

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

**Faculté des Sciences  
Département de Chimie**

**Laboratoire de Recherche  
Spectrochimie et Pharmacologie Structurale**

**MEMOIRE DE MASTER EN CHIMIE**

**Option : Chimie Physique et Analytique**

**Académique**

Sujet :

**ANALYSE CONDUCTIMÉTRIQUE DE L'ASPIRINE ET  
DE LA VITAMINE C**

Candidate : Bentabet Sarah

Date : 12/09/2013

Membres de Jury :

	<b>Noms et Prénoms</b>	<b>Grade</b>
Président :	B.Belhachemi	MCA à l'Université ABB Tlemcen
Examineur :	Y.Harek	Professeur à l'Université ABB Tlemcen
Examineur :	C.Selles	MCA à l'Université ABB Tlemcen
Encadreur :	L.Larabi	Professeur à l'Université ABB Tlemcen

**Année Universitaire 2012/2013**

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie analytique et d'électrochimie de l'Université Abou Bekr BELKAID. Il a été dirigé par Monsieur le Professeur L.LARABI de l'université de Tlemcen. Je lui adresse ma profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il m'a réservé et pour la confiance et le soutien qu'il m'a témoigné.

J'adresse également ma profonde reconnaissance à Monsieur Y. Harek, Professeur à l'UABT, qui a largement contribué au bon déroulement de cette étude en m'apportant toute l'aide dont j'avais besoin (notamment sur le plan technique). Je le remercie vivement pour sa grande ouverture d'esprit, son écoute, sa disponibilité, son extrême bienveillance mais aussi pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent à B. Belhachemi MCA à l'Université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'il porte à ce travail et pour nous avoir honoré de présider le jury de cette mémoire.

Ma gratitude va également à C. Selles, MCA à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail.

Il m'est particulièrement agréable de remercier mes camarades aussi Imane Ichchou, et Tarik Attar pour leurs remarques pertinentes et les conseils qu'ils m'ont prodigué lors des rares occasions où j'ai eu le plaisir de le croiser au laboratoire.

*BENABET Sarah*

# *Dédicace*

*Je Dédie Ce Travail.....*

*À Allah le tout puissant, le miséricordieux*

*À son Profète Mohamed (P. S. L.)*

*À ma chère mère*

*En témoignage de ma profonde gratitude et de mon  
incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices  
qu'elles me content, toute la confiance qu'elles  
m'accordent et tout l'amour dont elle m'entoure.*

*À mon cher père*

*Qui est le meilleur père, grâce à encouragement, et son  
soutien et pour son amour infini en exprimant mes  
gratitudes, mon profond amour et ma passion.*

*À ma sœur Ismahene et mon frère Mehdi.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>(1)</b>
<b>I.PARTIE BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>(3)</b>
<b>I.1.Généralités sur les médicaments</b>	<b>(3)</b>
<b>I.1.1. Histoire du médicament</b>	<b>(3)</b>
<b>I.1.2. Définition de médicament</b>	<b>(3)</b>
<b>I.1.3.Composition de médicament</b>	<b>(4)</b>
<b>I.1.3.1Principe actif</b>	<b>(4)</b>
<b>I.1.3.2Excipient</b>	<b>(4)</b>
<b>I.1.4.Le fonctionnement</b>	<b>(4)</b>
<b>I.1.5.Origines de médicament</b>	<b>(5)</b>
<b>I.1.5.1 Minérale</b>	<b>(5)</b>
<b>I.1.5.2.Végétale</b>	<b>(5)</b>
<b>I.1.5.3.Animale</b>	<b>(5)</b>
<b>I.1.5.4.Naturel</b>	<b>(5)</b>
<b>I.1.6.Classifications de médicaments</b>	<b>(6)</b>
<b>I.1.7.Les effets secondaires des médicaments</b>	<b>(8)</b>

<b>I.1.8.L'aspirine</b>	<b>(9)</b>
<b>I.1.8.1.Histoire de l'aspirine</b>	<b>(9)</b>
<b>I.1.8.2.Synthèse industrielle de l'aspirine</b>	<b>(9)</b>
<b>I.1.8.3.Composition et propriétés physico-chimiques</b>	<b>(10)</b>
<b>I.1.8.4. Effets sur l'homme</b>	<b>(10)</b>
<b>I.1.8.5.Mode d'action</b>	<b>(13)</b>
<b>I.1.9. Vitamine C</b>	<b>(14)</b>
<b>I.1.9.1. Historique de la vitamine C</b>	<b>(14)</b>
<b>I.1.9.2.Définition</b>	<b>(15)</b>
<b>I.1.9.3.Structure et nomenclature</b>	<b>(15)</b>
<b>I.1.9.4.Propriétés physico-chimiques</b>	<b>(16)</b>
<b>I.1.9.5.Rôle de la vitamine C</b>	<b>(17)</b>
<b>I.2.Généralités sur les méthodes de dosage des médicaments</b>	<b>(19)</b>
<b>I.2.1.Chromatographie</b>	<b>(19)</b>
<b>I.2.2.La spectrophotométrie</b>	<b>(20)</b>
<b>I.2.3. Méthodes électrochimiques</b>	<b>(21)</b>
<b>I.2.3.1.La potentiométrie</b>	<b>(22)</b>
<b>I.2.3.2.L'amperométrie</b>	<b>(22)</b>
<b>I.2.3.3.La conductimétrie</b>	<b>(22)</b>

<b>I.3.Généralités sur la conductivité</b>	<b>(23)</b>
<b>I.3.1.Définition de la conductivité</b>	<b>(23)</b>
<b>I.3.2.Mesure de la conductivité</b>	<b>(23)</b>
<b>I.3.2.1.Le Conductimètre</b>	<b>(23)</b>
<b>I.3.2.2.Cellule de mesure</b>	<b>(24)</b>
<b>I.3.3.Conductivité molaire</b>	<b>(24)</b>
<b>I.3.4.Conductivité molaire ionique</b>	<b>(25)</b>
<b>I.3.5.Titrage conductimétrique</b>	<b>(26)</b>
<b>II.PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>(28)</b>
<b>II.1.Dispositif expérimental</b>	<b>(28)</b>
<b>II.2.Préparation des solutions</b>	<b>(28)</b>
<b>II.2.1.Préparation de la solution NaOH</b>	<b>(28)</b>
<b>II.2.2.Préparation de la solution d'aspirine</b>	<b>(29)</b>
<b>II.2.3.Préparation de la solution de vitamine C</b>	<b>(29)</b>
<b>II.2.4.Préparation des solutions étalons</b>	<b>(29)</b>
<b>III.RÉSULTATS ET DISCUSSION</b>	<b>(30)</b>
<b>III.1.Dosage conductimétrique de l'acide acétylsalicylique par NaOH</b>	<b>(30)</b>
<b>III.2.Tracé de la courbe de variation de la conductivité en fonction du volume de la solution de soude ajouté</b>	<b>(30)</b>

<b>III.3.Dosage de l'acide ascorbique par l'hydroxyde de sodium</b>	<b>(32)</b>
<b>III.4.Tracé de la courbe de variation de la conductivité en fonction du volume de la solution de soude ajouté</b>	<b>(33)</b>
<b>III.5.Etude des données de l'analyse</b>	<b>(33)</b>
<b>III.5.1.Fidélité (précision)</b>	<b>(39)</b>
<b>III.5.2.Exactitude</b>	<b>(39)</b>
<b>III.6.Détermination directe de la concentration de l'aspirine et de la vitamine C à partir des courbes d'étalonnage</b>	<b>(40)</b>

**CONCLUSION** **(43)**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Annexe**

# INTRODUCTION GENERALE

L'analyse du médicament, en ce qui concerne l'analyse physico-chimique, revêt quelques spécificités vis-à-vis de l'analyse chimique non pharmaceutique. Cette spécificité apparaît à chaque étape de la démarche analytique [1].

En outre, il faut distinguer l'analyse d'une matière première ou d'un produit fini pour en contrôler la pureté ou la teneur, de l'analyse d'une molécule médicamenteuse réalisée dans le cadre d'études pharmacocinétique ou toxicologique, ce qui implique des dosages dans des liquides biologiques (sérum, plasma, urine) et qui nécessite une étape supplémentaire d'extraction à partir de la matrice biologique.

Le processus analytique peut se décomposer en cinq étapes :

- prélèvement, échantillonnage, stockage et conservation d'un échantillon représentatif d'un lot ;
- préparation ou prétraitement de l'échantillon (dilution, extraction) ;
- analyse proprement dite avec calibration, étalonnage ;
- acquisition des données, quantification ;
- interprétation et présentation des résultats.

De la maîtrise de chacune de ces étapes, dépendra la qualité du résultat final.

Le développement de nouvelles méthodes de détection et de dosage de ces espèces cibles est donc un objectif de première importance.

Le choix d'une méthode dépendra en particulier de la nature du milieu étudié, du nombre d'éléments à doser et de leurs concentrations, du nombre d'analyses à effectuer, de la rapidité exigée de l'analyse, de la précision imposée au dosage et enfin de l'appareillage dont on dispose ou dont on peut disposer [2].

Les méthodes électrochimiques présentent de nombreux avantages comparées aux méthodes spectrométriques, l'équipement étant moins coûteux et les mesures pouvant être réalisées dans des milieux difficiles d'accès (directement sur site) [3]. Ces méthodes assurent la transformation d'une concentration d'espèce en solution en une grandeur électrique mesurée au moyen de relation mathématiques simple.

Le principe de base d'une mesure électrochimique repose sur le fait que certaines molécules ou ions peuvent échanger des électrons avec une électrode, ceci dans des conditions analytiques bien définies en particulier par le potentiel auquel cet échange a lieu [4]. Parmi les



méthodes électrochimiques les plus récentes, la conductimétrie est une méthode électrochimique précise, sensible et sélective [4]

Cette technique occupe une place particulière car ses applications peuvent être extrêmement variées, aussi bien dans le domaine de l'analyse minérale que dans l'analyse organique [5]. Le présent travail s'inscrit dans le cadre général des études théoriques et l'acide ascorbique et l'acide acétylsalicylique. Pour y parvenir, nous avons utilisé cette méthode pour déterminer la quantité de matière de ce médicament.

Le manuscrit est composé de trois chapitres.

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les médicaments en général et l'aspirine et la vitamine C en particulier, sur les méthodes de dosage des médicaments, et sur quelques notions de la conductivité.

Le deuxième chapitre décrit les conditions expérimentales ainsi que le dispositif utilisé pour le dosage de l'aspirine et de la vitamine C.

Le troisième chapitre est consacré à la présentation des résultats obtenus lors de cette étude et à la discussion de ces résultats moyennant les calculs statistiques de validation analytique.

Une conclusion générale résume l'ensemble de cette étude.

# I.PARTIE BIBLIOGRAPHIE

## I.1.Généralités sur les médicaments :

### I.1.1. Histoire du médicament :

L'histoire du médicament est très ancienne. On a retrouvé des documents du **18ème siècle** faisant la liste des différents médicaments que l'on prescrivait aux malades dans les hôpitaux français. Il s'agissait surtout d'extraits naturels : des plantes médicinales, des minéraux ou des substances extraites d'animaux.

Au début du **20ème siècle**, on considérait qu'il n'y avait comme médicaments qu'une vingtaine de molécules de synthèse, et une centaine de produits naturels. De nos jours, on utilise plus de 100 molécules de synthèse, et les remèdes naturels ne sont pratiquement plus utilisés.

En fait, durant le 20ème siècle, la recherche sur les médicaments et les molécules de synthèse a été très active, et de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont été construits. Cela explique qu'on ait fabriqué autant de médicaments différents [6].

### I.1.2. Définition de médicament :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) ; un médicament est une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

### **I.1.3.Composition de médicament :**

Un médicament se compose de deux parties :

#### **I.1.3.1Principe 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 lorsque on es 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.1.3.2Excipient :**

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.

#### **I.1.4.Le fonctionnement :**

La substance active va agir sur une macromolécule appelée protéine. Le plus généralement, cette protéine est une enzyme. La substance active est alors reconnue par la protéine et le processus biologique responsable de la maladie est alors stoppé.

La substance active agit donc comme une clé sur la protéine. Pour arrêter une maladie, il faut trouver la bonne substance active. Ce sont les chercheurs qui vont identifier les protéines responsables d'une maladie, et ensuite trouver la bonne molécule qui va empêcher l'action de la protéine.

Selon le médicament qu'on prend, les actions qu'il aura sur l'organisme sont différentes. Par

exemple, il peut avoir une action substitutive : c'est-à-dire qu'il va apporter au corps un élément qu'il a du mal à produire. C'est ce qu'il se passe quand on prend des vitamines. Il peut aussi avoir une action sur certains principes métaboliques : dans ce cas, la substance active va agir sur le comportement de certaines cellules.

Tout composant d'un médicament est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base ou (x) principe (s) actif (s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

### **I.1.5.Origines de médicament :**

**I.1.5.1 Minérale:** ex du lithium, métal proche mais plus léger que le Na (sodium), utilisé en psychiatrie dans les syndromes bipolaires où il réduit à la fois l'accès maniaque et la dépression. Il est stabilisateur de l'humeur.

Autre exemple, les huiles, comme l'huile de paraffine qui permet au bol fécal de mieux glisser dans L'intestin utilisé contre la constipation, d'où le principal effet indésirable: la diarrhée.

**I.1.5.2.Végétale:** curare, atropine, belladone...

**I.1.5.3.Animale:** héparine, toxine botulique (le Botox), hormones ou produits d'extraction humaine (le produit lui-même ou le produit de synthèse refabrique pour être exactement la même molécule).

**I.1.5.4.Naturel :** comme les hormones, neurotransmetteurs ou être des **xénobiotiques** (des produits complètement artificiels, ou des produits qui sont des modifications des produits existants, ou encore un mélange des deux techniques précédentes).

De plus, les médicaments peuvent être des produits **solides, liquides ou gazeux**. Mais l'aspirine, l'atropine ou les autres médicaments pris habituellement sont la plupart du temps sous forme solide.

Le PM (poids moléculaire) des médicaments peut aller de 7 (lithium) à des PM de plusieurs dizaines voire des centaines de milliers (comme l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant ou les Ac monoclonaux). Habituellement, le PM va de 100 à 1000.

Les médicaments peuvent être des acides ou des bases. L'acide chlorhydrique, n'est pas très gênant lorsqu'il est dans l'estomac, mais il fait mal dans les organes ou parties au dessus de l'estomac.

Donc les bases ou les acides forts sont en général assez mal supportés. Par contre la plupart des médicaments sont des bases ou des acides faibles (comme l'aspirine), qui ont une influence sur la résorption et l'ionisation: tout ce qui est ionisé est hydrosoluble.

Par exemple, si on prend un acide faible avec un  $pK_a$  de 5, et qu'on le met dans une solution de pH 2 ; l'acide faible va être sous forme non ionisée. De plus, pour être résorbé pour franchir la membrane (qui est une double couche lipidique), le produit doit être essentiellement lipophile ou du moins liposoluble. Donc l'acide faible dans cet exemple va être résorbé. Mais si on le met à pH 7, il va être sous forme ionisée, donc hydrosoluble et il ne franchira pas les membranes et sera mal résorbé.

Si l'on prend de l'aspirine ou un autre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), et qu'on prend en même temps un inhibiteur de pompe à protons qui va bloquer la sécrétion d'acide gastrique (et va donc remonter le pH gastrique). Alors, si le pH gastrique remonte au-dessus du  $pK_a$ , l'AINS va être sous forme ionisée et va être résorbé beaucoup plus lentement. On aura alors mal à la tête beaucoup plus longtemps. Si l'on ne modifie pas le pH gastrique (= 2), il sera résorbé très rapidement et on aura mal à la tête moins longtemps.

En revanche, si on est en train de traiter une arthrose, ce n'est pas la vitesse mais la durée qui nous intéresse. Donc peu importe qu'il soit résorbé lentement. Ce qui nous intéresse c'est qu'il ne détruise pas l'estomac, on mettra en place un Gastro-protecteur.

Selon qu'on donne un médicament pour le mal de crâne ou pour l'arthrose, on ne donnera pas le même produit, et on ne le donnera pas de la même manière[7].

#### **I.1.6. Classifications de médicaments :**

Afin de faciliter leur application thérapeutique, les médicaments ont été classés en différentes familles, subdivisées en groupes et sous-groupes. Les critères de classification sont (Vicens, 2002): (i) le mode d'action, (ii) l'origine, (iii) la nature chimique, (iv) la modalité d'action et (v) le spectre d'action. Dans le Tableau 1, on trouve quelques classes de médicaments avec quelques exemples de chaque classe [8].

**Tableau 1.** Quelques classes thérapeutiques de médicaments.

CLASSE	Exemple	CLASSE	Exemple
Analgésiques et Antalgiques	-Aspirine	Anticancéreux	-Cyclophosphamide
	-Paracétamol		-Ifosfamide
	-Phenazone	Anticoagulants	-Warfarine
	-Tramadol	Anticonvulsivants	-Carbamazépine
Antiarythmiques	-Amiodarone	Anti-diabétiques	-Metformine
Anti-asthmatiques	-Salbutamol	Antifongiques	-Amphotéricine B
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES	Antigoutteux	-Allopurinol
	-Apramycine	Antihistaminiques	-Cimetidine
	-Kanamycine	Anti-hypertenseurs	-Propranolol
	$\beta$ -LACTAMINES, PENICILLINES	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	-Aspirine -Acide salicylique -Ibuprofène
	<b>-Amoxicilline</b>	Antiseptiques	-Triclosan
	-Ampicilline	$\beta$ -bloquants	-Atenolol -Bisoprolol -Carazolol
	CEPHALOSPORINES	Bronchodilatateurs	-Fenoterol
	-Cefaclor	Régulateurs lipidiques	-Fénofibrate et acide fénofibrique
	-Cefalexine	SULFONAMIDES	
	<b>-Sulfaméthoxazole</b>	-Stéroïdes hormones	-Progestérone -Testostérone
	<b>-Sulfachloropyridazine</b>	Stimulants cardiaques	-Digoxine

	FLUOROQUINOLONES	-Stimulants système	-Caféine
	-Ciprofloxacine	nerveux centrale	
	-Erythromycine		
	MACROLIDES		
	-Erythromycine		
	-Tylosine		
	LINCOSANIDES		
	-Clindamycine		
	-Lincomycine		
	PHENICOLES		
	-Chloramphénicol		
	TETRACYCLINES		
	-Chlorotétracycline		
	-Tétracycline		
	TRIMETHOPRIM		
	POLYPEPTIDES		
	-Bacitracine		
	-Néomycine		

### **I.1.7. Les effets secondaires des médicaments :**

La non-spécificité d'un médicament peut dans certains cas provoquer des effets secondaires indésirables. Les effets indésirables des médicaments sont nombreux et font l'objet d'une

pharmacovigilance quotidienne. Les effets peuvent être très limités mais dans certains cas les effets peuvent être bien plus graves.

Citons à titre d'illustration le cas de la N-acétylcystéine. L'hydrolyse du mucus gastrique par les groupes –SH explique les gastralgies que l'on peut observer lors de l'utilisation de N-acétylcystéine comme fluidifiant bronchique.

Dans certains cas, les effets secondaires sont bien plus graves. En raison du rôle essentiel du foie dans le métabolisme des médicaments, les atteintes hépatiques peuvent être fréquentes toutes les classes de médicaments peuvent être impliquées, mais certains médicaments sont plus suspects que d'autres. Par exemple le paracétamol est un composé dont la toxicité directe est dûment établie à forte dose.

Les médicaments peuvent aussi être la cause d'atteintes rénales, d'accidents hématologiques, voire d'allergie médicamenteuse. Nous n'entrerons pas dans le détail de tous ces effets, il faut simplement retenir que les effets secondaires de certains médicaments sont la traduction de la non-spécificité des réactions qui conduit à des réactions compétitives dont certaines sont recherchées alors que d'autres sont indésirables.

Parmi tous ces médicaments, on s'est intéressée, faute de moyens, uniquement à l'aspirine (acide acétylsalicylique) et la vitamine C (acide ascorbique)[9].

## **I.1.8.L'aspirine :**

### **I.1.8.1.Histoire de l'aspirine :**

L'histoire de l'aspirine débute, il y a quatre millénaires, avec l'utilisation médicinale des feuilles de saule comme antidouleur par les Sumériens. On retrouve les traces de l'utilisation de décoction de feuilles de saule blanc dans un papyrus égyptien datant de 1550 J.C. Vers l'an 400 avant JC, Hippocrate (-460,-377) préconisait une préparation à partir de l'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre. L'utilisation empirique des feuilles et de l'écorce de saule pour soigner fièvres et douleurs se poursuit jusqu'au XIXe siècle.

En 1835, le suisse K. Lowig cristallisa un composé nommé « Spisäure » à partir d'un extrait de la reine des prés ou spirée. En 1839, le chimiste français J.-B. Dumas démontra que le « Spisäure » n'était autre que l'acide salicylique.

En 1874, l'allemand H. Kolbe synthétisa l'acide salicylique et son sel de sodium ; ces deux produits s'avèrent efficaces pour combattre fièvres et douleurs, mais le premier provoquait des brûlures d'estomac, inconvénient que ne présentait pas le second.



Le 1er février 1899, la compagnie Bayer lança sur le marché un nouveau produit, l'acide acétylsalicylique, appelé Aspirine, qui possédait des propriétés comparable à l'acide salicylique sans présenter la même agressivité à l'égard des muqueuses stomacales.

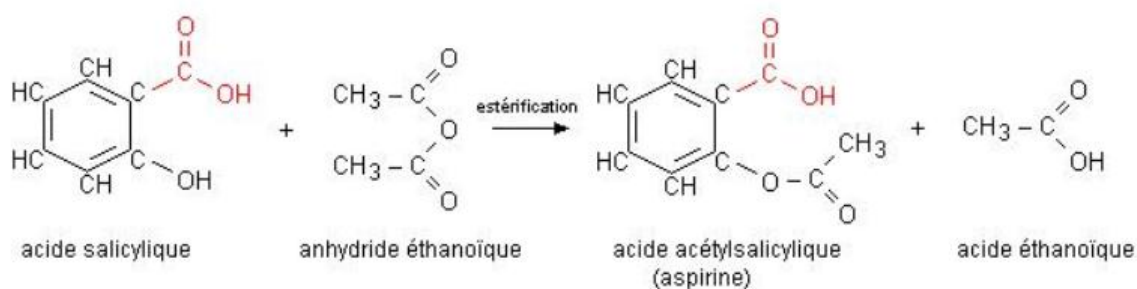
C'est seulement en 1971, que J. Vane (prix Nobel de Médecine, 1982) élucide, en partie le mode d'action de l'aspirine. De nouvelles indications thérapeutiques sont alors proposées et testées avec succès : prévention et traitement de l'infarctus, des accidents cardio-et cérébro-vasculaires...

L'aspirine demeure aujourd'hui encore l'un des médicaments le plus consommé au monde, environ 40 000 tonnes par an dont 2000 tonnes en France [10].

### I.1.8.2. Synthèse industrielle de l'aspirine:

La synthèse de l'aspirine se fait à l'aide de phénol  $C_6H_5OH$  et d'acide salicylique. Dans un premier temps, on prépare l'acide salicylique. Lors de cette préparation on obtient du phénate de sodium et de l'eau. L'eau va être éliminée par évaporation sous vide; quant au phénate de sodium, on l'introduit dans un autoclave broyeur avec du dioxyde de carbone gazeux sous pression. Cela nous donne alors du salicylate de sodium que l'on va acidifier par une solution d'acide sulfurique. Le salicylate de sodium se transforme donc en acide salicylique.

Passage à l'aspirine: L'acide salicylique est traité par l'anhydride acétique à une température voisine de  $98^{\circ}C$ . On obtient l'aspirine par une réaction d'estérification [11].



### I.1.8.3. Composition et propriétés physico-chimiques :

La formule chimique de l'aspirine est  $C_9H_8O_4$ .

L'aspirine est obtenue à partir de la réaction des deux acides: l'acide salicylique et l'acide acétique, ce qui nous donne, suite à cette réaction, de l'acide acétylsalicylique. Cet acide est nommé «aspirine» en terme pharmaceutique. À part l'acide acétylsalicylique, l'aspirine est composée d'amidon de maïs, de dioxyde de titanium, de colorant et bleu sur substrat

d'aluminium, de gomme de xanthane, d'hydroxypropylméthy-cellulose, de sorbate de potassium ( $C_6H_7KO_2$ ) et de triacétine.

L'acide acétylsalicylique est un acide faible. Sa solubilité dans l'eau est fonction du pH de la solution. pH 2.25 on peut dissoudre 3.4 g/l d'acide acétylsalicylique alors qu'à pH 7 on peut en dissoudre 8220 g/l. L'aspirine est inodore, l'odeur de l'acide acétique survient de l'hydrolyse de l'aspirine en atmosphère humide, l'acide acétylsalicylique s'hydrolyse très facilement. L'acide acétylsalicylique à l'aspect d'une poudre blanche, mais très instable dès qu'elle entre en contact avec l'air humide. L'acide acétylsalicylique est la dénomination commune internationale de l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque. Sa masse molaire est de 180.16 g/mol, sa masse volumique est de 1.40 g/cm<sup>3</sup>, sa température de fusion est de 136 °C et sa température de vaporisation est de 140 °C[12].

#### **I.1.8.4. Effets sur l'homme :**

Le succès de l'aspirine s'explique par sa quantité impressionnante d'affections, allant de la grippe aux rhumatismes inflammatoires, en passant par les migraines, les douleurs dentaires, les sciatiques, les lumbagos etc.

L'aspirine présente trois indications majeures qui sont :

- l'action analgésique (antidouleur)
- l'action antipyrétique (antifièvre)
- l'action anti inflammatoire.

L'aspirine est indiquée contre les migraines et les céphalées. La migraine est une affection familiale caractérisée par des accès répétés de céphalées (maux de tête) très variables dans leur intensité, leur fréquence et leur durée, et souvent associés à des nausées ou à des vomissements, à une fatigue générale et à une irritabilité. L'aspirine agit sur la migraine en empêchant la synthèse des prostaglandines. Certaines crises migraineuses s'accompagnent de troubles circulatoires cérébraux : paralysies transitoires, perte de connaissance brutale et courte, ce qui permet de souligner l'intérêt de l'action anti-agrégante plaquettaire de l'aspirine dans le traitement des crises migraineuses avec accidents circulatoires spasmodiques pouvant entraîner la formation d'un caillot au niveau de la circulation cérébrale. Dans les céphalées banales, l'aspirine a presque toujours une action calmante assez rapide surtout quand elle est prise dès l'apparition de ce symptôme. Nombreux sont les maux de tête dus à la colonne cervicale qu'il s'agisse d'une arthrose (dépôts de calcium au niveau des disques situés entre les vertèbres ou des trous de conjugaison par lesquels sortent les racines nerveuses qui viennent de la moelle), ces dépôts de calcium irritent le crâne et le cuir chevelu, les épaules et les bras ; ou d'un déséquilibre de la statique vertébrale. (coup

du lapin, traumatisme crânien, pincement même discret d'un ou plusieurs disques favorisé par une musculature insuffisante).

L'aspirine est efficace sur le rhumatisme articulaire aigu (RAA), les rhumatismes infectieux, et la polyarthrite rhumatoïde. Elle augmente le seuil de perception de la douleur, agit sur les récepteurs périphériques, ne provoquant ni dépendance, ni intolérance. Aux doses thérapeutiques comprises entre 0,2 et 1 gramme, elle n'a aucune action sur le système respiratoire et cardio-vasculaire. Elle présente également la propriété de déclencher une décharge d'ACTH (hormone sécrétée par l'hypophyse) qui va stimuler la sécrétion de cortisone par les glandes surrénales. Et chacun connaît le pouvoir anti-inflammatoire de la cortisone.

L'action sur la fièvre est rapide et conséquente. L'aspirine accroît la déperdition de chaleur en provoquant une vasodilatation cutanée avec transpiration, par excitation du centre hypothalamique (situé à la base du cerveau), responsable de la lutte contre l'hyperthermie. Cette action antipyrétique s'accompagne d'une diminution de la libération de prostaglandines dont l'aspirine inhibe la synthèse. C'est ce processus inhibiteur qui serait en fait la cause première de cette action contre la fièvre.

L'action anti-inflammatoire découle des deux premières. Elle est également due à l'inhibition exercée par l'acide acétylsalicylique sur l'augmentation de la perméabilité capillaire (due à une agression infectieuse, traumatique ou toxique) ; diminution de la migration dans les tissus des polynucléaires et des macrophages responsables de la rougeur et de l'œdème.

L'aspirine agit sur la coagulation sanguine en augmentant la fluidité du sang. Elle contribue à empêcher la formation d'un caillot sanguin qui peut devenir responsable d'un infarctus du myocarde ou d'une thrombose cérébrale. Cette action préventive de l'aspirine est due au fait qu'elle s'oppose à la production de thromboxane, ce puissant agrégant plaquettaire plus ou moins équilibré par la prostacycline, qui, elle, empêche au contraire l'agrégation. En quelque sorte, l'aspirine se présente comme un allié extérieur de la prostacycline. Lorsqu'il y a lésion des parois artérielles (athérome), son rôle se justifie d'autant plus d'effet protecteur, la thromboxane A<sub>2</sub> devient dominante et va favoriser largement la formation d'un caillot sanguin.

Chaque année on dénombre 50 000 victimes d'infarctus du myocarde. Plusieurs études ont démontré que si l'on prenait de l'aspirine en traitement préventif, elle permettrait de réduire considérablement le risque d'infarctus.

Un second domaine des maladies vasculaires dans lequel l'aspirine présente un intérêt thérapeutique est celui des accidents vasculaires cérébraux, lesquels représentent la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité dans les pays industrialisés. Des études montrent que le risque d'accident

majeur, entraînant des séquelles définitives a été considérablement réduit chez les sujets qui avaient pris 1g d'aspirine par jour pendant plusieurs années

L' hypertension artérielle au cours de la grossesse, quelle qu' en soit l' origine fait courir un risque élevé de retard de la croissance fœtale et d' accouchement prématuré, des études montrent que l' aspirine à faible dose permet de prévenir les accidents chez les femmes enceintes hypertendues.

Des études ont mis en évidence le fait que l'aspirine pouvait bloquer la formation de la prostaglandine qui elle même diminue la sécrétion de l'insuline. L'aspirine aurait aussi un rôle indirect et permettrait de stimuler la sécrétion d'insuline. En outre, grâce à son effet sur le système artériel et la coagulation sanguine, elle diminuerait les complications micro vasculaires du diabète.

Des petites doses d'aspirine, associées au traitement classique de la cataracte, sont susceptibles d'en retarder l'apparition ou en ralentir l'évolution, en exerçant un effet protecteur en modifiant chimiquement les protéines du cristallin dont la résistance à l'opacification serait ainsi accrue.

L'aspirine agit aussi contre notre vieillissement puisque plusieurs études ont démontré qu'une dose moyenne d'aspirine, environ 1,3g, donnait des résultats significatifs en diminuant ou en supprimant les accidents majeurs comme l'hémiplégie, ou des perturbations graves des fonctions cérébrales portant sur la mémoire immédiate, le langage, la coordination, l'orientation spatio-temporelle.

Les doses à prendre sont de :

- 1 à 3g par jour contre la douleur ;
- 3 à 4g ou plus par jour pour une action anti-inflammatoire notable (rhumatismes infectieux, polyarthrite rhumatoïde).
- 0,2g 4 à 5 fois (doses filées) par jour contre la fièvre pour éviter des chutes thermiques trop brutales.
- 0,325 y par jour pour une action préventive contre l'infarctus du myocarde et contre les troubles cérébro-vasculaires.

#### **I.1.8.5.Mode d'action :**

L'aspirine agit sur les prostaglandines, substances synthétisées en cas de fièvre ou d'inflammation. En réalité, elle inhibe la cyclo-oxygénase (notée COX), l'enzyme qui permet la synthèse des prostaglandines. Cette enzyme existe sous deux formes : la COX 1, et la COX 2. Cette dernière est plus fortement inhibée, et est moins présente dans l'estomac. On a donc

dans un premier temps cherché à fabriquer des aspirines anti COX 2, car elles sont plus efficaces et moins toxiques pour l'estomac. Cependant elles provoquent des infarctus du myocarde et du cerveau.

L'aspirine est maintenant régulièrement utilisée pour lutter contre les infarctus, cardiaques et cérébraux. En effet, la plupart des infarctus sont causés par l'athérosclérose, c'est-à-dire un encrassement des parois des artères. Des caillots se forment, dus à l'agglomération de plaquettes sanguines. Ces agglomérats de plaquettes sont causés par les prostaglandines. L'aspirine, en inhibant celles-ci, empêche donc la formation de caillots. Des études récentes montrent que la prise préventive de 100mg d'aspirine tous les deux jours diminue de 32% le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes, et de 19% le risque d'infarctus cérébral chez les hommes [13].

Des études sont également menées pour mesurer l'efficacité de l'aspirine contre les cancers. Des expériences réalisées sur des souris montrent que l'aspirine empêche la croissance des tumeurs des cancers du côlon, du poumon et du sein. Des études menées sur l'homme montrent une baisse de 23% du nombre de cancers colorectaux sur des personnes ayant pris de l'aspirine quotidiennement. Cependant une contre-étude a été publiée, affirmant qu'il n'y avait pas de corrélation entre la prise d'aspirine et la diminution du nombre de cancers colorectaux [14]. En l'attente d'études complémentaires, certains médecins déconseillent fortement la prise d'aspirine à titre préventif.

Enfin, de récentes études montreraient que la prise d'aspirine ralentirait l'avancée de la maladie d'Alzheimer. Cependant, on ne connaît toujours pas l'origine de cette maladie, on ne peut donc pas expliquer l'action de l'aspirine. Les études restent contradictoires [15].

### **I.1.9. Vitamine C :**

Dans le cadre du présent travail, nous nous intéressons également à la vitamine C.

#### **I.1.9.1. Historique de la vitamine C :**

Les symptômes d'une carence en vitamine C étaient déjà connus 1 500 ans 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 XVIIIe 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.

### **I.1.9.2.Définition :**

L'acide ascorbique, ou Acide oxo-3 L-gulofuranolactone (forme énolique) (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.1.9.3.Structure et nomenclature :**

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 (Fatibello-Filho et Vieira, 2000). Selon la terminologie actuelle, il s'agit de l'oxo-3- gulofuranolactone. 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  $\gamma$  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 (figure 1).

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 [16]. (figure 2).

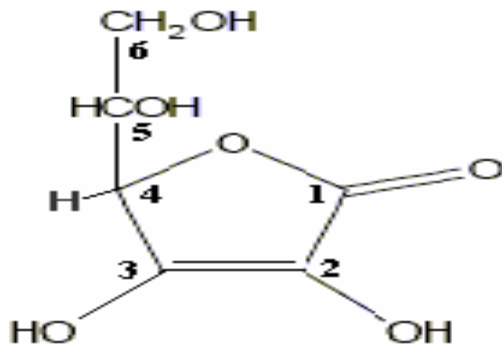


Figure 1: Acide L-ascorbique (l'oxo-3-gulofuranolactone).

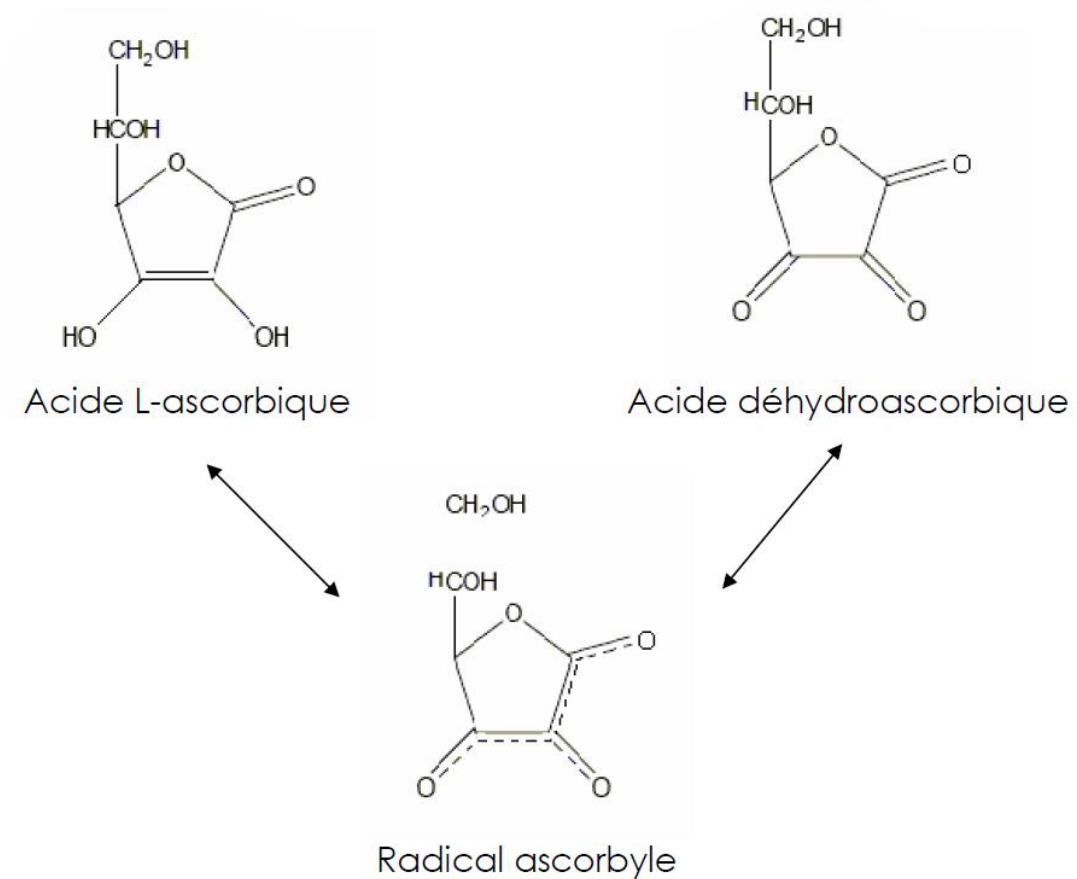


Figure 2 : Forme radicalaire, forme réduite et forme oxydée de la vitamine C.

#### I.1.9.4. Propriétés physico-chimiques :

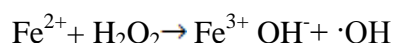
L'acide ascorbique est une poudre cristalline, blanche, inodore, stable au contact de l'air, à la lumière du jour et à température ambiante pendant plusieurs mois, de saveur légèrement acide et qui se décompose à la température de 190°C. Il est facilement soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool [17].

Son pouvoir rotatoire spécifique ( $[\alpha]_{20D}$  : Pouvoir rotatoire spécifique mesure à 20°C et à la longueur de la raie D du sodium ( $^\circ$ ) est  $[\alpha]_{20D} = +20,5^\circ$  a  $+21,5^\circ$  (concentration= 10% dans l'eau, 589nm, 20°C).

L'oxydation en milieu aérobie de l'acide ascorbique en présence d'ions de métaux de transition est la plus importante réaction responsable de la perte de la vitamine C dans les aliments. En présence de dioxygène et de traces d'ions métalliques ( $Fe^{2+}$  et  $Cu^{2+}$  en particulier) un complexe intermédiaire est formé qui subit un transfert de deux électrons pour produire de l'acide d'hydro ascorbique et du peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé conduit, en présence de  $Fe^{2+}$ , au radical hydroxyle  $\ll \cdot OH \gg$  (Réaction de Fenton) selon :



La vitesse d'oxydation dépend des concentrations de vitamine C et d'ions métalliques mais aussi de la teneur en ions  $H^+$  du milieu ; en effet à pH très bas, voisin de 1, l'acide ascorbique est complètement protoné et plus difficilement oxydable qu'à un pH plus élevé.

L'ascorbate oxydase (EC 1.10.3.3) est une des très nombreuses enzymes que l'on rencontre chez les végétaux. En présence d'oxygène, elle catalyse l'oxydation de l'acide ascorbique en acide d'hydro ascorbique selon la réaction suivante [18].



L'acide ascorbique possède un spectre d'absorption qui dépend de sa fonction enediol et de l'état d'ionisation de la molécule et donc du pH du milieu. En solution très acide (pH < 2), l'acide ascorbique présente un maximum d'absorption à 244nm, et dans la zone de pH allant de 5 à 10 le maximum d'absorption de l'acide ascorbique est à 265nm. L'absorption maximale de l'acide d'hydro ascorbique est à 323nm [19].

#### **I.1.9.5. Rôle de la vitamine C :**

La vitamine C est un puissant anti-oxydant : L'oxydation est un processus nécessaire à l'assimilation de la nourriture, au fonctionnement des organes et du système immunitaire. Mais quand elle est éffrénée elle crée plus de dommages que de bénéfices : c'est là qu'intervient les mécanismes de défense anti-oxydants. La vitamine C bloque la production de radicaux libres, elle protège les acides gras insaturés de la membrane des cellules et agit directement à l'intérieur des cellules et indirectement en régénérant la vitamine E, principal anti-oxydant de la membrane cellulaire. La vitamine C stimule la synthèse et l'entretien du collagène et, par conséquent, la résistance et la santé de tous les tissus dans lequel celui-ci est impliqué : peau, cartilages, ligaments, parois des vaisseaux sanguins, dents, os. Elle participe



à la synthèse de certains neurotransmetteurs comme la noradrénaline, impliquée dans l'éveil, la concentration, l'attention, les situations de stress. Elle est nécessaire aux défenses anti-infectieuses. Sa concentration dans les globules blancs est 40 à 60 fois supérieure à celle du plasma, ces réserves sont rapidement épuisées en cas de maladie, d'infection, de choc traumatique, de cancer, de diabète, de corticothérapie et même de grossesse. Elle réduit les réactions allergiques en diminuant le taux d'histamine dans le sang. Elle réduit la nocivité des métaux toxiques que sont le plomb, le nickel, le cadmium en favorisant leur élimination. Elle favorise l'absorption du fer et influence sa répartition dans l'organisme, mais en excès, elle inhibe celle du cuivre. Elle intervient dans la conversion du cholestérol en acides biliaires. Il faut savoir que cette conversion est la principale voie utilisée par l'organisme pour se débarrasser du cholestérol en excès. On connaît mal son mode d'action, mais il existe une relation étroite entre la quantité de vitamine C présente dans le foie et la rapidité avec laquelle ce dernier transforme le cholestérol en acides biliaires. Elle contribue par un mode d'action proche de celui qui vient d'être décrit, à la dégradation de substances toxiques comme les polluants et les médicaments, et à leur élimination urinaire. Elle augmente le potentiel d'action de l'acide folique (vit. B9) : la vitamine C empêche le THF (forme active de la B9) d'être oxydée et d'être rejetée par le corps. Elle continue à maintenir sous sa forme active le glutathion, principal protecteur de l'organisme contre les polluants. Elle favorise la synthèse hépatique de la carnitine, substance organique qui intervient dans l'oxydation des acides gras fournissant l'énergie nécessaire à l'effort musculaire. Elle favorise la synthèse des catécholamines, hormones surrénaliennes qui jouent un rôle essentiel en cas de stress ; elle renforce le tonus et permet de mieux affronter la fatigue [20].

De plus, ses principales actions sont :

- Elle contribue au renforcement du système immunitaire,
- stimule les défenses de l'organisme vis-à-vis des infections microbiennes,
- possède un effet antiviral et favorise la synthèse de l'interféron, ce qui lui permet de combattre certains cancers et leucémies et de lutter contre les problèmes d'arthrose, de goutte, de rhumatisme, d'asthme, d'allergies, d'ulcères, de diabète, de troubles de la grossesse, de parturition, d'autisme, de schizophrénie... et autres maladies graves,
- joue un rôle dans la fabrication des globules rouges,
- favorise l'absorption digestive et l'utilisation du fer, ce qui contribue à accélérer la formation des globules rouges et donc de diminuer les risques d'anémie,
- joue un rôle dans les réactions d'hydroxylation pour la formation de presque tous les tissus conjonctifs,

- favorise la construction et la restauration des tissus tels que la peau, le cartilage, l'os, les dents, le muscle, les vaisseaux sanguins et retardant leur vieillissement,
- permet une meilleure réactivité aux chocs et une meilleure concentration,
- elle intervient dans de nombreuses sécrétions hormonales,
- joue un rôle dans la synthèse des acides nucléiques,
- intervient dans le métabolisme des lipides,
- favorise l'assimilation et la fixation du calcium dans l'os,
- elle intervient dans la respiration cellulaire en tant que transporteur d'hydrogène,
- elle a une activité antitoxique, elle transforme les métaux lourds, les substances cancérigènes et les toxines diverses en sels solubles, facilement éliminables par l'organisme,
- elle aurait aussi la propriété de prévenir la production d'histamine et de réduire l'inflammation,
- la vitamine C a une action tonifiante et antifatique,
- elle améliorerait la qualité du sperme et augmenterait le nombre de spermatozoïdes.
- 

## **I.2.Généralités sur les méthodes de dosage des médicaments :**

Il existe de nombreuses méthodes de dosage des médicaments. Parmi celles-ci, nous pouvons citer :

### **I.2.1.Chromatographie :**

La chromatographie, méthode d'analyse physico-chimique, sépare les constituants d'un mélange (les solutés) par entraînement au moyen d'une phase mobile (liquide ou gaz) le long d'une phase stationnaire (solide ou liquide fixé), grâce à la (ré) partition sélective des solutés entre ces deux phases. Chaque soluté est donc soumis à une force de rétention (exercée par la phase stationnaire) et une force de mobilité (due à la phase mobile). Lorsque les molécules à séparer sont entraînées par une phase mobile gazeuse sur une phase stationnaire (solide ou liquide) : c'est la chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Si les molécules à séparer sont éluées par une phase mobile liquide sur une phase stationnaire (solide ou liquide) on l'appelle chromatographie en phase liquide .

Cette méthode a été appliquée le dosage de certains antibiotiques.

Ainsi l'hydrochloride du ciprollaxacine à été analysé quantitativement par cette technique [21-22] du même le sulfate netilmicine [23-24].

Par ailleurs, E. Moro, et al [50] ont pu déterminer le taux plasmatique de 1,4-butanedisulfonate par chromatographie ionique avec détection conductimétrique. Ils ont

trouvé que la limite de quantification de 1,4-butanedisulfonate acide dans les échantillons de plasma était de 2,5 / mg / ml en utilisant un échantillon de volume 0,2 ml spécimen; cette concentration représente le niveau des graphes d'étalonnage le plus bas. L'écart type relatif (R.S.D.) à cette concentration est de 5,8% (n = 6).

Les courbes d'étalonnage sont linéaires sur la gamme de concentration 2,5-25 ~ g / ml avec coefficients de corrélation  $r > 0,998$ . La valeur moyenne de la pente était 0.021, le R.S.D. étant de 2% (n = 6)

### **I.2.2.La spectrophotométrie :**

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert.

La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier.

Lorsqu'une lumière d'intensité  $I_0$  passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité  $I$  de la lumière transmise est donc inférieure à  $I_0$ . On définit l'absorbance de la solution comme :

$$A = \log \left( \frac{I_0}{I} \right) \quad (1)$$

On parle aussi de transmutante définie par la relation :

$$T = \frac{I}{I_0} \text{ est-à-dire que } A = -\log T \quad (2)$$

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde  $\lambda$  donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Alors, pour une solution limpide contenant une seule substance absorbante :

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} l c$$

(3)

Certains auteurs [8-11], ont utilisé cette méthode pour déterminer le sulfate de rifampicine.

### **I.2.3. Méthodes électrochimiques :**

Les méthodes électrochimiques sont basées sur des réactions d'oxydoréductions qui sont le siège d'un échange d'électrons entre l'oxydant et le réducteur.

#### Avantage :

Ces méthodes sont appliquées :

- dans les dosages chimiques quantitatifs.
- Le point d'équivalence est beaucoup plus facile à déterminer.
- Il apparaît souvent comme un point singulier de la courbe.
- Les courbes  $i(E)$  étant des demi-droites, le point d'équivalence est déterminé de façon asymptotique
- La possibilité de travailler avec des concentrations faibles
- La possibilité de travailler en présence d'autres espèces (non électro actives)...

#### **I.2.3.1. La potentiométrie :**

La potentiométrie est une méthode électrochimique basée sur la mesure de la variation de potentiel que l'on peut relier à la variation de concentration de l'espèce détectée.

cette méthode potentiométrique qui a été utilisée notamment par **E. KILIC et al**, ces derniers ont développé une méthode de titrage potentiométrique dans des milieux non aqueux pour cinq antibiotiques : l'ampicilline, l'amoxicilline trihydraté, la rifampicine, sulfate de nétilmicine et le chlorhydrate de ciprofloxacine, en utilisant la pyridine comme solvant et l'hydroxyde de tétrabutylammonium comme agent de titrage, à 25 ° C et sous atmosphère d'azote.

La méthode a été jugée très exacte et précise ayant une déviation relative standard de moins de 1.0%.

#### **I.2.3.2. L'amperométrie :**

L'amperométrie est une technique qui repose sur la détermination de l'intensité de courant qui traverse une cellule électrochimique à un potentiel imposé. La variation de l'intensité du courant est dépendante de la concentration de l'espèce réactive. Il est donc possible, après étalonnage, de déterminer la concentration de certains corps présents, par la mesure de l'intensité.

L'ampérométrie est la méthode la plus utilisée pour les biocapteurs enzymatiques. La majorité des dispositifs commercialisés sont des électrodes ampérométriques. Par exemple ces derniers ont utilisés cette méthode pour déterminer rifampicine sulfate [ 21-22]

### **I.2.3.3.La conductimétrie :**

La **conductimétrie** est une méthode de dosage basée sur les différences de conductivité des solutions. Le principe consiste à mesurer la résistance d'une solution située entre 2 plaques recouvertes de noir de platine. En fonction de la concentration des ions en présence, la solution aura une plus ou moins grande conductivité.

Ryszard Mkulslo et al ont en effet déterminé le chlorhydrate d'hydroxyzine avec molybdate d'ammonium comme agent titrant. [25]

**E. Kilic** et al ont utilisé de cette méthode pour la détermination de certains antibiotiques à savoir l'ampicilline, l'amoxicilline trihydrate et la rifampicine, le dosage été réalisé dans l'acide acétique avec l'acide perchlorique comme titrant. Toutefois, le Ciprollaxacin chloridrique été titré après avoir été dissous dans l'acide acétique contenant un excès d'acétate de mercure (II). Pour le titrage du sulfate de netilmicin, et du bariutn préparé dans l'acide acétique a été utilisé comme réactif titrant.

Y. M. Issa et al ont utilisé le Tétraphénylborate de sodium et de l'acide phosphotungstique comme réactifs de titrage pour la détermination conductimétrique du chlorhydrate de phénylpropanolamine, et de ranitidine, du bromhydrate d'hyoscyamine, du chlorhydrate de bêtaïne par la formation de complexes ion-associé. La méthode proposée a été appliquée à la détermination des médicaments mentionnés dans leur état pharmaceutique des préparations pures avec des valeurs de récupération moyenne de 97,71-102,97% et écarts-types relatifs 0,25 à 0,85%. [26]

D'autre part **Y.M. Issa** et al, ont été appliqué cette méthode pour la détermination du sulfate de salbutamol et de reprotérol et hydrochlorures du pipazethate, les réactifs titrantétant les acides phosphotungstique et phosphomolybdique . [26]

### **I.3.Généralités sur la conductivité :**

#### **I.3.1.Définition de la conductivité :**

La conductivité est la capacité d'une solution, d'un métal ou d'un gaz – autrement dit de tous les matériaux – à faire passer un courant électrique.

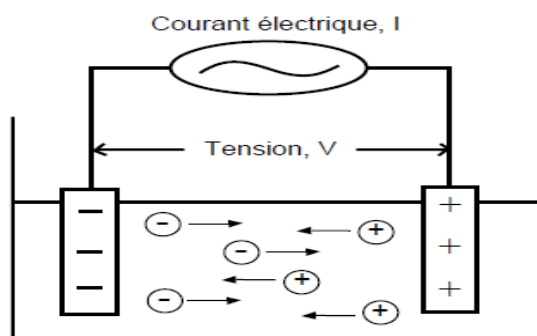
Dans une solution, ce sont les anions et les cations qui transportent le courant alors que dans un métal ce sont les électrons. Un certain nombre de facteurs entre en jeu pour qu'une solution conduise l'électricité :

- la concentration
- la mobilité des ions
- la valence des ions
- la température

Chaque substance possède un certain degré de conductivité. Pour les solutions aqueuses, le niveau de la force ionique s'étend des très faibles conductivités pour les eaux ultra pures jusqu'aux très fortes conductivités pour des échantillons chimiques concentrés.

### I.3.2. Mesure de la conductivité :

La conductivité se mesure en appliquant un courant électrique alternatif (I) à deux électrodes immergées dans une solution et en mesurant la tension (V) qui en résulte. Lors de cette expérience, les cations migrent en direction de l'électrode négative, les anions se dirigent vers l'électrode positive et la solution se comporte comme un conducteur électrique.



*Fig 3: Migration des ions en solution*

### I.3.2.1. Le Conductimètre :

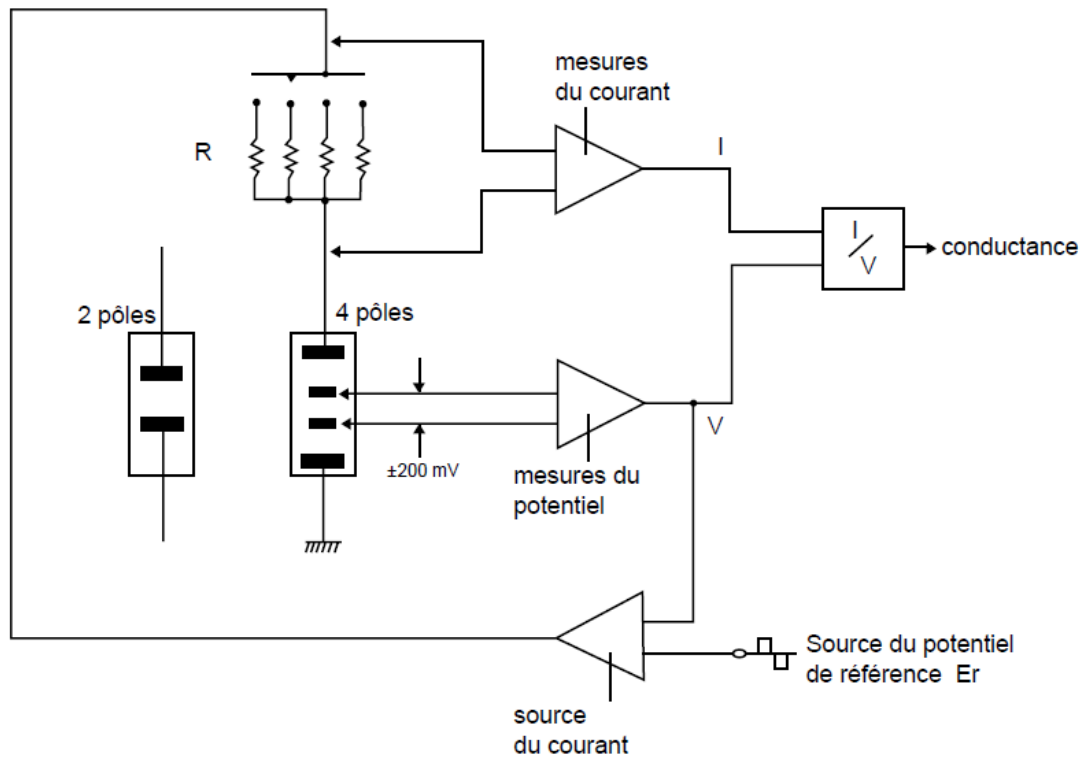


Fig 4: Diagramme simplifié d'un conductimètre

### I.3.2.2. Cellule de mesure :

La cellule de mesure (qui ne doit pas être confondue avec une électrode) est constituée par Deux plaques de platine platiné (c'est-à-dire recouvert de platine finement divisé) parallèles. Ces plaques de surface « s » et distantes de « l » délimitent un volume « V » de solution à étudier. L'application de la loi d'Ohm aux électrolytes montre que la conductance « G » de cette portion de solution ainsi délimitée est proportionnelle a sa conductivité :

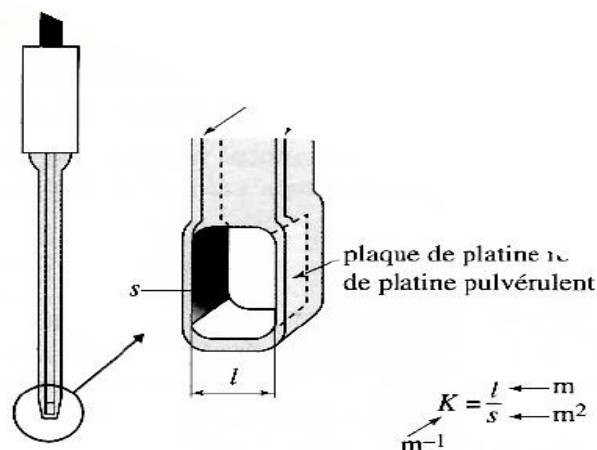


Figure 5 : schéma de cellule.

$$G = \frac{\sigma}{K_{cellule}} = \frac{1}{R} \quad (4)$$

$K_{cellule}$  est appelée constante de cellule. Elle ne dépend que de l'écartement «  $l$  » des deux Plaques, et de la surface «  $s$  » en regard de ces plaques. :

$$K_{cellule} = \frac{l}{s} \quad \text{avec } K_{cellule} \text{ en m}^{-1} \quad (5)$$

### I.3.3. Conductivité molaire :

Constatant, tout au moins pour des concentrations peu élevées, que  $\chi$  est sensiblement proportionnel à la concentration, on peut penser à définir une conductivité s'affranchissant de la concentration en divisant  $\chi$  par la concentration molaire.

On définit ainsi la conductivité molaire par

$$\Lambda_m = \frac{\chi}{C} \cdot 1000 \quad \Lambda_m \text{ en } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1} \quad (6)$$

où  $C \equiv$  concentration en moles par litre.

On multiplie par 1000, car  $\chi$  concerne la conductivité d'un ml de solution.

### I.3.4. Conductivité molaire ionique :

Soit une solution ionique quelconque contenant  $p$  ions monochargés différents  $C_i$  de concentrations  $C_i$  et de conductivités molaires ioniques  $\lambda_i$

$$\sigma = \sum_i \lambda_i C_i \quad (7)$$

La conductivité  $\sigma$  s'exprime en Siemens par mètre  $S \cdot m^{-1}$  (symbole S,  $1 S = (1\Omega^{-1})$ ). Les conductivités molaires ioniques  $\lambda_i$  sont exprimées en  $S \cdot m^2 \cdot mol^{-1}$ , les Concentrations  $C_i$  en  $mol \cdot m^{-3}$  (t non  $mol \cdot L^{-1}$ ). En cas d'utilisation des conductivités molaires ioniques équivalentes, il convient de multiplier celles-ci par la charge de chaque ion. En pratique on utilise comme indique précédemment les conductivités molaires ioniques limites :

$$\sigma = \sum_i \lambda_i^\circ C_i \quad (8)$$



Le modèle cinétique permet de déterminer l'évolution temporelle de chacune des Concentrations, la loi (2) permet d'en déduire le profil attendu pour la valeur de la Conductivité, qu'il est possible de comparer à la valeur mesurée.

### **I.3.5. Titration conductimétrique :**

Souvent, la courbe de titrage est formée de branches de droites qui se coupent au point équivalent. Si la réaction n'est pas quantitative, la courbe présente une partie incurvée au voisinage du point équivalent, mais à une distance suffisante de celui-ci, elle présente des branches rectilignes ; la méthode peut donc convenir pour les titrages qui mettent en jeu des réactions non quantitatives.

#### **❖ Domaine d'application de la méthode :**

En principe, tous les types de réactions peuvent convenir : oxydo-réduction, réaction acide-base, formation de complexes, précipitation échange d'ions, extraction ; la seule condition est que des ions soient mis en jeu dans la réaction. La méthode convient aussi pour les dosages en milieu très dilué, jusqu'à  $10^{-4}M$

Par contre, il existe un inconvénient qui limite considérablement l'utilisation de cette méthode : tout les ions présents interviennent pour déterminer la conductivité de la solution ; s'il y a une forte concentration d'ions étrangers à la réaction, la conductivité est élevée, et ses variations relatives au cours du titrage sont faibles ; or la conductivité peut être mesurée au mieux avec les appareils courants avec une erreur relative de l'ordre de 0,05 % ; si les variations dues au titrage ne sont que du même ordre de grandeur, le dosage devient très imprécis ou même impossible.

## II.PARTIE EXPERIMENTALE

### II.1.Dispositif expérimental :

Les valeurs de conductivité des différentes solutions, ont été prises à l'aide d'un conductimètre de marque RADIOMETER combiné à une électrode de la même marque.

Les pesées ont été réalisées sur une balance analytique de marque SATORIUS, de précision de 0,01mg.



Figure 6 : Dispositif de mesures de la conductivité

### II.2.Préparation des solutions :

#### II.2.1.Préparation de la solution NaOH 0.01 mol/L et 0.016 mol/L :

Pour la préparation de la solution de soude il faut calculer la masse  $m$  de soude à l'état solide qu'il faut dissoudre dans un volume  $V$  de la solution.

La masse (m) est calculée comme suit:

$$m(\text{NaOH}) = C.M.V \quad (9)$$

où M est la masse molaire de la soude = 40 g/mol

Si  $C = 0.01 \text{ mol/l}$  et  $V = 100 \text{ ml}$  alors  $m(\text{NaOH}) = 0.04 \text{ g}$

Si  $C = 0.016 \text{ mol/l}$  et  $V = 100 \text{ ml}$  alors  $m(\text{NaOH}) = 0.064 \text{ g}$

A l'aide d'une balance analytique nous pesons précisément 0.04 g et 0.064 g de NaOH, que nous introduisons dans une fiole jaugée de 100 mL puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

### **II.2.2. Préparation de la solution d'aspirine :**

On introduit un comprimé d'aspirine préalablement écrasé au mortier et contenant 100 mg d'acide acétylsalicylique dans une fiole de 200 mL. La dissolution étant lente on ajoute 10 mL d'éthanol et on complète avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Ensuite on prélève un volume  $V_A = 50 \text{ mL}$  de cette solution que l'on dose par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de concentration 0.01 mol/L.

### **II.2.3. Préparation de la solution de vitamine C :**

- On broie finement un comprimé de vitamine C contenant 100 mg d'acide ascorbique dans un mortier à l'aide d'un pilon.

- On place un entonnoir sur la fiole jaugée de 200 mL et on introduit la poudre obtenue dans l'entonnoir.

- On rince soigneusement le mortier, le pilon et l'entonnoir pour éviter toute perte de produit.

- On remplit environ à moitié une fiole jaugée de 200 mL avec l'eau distillée. On bouche la fiole et on agite fortement pour assurer la dissolution de l'acide ascorbique.

- On ajuste jusqu'au trait de jauge.

On prélève 100 mL de cette solution qu'on introduit dans un bécher pour faire le dosage à l'aide de la solution de soude de concentration 0.016 mol/L comme titrant.

### **II.2.4. Préparation des solutions étalons:**

A partir des solutions mères d'aspirine et d'acide ascorbique de 0.01 mol/L, on a préparé des solutions filles de concentrations variant de  $2.10^{-4}$  à  $10^{-3} \text{ M}$ .

## III.RÉSULTATS ET DISCUSSION

### III.1.Dosage conductimétrique de l'acide acaétylsalicylique par NaOH :

Les résultats expérimentaux obtenus en mesurant la conductivité de la solution en fonction de volume du NaOH ajouté sont donnés dans le tableau (2).

Tableau 2 : variation de la conductivité en fonction de volume (T=25°C).

Volume NaOH (mL)	Conductivité ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )
0	299,1
1	269,5
2	245,4
3	225,6
4	210,5
5	198,6
6	190,1
7	184,3
8	180,4
9	178,2
10	177,4
11	177,9
12	179,3

13	181,7
14	186,6
15	196,2
16	214,3
17	243,2
18	273,6
19	302,7
20	332,2

### III.2.Tracé de la courbe de variation de la conductivité en fonction du volume de la solution de soude ajouté :

Ces résultats sont représentés par une courbe ; Et pour cela, nous pouvons extraire le volume équivalent graphiquement  $V_{eq}=15,4$  mL .

A l'équivalence, les quantités de matière des réactifs sont en proportions stoechiométriques ; avant l'équivalence, l'un des réactifs est en excès, après l'équivalence, l'autre réactif est en excès

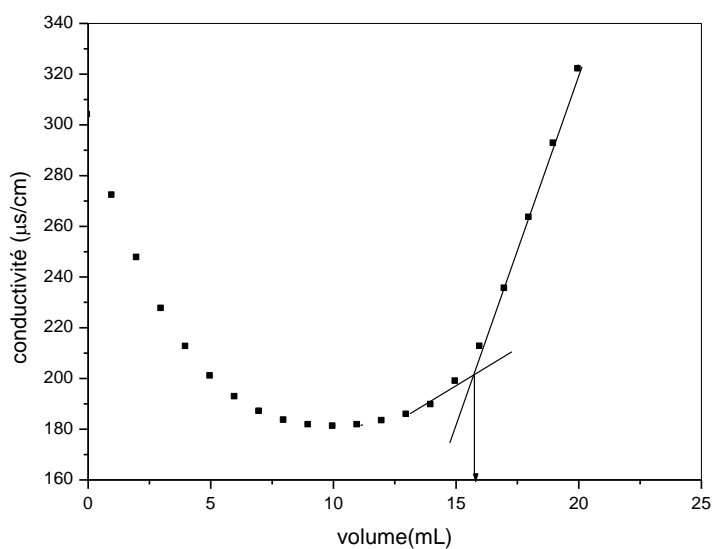
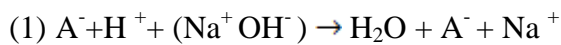


Figure 7 : Courbe de titrage conductimétrique pour l'acide acétylsalicylique titré avec l'hydroxyde de sodium .

Soit de l'acide acétylsalicylique ( $pK_a = 3,5$ ) titré par la soude. L'acide acétylsalicylique est présent à la fois sous forme de molécules  $C_9H_8O_4$  (AH) et sous forme dissociée  $[A^-]$  ; les proportions relatives étant régies par la loi d'action de masses :

$$\frac{[A^-][H^+]}{[AH]} = 10^{-3,5} \quad (10)$$

Au cours du dosage, on a donc les deux réactions :



La conductivité ne varie plus alors linéairement avec la quantité de soude ajoutée ; on peut prévoir sa loi de variation qualitativement. On sait que d'après la courbe de titrage que le pH augmente d'abord assez rapidement ; c'est la réaction (1) qui prédomine, remplacement de  $H^+$  par  $Na^+$ . Vers le point équivalent c'est la réaction (2) qui a lieu exclusivement, titrage d'un acide non dissocié par une base forte.

Après le point équivalent, la conductivité croît rapidement par addition d'ions  $Na^+$  et  $OH^-$

### III.3. Dosage de l'acide ascorbique par l'hydroxyde de sodium :

Les résultats expérimentaux obtenus en mesurant la conductivité de la solution en fonction de volume du NaOH ajouté sont donnés dans le tableau 3.

Tableau 3 : variation de la conductivité en fonction de volume (T=25°C).

Volume NaOH (mL)	Conductivité ( $\mu\text{s}/\text{cm}$ )
0	189.2
2	192.5
4	215.3
6	225
8	237.4
10	242.1
12	265.8
14	281.5
16	319.8
18	312
20	360.8

### III.4. Tracé de la courbe de variation de la conductivité en fonction du volume de la solution de soude ajouté :

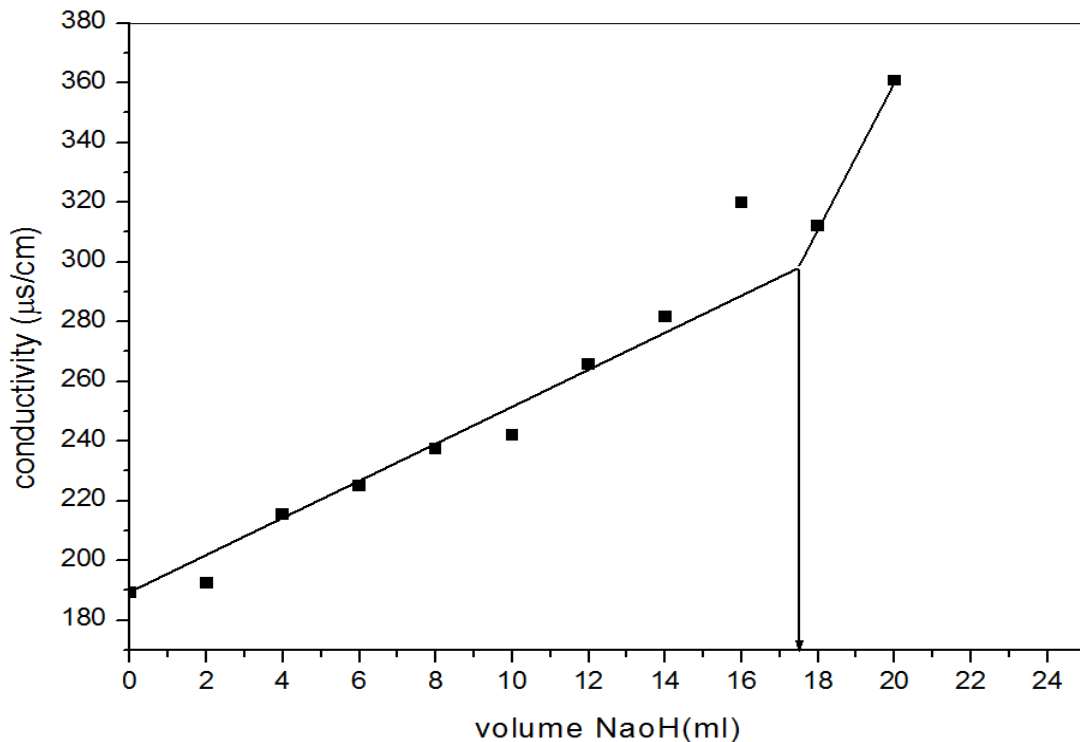


Figure 8 : Courbe de titrage conductimétrique pour l'acide ascorbique titré avec l'hydroxyde de sodium ajouté.

Ces résultats sont représentés par une courbe ; Et pour cela, nous pouvons extraire le volume équivalent graphiquement  $V_{\text{eq}} = 17,6 \text{ mL}$ .

### III.5. Etude des données de l'analyse :

Pour diminuer l'influence des erreurs dues au hasard sur le résultat de l'analyse, on fait en général non pas une mais deux ou plusieurs dosages de l'élément recherché dans la substance considérée. En règle générale, aucune de ces déterminations ne permet d'obtenir la valeur réelle de la quantité à trouver étant donné qu'elles comportent toutes des erreurs. Pour cette raison, le but de l'analyse est de trouver la valeur la plus probable de la quantité à déterminer et d'apprécier le degré de précision du résultat obtenu.

En l'absence d'erreurs systématiques, il se produit une répartition dite normale (d'après la loi de Gauss) des erreurs dues au hasard. En dressant le graphique, les valeurs de la quantité à déterminer ( $x$ ) sont portées sur l'axe des abscisses et sur celui des ordonnées les probabilités de les obtenir lors de l'analyse.

La valeur de l'écart moyen et celle de l'écart quadratique moyen d'un résultat unique ont une grande importance quand il s'agit de juger de la précision de la détermination. L'écart moyen ( $d_{\text{moyen}}$ ) est la moyenne arithmétique des différents écarts par rapport à la valeur moyenne (en ne tenant pas compte du signe de ces écarts). Par conséquent, si les valeurs absolues des



différents écarts sont désignées par  $[d_1], [d_2], \dots, [d_n]$  et si  $n$  est le nombre des détermination, l'écart moyen est égal à :

$$d_{\text{moyen}} = \frac{[d_1] + [d_2] + \dots + [d_n]}{n} = \frac{\sum [d]}{n-1} \quad (11)$$

En utilisant cette valeur, il est petite plus la détermination réalisée est précise et moins le résultat est faussé par des erreurs dues au hasard. Dans la théorie mathématique des erreurs il est prouvé toutefois qu'une représentation plus exacte de la valeur des erreurs dues au hasard s'obtient lors 'on utilise au lieu de  $d_{\text{moyen}}$  l'écart quadratique moyen  $\sigma$  qui est calculé d'après la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}} \quad (12)$$

En utilisant cette valeur, il est possible de calculer l'erreur d'analyse due au hasard, qui est la plus probable. Examinons le calcul, ci-dessus :

Lors de l'étude mathématique de ces résultats, on trouve d'abord la moyenne arithmétique ( $M$ ) et les écarts des différents résultats par rapport au résultat moyen, ainsi que l'écart moyen  $d_{\text{moyen}}$ . On calcule ensuite les carrés de différents écarts et leur somme ( $\sum d^2$ ).

Tableau 4 : Résultat des calculs de l'aspirine.

n°de détermination	C (Mol/L)	Moyenne arithmétique (M)	Ecart de la valeur moyenne (d= x-M)	Carrés des écarts de la valeur moyenne (d <sup>2</sup> )
1	0,61	0,56M	0,05	2,5.10 <sup>-3</sup>
2	0,54		-0,02	4.10 <sup>-4</sup>
3	0,54		-0,02	1,6.10 <sup>-3</sup>
4	0,52		-0,04	1,6.10 <sup>-3</sup>
5	0,55		-0,01	
6	0,54		-0,02	10 <sup>-4</sup>
7	0,62		+0,06	
8	0,62			4.10 <sup>-4</sup>
$\Sigma c=4,48$			$d_{moyen}=0,0275$	$\Sigma d^2 = 0,0102$

$$\sigma = \pm 0,038M.$$

Tableau 5 : Résultat des calculs de la vitamine C.

n°de détermination	C (Mol/L)	Moyenne arithmétique (M)	Ecart de la valeur moyenne (d= x-M)	Carrés des écarts de la valeur moyenne (d <sup>2</sup> )
1	0,45	0,45M	0	0
2	0,46		+0,01	10 <sup>-4</sup>
3	0,49		+0,01	1,6.10 <sup>-3</sup>
4	0,44		+0,05	10 <sup>-4</sup>
5	0,5		-0,04	2,5.10 <sup>-3</sup>
6	0,41		-0,02	1,6.10 <sup>-3</sup>
7	0,43		+0,02	4.10 <sup>-4</sup>
8	0,47		-0,02	4.10 <sup>-4</sup>
$\Sigma C=3,65$			$d_{\text{moyen}}=0,02375$	$\Sigma d^2=6,7.10^{-3}$

$$\sigma = \pm 0,0309M.$$

Pour un grand nombre de détermination, la quantité n-1 est pratiquement égale à n.

Aussi, pour tenir compte de l'influence des erreurs dues au hasard sur le résultat de l'analyse, il faut se servir des méthodes de statistique mathématique les plus récentes, mises au point pour le nombre restreint de détermination. Dans ce cas, tout comme pour la théorie classique, la valeur de l'erreur est proportionnelle à l'écart quadratique moyen  $\sigma$ . Celui-ci doit être d'abord multiplié par un certain facteur  $t\alpha$  qui dépend non seulement du degré de certitude  $\alpha$  mais aussi du nombre de détermination n, puis être divisé par  $\sqrt{n}$ . De cette manière, l'erreur probable due au hasard en matière d'analyse est alors égale à :

$$\Sigma = \pm \frac{t\alpha \cdot \sigma}{\sqrt{n}} \quad (13)$$

les limites, à l'intérieur des quelles la valeur  $\bar{x}$  à déterminer peut se trouver (limites de confiance), sont définies par la formule :

$$\bar{x} = M \pm \Sigma = M \pm \frac{t_{\alpha} \cdot \sigma}{\sqrt{n}} \quad (14)$$

Les valeurs  $t_{\alpha}$  sont calculées pour toutes les valeurs possibles de  $\alpha$  et de  $n$  ; elles peuvent être trouvées dans les tables spéciales. Une table abrégée de ce type est donnée :

Tableau 6 : des valeurs de  $t_{\alpha}$  pour les diverses grandeurs du degré de certitude ( $\alpha$ ) et du nombre de dosges (n)

$\alpha$ K=n-1	0,5	0,7	0,9	0,95	0,99	0,999
1	1,00	1,96	6,31	12,71	63,66	636,62
2	0,82	1,34	2,92	4,30	9,92	31,60
3	0,76	1,25	2,35	3,18	5,84	12,94
4	0,74	1,19	2,13	2,78	4,60	8,61
5	0,73	1,16	2,04	2,57	4,03	6,86
6	0,72	1,13	1,94	2,45	3,71	5,60
7	0,71	1,12	1,89	2,36	3,50	5,40
8	0,71	1,11	1,86	2,31	3,35	5,04
9	0,70	1,10	1,83	2,26	3,25	4,78
10	0,70	1,09	1,81	2,23	3,17	4,59
20	0,69	1,06	1,72	2,09	2,84	3,85
30	0,68	1,05	1,70	2,04	2,75	3,65
60	0,68	1,05	1,67	2,00	2,66	3,46
120	0,68	1,04	1,66	1,98	2,62	3,37
~	0,67	1,04	1,64	1,96	2,58	3,29

Utilisons cette table pour trouver l'erreur probable d'analyse  $\Sigma$  au hasard et les limites de confiance entre lesquelles varie la valeur à déterminer. Dans ce but, trouvons d'abord la valeur du facteur  $t\alpha$ . En utilisant la table, il faut d'abord tenir compte de ce qu'au lieu du nombre de déterminations, on ne donne que les valeurs  $K$  qui y sont inférieures d'une unité à  $n$  ( $k = n-1$ ). Dans le cas considéré,  $K = 8-1=7$ . Si le degré de certitude proposé est  $\alpha = 0,95$ , on trouvera la valeur  $t\alpha = 2,36$ .

Pour l'aspirine on trouvé  $\Sigma = \pm 0,0317M$  et  $x = \pm 0,47 \pm 0,0317$

c-à-d que ces limites sont : 0,438 et 0,501

Pour la vitamine C on trouvé  $\Sigma = \pm 0,0257M$  et  $x = \pm 0,45 \pm 0,0257$

c-à-d que ces limites sont : 0,424 et 0,475

On voit d'après la table des valeurs  $t\alpha$ , que dans tous les cas elles diminuent rapidement en présence d'accroissement du nombre de détermination  $n$ . Cette Diminution, tout comme l'accroissement des valeurs  $\sqrt{n}$ , doit provoquer une diminution de la valeur de l'erreur probable de l'analyse, due au hasard  $\Sigma$ , et resserrer les limites de confiance pour la quantité à déterminer  $x$ . Cela doit avoir des conséquences particulièrement importantes pour les petites valeurs de  $n$ , par exemple lors du passage de deux déterminations à trois, quatre ou cinq étant donné que c'est précisément dans ces cas que les valeurs  $t\alpha$  et  $\sqrt{n}$  diminuent particulièrement vite avec un accroissement de  $n$ . cette diminution s'opère ensuite de plus en plus lentement de sorte qu'intervient rapidement le moment où l'accroissement de la précision de la détermination devient à tel point négligeable qu'il ne justifie plus l'effort du travail et les dépenses du temps et des réactifs.

Rappelons encore une fois que les valeurs  $\Sigma$ , calculées suivant le procédé décrit ci-dessus, caractérisent uniquement l'influence des erreurs dues au hasard et non celle des erreurs systématiques de l'analyse. Cette dernière peut devenir tout à fait inexacte (bien que réalisée avec une bonne précision, c'est-à-dire bien que la valeur de  $\Sigma$  soit faible) s'il se produit au cours de l'analyse des erreurs systématique quelconques. l'absence d'erreurs systématique peut être révélée si l'on confronte la différence entre la moyenne arithmétique ( $M$ ) obtenue pendant l'analyse et ( $A$ ) une valeur réelle de l'élément à déterminer, c'est-à-dire la différence entre la valeur  $\Delta = M - A$  de celle de l'erreur probable due au hasard  $\Sigma$ . Si  $\Delta < \Sigma$ , il n'y a pas d'erreurs systématiques.

Au contraire, si  $\Delta \geq \Sigma$ , des erreurs systématiques apparaissent.

Pour l'aspirine nous avons obtenus :

$M$  : La moyenne arithmétique

A : La valeur réelle

$$\Delta = 0,56 - 0,5 = -0,06M$$

En confrontant la valeur obtenue  $\Delta$  avec la valeur  $\Sigma$  ( pour  $\alpha = 0,95$ ), nous voyons que  $0,06 > 0,0317$ , c'est -à-dire que la valeur de l'écart du résultat de l'analyse par rapport à la valeur réelle de quantité à déterminer est plus que l'erreur probable de l'analyse, due au hasard. On conclure que la méthode considérée comporte d'erreur systématique.

Pour la vitamine C :

$$\Delta = 0,45 - 0,5 = -0,05M$$

En confrontant la valeur obtenue  $\Delta$  avec la valeur  $\Sigma$  ( pour  $\alpha = 0,95$ ), nous voyons que  $0,05 > 0,0257$ , c'est -à-dire que la valeur de l'écart du résultat de l'analyse par rapport à la valeur réelle de quantité à déterminer est plus que l'erreur probable de l'analyse, due au hasard. On conclure que la méthode considérée comporte d'erreur systématique.

### III.5.1.Fidélité (précision) :

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord ( degré de dispersion, coefficient de variation) entre une série de mesures provenant des multiples prises d'un échantillon homogène dans les conditions prescrites. Elle est généralement exprimée par le coefficient de variation (CV en%) qui est obtenu en effectuant le rapport entre l'écart-type ( $\sigma$ ) des résultats d'essais et la moyenne (M) des réponses observées.

$$CV (\%) = \frac{\sigma}{M} \times 100 \quad (15)$$

Pour la vitamine C = 6.86%

Pour l'aspirine = 8.39 %

La fidélité traduit uniquement la distribution des erreurs aléatoires et n'a aucune relation avec la valeur vraie ou spécifiée. Les mesures quantitatives de la fidélité dépendent de façon critique des conditions stipulées.

### III.5.2.Exactitude :

Le calcul de l'exactitude, également appelée, exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur acceptée comme conventionnellement vraie (dite standard), et une valeur déterminée (moyenne) obtenue en appliquant un certain nombre de fois la procédure d'analyse

La justesse doit être vérifiée avec un échantillon ayant la matrice la plus rapprochée de celle des échantillons qui seront déterminés pour vérifier efficacement toutes les possibilités d'interférence, dont les effets de matrice.

La valeur de l'exactitude sera déterminée à partir de l'équation suivante:

$$\text{Exactitude (\%)} = 100 - |\text{Erreur relative (\%)}| \quad (16)$$

$$\text{Erreur relative (\%)} = \frac{M - M^{\circ}}{M^{\circ}} \times 100 \quad (17)$$

Avec  $M^{\circ}$  : valeur certifiée ;

$M$  : moyenne des valeurs observées.

Pour L'aspirine l'erreur relative égale à 12% et l'exactitude est de 88 %

Pour la vitamin C l'erreur relative égale à 10% et l'exactitude est de 90%

### III.6. Détermination directe de la concentration de l'aspirine et de la vitamine C à partir des courbes d'étalonnage :

Tableau 7 : variation de la conductivité en fonction de la concentration de l'aspirine.

Conductivité ( $\mu\text{s/cm}$ )	Concentration ( $\text{Mol/L}$ ) $10^{-4}$
41.6	2
72.9	4
101.5	6
122.9	8
144.8	10

On a dilué 10 fois la concentration de la solution mère de l'aspirine  $C_s = 2,77 \cdot 10^{-3}$  mol/L. la concentration de la solution fille  $C_f = 2,77 \cdot 10^{-4}$  on mesuré sa conductivité  $55,1 (\mu\text{s/cm})$ .

La conductivité de l'eau égale à  $9,4 (\mu\text{s/cm})$ .

A partir de la courbe d'étalonnage on a déterminé la concentration  $C_i 2,74 \cdot 10^{-4}$  mol/L.

$C_i = C_f \times 10 = 2,74 \cdot 10^{-3}$  mol/L et La concentration massique est de 0,49 g/l.

Calcul d'erreur :  $\frac{2,77 - 2,74}{2,77} \cdot 100 = 1,08 \%$



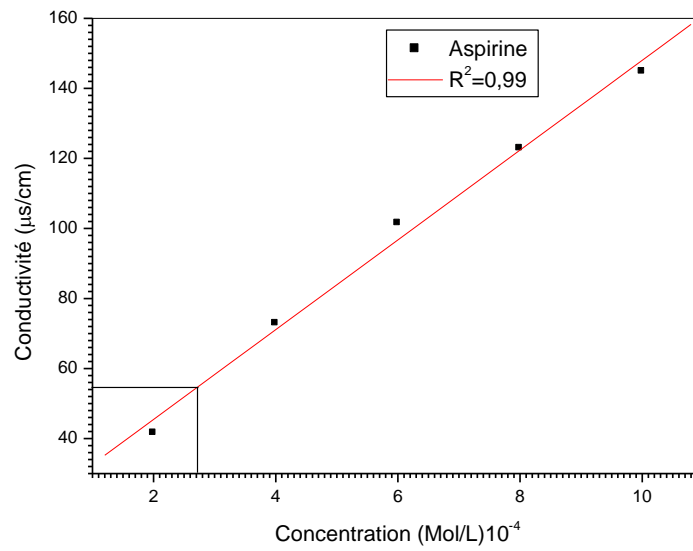


Figure 9: Courbe d'étalonnage.

Tableau 8: variation de la conductivité en fonction de la concentration de la vitamine C.

Conductivité ( $\mu\text{s/cm}$ )	Concentration (Mol/L) $10^{-4}$
17.37	2
24.78	4
37.9	6
49.6	8
60.6	10

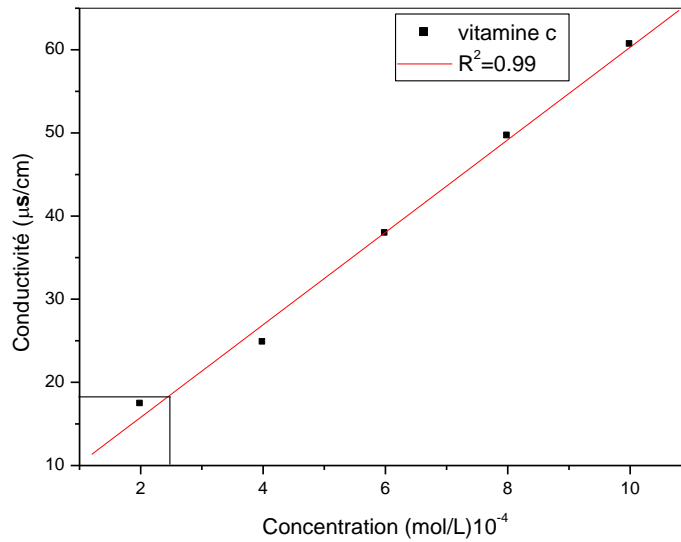


Figure 10: Courbe d'étalonnage.

On a dilué 10 fois la concentration de la solution mère de vitamine C  $C_s = 2,84 \cdot 10^{-3}$  mol/L. la concentration de la solution fille  $C_f = 2,84 \cdot 10^{-4}$  on mesuré sa conductivité  $17,98 (\mu s/cm)$ .

A partir de la courbe d'étalonnage on a déterminé la concentration  $C_i 2,53 \cdot 10^{-4}$  mol/L.

$$C_i = C_f \times 10 = 2,53 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$$

La concentration massique est de 0,44 g/L

$$\text{Calcul d'erreur : } \frac{2,84 - 2,53}{2,84} \cdot 100 = 10,9 \%$$

## CONCLUSION

L'analyse des médicaments est un domaine d'investigation très important car elle concerne directement la santé de la population. Notre étude est une contribution très modeste dans ce domaine. L'objectif était en premier lieu le dosage conductimétrique de quelques antibiotiques mais, faute de réactifs, nous sommes limités à la détermination de l'acide acétylsalicylique et de l'acide ascorbique respectivement dans l'aspirine et la vitamine C. A l'issue de notre étude, il s'est avéré que :

-le titrage conductimétrique de ces acides dans l'aspirine et la vitamine C donne des résultats relativement précis,

-le dosage direct de ces acides à l'aide des courbes d'étalonnage est possible et est tout indiqué pour l'analyse de routine surtout lorsqu'on a un lot très important de médicaments à analyser.

Notons enfin qu'il est souhaitable que cette étude soit poursuivie pour doser d'autres types de médicaments car la technique conductimétrique, par rapport à d'autres méthodes, est une méthode simple à mettre en œuvre et peu onéreuse.

## Références bibliographiques

- [1] Feinberg, M. In: La validation des méthodes d'analyse, Masson, Paris, 1996, p 397
- [2] M.Di Benedetto. Méthodes spectrométrique d'analyse et de caractérisation Ecole Nationale Supérieure des mines de Saint Etienne, Dossier SAM (1997)1-49
- [3] M. L. Tercier et al. A novel voltammetric in situ profiling system for continuous real-time monitoring of trace elements in natural waters.10(1998)355-363
- [4]R.J.C Brown et al. Stripping voltammetry using sequential standard addition calibration with the analytes themselves acting as internal standard *analytica chimica*; 635(2009)1-5.
- [5] P.A.M .Farias et al. Cathodic adsorptive stripping voltammetry of nickel complexed with hydroxynaphthol blue at a static mercury drop electrode. *Talanta*,40(1993)1167-1171.
- [6] Elev: Ghivnici Diana Elisabeta. Clasa:
- [7]. Chan-Noon-Chung Ludovic et Chen-Yen-Su Sebastien. Livre, Bases moléculaires, cellulaires et tissulaires des traitements médicamenteux – Pharmacologie
- [8]. (Yala, D et al., 2001; Berogne Bérézin et Dellamonica, 1995).
- [9]. de Mireille Defranceschi, livre chimie et médicaments p.27
- [10].meance.eric.perso.neuf.fr/Seconde-nouveau/SA2-moodle/SA2.-principe-actif-elev.pdf
- [11]. BOUSSER, Marie-Germaine. *L'aspirine*, 2006. 63 p. ISBN 2-7465-0279-8. Cote BU : 615.1 BOU
- [12].BRAM, Georges. *Aspirine ou Acide Acétylsalicylique* Encyclopedia Universalis. (12/12/2011)
- [13]. ACHKENAZI, Alexandra.
- [14]. UZAN Didier, GUIGNARD. *Histoire de l'aspirine de l'antiquité à nos jours*. 1997
- [15].Gilles Camus et Nicolas Lévy. 2010
- [16]. GUILLAND, J.G., LEQUEU, B., BIRLOUEZ, I., BOURGEOIS, G. Vitamine C. In le statut vitaminique : Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Paris : Technique and Documentation, 1998, pp317 – 340.
- [17]. MAREZ, M., JEHL, B., MADET, N. Val de Marne : Licence IUP SIAL, 2004, 23 p
- [18]. STEVANATO, R., AVIGLIANO, L., FINAZZI-AGRÒ, A., RIGO, A. *Analytical Biochemistry*, 1985, Vol. 149, pp. 537 - 542.
- [19]. GUILLAND, J.G., LEQUEU, B., BIRLOUEZ, I., BOURGEOIS, G.

Physiopathologie, Paris : Technique and Documentation, 1998, pp. 317 - 340.

.

[20].See dico-vitamines.com/vitamines-hydrosolubles/lavitamine  
acideascorbique.sstash.1j5QSPLQ.dpuf

[21] J.W. Mayhew and S.L. Gorbach. J. Chromatogr, 151(1978) 133-146.

[22] T. Kavamoto. M. Watanabe, Y. Kondo and K

[23] C.S.P. Sastry, T.E. Diwakar and U.V. Prasad. Indian Drugs, 22 (1985) 604-606.

[24] British Pharmacopeia, H.M. Stationery Office, London. 1988.

[25] Ryszard Mukulski and Brunon Dembmski

Analytica Chimica Acta, 272 (1993) 233-235

[26] Yousry M. Issa, Ahmed F.A. Youssef, Ali A. Mutair

Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, Egypt

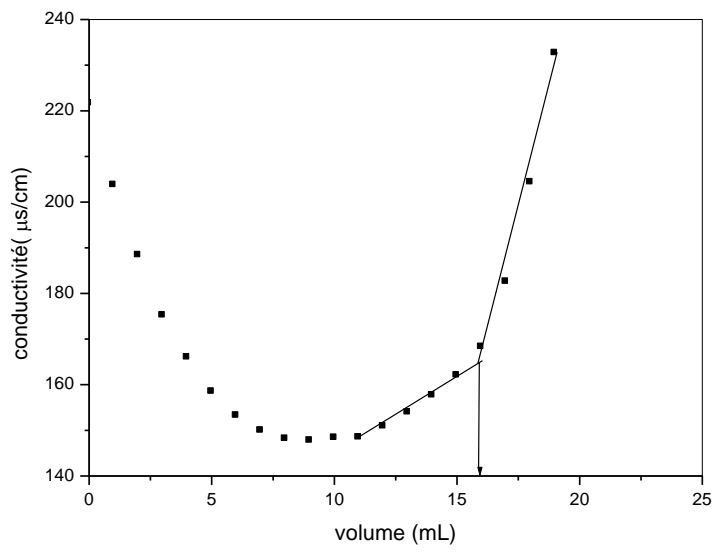
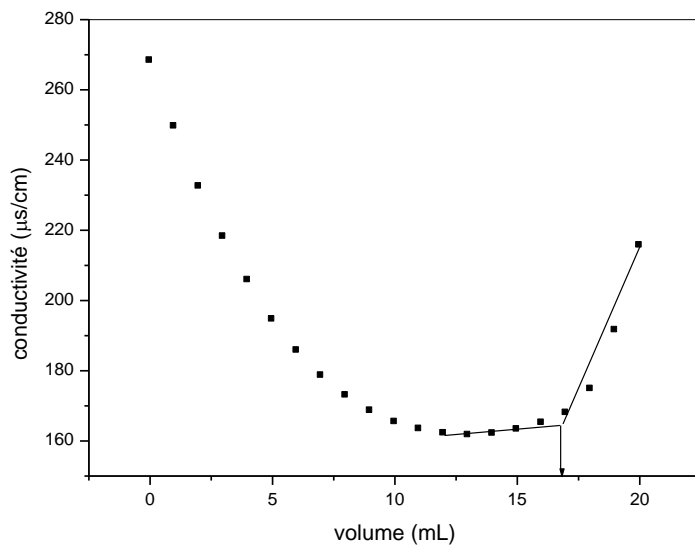
Il Farmaco 60 (2005) 541-546

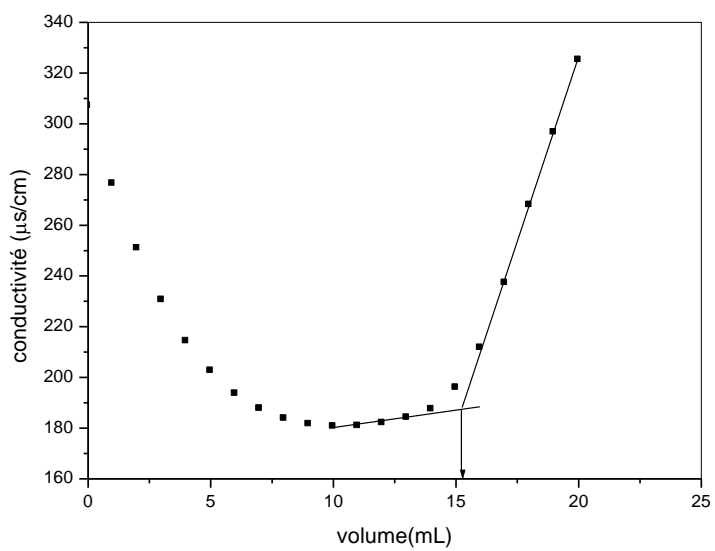
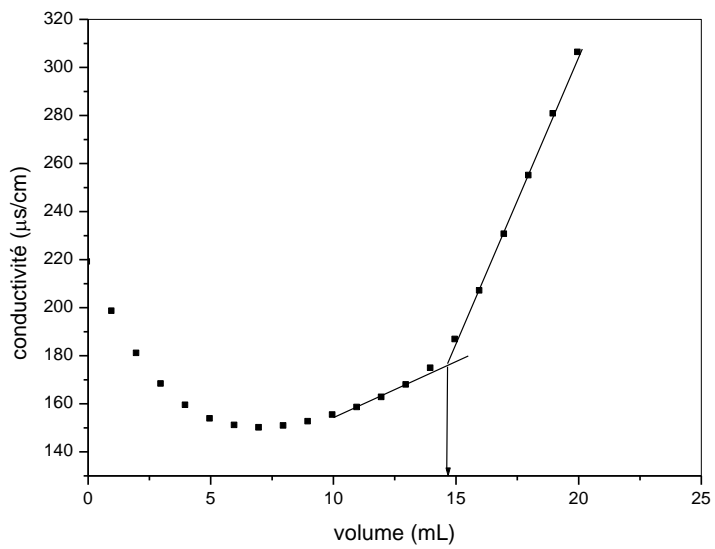
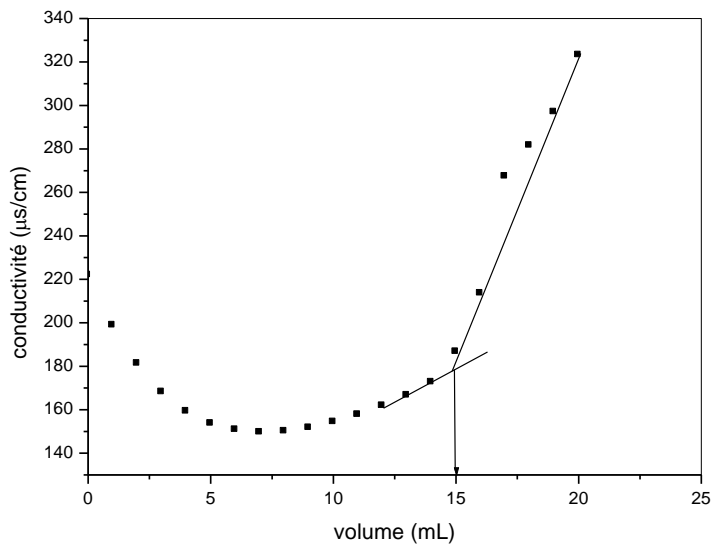
# Annexe

**Tableau : Résultat de dosage de l'aspirine par NaOH**

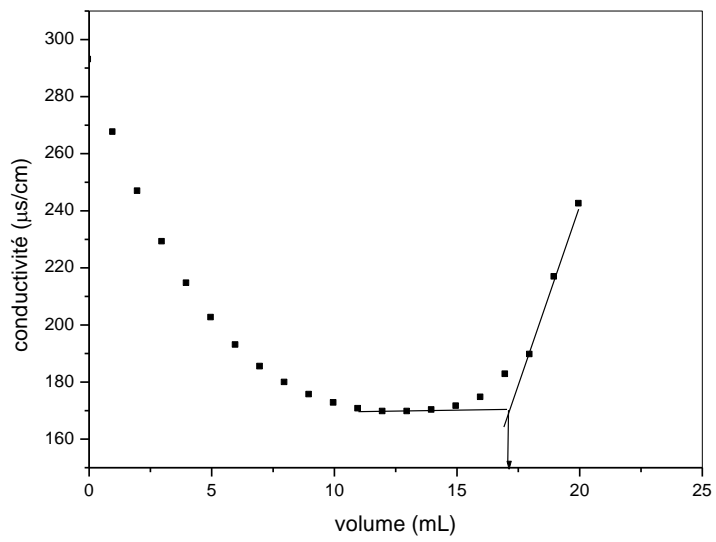
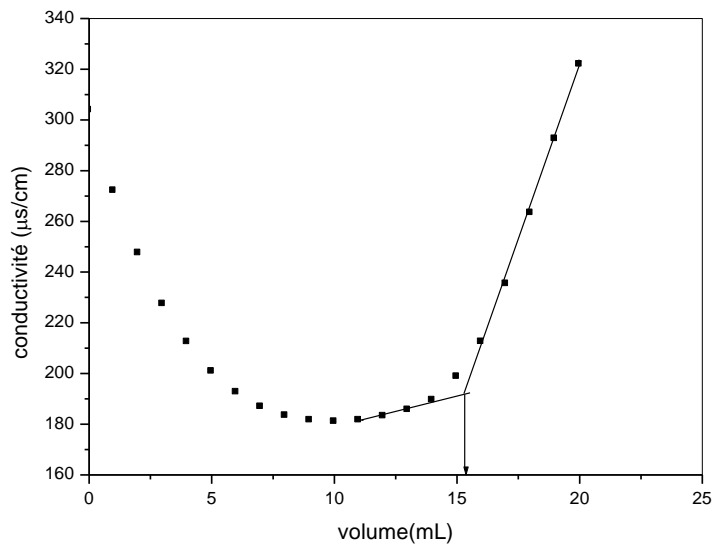
Essai 1		Essai 2		Essai 3		Essai 4		Essai 5		Essai 6		Essai 7		Essai 8	
V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0	268,2	0	222,6	0	221,9	0	218,7	0	303,8	0	307	0	299,1	0	292,7
1	249,5	1	199,7	1	198,7	1	198,2	1	272	1	276,3	1	269,5	1	267,3
2	232,4	2	181,6	2	181,1	2	180,6	2	247,4	2	250,8	2	245,4	2	246,6
3	218,1	3	169,3	3	168	3	167,9	3	227,3	3	230,4	3	225,6	3	228,9
4	205,7	4	160,3	4	159,1	4	159	4	212,3	4	214,2	4	210,5	4	214,3
5	194,5	5	154,4	5	153,6	5	153,4	5	200,7	5	202,5	5	198,6	5	202,3
6	185,7	6	151,2	6	150,6	6	150,7	6	192,5	6	193,5	6	190,1	6	192,7
7	178,5	7	149,6	7	149,5	7	149,7	7	186,8	7	187,6	7	184,3	7	185,1
8	172,9	8	149,7	8	149,9	8	150,5	8	183,3	8	183,7	8	180,4	8	179,6
9	168,5	9	151	9	151,6	9	152,2	9	181,4	9	181,4	9	178,2	9	175,3
10	165,3	10	153,2	10	154,2	10	155	10	180,9	10	180,5	10	177,4	10	172,4
11	163,3	11	155,3	11	157,6	11	158,1	11	181,4	11	180,7	11	177,9	11	170,4
12	162,1	12	158,8	12	161,7	12	162,3	12	183,1	12	181,9	12	179,3	12	169,4
13	161,6	13	163,1	13	166,5	13	167,5	13	185,5	13	184	13	181,7	13	169,4
14	162	14	168,1	14	172,5	14	174,4	14	189,4	14	187,4	14	186,6	14	169,9
15	163,2	15	176,1	15	186,6	15	186,4	15	198,6	15	195,8	15	196,2	15	171,3
16	165,1	16	192,4	16	213,4	16	206,7	16	212,4	16	211,6	16	214,3	16	174,4
17	167,9	17	217,8	17	267,2	17	230,2	17	235,2	17	237,2	17	243,2	17	182,4
18	174,7	18	245,5	18	281,4	18	254,6	18	263,2	18	267,9	18	273,6	18	189,4
19	191,5	19	274,2	19	296,8	19	280,3	19	292,4	19	296,5	19	302,7	19	216,6
20	215,6	20	301,3	20	323	20	305,9	20	321,8	20	325,1	20	332,2	20	242,2

**Résultat des courbes de la variation de la conductivité en fonction du volume ajouté.**









**Tableau : Résultat de dosage de la vitamine C par NaOH**

Essai 1		Essai 2		Essai 3		Essai 4		Essai 5		Essai 6		Essai 7	
V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )	V ml	$\sigma$ ( $\mu\text{s/cm}$ )
0	190,2	0	189,2	0	187.9	0	188.3	0	192.3	0	189.5	0	189.5
2	189	2	192.5	2	191.5	2	186.9	2	188	2	194.3	2	186.9
4	222,1	4	215.3	4	217.3	4	211.4	4	215.6	4	218.4	4	215.3
6	237,4	6	225	6	231.4	6	229.5	6	234	6	228.9	6	237,4
8	240,1	8	237.4	8	241.7	8	245.8	8	247.9	8	235	8	242.1
10	263,4	10	242.1	10	262.4	10	259.4	10	262.3	10	245.8	10	262.3
12	263,4	12	265.8	12	271.1	12	274.5	12	275	12	253.2	12	275
14	279,3	14	281.5	14	283.1	14	286	14	290.1	14	289.3	14	281.5
16	322,1	16	319.8	16	320	16	330.1	16	334.8	16	331.7	16	330.1
18	310	18	312	18	324.3	18	335.5	18	347	18	345.1	18	314
20	361,4	20	360.8	20	365.1	20	369	20	370.2	20	368.7	20	372.5

**Résultat des courbes de la variation de la conductivité en fonction du volume ajouté.**

