

Électrochimie de substances médicamenteuses en utilisant de nouveaux modèles d'électrodes modifiées*

G.J. PATRIARCHE*, J-M. KAUFFMANN and J-C. VIRE

Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine, C.P. 20516, B-1050 Bruxelles, Belgique

Abstract: The analysis of pharmacologically active compounds using electrochemical techniques with modified electrodes is reviewed. Several physical and chemical methods for the immobilization of materials on to electrodes are available, and the resulting surfaces can be examined microscopically. Examples of these procedures and their analytical applications are given.

Mots Clefs: *Électrodes modifiées; électrodes sélectives, voltammétrie à balayage de potentiel; voltammétrie par redissolution anodique; potentiométrie directe; composés pharmacologiquement actifs.*

Depuis un peu plus d'une décennie, l'électrochimie des composés organiques, et plus particulièrement des substances pharmacologiquement actives [1], connaît un nouveau type de développement qui a ses fondements dans l'utilisation des solvants organiques que l'on baptise parfois abusivement de milieux non-aqueux et dans celle des électrodes solides de métaux nobles tels que l'or ou le platine qui ont permis d'atteindre des potentiels plus positifs que ceux qu'autorisait la classique électrode de mercure [2]. Cette nouvelle orientation, qui est naturellement dirigée vers l'oxydation, s'est également développée vers une sophistication de nombreux types d'électrodes indicatrices. Les techniques électrochimiques font dorénavant largement appel à des modèles d'électrodes de plus en plus variés et des modifications apportées à certaines d'entre elles étendent leur utilisation tant dans le domaine chimique que pharmaceutique [3, 4].

Un des problèmes majeurs rencontré lors de l'utilisation d'électrodes solides réside dans la difficulté d'établir la distinction entre les phénomènes correspondants aux composés électroactifs de ceux liés à la surface de l'électrode proprement dite. Les électrodes solides fréquemment proposées en voltammétrie, et plus particulièrement les électrodes de carbone, notamment la pâte de carbone, ne satisfont pas pleinement aux exigences de conductivité, de surtension d'hydrogène ou d'oxygène et d'inertie électrochimique, et se caractérisent parfois par des courants résiduels importants. Elles

* Presented at the 1st International Symposium on Drug Analysis, June 1983, Brussels, Belgium.

présentent des performances variables étroitement liées à la nature du matériau constitutif.

L'électrode à pâte de carbone développée par Adams [5] a trouvé de nombreuses applications en électrochimie organique en raison d'un courant résiduel négligeable, et où aucune formation d'oxyde superficiel ne se décèle. Cette électrode présente une large étendue de potentiels positifs et négatifs accessibles, et sa surface peut être aisément renouvelée en raison de la consistance du substrat conducteur.

L'électrode de carbone vitreux, désignée ainsi en raison de l'aspect brillant de sa surface, a également fait l'objet de nombreuses applications en analyse organique et inorganique [6]. Les propriétés physiques et chimiques du carbone vitreux sont remarquables. Le carbone très compact possède une très faible porosité et est imperméable aux gaz. Ce substrat est particulièrement inerte du point de vue chimique et présente de bonnes caractéristiques électriques. Cependant, le carbone vitreux est un matériau coûteux; de plus, son utilisation correcte exige un polissage manuel minutieux et délicat de la surface de l'électrode avant chaque série de mesures. D'autre part, certains groupements fonctionnels (phénols, quinhydrone, acides mellitiques, etc.) apparaissent à la surface de l'électrode, même lorsque de faibles tensions anodiques sont appliquées [6]. Si la tension anodique est trop élevée, le phénomène s'accroît et risque de provoquer une détérioration irréversible de l'électrode. Ces diverses modifications de surface sont à l'origine des courants de charge importants généralement observés à l'aide des techniques impulsives et en voltammétrie cyclique [6].

Au cours de ces dernières années, en raison de l'intérêt croissant suscité par les électrodes solides, de nombreuses études ont été entreprises afin d'accroître leurs performances et d'élargir leurs champs d'applications [7]. Parmi les diverses solutions proposées, la plupart consistent à réaliser des modifications de la surface de matériaux couramment utilisés (platine, or, carbone, etc.) en fixant sur l'électrode diverses espèces chimiques et plus spécialement des polymères organiques [7-9]. Les modifications de surface ont généralement pour objet d'accroître la spécificité et la cinétique de la réaction électrochimique par l'intermédiaire de 'catalyseurs' immobilisés sur l'électrode sous forme d'un film (médiateur rédox), soit par formation de groupements fonctionnels à la surface même du substrat conducteur. Différentes techniques d'immobilisation de substances à la surface des électrodes ont été imaginées: soit en utilisant des moyens chimiques, soit par adsorption, soit par recouvrement mécanique [8]. D'autres procédés incorporent l'espèce chimique au sein même du matériau constitutif de l'électrode [10, 11].

Il convient également de souligner que certains dépolarisants peuvent paraître non électroactifs au niveau des électrodes solides pour des raisons d'ordre cinétique. En effet, bien que le potentiel normal d'oxydation soit compris dans le domaine des potentiels accessibles à l'électrode, la cinétique de la transformation électrochimique est trop lente pour que celle-ci soit décelée par le tracé de la courbe voltampérométrique. Ce cas correspond à l'existence d'une forte surtension dont l'importance dépend de la nature du matériau constituant l'électrode. Ces différents phénomènes justifient donc l'effort réalisé actuellement pour mettre au point de nouveaux matériaux ainsi que l'intérêt suscité par les électrodes modifiées.

Sur la base des observations relatives au comportement électrochimique des électrodes solides classiques lors de l'étude des neuroleptiques [12], nous nous sommes efforcés d'améliorer certains paramètres dépendant du matériau lui-même en réalisant une électrode de conception originale. La méthode que nous proposons consiste en une

modification physique de la surface active de l'électrode et peut être comparée à certains procédés de fixation d'un polymère organique sur un support métallique ou de carbone [7, 8]. Ce polymère organique, généralement non conducteur, doit renfermer un composé organique ou minéral appelé 'médiateur redox', dont le rôle est d'accroître la cinétique du transfert électronique au niveau du système support-polymère-solution. Ce médiateur redox augmente la conductivité électrique mais peut également agir en tant que catalyseur à l'interface électrode-solution.

Nous avons pu démontrer récemment [13-15] que la pulvérisation d'une suspension de graphite colloïdal sur un support métallique ou de carbone permet d'obtenir une électrode de carbone qui se présente sous forme d'une couche mince conductrice, compacte et adhérente. La préparation de ces électrodes recouvertes de graphite pulvérisé a été décrite antérieurement [13-14]. Les observations microscopiques ont permis de préciser la structure de la couche conductrice de graphite. Ces observations ont été réalisées à l'aide d'un microscope optique sous lumière polarisée et d'un microscope électronique à balayage sans vaporisation métallique préalable. Les observations microscopiques ont été réalisées sur la pâte de carbone préalablement polie et sur la pâte de carbone modifiée par pulvérisation. L'examen des microphotographies aux divers agrandissements révèle une texture granulaire très différente selon l'électrode. La pâte de carbone se compose de particules de graphite de diamètre variable, réparties irrégulièrement sur toute la surface. La paraffine assure le lien entre ces diverses particules, cependant l'ensemble se caractérise par la présence de crevasses et de cavités entre les particules, créant ainsi une structure en mosaïque. Par contre, l'électrode recouverte de graphite pulvérisé se compose de particules de graphite beaucoup plus fines, uniformes, et réparties de façon homogène à la surface de l'électrode.

Le tableau I compare les domaines de potentiel accessible aux électrodes classiques de carbone et de platine ainsi qu'à la nouvelle électrode modifiée.

Nous avons pu montrer que le recouvrement d'une électrode métallique solide par pulvérisation d'une suspension de graphite nous a permis de réaliser une électrode modifiée particulièrement performante. Ce procédé de modification constitue une technique nouvelle qui fournit d'une manière aisée et rapide des électrodes parfaitement adaptées, après polissage, à l'étude de processus électrochimiques. La reproductibilité

Tableau 1

Milieu	Pâte de carbone		Platine		Carbone vitreux		Electrode modifiée	
	cath	anod	cath	anod	cath	anod	cath	anod
Tampon acide acétique-acétate pH 5	-1.0	+1.3	-0.5	+0.9	-0.8	+1.3	-1.3	+1.4
Chlorure de potassium 0.1 M	-1.1	+1.0	—	+1.0	—	+0.9	-1.0	+1.1
Acide sulfurique 0.1 M	-0.9	+1.3	-0.3	+1.2	-0.8	+1.2	-0.8	+1.4

Domaine d'électroactivité accessible à l'aide de diverses électrodes solides (potentiels par rapport à l'électrode au calomel saturé).

des résultats obtenus à l'aide de l'électrode modifiée est comparable, sinon supérieure, à celle des électrodes conventionnelles de carbone [16]. L'électrode modifiée développe un courant résiduel plus faible que l'électrode de carbone vitreux et présente un domaine d'électroactivité plus étendu (Fig. 1). Ces caractéristiques se rapprochent de celles de l'électrode à pâte de carbone. Cependant, l'étude de l'hexacyanoferrate (II) de potassium a permis de mettre en évidence une cinétique du transfert électronique plus favorable au niveau de l'électrode modifiée (Fig. 2).

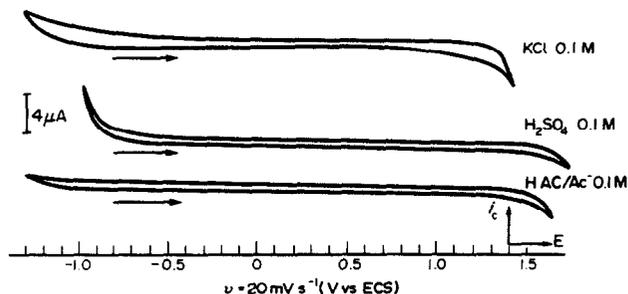


Figure 1
Courants résiduels et domaine d'électroactivité observés à l'aide des électrodes modifiées dans divers milieux. Vitesse de balayage: 20 mV s^{-1} .

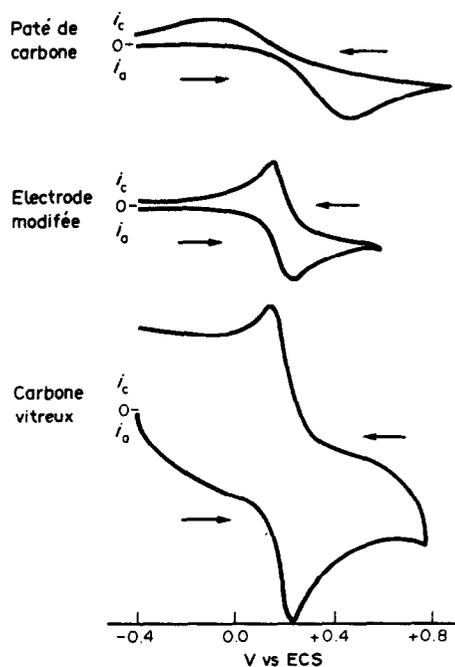


Figure 2
Voltammétrie cyclique de l'hexacyanoferrate (II) de potassium (10^{-3} M) à l'aide de différentes électrodes de carbone.

Au cours de l'étude des dibenzoazépines, nous avons pu démontrer la possibilité d'utiliser les électrodes métalliques couvertes de graphite en électroanalyse organique [12, 17]. L'étude de ces médicaments nous permet d'autre part d'établir dans ce domaine certaines comparaisons entre les performances des électrodes métalliques modifiées et les électrodes solides conventionnelles. D'autre part, afin d'illustrer ses possibilités en

microanalyse et étayer la mise en valeur de ses performances, cette nouvelle électrode a été utilisée dans le domaine particulièrement délicat qu'est l'analyse de traces en milieu complexe. Etant donné les faibles limites de détection que nous pouvons atteindre, notre choix s'est porté sur l'identification et le dosage du thallium. Cet élément se rencontre à de faibles concentrations dans les milieux naturels. Il est toujours accompagné d'autres métaux plus abondants tels que le plomb et le cadmium, qui peuvent masquer sa réponse électrochimique. Cette situation rend la détection et le dosage du thallium difficile, en particulier dans les milieux complexes, d'où résulte notre intérêt pour cet élément [17]. Les milieux biologiques qui ont été étudiés sont: l'urine et la salive, ainsi que la recherche du thallium dans les eaux de pluie récoltées dans une région industrielle de la banlieue nord de Bruxelles. La détermination des éléments zinc, cadmium, plomb et cuivre présents dans ces eaux de pluies a été entreprise simultanément. L'analyse du bismuth a également été envisagée [13].

Certaines électrodes peuvent être modifiées, non dans leur conception fondamentale, mais dans leur réalisation seulement dans le but de proposer un instrument de travail aisé à confectionner et peu onéreux. Dans cette optique, une électrode sélective au sulfure d'argent a été construite en scellant une pastille de sulfure d'argent sur une plaquette support de circuit imprimé [18, 19] (Fig. 3). Les avantages de cette réalisation sont nombreux: cette électrode peut être construite très rapidement à partir de matériaux courants; son prix de revient est peu élevé; elle résiste particulièrement bien aux contraintes mécaniques et offre un excellent contact électrique entre la pastille et l'élément de référence. Les performances de cette électrode peuvent être avantageusement comparées à celles d'une électrode commerciale.

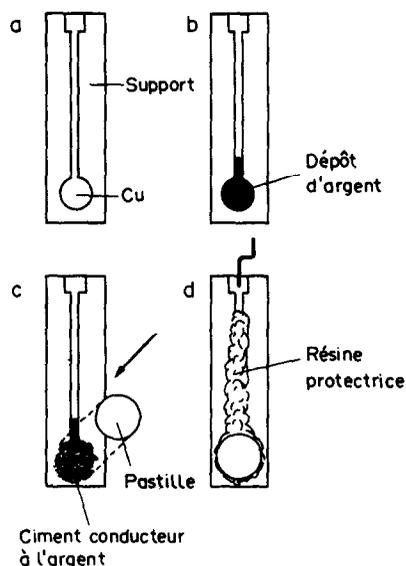


Figure 3
Représentation schématique du montage de l'électrode sélective au sulfure d'argent.

L'utilisation d'une électrode modifiée permet d'autre part de rendre la mesure sélective à une structure particulière, ce qui présente un intérêt considérable lorsque des mesures doivent être réalisées dans des milieux biologiques complexes. Une électrode à diffusion gazeuse d'ammoniac a été convertie en électrode enzymatique pour le dosage de l'urée par immobilisation d'un gel d'uréase à la surface du senseur. Au fur et à mesure de sa diffusion dans la couche d'enzyme, l'urée est hydrolysée et l'ammoniac

produit est détecté par l'électrode sous la forme d'une variation de potentiel. L'assemblage d'une telle électrode ainsi que le principe de la détection ont été décrits [20]. D'autre part, une étude détaillée a permis de déterminer l'influence de facteurs expérimentaux tels que l'épaisseur et l'activité du gel d'enzyme, la température et le pH sur la qualité de la réponse de l'électrode, c'est-à-dire: sa limite de détection, sa sensibilité et son temps de réponse [20]. Une application au dosage de l'urée dans le sang est proposée et les résultats sont comparés à ceux obtenus par une technique spectrophotométrique traditionnelle [21, 22].

Remerciements: Nos remerciements vont au Fonds National de la Recherche Scientifique pour l'aide apportée à l'un d'entre nous (G.J.P.).

References

- [1] G. J. Patriarche, M. Chateau-Gosselin, J. L. Vandenbalck and P. Zuman, *Electroanalytical Chemistry*, Vol. 11 (A. J. Bard, Ed.). M. Dekker, New York (1979).
- [2] R. N. Adams, *Electrochemistry at Solid Electrodes*. M. Dekker, New York (1969).
- [3] G. J. Patriarche, J.-M. Kauffmann and J.-C. Vire, Communication présentée au Symposium on Analytical Voltammetry, American Chemical Society Meeting, Washington D.C., 28 août-2 septembre 1983.
- [4] G. J. Patriarche, J.-C. Vire and J.-M. Kauffman, Conférence plénière présentée au 161th Meeting of the Electrochemical Society, Montreal, Canada, 9-14 mai 1982.
- [5] R. N. Adams, *Anal. Chem.* **30**, 1576 (1958).
- [6] W. E. Van Der Linden and J. W. Dieker, *Anal. Chim. Acta* **119**, 1 (1980).
- [7] W. R. Heineman and P. T. Kissinger, *Anal. Chem.* **52**, 138 R (1980).
- [8] P. Pearce and A. J. Bard, *J. Electroanal. Chem.* **112**, 97 (1980).
- [9] M. Genies and A. Szanos, Extended Abstracts I.S.E., Lyon, 6-10 septembre 1982.
- [10] G. T. Cheek and R. F. Nelson, *Anal. Lett.* **A11**, 203 (1979).
- [11] K. Ravichandran and R. P. Baldwin, *J. Electroanal. Chem.* **126**, 293 (1979).
- [12] J.-M. Kauffmann, G. J. Patriarche and M. Genies, *Electrochim. Acta* **27**, 721 (1982).
- [13] J.-M. Kauffmann, A. Laudet, G. J. Patriarche and G. D. Christian, *Anal. Chim. Acta* **135**, 153 (1982).
- [14] J.-M. Kauffmann, A. Laudet, G. J. Patriarche and G. D. Christian, *Talanta* **29**, 1077 (1982).
- [15] J.-M. Kauffmann, A. Laudet, J.-C. Vire and G. J. Patriarche, *Microchem. J.* **28**, 357 (1983).
- [16] J. Lindquist, *J. Electroanal. Chem.* **52**, 37 (1974).
- [17] J.-M. Kauffmann, thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles (1983).
- [18] A. Laudet, P. Bogard, J.-C. Vire and G. J. Patriarche, *Anal. Lett.* **A14**, 1135 (1981).
- [19] A. Laudet, P. Bogard, J.-C. Vire and G. J. Patriarche, Communication présentée aux Journées d'Electrochimie 81, Société Chimique de France — Société Chimique de Belgique, Bruxelles, U.L.B., 2-5 juin 1981.
- [20] P. Eliard, A. Laudet, J.-C. Vire and G. J. Patriarche, *Analysis* **10**, 182 (1982).
- [21] M. Fischer, A. Laudet, J.-C. Vire, G. J. Patriarche and S. P. Dufrane, *J. Pharm. Belg.* **37**, 202 (1982).
- [22] B. J. Vincke, M. J. Devleeschouwer and G. J. Patriarche, *Anal. Lett.* **16B9**, 673 (1983).

[Received 8 June 1983]