradish peroxidase covalent grafting onto screen-printed carbon electrodes for levetiracetam chronoamperometric determination, Analytical Biochemistry,* vol. 395, pp. 86-90b (2009).

[10] J. Denayer, J. Delhalle, Z. Mekhalif; *Comparative study of copper surface treatment with self-assembled monolayers of aliphatic thiol, dithiol and dithiocarboxylic acid, Journal of Electroanalytical Chemistry,* vol. 637, pp. 43-49 (2009).

[11] N. Platzer, L. Dallery ; *Résonance magnétique nucléaire – Aspects théoriques, Techniques de l'Ingénieur P 2880,* (2006).

- [12] D. Canet ; *La RMN - Concepts et méthodes*, Paris: InterEditions, pp. 96(1991).
- [13] D. Tran Minh ; *Analyse de surface par ESCA - Principe et instrumentation*, Techniques de l'Ingénieur P 2625(1999).
- [14] F. Petru, *The polarographic study of some simple nitroparaffins*, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, vol. 12, pp. 620-629 (1947).
- [15] B.Ortiz, C. Saby, GY. Champagn, D. Belanger; *Electrochemical modification of a carbon electrode using aromatic diazonium salts. 2. Electrochemistry of 4-nitrophenyl modified glassy carbon electrodes in aqueous media*, Journal of Electroanalytical Chemistry, vol. 455, pp. 75-81(1998).

CHAPITRE III
MATERIELS ET TECHNIQUES
EXPERIMENTALES

Dans ce chapitre, nous décrivons le matériel ainsi que les différentes méthodes et techniques expérimentales qui ont été utilisés. La préparation des solutions et des électrodes, l'obtention des tracés des courbes de polarisation sont également décrits.

III.1. Matériel et protocole expérimental

Dans cette partie, nous décrivons la préparation des solutions ainsi que l'approche expérimentale suivie pour la détermination et la détection des substances pharmaceutiques

III.1.1. Produits chimiques

Les produits chimiques ont été utilisés tels qu'ils ont été reçus, aucune purification, quelle que soit sa nature, n'a été jugée utile dans le cadre de cette étude. Les produits que nous avons utilisés sont listés dans le tableau III.1 ci-dessous :

Tableau III.1. Liste des produits utilisés dans la partie expérimentale.

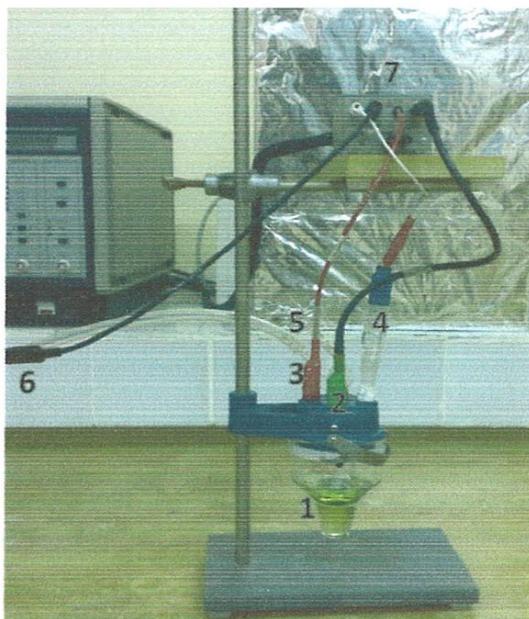
Nom du produit	Formule brute	Producteur
Acide sulfurique	H_2SO_4	Fluka
Hydroxyde de Sodium	NaOH	Fluka
Acétone	CH_3COCH_3	Sigma Aldrich
phosphate de sodium monobasique	NaH_2PO_4	Sigma Aldrich
L'hydrogénophosphate de sodium dibasique	$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$	Sigma Aldrich
Chlorure de potassium	KCl	Fluka
Paracétamol	$C_8H_9NO_2$	TP chimie 1 SM Univ-08 Mais 1945 Guelma-Algerie
Acide ascorbique	$C_6H_8O_6$	Fluka
Acide ascorbique	$C_6H_8O_6$	Pharmaliencie
Paracétamol + Acide ascorbique	$C_8H_9NO_2 + C_6H_8O_6$	Efferalgan+Vit C Dofebril+Vit C

Toutes les solutions aqueuses, y compris les solutions tampon, ont été préparées à partir d'eau ultrapure déionisée par le système Milli Q (18,2 M Ω .cm).

III.1.2. Montage expérimental

Le dispositif expérimental utilisé est représenté sur la figure III.1. Il s'agit d'une cellule mono compartimentée permettant de recevoir :

- Une électrode de travail (notée ET) constituée d'une électrode en graphite ou en platine;
- Une électrode auxiliaire (EA) en platine permettant le passage du courant;
- Un capillaire de Luggin permettant des mesures précises du potentiel de l'électrode de travail par rapport à l'électrode de référence (ER);
- Un dégazeur qui permet de travailler en milieu inerte par dégazage de l'azote N₂ ainsi que de fournir de l'azote au dessus de la solution;
- Une électrode de référence. Dans ce travail, nous avons utilisé une électrode de référence au chlorure d'argent saturée (Ag/AgCl/KCl; E⁰= 0,199 V vs. ENH). toutes les valeurs de potentiel dans ce travail par rapport à l'électrode de référence Ag/AgCl.



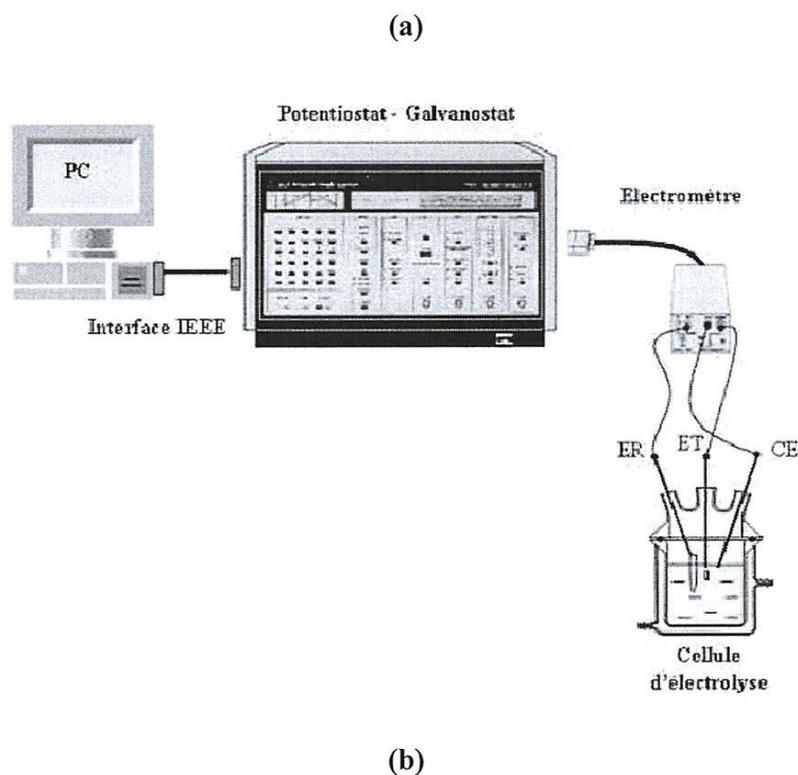


Figure III.1. Cellule électrochimique et dispositif expérimental

- a) Cellule électrochimique composée de : Cellule d'électrolyse (1), Electrode de travail (2), Contre électrode (3), Electrode de référence(4), Entrée-sortie d'azote (5), Mise à la terre(6), Électromètre(7). b) Dispositif expérimental

Pour réaliser les mesures de voltampérométrie, la cellule est reliée à un Potentiostat-Galvanostat de la marque Princeton Applied Research, modèle PAR 273A par l'intermédiaire d'un électromètre. Le logiciel permettant le pilotage du potentiostat est le Power Suite software.

III.1.3. Dégazage de la solution

Malgré toutes les précautions, la solution à étudier peut être en contact avec l'atmosphère pendant un temps plus au moins long. L'équilibre entre la solution et l'air, implique la dissolution de gaz comme le dioxygène ou le dioxyde de carbone dans la solution. Ces éléments peuvent interférer dans le processus d'oxydation ou de réduction des espèces

électroactives. Alors, il faut absolument les éliminer en effectuant un dégazage à l'aide d'un gaz inerte. Dans notre cas, nous avons utilisé de l'azote pur en barbotage dans la solution pendant un temps minimum de quinze minutes. Il est nécessaire de laisser l'azote en surpression au dessus de la solution tout au long de l'expérience.

III.2. Méthodes expérimentales

La voltampérométrie cyclique, ou plus simplement la voltampérométrie, est l'une des méthodes électrochimiques d'analyses les plus utilisées. Elle permet surtout d'étudier les mécanismes lors des réactions d'oxydoréduction hétérogènes. Dans tous les processus électrochimiques, on relève plusieurs types de phénomènes associés à un transfert de charge électrique aux interfaces formées par la mise en contact d'électrodes (conduction électronique) et d'un électrolyte (conduction ionique). Lors de ce transfert de charge, on assiste à une transformation chimique d'une espèce: l'oxydoréduction. Ces réactions d'oxydation et de réduction obéissent au schéma réactionnel suivant:



La voltampérométrie cyclique est basée sur la mesure du courant (i) résultant d'un balayage linéaire en potentiel (E) à partir d'une valeur initial E_i entre deux limites, E_{inf} limite inférieur et E_{sup} limite supérieure, choisies par l'expérimentateur. Les courbes $i = f(E)$ obtenues sont appelées voltampérogrammes. L'allure générale des courbes $i = f(E)$ dépend de beaucoup de paramètres tels que : la vitesse de la réaction, la solubilité ou l'insolubilité des espèces réagissantes, les réactions chimiques suivantes et antécédentes aux réactions électrochimiques, et la nature du substrat [1-8]. Un exemple de voltampérogramme théorique donné sur la figure II.7 présente le cas d'un système réversible soluble-soluble (par exemple, l'étude du couple $[\text{Fe}(\text{CN}_6)]^{-3}/[\text{Fe}(\text{CN}_6)]^{-4}$ sur une électrode de graphite).

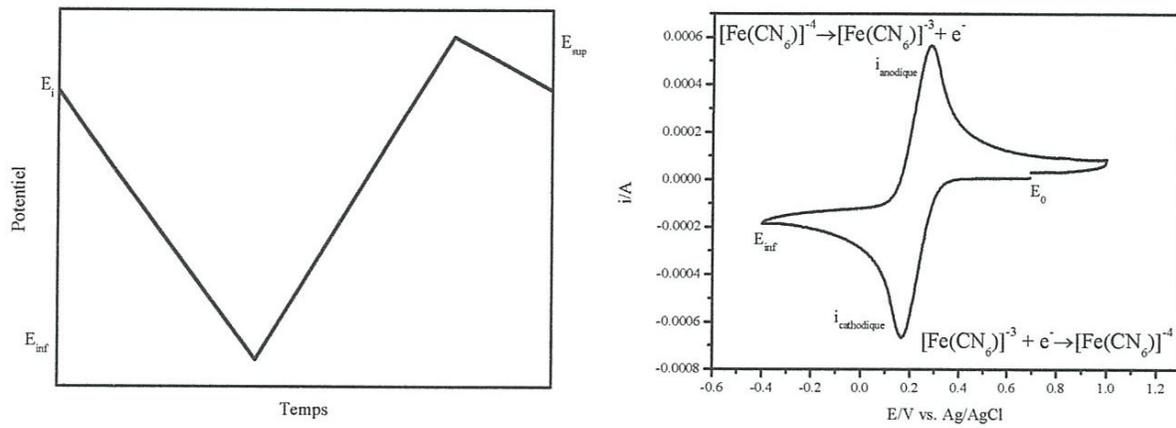


Figure III.2. Principe de la voltampérométrie cyclique. A gauche l'évolution du potentiel imposé au cours du temps, et à droite, la réponse en courant correspondante

Les voltampérogrammes obtenus dans ce travail sont enregistrés en milieu neutre, avec une vitesse de balayage allant de 50 mVs^{-1} , à une température ambiante de $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ et sous atmosphère inerte d'azote.

Les techniques de voltamétrie en linéaire (ASV : anodic stripping voltammetry) ou pulsé (DPASV : differential pulse anodic stripping voltammetry ; SWASV : square wave anodic stripping voltammetry) permettent accroissement substantiel du courant faradique à des valeurs comparables aux autres techniques. Ceci est obtenu par une mesure effectuée en deux étapes. Durant la première étape, un potentiel suffisamment négatif est appliqué pour permettre la réduction et la préconcentration en surface ou à l'intérieur, dans le cas des composés formant un amalgame avec une électrode de travail. Cette étape peut durer plusieurs minutes et elle est effectuée en solution agitée pour assurer un apport contrôlé des composés tests à la surface de l'électrode. L'agitation est ensuite arrêtée et après un court temps d'attente (typiquement 30s), permettant l'élimination de toute convection les composés sont ré-oxydés par balayage linéaire ou pulsé du pot positives [9-17].

III.3. Conclusion

Le matériel expérimental utilisé dans ce travail a été présenté. Puis nous avons présenté le montage et les techniques électrochimiques (voltampérométrie cyclique, et voltampérométrie différentielle) utilisées pour étudier les propriétés électrochimiques de l'acide ascorbique et le paracétamol.

III.4. Références bibliographiques du chapitre III

- [1] Beden B, Hahn F, Juanto S, Lamy C, Leger JM (1987) *Infrared spectroscopic study of the methanol adsorbates at a platinum electrode. Part I. influence of the bulk concentration of methanol upon the nature of the adsorbates. J Electroanal Chem* 225: 215-225.
- [2] Beden B, Hahn F, Lamy C, Leger JM, De Tacconi NR, Lezina RO, Arvia AJ (1989) *Chemisorption of methanol on different platinum electrodes (smooth and rough polycrystalline, monocrystalline, and preferentially oriented), as studied by EMIRS. J Electroanal Chem* 261: 401-408.
- [3] Clavilier J, Lamy C, Leger JM (1981) *Electrocatalytic oxidation of methanol on single crystal platinum electrodes. Comparison with polycrystalline platinum. J Electroanal Chem* 125: 249-254.
- [4] Vereecken J, Capel-Boute C, Decroly C (1968) *Etude de l'oxydation anodique du méthanol. Electrochim Acta.*13: 645-657.
- [5] Gu YJ, Wong WT (2006) *Nanostructure PtRu/MWNTs as anode catalysts prepared in a vacuum for direct methanol oxidation. Langmuir* 22: 11447-11452.
- [6] Picaut J (1998) *Dépôts électrolytiques des métaux nobles. Techniques de l'ingénieur ; référence M 1625.*
- [7] Nguyen B (1998) *Electrodéposition par courants pulsés. Techniques de l'ingénieur ; référence M 1627.*

- [8] Gloaguen F, Léger JM, Lamy C, Marmann A, Stimming U, Vogel R (1999) Platinum electrodeposition on graphite: electrochemical study and STM imaging. *Electrochim Acta* 44: 1805-1816.
- [9] Dominguez-Dominguez S, Arias-Pardilla J, Berenguer-Murcia A, Morallón E, Cazorla-Amoros D (2008) Electrochemical deposition of platinum nanoparticles on different carbon supports and conducting polymers. *J Appl Electrochem* 38: 259-268.
- [10] Paoletti C, Cemmi A, Giorgi L, Giorgi R, Pilloni L, Serra E, Pasquali M (2008) Electrodeposition on carbon black and carbon nanotubes of Pt nanostructured catalysts for methanol oxidation. *J Power Sources* 183: 84-91.
- [11] Zoval JV, Lee J, Gorer S, Penner RM (1998) Electrochemical preparation of platinum nanocrystallites with size selectivity on basal plane oriented graphite surfaces. *J Phys Chem B* 102 (7): 1166-1175.
- [12] Boggs BK, Botte GG (2010) Optimization of Pt-Ir on carbon fiber paper for the electro-oxidation of ammonia in alkaline media. *Electrochim Acta* 55: 5287-5293.
- [13] Bard AJ, Faulkner LR, (1983) *Electrochimie: principes méthodes et applications*, Masson, Paris, 385-420.
- [14] Picard G, Chouaib F, Sanchez S (2003) *Chronopotentiométrie. Techniques de l'ingénieur; référence p 2175.*
- [15] Lu G. thèse de doctorat, Université de Tuscaloosa, Alabama, USA (2005).
- [16] Sine G. thèse de doctorat, École Fédérale De Lausanne, Suisse (2005).
- [17] Peyrelade E. thèse de doctorat, Institut national polytechnique de Grenoble, France(2005).

CHAPITRE IV
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Ce chapitre est consacré à la mise au point d'un outil analytique capable **de doser simultanément et sélectivement** les acides ascorbique et le paracétamol sur des électrodes simple de graphite et de platine.

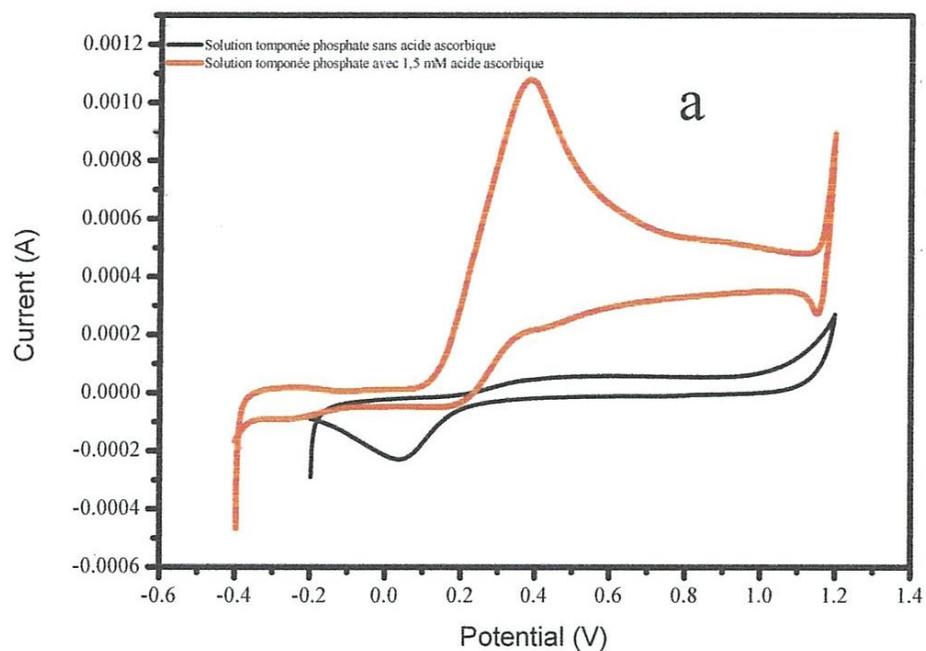
IV.1. Oxydation électrochimiques de l'acide ascorbique et le paracétamol par voltampérométrie cyclique

Aux pH acides ou neutres, l'acide ascorbique présente une seule vague d'oxydation et aucune vague de réduction [1-3]. Des auteurs ont montrés que sur une électrode d'or, en milieu tamponné phosphate à pH 7, l'oxydation démarre à 0.2 V et le courant atteint son maximum a 0.52 V [2]. Les voltampérogrammes présentés à la figure IV.1 on été obtenus avec une électrode de platine (figure IV.1a) et une électrode simple de graphite (figure IV.1b) dans une solution désaérée d'acide ascorbique à 1.5 mmol.L⁻¹ préparé dans une solution tamponnée de phosphate à pH 7.

Ces voltampérogrammes mettent en évidence une vague d'oxydation de l'ion ascorbate, qui début vers 0.08 V sur l'électrode de platine et 0.18 V sur l'électrode de graphite. Aucun signal n'est observé au balayage retour, confirmant que le système est irréversible. La densité de courant maximale est mesurée au potentiel de 0.84 V sur le graphite, soit un déplacement de 0.46V vers les potentiels anodiques par rapport à l'électrode de platine (0.38 V). Nous observons aussi que la densité de courant sur l'électrode de platine est plus importante que celle obtenue sur l'électrode de graphite. Ces observations témoignent d'un processus d'oxydation catalytique de l'acide ascorbique sur les électrodes de platine et de graphite.

Des expériences analogues ont été menées avec une solution contenant le paracétamol 1.5 mmol.L⁻¹. La figure IV.2 montre les voltampérogrammes cycliques obtenus. En accord avec les travaux de la bibliographie [3-4], l'oxydation du paracétamol sur le graphite est irréversible avec une densité de courant limite, mesurée à 1.05 V est égale à 0,0034 A.cm⁻².

Sur l'électrode de platine, des améliorations semblables à celles obtenues pour l'acide ascorbique sont observées. Le pic d'oxydation apparaît à 0,33 V avec une densité de courant 2 fois plus importante. Aucun pic retour est observé, confirmant que le système est irréversible.



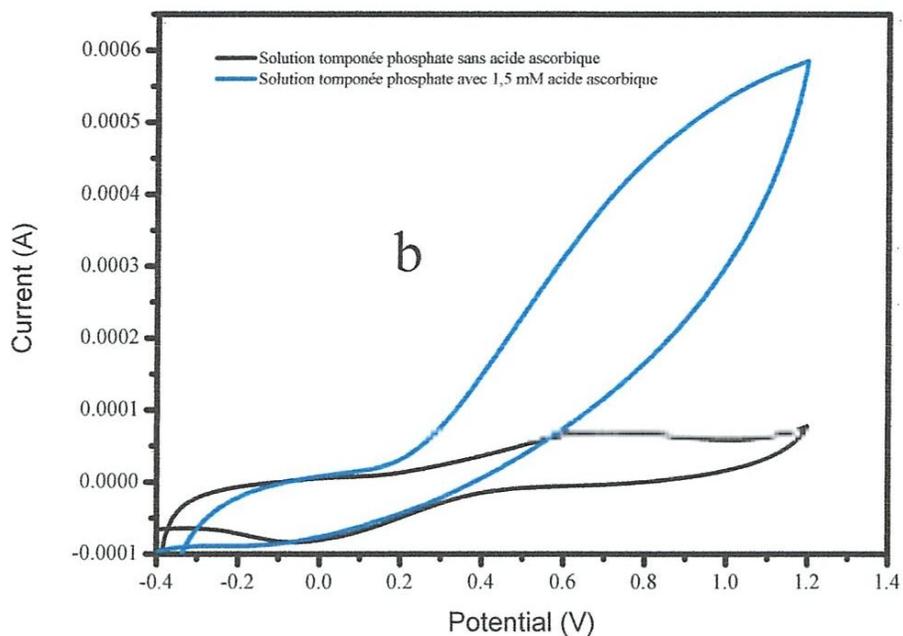
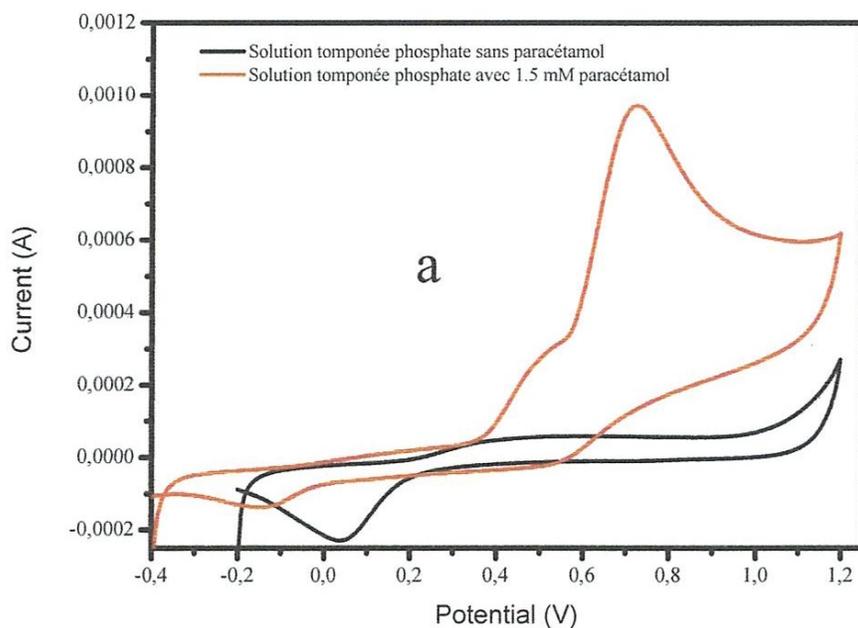


Figure IV.1 Voltampérométrie cyclique ascorbique acide sur a) une électrode de platine, b) une électrode de graphite



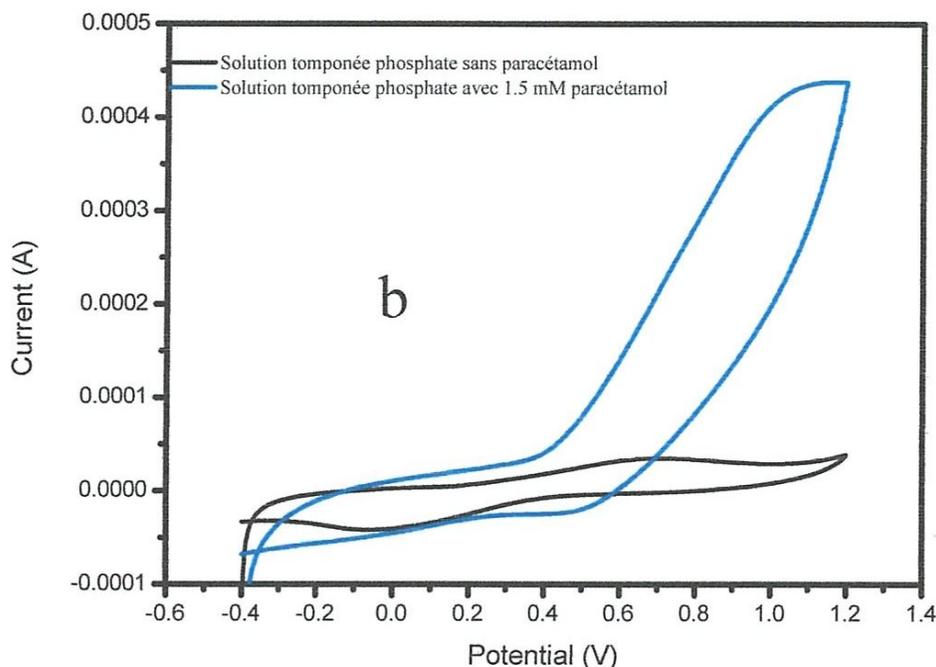
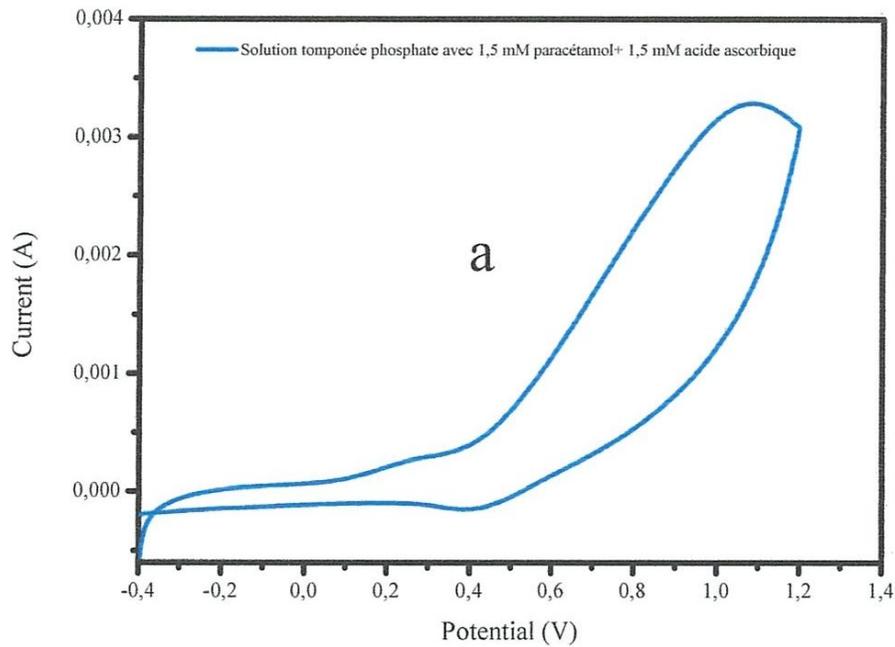


Figure IV.2 Voltampérométrie cyclique du paracétamol sur a) une électrode de platine, b) une électrode de graphite

IV.2. Oxydation électrochimiques simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol par voltampérométrie cyclique

L'objectif final de notre étude étant de proposer un capteur électrochimique pour le dosage simultané des deux substances médicamenteuses, des expériences ont été menées avec des solutions contenant le mélange des deux espèces. La figure IV.3 présente les voltampérogrammes cycliques obtenus avec une solution de tampon phosphate pH 7 contenant l'acide ascorbique et le paracétamol à la concentration de 1.5 mmol.L^{-1} . Sur l'électrode de graphite (figure IV.3a), la courbe intensité-potential montre une première vague peu marquée vers 0,33 V relative à l'oxydation irréversible de l'acide ascorbique, suivie de celle du paracétamol vers 1.05 V. Sur l'électrode platine (figure IV.3b), le voltammogramme enregistré est en accord avec ceux déjà obtenus lors de l'oxydation des deux substances pris

séparément. L'acide ascorbique et le paracétamol commencent à s'oxyder à 0,08 et 0,35 V respectivement, avec des densités de courant 2 et 3 fois plus importantes que celles enregistrées sur l'électrode graphite. Les deux signaux anodiques sont séparés de presque 0,3 V, rendant la mesure simultanée des deux substances plus sélective et éliminant tous risques d'interférences lors de la détection dans des milieux réels.



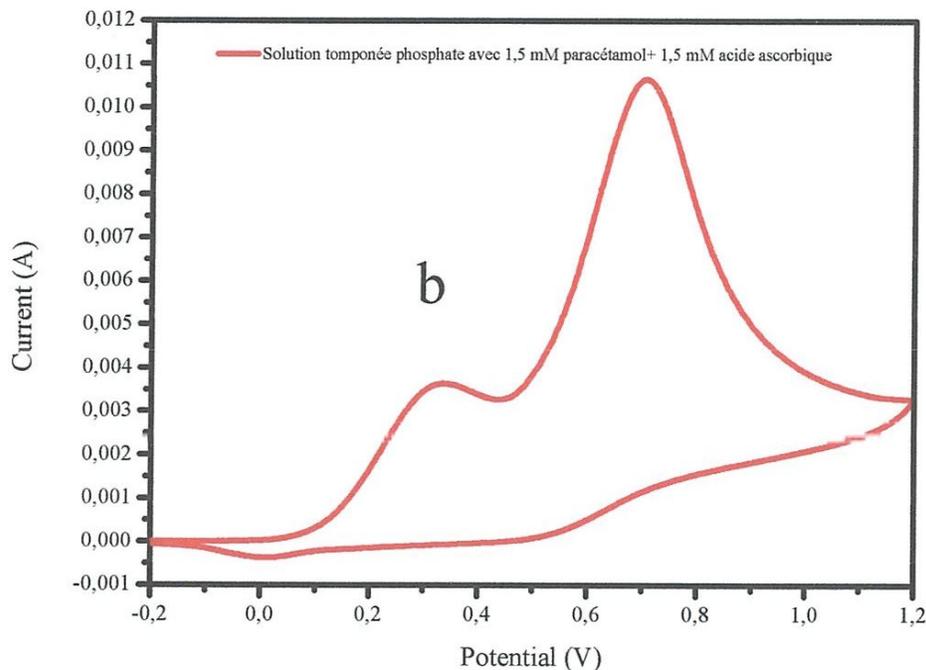


Figure IV.3 Voltampérométrie cyclique du mélange (paracétamol + acide ascorbique) sur a) une électrode de graphite, b) une électrode de platine

VI.3. Utilisation de méthodes électrochimiques impulsionnelles

Dans les milieux réels, l'acide ascorbique et le paracétamol peuvent exister à des teneurs très faibles qui ne peuvent pas être atteintes par des méthodes voltammétriques à balayage linéaire des potentiels. Pour satisfaire les exigences de mesure, des méthodes électrochimiques impulsionnelles sont utilisées, connues pour abaisser les limites de détection et améliorer la sensibilité des mesures. Nous avons utilisé la voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV) avec une amplitude d'impulsion de 50 mV, un pas de potentiel de 6 mV, un temps d'impulsion de 119 ms, un temps d'intervalle 1ms et une vitesse de balayage de 4 mV.s⁻¹.

La figure IV.4 montre les voltampérogrammes impulsionnels différentiels obtenus dans des solutions tamponnées de pH 7 contenant le mélange des deux acides ascorbique et paracétamol à 1.5 mmol.L⁻¹.

Sur l'électrode de graphite (figure IV.4a) les deux signaux anodiques sont trop proches l'un de l'autre, entraînant un chevauchement des deux pics. Ce comportement confirme les résultats précédents par voltampérométrie cyclique mettant en évidence l'impossibilité de la mesure simultanée des deux substances médicamenteuse sur le graphite.

Sur le l'électrode de platine (figure IV.4b), le même comportement catalytique obtenu par voltampérométrie cyclique est observé ; deux pics anodiques distincts à 0,29 et 0,63 V sont obtenus avec, avec des densités de courant de pic égales à $5,23 \cdot 10^{-4}$ et $9,87 \cdot 10^{-4}$ A.cm⁻² respectivement. Ces valeurs sont plus importantes que celles récupérées en voltampérométrie cyclique (notamment pour l'oxydation du paracétamol), et la DPV est choisie comme méthode électrochimique de détection pour la suite de l'étude. De ces résultats aussi, on peut voir que l'électrode de platine montre une bonne activité catalytique vis-à-vis l'analyse qualitative simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol par rapport a une électrode de graphite non traité.

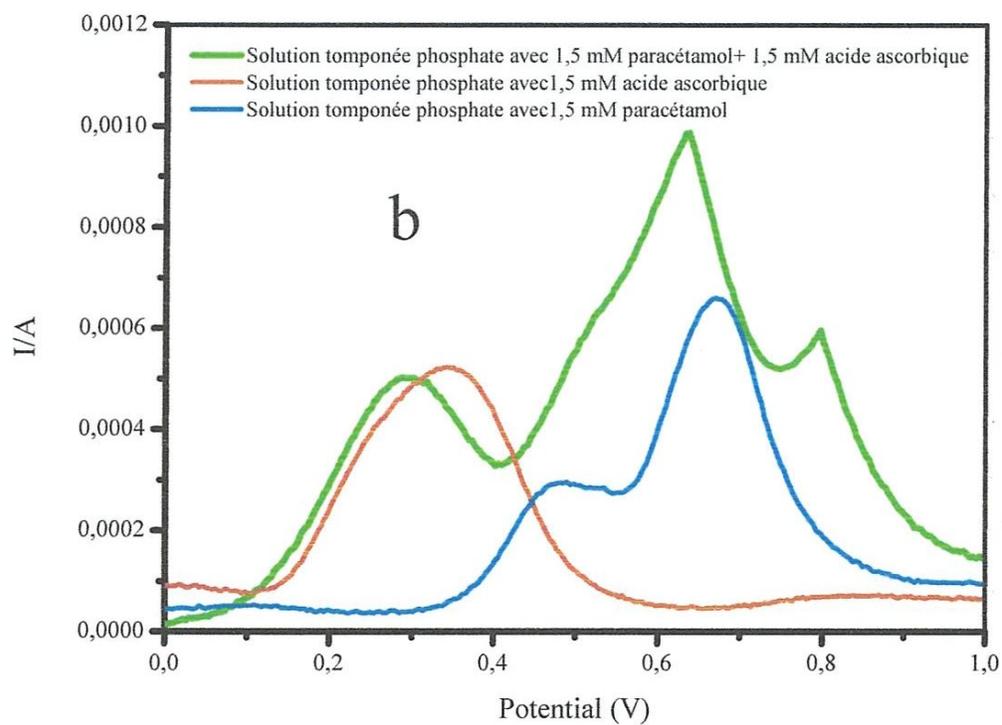
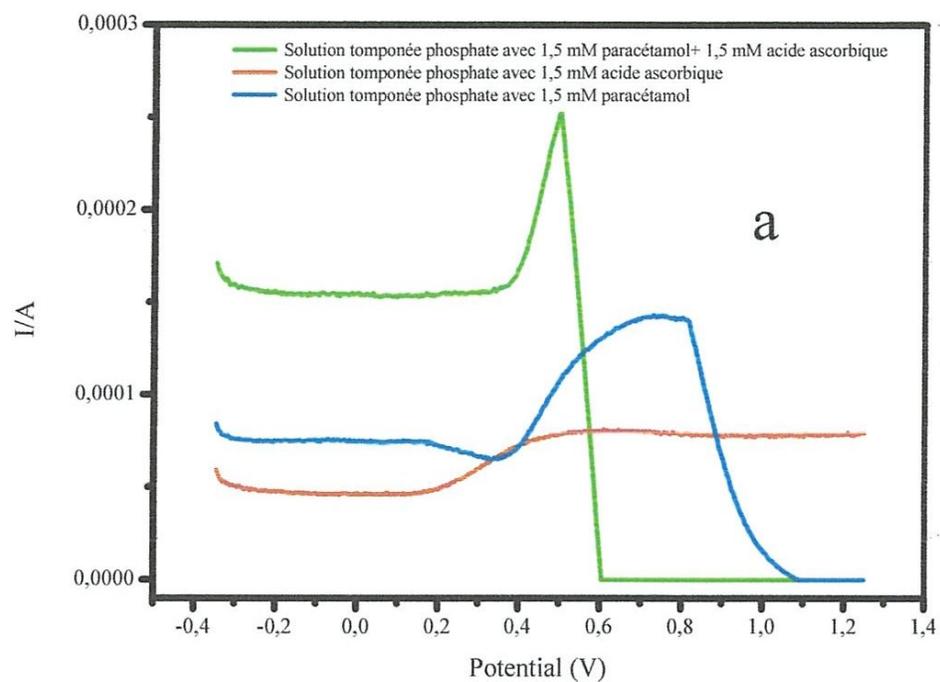


Figure IV.4 Voltampérométrie différentielle du mélange (paracétamol + acide ascorbique) sur a) une électrode de graphite, b) une électrode de platine

L'activité catalytique de l'électrode de platine et la fiabilité de la technique d'analyse impulsionnelle ont été testée vis-à-vis la détection et le dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux tels que les comprimés d'efferalgan a la vitamine C de UPSA (Figure IV.5 courbe rose) et les comprimés de dofébril a la vitamine C (Figure IV.5 courbe verte). Ces voltampérogrammes montrent deux pics anodiques, correspondent respectivement à l'acide ascorbique et le paracétamol.

La concentration des deux acides est déterminée par la méthode des ajouts dosés.

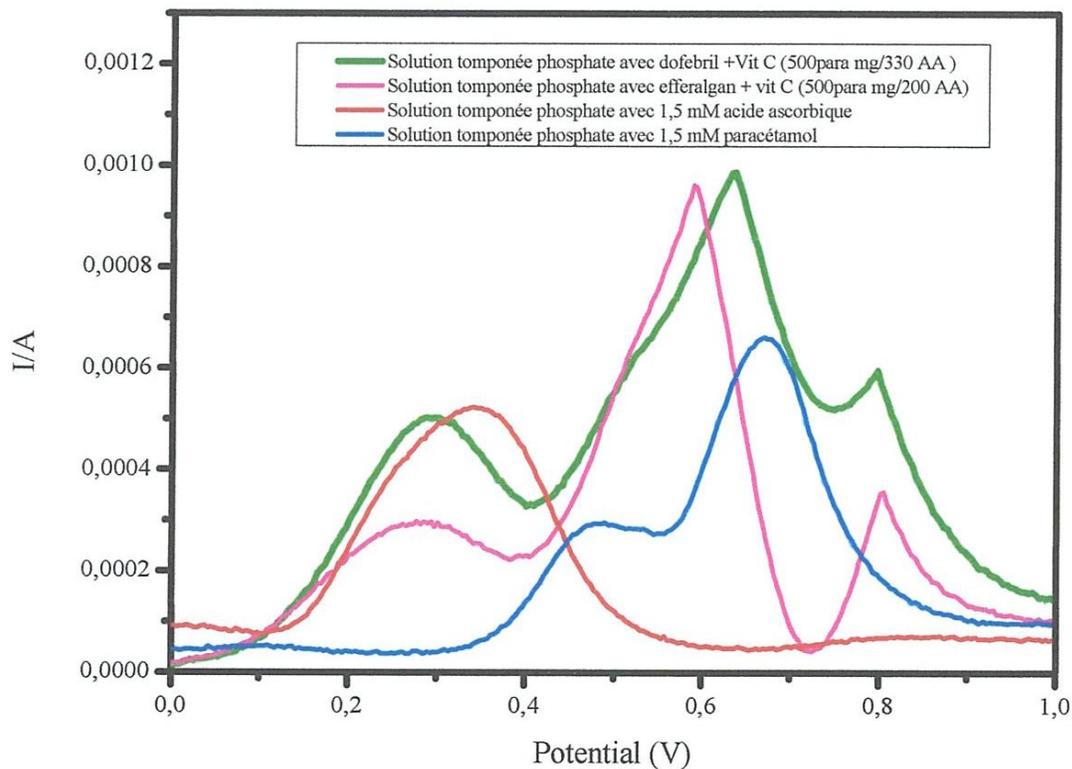


Figure IV.5 Voltampérométrie différentielle du mélange les comprimés d'efferalgan a la vitamine C de UPSA (rose) et les comprimés de dofébril a la vitamine C (vert) sur une électrode de platine

Avant le dosage de ces deux médicaments nous avons établi des courbes d'étalonnage de ces substances médicamenteuses, avec l'électrode de platine, à pH 7 et nous avons détecté chaque

chaque substance séparément. Les voltampérogrammes impulsionelles sont présentés sur la figure IV.6.

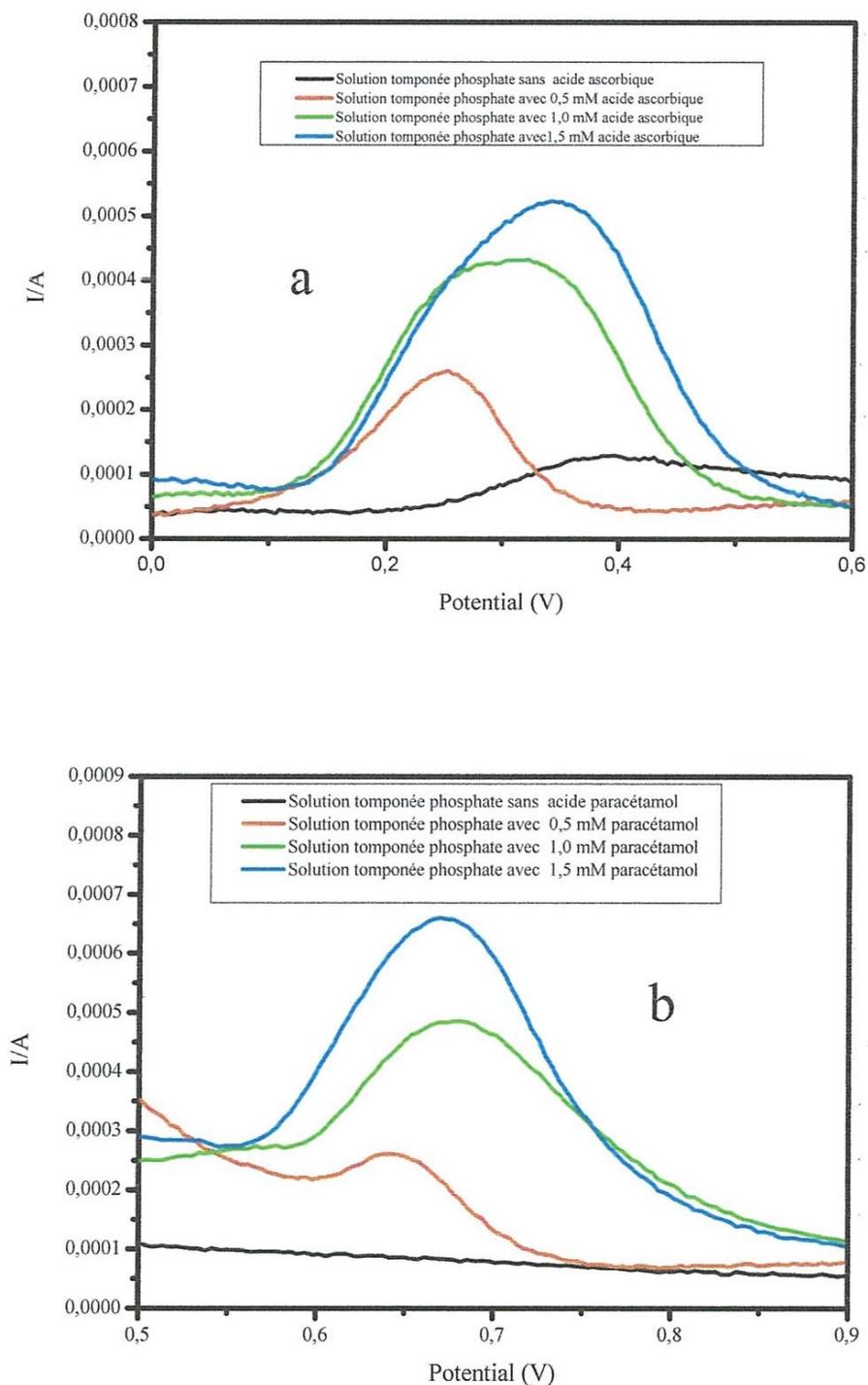


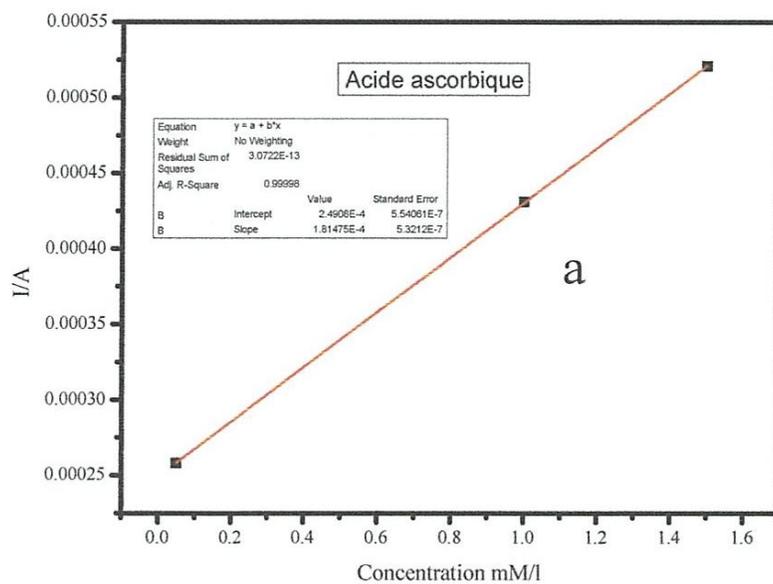
Figure IV.6 Voltampérométrie différentielle a) acide ascorbique, b) paracétamol sur une électrode de platine

Après traitement de l'ensemble de courbes l'évolution de la densité de courant des deux pics est tracée en fonction de la concentration de chacun des deux substances médicamenteuse.

La figure IV.7 présente les courbes d'étalonnages obtenus. La linéarité a été validée pour les deux substances médicamenteuses. Les équations obtenues sont respectivement :

$$y(A) = 1.81 \times 10^{-4} x (mM) + 2.4 \times 10^{-4} \text{ Pour l'acide ascorbique}$$

$$y(A) = 4.1 \times 10^{-4} x (mM) + 5.5 \times 10^{-5} \text{ Pour paracétamol}$$



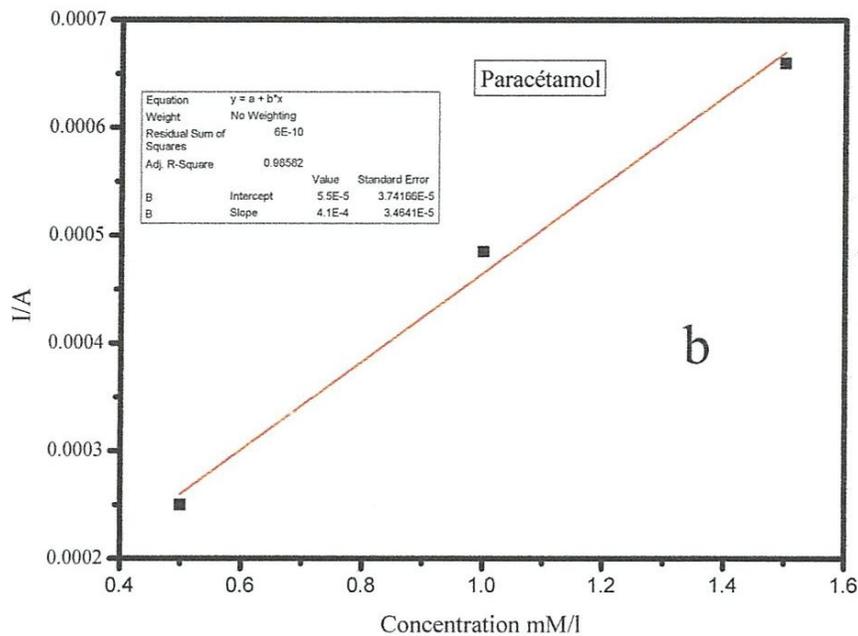


Figure IV.7 Droites d'étalonnage obtenues par la méthode des ajouts dosés pour l'acide ascorbique (a) et le paracétamol (b).

L'intersection de ces droites avec les axes des abscisses permet de déterminer les concentrations de l'acide ascorbique et le paracétamol contenus dans les comprimés d'effergal a la vitamine C;(UPSA) et les comprimés de dofébril a la vitamine C.

Les résultats d'analyse des échantillons réels ont été répertoriés dans le tableau IV.1.

D'après les résultats regroupés dans ce tableau, nous pouvons remarquer que la quantité d'acide ascorbique et de paracétamol dosée par voltampérométrie impulsionnelle sur l'électrode de platine dans les échantillons pharmaceutiques commerciaux est inférieure à celle indiquée sur leurs boîtes. Ceci est probablement dû à la non-dissolution complète de ces substances lors de la préparation des échantillons.

Tableau IV.1 Résultats d'analyse des échantillons pharmaceutiques commerciaux

Médicament	Substance médicamenteuse	Contenu dans les comprimés mmol/l	Contenu analysé par DPV (mmol/l)
Efferalgan à la Vitamine c	AA	2.3	0.78
Dofébril à la Vitamine c	Para	6.6	4.30
	AA	3.3	2.88
	Para	6.6	4.54

VI .4. Conclusion

Les résultats obtenus dans ce chapitre montrent que l'électrode de platine montre une bonne activité catalytique vis-à-vis l'analyse qualitative simultanée de l'acide ascorbique et de paracétamol par rapport à une électrode de graphite non traité. L'utilisation de la voltampérométrie impulsionnelle comme méthode de détection électrochimique a permis d'atteindre des sensibilités et des seuils limites de détection meilleurs par rapport a ceux obtenus par voltampérométrie cyclique. Cependant l'analyse quantitative nécessite l'amélioration du capteur en platine.

VI .5. Références bibliographique du chapitre IV

- [1] B Habibi, M Jahanbakhshi, M H Pournaghi-Azar; *Differential pulse voltammetric simultaneous determination of acetaminophen and ascorbic acid using single-walled carbon nanotube-modified carbon-ceramic electrode. Analytical Biochemistry* 411 167–175 (2011).
- [2] B Habibia, M H Pournaghi-Azar ; *Simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid by use of a MWCNT modified carbon-ceramic electrode and differential pulse voltammetry. Electrochimica Acta* 55 5492–5498 (2010).
- [3] A. Bello, M. Giannetto, G. Mori, R. Seeber, F. Terzi, C. Zanardi ; *Optimization of the DPV potential waveform for determination of ascorbic acid on PEDOT-modified electrodes. Sens. Actuators B.*, 121 430-435 (2007).

[4] NT. Abdel-Ghani, GM. Abu-Elenien, SH. Hussein; *Differential pulse voltammetric determination of chlorphenoxamine hydrochloride and its pharmaceutical preparations using platinum and glassy carbon electrodes. J Appl Electrochem* 40:499–505 (2010).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

L'acide ascorbique (AA) et le paracétamol (Para) sont d'un grand intérêt biologique vu les différents rôles qu'ils jouent dans l'organisme (agents antioxydant, cofacteur d'hydroxylation, agents antipyrétiques). Chez les cliniciens, le dosage de ces deux molécules aide à l'établissement de diagnostics et aux suivis thérapeutiques.

Les instruments classiques d'analyse pour la détection de ces deux substances pharmacologiquement actives telles la chromatographie ou la spectrométrie : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, (GC-MS), chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS), sont généralement complexes, coûteux, volumineux et souvent difficiles à mettre en œuvre.

Pour affronter ces défis liés aux problèmes analytiques, il y a un grand besoin d'effectuer plusieurs analyses simultanément et rapidement dans les mêmes échantillons, par une méthode analytique performante avec une haute sensibilité et une haute sélectivité.

Les techniques électrochimiques offrent l'avantage d'être rapide, sensible et facile à mettre en œuvre. En outre, ces techniques électrochimiques présentent des seuils de détection compatibles avec les concentrations des acides ascorbique et le paracétamol. Ceci est d'autant plus vrai avec l'emploi des méthodes impulsionnelles.

Dans ce travail nous avons utilisé des techniques voltampérométrique sur des électrodes en graphite ou en platine pour la détection de l'acide ascorbique et du paracétamol dans des solutions désaérée d'acide ascorbique, de paracétamol ou du mélange, préparés dans des solutions tamponnées de phosphate à pH 7.

L'utilisation de la voltampérométrie cyclique nous a permis d'identifier les pics d'oxydation de l'acide ascorbique et de paracétamol sur les électrodes de platine et de graphite.

Cette étude nous a montré que la densité de courant des deux substances médicamenteuses obtenues sur l'électrode de platine est plus importante que celle obtenues sur l'électrode de graphite. Cette étude nous a montré aussi que les deux signaux anodiques sont trop proches sur l'électrode de graphite dans le cas du mélange.

La voltampérométrie impulsionnelle a été également utilisée pour la détection et la détermination simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol.

Sur l'électrode de graphite les deux signaux anodiques sont trop proches l'un de l'autre, entraînant un chevauchement des deux pics. Ce comportement confirme les résultats obtenus par voltampérométrie cyclique mettant en évidence l'impossibilité de la mesure simultanée des deux substances médicamenteuse sur le graphite.

Sur l'électrode de platine les deux signaux anodiques sont séparés de presque 0,4 V rendant la mesure simultanée des deux substances plus sélective et éliminant tous risques d'interférences lors de la détection dans des milieux réels.

Les résultats obtenus montrent que l'électrode de platine à une bonne activité catalytique vis-à-vis l'analyse qualitative simultanée de l'acide ascorbique et le paracétamol par rapport à une électrode de graphite non traité.

L'utilisation de la voltampérométrie impulsionnelle comme méthode de détection électrochimique a permis d'atteindre des sensibilités et des seuils limites de détection meilleurs par rapport à celles obtenues par voltampérométrie cyclique.

Les courbes d'étalonnages de l'acide ascorbique et du paracétamol ont été obtenues dans une gamme de concentration entre 0.5 et 1.5 mmole avec une linéarité parfaite.

L'activité catalytique de l'électrode de platine et la fiabilité de la technique d'analyse impulsionnelle peuvent être utilisées pour la détection et le dosage de l'acide ascorbique et le paracétamol dans des échantillons pharmaceutiques commerciaux.

L'ensemble des résultats obtenus met en lumière l'efficacité des méthodes voltampérométrique impulsionnelle et l'utilisation des capteurs en platine et en graphite pour la détection et le dosage des substances médicamenteuses et permet d'envisager une investigation plus poussée quant à l'utilisation d'autres capteurs plus performants.

