

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ibn Khaldoun–Tiaret
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Domaine : "Sciences de la Nature et de la Vie"

Filière : "Ecologie et Environnement"

Spécialité : "Ecologie Fondamentale et Appliquée"

Présenté par :

M^{elle} HADEF Chahinez.
M^{elle} KHIATI Bochra.

Thème

**Détermination des antioxydants phénoliques dans
les dispositifs médicaux - flacons de sérum -**

Soutenu publiquement le 07 - 07 - 2019.

Jury:

Présidente: M^{me} R. BENARABA

Encadreur: M MO. BOUSSOUM

Examinatrice : M^{elle} N. MEDJEBAR

Grade

MCA, U. Tiaret

MCA, U. Tiaret

MCA, U. Tiaret

Année universitaire 2018 - 2019

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous tenons tout d'abord à remercier *Allah Le Tout Puissant et Miséricordieux, qui nous aide et nous a donné la patience et le courage* durant ces années d'étude, ainsi que la force d'accomplir ce travail. *De prime abord, nous tenant à remercier sincèrement M M.O.Boussoum, pour avoir accepté de nous diriger et nous soutenir dans l'aventure de la finalisation de ce mémoire durant toute la période du travail, ses orientations, sa confiance, sa patience et donc pour son indéfectible aide et le précieux temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury M^{me} R. Benaraba et M^{elle} Madjbar pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions judicieuses.

Nous tenons à remercier chaleureusement :

A M T. Benaissa, pour nos avoir épaulé moralement durant tout la période d'étude et surtout dans la préparation de ce mémoire, pour ses aides et conseils précieux.

A M M. Zedak, pour ses conseils et la confiance qu'il nous a accordée

A M M. Dahame, pour son empreinte sur notre projet.

Nous exprimons toute notre reconnaissance et gratitude à l'ensemble des corps enseignant de la Faculté SNV-Tiaret-

A tous les professionnels, M M. Abdelli et M R. Doucen pour accepter de faire partager leur expérience avec nous.

A M^{elle} F. Mokhri l'ingénieur de laboratoire de la faculté SM de Tlemcen et les ingénieurs de laboratoire dans la faculté SM de Tiaret notamment

M^{me} k. Benzerrouk , pour leurs efforts à nous étayer finalisation de cette recherche.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux

Personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à

l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements

à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours

encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.





Dédicaces

Avant toute chose, je remercie Allah Le Miséricordieux.

A mon père Boukeur,

La Personne la plus digne de mon estime, de mon respect et en témoignage de ma gratitude pour ton écoute, ton soutien et tes encouragements dans les moments difficiles, sans toi rien n'aurait été possible, merci pour ton amour que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie.

A ma mère Koura Arbia,

Je te dédie ce travail pour tes sacrifices, ton altruisme et pour l'affection avec la quelle tu m'as toujours entourée, Ce jour tant attendu est enfin arrivé. Puisse Dieu t'accorde longue, longue et longue vie.

A mes frères : Mohamed Amine, Aymen, kheireddine et le petit Fouzzi

A mes grands-parents pour l'affection qu'ils m'ont donnée depuis mon enfance, et à toute ma famille notamment mon oncle Naceur.

A ma sœur et ma binôme : Bochra.

A mes amies, mes collègues d'études et toutes les personnes qui sont proches de mon cœur.



Chahinez



Dédicaces

Au terme de cette étude je remercie avant tout Dieu Le Tout Puissant de m'avoir donné la foi et le courage et de m'avoir guidé pour l'accompagnement de ce travail.



A mes chers parents, Djeloul et Hadja, pour tous leurs sacrifices, leur altruisme, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, que Dieu les préserve et leur procure santé et longue vie.



A mes chers frères, Mohamed et Mustafa, pour leur soutien, leur compréhension et leurs encouragements,



A ma chère sœur Dalale pour ses encouragements permanents, et son soutien moral,



A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon cursus scolaire et universitaire,



A ma sœur et ma binôme : Chahinez, mes chères amies proches Amina et Rabia,



A mes chère (es) amis (es) avec lesquels j'ai partagé des moments inoubliables durant toute les années d'études, vous êtes ma seconde famille ; À tous mes proches.



Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Introduction

CHAPITRE I

Synthèse Bibliographique

I.1. Matières plastiques	03
I.2. Polymères	03
I.2.1. Types de polymères	03
I.2.2. Polymérisation	03
I.3. Principaux adjuvants	04
I.3.1. Adjuvants technologiques	04
I.3.2. Stabilisants	05
I.3.3. Plastifiants	05
I.4. Facteurs influençant la durabilité des polymères	05
I.5. Polypropylène	05
I.5.1. Définition	05
I.5.2. Polymérisation du propylène	06
I.5.3. Type de polypropylène	06
I.5.4. Stéréochimie du polypropylène	06
I.5.5. Propriétés du polypropylène	08
I.5.5.1. Propriétés physiques	08
I.5.5.2. Propriétés chimiques	08
I.5.5.3. Propriétés thermiques	08
I.5.5.4. Propriétés mécaniques	09
I.5.5.5. Propriétés électriques	09
I.5.6. Recyclage du polypropylène	09
I.6. Emballages pharmaceutiques	09
I.7. Antioxydants	10
I.7.1. Classification	10
I.7.1. Domaines d'application	10
I.8. Sérums	10
I.8.1. Définition	11
I.8.2. Utilisation	11
I.8.3. Méthode de conservation	11
I.9. Interactions emballage / sérum injectable	11
I.9.1. Perméation	12
I.9.2. Sorption	12
I.9.3. Migration	12

<i>I.10. Conséquences</i>	13
<i>I.11. Facteurs influençant la migration d'additifs</i>	13
<i>I.12. Réglementation, évaluation des risques et contrôles</i>	13

CHAPITRE II

Matériels et modes opératoires

<i>II.1. Objectifs</i>	14
<i>II.2. Lieu et durée du travail</i>	14
<i>II.3. Protocole expérimental</i>	14
<i>II.4. Description des flacons utilisés</i>	15
<i>II.5. Modes opératoires</i>	15
<i>II.5.1. Essais de migration</i>	15
<i>II.5.1.1. Variation du taux de masse</i>	16
<i>II.5.1.2. Variation du taux d'humidité</i>	17
<i>II.5.1.3. Evolution du pH</i>	17
<i>II.5.1.4. Evolution de la conductivité électrique</i>	17
<i>II.5.1.5. Etude morphologique</i>	18
<i>II.5.2. Dosage des antioxydants phénoliques</i>	18
<i>II.5.3. Méthodes d'analyses utilisées</i>	18
<i>II.5.3.1. Caractérisation par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier</i>	18
<i>II.5.3.2. Caractérisation par Diffraction des Rayons X</i>	19
<i>II.5.3.3. Caractérisation par Spectroscopie UV-visible</i>	19
<i>II.5.3.4. Caractérisation par Spectrométrie d'Absorption Atomique</i>	20
<i>II.5.3.5. Caractérisation Chromatographie Liquide à Haute Performance</i>	21
<i>II.5.3.6. Caractérisation par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse</i>	22

CHAPITRE III

Résultats et discussion

<i>III.1. Etude de la migration globale</i>	23
<i>III.1.1. Evolution du taux de masse</i>	23
<i>III.1.2. Evolution du taux d'humidité</i>	26
<i>III.1.3. Evolution du pH</i>	28
<i>III.1.4. Evolution de la CE</i>	30
<i>III.1.5. Etude morphologique</i>	32
<i>III.2. Migration spécifique</i>	34
<i>III.2.1. Application de la FITR</i>	34
<i>III.2.2. Application DRX</i>	39
<i>III.2.3. Application UV-visible</i>	41
<i>III.2.4. Application SAA</i>	43

Conclusion.

Annexes.

Références bibliographiques.

Liste des abréviations

CE : *Comité européenne.*

CEM : *conférence sur l'emballage médical.*

EPSP : *Etablissement Public de Sante de Proximité.*

HPP : *L'homopolymère PP.*

HUG : *Hôpitaux universitaire de Genève.*

IF : *Indice de fluidité à chaud.*

IMC : *industrie médico-chirurgicales.*

PP : *Polypropylène.*

SG : *sérum glucosé.*

SS : *sérum salé.*

Tg : *Température de transition vitreuse.*

TPM: *Theory and Practice of pH Measurement.*

Liste des figures

Figure I.1 : <i>Formation des polymères</i>	4
Figure I.2: <i>Polymérisation du PP</i>	6
Figure I.3 : <i>Interactions possibles entre l'emballage, le produit et l'environnement</i>	12
Figure II.1: <i>Flacons de sérum.</i>	15
Figure II. 2: <i>Cellule de migration</i>	16
Figure II.3 : <i>Spectroscopie Infrarouge à Transformé de Fourier</i>	18
Figure II.4 : <i>Diffraction des Rayons X</i>	19
Figure II.5 : <i>spectroscopie UV-Visible</i>	20
Figure II.6: <i>préparation des solutions.</i>	20
Figure II.7 : <i>Spectrométrie d'Absorption Atomique</i>	21
Figure II.8 : <i>Chromatographie Liquide couplée à la Spectroscopie de Masse</i>	22
Figure III.1: <i>Variation du taux de masse en fonction du temps de contact</i>	24
Figure III. 2: <i>Variation du taux de masse en fonction du temps de contact à 25 et 40°C</i>	25
Figure III.3: <i>Variation du taux d'humidité en fonction du temps de contact</i>	26
Figure III.4: <i>Variation du taux d'humidité en fonction du temps de contact avec le sérum à 25 et 40 °C</i>	27
Figure III.5: <i>Variation de pH en fonction du temps (jours)</i>	28
Figure III.6: <i>Variation de pH en fonction du temps (jours) à 25 et 40°C</i>	29
Figure III.7: <i>Variation de conductivité électrique en fonction du temps de contact</i>	30
Figure III.8: <i>Variation de conductivité électrique en fonction du temps à 25 et 40°C</i>	31
Figure III.9 : <i>Images microscopiques des pastilles en PP à 25°C</i>	32
Figure III.10 : <i>Images microscopiques des pastilles en PP à 40°C</i>	33
Figure III.11 <i>Spectre IR du flacon de sérum</i>	34
Figure III.12: <i>Superposition des spectres IR des pastilles de PP ayant été en contact avec le sérum à 25 et 40°C.</i>	36
Figure III.13 : <i>Variation des rapports d'absorbances en fonction du temps de contact dans le cas de sérum glucosé de différentes concentrations à 40 °C</i>	37
Figure III.14 : <i>Variation des rapports d'absorbances en fonction du temps de contact dans le cas de sérum salé à 25 et 40 °C</i>	38
Figure III.15 : <i>Principaux bandes caractéristiques des pastilles de PP analysée par DRX</i>	40
Figure III.16 : <i>Variation de l'absorbance en fonction de temps de contact</i>	4

Liste des schémas

Schéma I.1 : <i>Configuration isotactique du polypropylène</i>	7
Schéma I.2 : <i>Configuration syndiotactique du polypropylène</i>	7
Schéma I.3 : <i>Configuration atactique du polypropylène</i>	7
Schéma II.1 : <i>Organigramme de la partie expérimentale</i>	14
Schéma II.2 : <i>Structure chimique du monomère PP</i>	15

Liste des tableaux

Tableau II.1 : <i>Gammes des concentrations des éléments a dosés</i>	21
Tableau III.1: <i>Estimation de la migration globale</i>	26
Tableau III.2: <i>Principale bandes caractéristiques du spectre infrarouge de flacons de sérum à base de PP</i>	35
Tableau III.3 : <i>Intensités des pics en fonction de l'angle 2</i>	41
Tableau III.4 : <i>Principale bandes caractéristiques du spectre UV-Visible de flacon en PP</i>	42
Tableau III.5 : <i>Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum en fonction de temps de contact</i>	43

Introduction générale

Introduction générale

La demande mondiale annuelle de plastique atteint 245 millions de tonnes par an, elle est ascendante d'une façon spectaculaire à cause de l'augmentation des besoins publiques (Meddah, 2016).

En outre, les emballages sont omniprésents dans tous les secteurs de l'activité humaine. Ceux en plastiques représentent 33% de la consommation totale des matières plastiques (Karian, 2003). Ils sont largement employés en industries des plastiques et en chimie pharmaceutique etc (Moumen, 2008).

L'un des rôles essentiels de l'emballage est d'assurer une bonne protection du produit qu'il contient. Cependant, si celui-ci évite les pollutions, les contaminations extérieures que pourraient subir les produits emballés, il faut également que le matériau utilisé soit plus ou moins inerte (Ghanshyam et al., 2014).

Par ailleurs, les additifs (plastifiants, lubrifiants, stabilisants...) dont les antioxydants phénoliques sont utilisés pour protéger le polymère contre l'oxydation ainsi que la stabilisation dans le temps pour empêcher sa décomposition rapide (Taniike et Terano, 2013).

Actuellement, la mondialisation des marchés d'emballage nécessite une étude sérieuse touchant à la fois la conception du produit et son emballage. Or la mise en contact d'un flacon en PP au produit contenu peut être une source de contamination. Dans le présent travail, on s'est intéressé à l'étude de mise en contact des flacons à base du polypropylène (PP) largement utilisé dans le secteur pharmaceutique avec le contenant de sérum.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail dans l'optique d'identifier les différents constituants entrant dans la formulation des flacons à sérum, étudier les interactions susceptibles d'avoir lieu entre ces derniers et les sérums (salé isotonique et glucosé) qui y sont stockés dans ceux-ci. Par ailleurs, la détermination des antioxydants phénoliques a été envisagée. A noter, les flacons de sérum sont fabriqués par la société des Industries Médico-Chirurgicales, Alger, Algérie (<http://www.IMC.dz>).

Des essais de migration ont été effectués en respectant les conditions et les durées réelles de conservation 36 mois.

Afin d'identifier et de mettre en évidence une éventuelle migration des différents additifs présents dans ces flacons, des prélèvements réguliers ont été réalisés et des analyses ont été effectuées par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FATR), Diffraction des Rayons X (DRX), UV-visible, Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA) et Chromatographie Liquide (LC/SM-SM),

Introduction générale

Pour atteindre les objectifs ci-dessus, le présent mémoire est subdivisé en trois chapitres :

□ *Un premier où l'on présente une synthèse bibliographique faisant le point sur les interactions entre le polymère à base de PP et le sérum injectable.*

□ *Un deuxième qui traite la méthodologie expérimentale.*

□ *Un troisième abordant les résultats et les interprétations auxquelles elle donne lieu.*

En fin, une conclusion est donnée.

Chapitre I :
Synthèse bibliographique

I.1. Matières plastiques

Le terme matière plastique se définit comme : « matière synthétique, constituée des macromolécules obtenues par polymérisation ou polycondensation et qui peut être moulée ou modelée » (Rey, 2007).

I.2. Polymères

Les polymères sont des molécules géantes de haut poids moléculaire (Bouchaib et Dahak, 2016). Ils sont des macromolécules constitués d'un nombre élevé de répétitions d'un monomère, leurs structure peut être linéaire, ramifiée ou réticulée (Gillet, 2008). Les polymères représentent une vaste gamme des matériaux extraits artificiellement ou de synthèses principalement issues de la pétrochimie (Boehm-Courjault et Guidoum, 2013).

Les polymères sont classés selon leurs origines (naturels, synthétiques et artificiels), selon leurs domaines d'application (Polymères de grande diffusion, polymères techniques, polymères spéciaux) et selon leurs structures (polymères linéaires ou monodimensionnels, polymères bidimensionnels et polymères tridimensionnels) (Michel et Yve, 2010).

I.2.1. Types de polymères

✓ Thermoplastiques

Caractérisés par un groupement des macromolécules de taille limitée (Maharbi, 2014). Les forces de cohésion sont responsables d'associer les chaînes macromoléculaires entre elles. Ceux-ci peuvent être linéaires et denses, ramifiés, semi-cristallins ou amorphes (Boehm-Courjault et Guidoum, 2013).

Ils sont recyclables et incinérables. Les thermoplastiques regroupent les polyoléfines, les polystyrènes, les polyamides, les polymères acryliques et vinyliques (Zaki, 2008).

✓ Thermodurcissables

Les macromolécules sont transformées et réticulées sous l'impact de la température, la pression et les produits chimiques. Ces polymères restent solides et rigides jusqu'à la température de décomposition (Maharbi, 2014). Ils sont non recyclables et presque toujours amorphes (Boehm-Courjault et Guidoum, 2013).

I.2.2 Polymérisation

La polymérisation est une réaction très importante en chimie organique et même dans les industries. Elle consiste à la formation des macromolécules constituées par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules. Les réactions de polymérisation sont divisées en : polymérisation en chaîne et polymérisation par étapes (figure I.1) (Moumen, 2008).

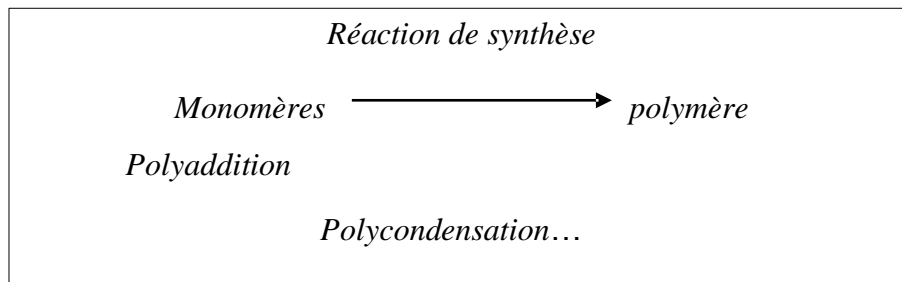


Figure I. 1 : Formation des polymères.

✓ Polymérisation en chaîne (polyaddition)

Est une polymérisation dans laquelle l'augmentation *de la chaîne de polymère débute* par des réactions d'additions entre les molécules et les différentes étapes de polymérisation (Jones et al., 2008).

✓ Polymérisation par étapes (Polycondensation)

Est une polymérisation dans laquelle l'augmentation de la chaîne de polymère débute *par des réactions de condensation entre les molécules et les différentes étapes de polymérisation* (Jones et al., 2008).

I.3. Principaux additifs

Les additifs sont des substances ajoutés aux polymères au stade de la transformation. Il existe une grande variété d'additifs selon leurs fonctions, ils permettent d'étendre les propriétés des polymères afin d'améliorer ou de modifier les propriétés visuelles, de traitement, de résistance ou de dégradation, améliorant ainsi leur performance globale et leur potentiel d'application.

Les deux principales classes d'additifs sont à prendre en compte : les adjuvants *technologiques et les stabilisants* (Zaki, 2008).

I.3.1. Adjuvants technologiques

Les adjuvants technologiques permettent de modifier les propriétés physiques et/ou chimiques des polymères. Il existe une grande diversité qui peut être classé en fonction de leurs modes d'action (Zaki, 2008):

- *Les modificateurs des propriétés mécaniques, qui rendent le polymère plus résistant aux sollicitations mécaniques (charges, renforts, antichoc...).*
- *Les additifs de mise en œuvre (plastifiants, stabilisants ...).*
- *Les modificateurs des propriétés de la surface du polymère (lubrifiants, antistatique...).*

I.3.2. Stabilisants

✓ Antilumières

Absorbent la lumière à la place du polymère en empêchant la création des radicaux libres sur les chaînes macromoléculaires (Zaki, 2008).

✓ Antioxydants

Permettent de protéger les polymères contre l'oxydation et facilitent le processus de fabrication du polymère (Zaki, 2008).

I.3.3. Plastifiants

Selon la norme ISO 472 (1988), le plastifiant est un adjuvant qui augmente la souplesse du polymère. Il est une substance de volatilité faible ou négligeable, incorporée à un plastique, destinée à abaisser son intervalle de ramollissement, faciliter sa mise en œuvre et augmenter sa flexibilité ou son extensibilité (Verrier, 1992).

I.4. Facteurs influençant la durabilité des polymères

Comme facteurs influençant la durabilité des polymères, on peut citer (Boehm-Courjault et Guidoum, 2013):

- *Environnement chimique (O₂, fumées, pluies acides, humidité...).*
- *Chaleur et chocs thermiques.*
- *Rayonnements UV.*
- *Radiations de haute énergie.*
- *Stabilisants qui permettent d'inhiber la formation des radicaux libres ou de les détruire.*

I.5. Polypropylène

Le polypropylène (PP) a été découvert en 1954 par Giulio Natta, sa production commerciale a commencé en 1957 (Maddah, 2016), la production et l'utilisation de ce polymère a connu une très grande croissance dans le monde entier au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle (Balow, 2003).

I.5.1. Définition

Le polypropylène est un produit pétrochimique en aval, c'est un dérivé du monomère d'oléfine propylène. Le polypropylène est un polymère vinylique, dans lequel chaque atome de carbone est lié à un groupe méthyle. Il est un matériau de couleur libre à une structure cristalline, avec une rigidité relative et un haut point de fusion par rapport aux autres thermoplastiques commerciaux (Maddah, 2016).

Le polypropylène est un matériau thermoplastique produit par la polymérisation des molécules de propylène (Karian, 2003).

I.5.2. Polymérisation du propylène

Le polypropylène est produit par un processus de connexion des monomères appelé polymérisation par addition (Visakh et Poletto, 2018). La principale caractéristique de la polymérisation par addition est que les monomères s'ajoutent les uns aux autres de telle sorte que le produit polymérique contient tous les atomes de départ des monomères (Appel, 2003). Dans ce processus (figure I.2) : la chaleur, le rayonnement de haute énergie et l'initiateur ou le catalyseur sont associés pour combiner des monomères. Ainsi, les molécules de propylène sont polymérisées en très longs molécules ou chaînes des polymères (Maddah, 2016).

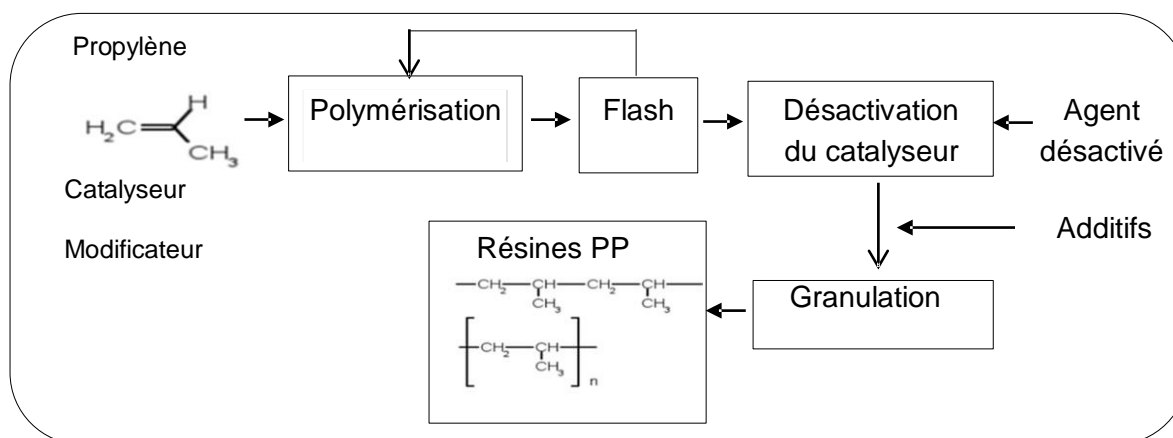


Figure I.2 : Polymérisation du PP (Karian, 2003).

I.5.3. Types de polypropylène

Il existe trois types de polypropylène (Maddah, 2016) :

- Polypropylène qui ne contient que du propylène monomère dans la forme solide semi-cristalline; appelé un homo-polymère (HPP).
- Polypropylène qui contient de l'éthylène en tant que co-monomère dans les chaînes PP à des niveaux allant de 1 à 8% appelé copolymère statistique (RCP).
- L'HPP contenant une phase co-mélangée de RCP et d'éthylène une teneur de 45 à 65% est appelé un copolymère résistant aux chocs (ICP).

I.5.4. Stéréochimie du polypropylène

Selon le procédé du Ziegler-Natta la répartition spatiale des groupements méthyles (CH_3), le long de la chaîne principale du polymère fixe sa tacticité lors de la synthèse. Différentes configurations sont obtenues lors de la synthèse, qui sont appelées isomères de configuration stérique ou stéréo-isomères (Vite, 2009).

□ Polypropylène isotactique

Le polypropylène le plus courant dans l'industrie est isotactique (DO THI, 2011) où le groupement méthyle (CH_3) se trouve dans le même plan de la chaîne macromoléculaire. Il est caractérisé par un taux de cristallinité élevés de 50 à 70 % (Vite, 2009), avec un point de fusion de $171\text{ }^\circ\text{C}$ (Maddah, 2016). Le schéma I.1, illustre la configuration isotactique du polypropylène.

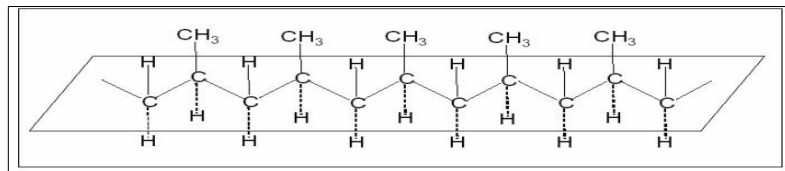


Schéma I.1 : Configuration isotactique du polypropylène.

□ Polypropylène syndiotactique

Dans le PP syndiotactique, les groupements méthyles CH_3 sont situés alternativement de part et d'autre sur la chaîne (DO THI, 2011). Le schéma I.2 illustre la configuration syndiotactique du polypropylène.

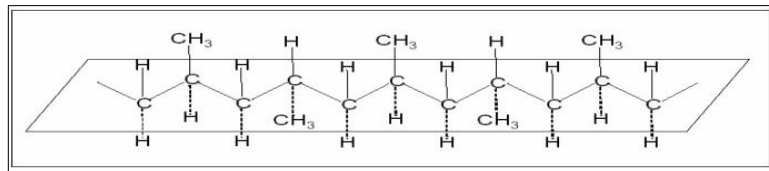


Schéma I.2 : Configuration syndiotactique du polypropylène.

□ Polypropylène atactique

Les groupes méthyles (CH_3) sont placés au hasard de part et d'autre de la chaîne (DO THI, 2011). Le schéma I.3 présente la configuration atactique du polypropylène.

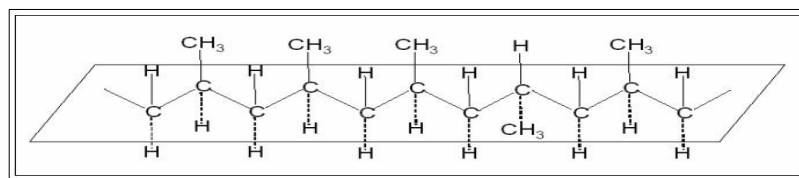


Schéma I.3 : Configuration atactique du polypropylène.

I.5.5. Propriétés du polypropylène

Le polypropylène a des excellentes propriétés physiques, mécaniques et thermiques lorsqu'il est utilisé dans des applications à température ambiante (Hahladakis et Iacovidou, 2018).

I.5.5.1. Propriétés physiques

□ Densité

Le polypropylène est un polymère léger d'une faible densité de $0.91-0.94 \text{ g/cm}^3$ (DO THI, 2011).

□ Perméabilité

Le polypropylène est perméable aux gaz, sauf à la vapeur d'eau (DO THI, 2011).

□ Allongement

Le PP est caractérisé par un allongement de 3 -170% (DO THI, 2011).

□ Cristallinité

La cristallinité typique du PP est comprise entre 40 et 60% (Maddah, 2016).

□ Indice de fluidité à chaud (IF)

C'est la masse de produit extrudé en 10 min à travers une filière calibrée de 8 mm de long, de 2,1 mm de diamètre à 230 °C sous une charge de 2,16 ou de 5 kg, parfois à 190 °C sous 2,16 ou 5 kg pour les résines très fluides (Duval, 2004).

I.5.5.2. Propriétés chimiques

□ Résistance

Caractérisé par une excellente résistance à la dilution et à la concentration acides, alcools et bases, aldéhydes, les esters, hydrocarbures aliphatiques, cétones hydrocarbures aromatiques, halogénés et agents oxydants (Maddah, 2016).

□ Oxydation

Sensible à l'oxydation.

□ Résistance aux ultraviolets

Sensible aux radiations UV et se dégrade rapidement (Chretien et Hatat, 1990).

I.5.5.3. Propriétés thermiques

□ Point de fusion

Le PP est caractérisé par un point de fusion élevé de 60-166°C (DO THI, 2011).

□ Point de ramollissement

Le PP est caractérisé par un point de ramollissement de 140-150°C (DO THI, 2011).

I.5.5.4. Propriétés mécaniques

Peu altérable face à la corrosion aux agents chimiques, aux bactéries et aux champignons, il a une grande résistance mécanique translucide ou transparente et coloré facilement (Gelinias, 2013).

I.5.5.5. Propriétés électriques

Le PP est un polymère non polaire, c'est un très bon isolant électrique (Duval, 2004).

I.5.6. Recyclage du polypropylène

Le PP est considéré comme un matériau propre vis-à-vis des urgences exigences environnementales, non seulement en raison de la structure sans halogène ni benzène, mais également en raison de la facilité de réutilisation et de recyclage (Taniike et Terano, 2013). Face aux énormes capacités croissantes, la réutilisation du PP est également en augmentation (Balow, 2003).

Le polypropylène lui-même reste un combustible très viable pour la combustion lorsqu'il est recyclé, la résine est épuisée de son utilité en raison de la dégradation ultime résultant de l'extrusion multiple passe (Karian, 2003).

I.6. Emballages pharmaceutiques

Le marché des emballages pharmaceutiques est en pleine évolution, ces emballages jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité du produit à bien des égards, la présentation, la protection, l'identification et l'information (Mehta et al., 2012).

Actuellement, de nombreux progrès et modifications sont pris en compte pour la stabilité, la sécurité des produits et la conformité du patient (Sadek et al., 2017).

L'emballage pharmaceutique productif est un processus étendu et une tâche multiforme. Il est responsable de la fourniture de sauvetage des médicaments (Dobrucka, 2014), des instruments chirurgicaux, du sang et des produits médicaux des formes : liquides, solides (poudres, comprimés), semi-solides et dosage (Vikas et Khunteta, 2014).

Les matériaux d'emballage utilisés doivent posséder les caractéristiques idéales telles que la protection contre les risques environnementales, chimiques et biologiques. Le produit emballé ne doit pas réagir avec l'emballage qui le renferme. Le matériel d'emballage doit être non toxique. L'emballage améliore la durée de conservation du produit en prévenant sa détérioration (Mohd et al., 2017).

I.7. Antioxydants

Les antioxydants sont des composés puissants qui peuvent neutraliser les radicaux libres impliqués dans la dégradation cellulaire (Meziti, 2007 in Zarrour, 2012), l'activité antioxydant augmente proportionnellement avec le degré d'hydroxylation et la présence de groupement $C=CH-COOH$ (Leslie et al., 2008). L'antioxydant idéal est facilement incorporable et efficace à faible dose, est non toxique, n'entraîne ni coloration, ni odeur, ni saveur indésirable (Fronçoise et al., 2004).

Un antioxydant est capable de diminuer ou de prévenir l'oxydation de ce substrat (Zarrour, 2012).

I.7.1. Classification des antioxydants

Les antioxydants sont classés, d'une part, selon leurs natures chimiques en deux types : antioxydants naturels et synthétiques et d'autre part, selon leurs modes d'actions : *antioxydants primaires et secondaires.*

□ *Les antioxydants primaires incluent les composés phénoliques, ceux-ci sont classés dans la famille des polyphénols. Les composés phénoliques sont des substances chimiques possédant dans leurs structures un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyles (Nkhili, 2009). L'activité antioxydante des composés phénoliques est due à leurs capacités à piéger les radicaux libres, donner l'atome d'hydrogène et arracher les cations métalliques.*

□ *Les antioxydants secondaires sont des décomposeurs de peroxyde, composés d'organophosphites et de thioesters (Dopico-Garcia et al., 2003).*

I.7.2. Domaines d'application

Les antioxydants sont utilisés dans le domaine alimentaire, leurs présence s'avère également nécessaire au sein des emballages pharmaceutiques et cosmétiques afin d'éviter leurs dégradation (Zarrour, 2012).

I.8. Sérum

I.8.1. Définition

C'est une solution stérile injectable, utilisée pour des raisons thérapeutiques (Morela et al., 2004).

On distingue deux types de sérum :

- *Sérum salé (0.9%)*
- *Sérum glucosé de différentes concentrations (5, 10, 30%...)*

I.8.2. Utilisation

Selon (Harshita et Jindal, 2017 ; WWW. IMC.dz) l'utilité de sérum salé 0.9% :

- Rééquilibrage ionique par apport de chlorure de sodium (hépertension).*
- Déshydratation extracellulaires.*
- Hypovolémie*

L'utilité de Sérum glucosé :

- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.*
- Réhydratation habituelle lors qu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en NaCl et autres osmoles.*
- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions.*
- Hypoglycémie (SG10%).*
- Apport calorique glucidique (SG10 et 30%)*
- La diurèse osmotique (SG10 et 30%)*
- Véhicule pour apport thérapeutique en période pré, péro et postopératoire (SG 10 et 30%).*

I.8.3. Méthode de conservation

Comme tous produits pharmaceutiques, le sérum injectable est conseillé d'être conservé à l'abri de la lumière, en respectant les conditions de stockage, de transport et d'utilisation.

Les températures extrêmes, la lumière ou l'humidité peuvent dégrader les médicaments et détériorer les autres produits pharmaceutiques (Lyashenko et al.,2018). La chaleur dégrade tous les médicaments, notamment les liquides, pommades et suppositoires (HUG, 2005). Certains médicaments sensibles à la lumière, tels que les produits injectables, sont très rapidement détériorés par celle-ci. Les comprimés et gélules absorbent facilement l'humidité ambiante, ce qui les détériore (Singh et al., 2011).

I.9. Interactions emballage / sérum injectable

La mise en contact d'un emballage avec un produit (contenant/contenu) transfère des masses et des molécules de sens à l'autre influence les propriétés mécaniques de l'emballage d'une part et d'autre part les propriétés du produit emballé (Zaki, 2008).

Les principaux types d'interaction contenant/contenu sont les suivants (Figure I.3) :

I.9.1. Perméation

La perméabilité est un flux de vapeur (gaz ou une vapeur organique) à travers une matrice. Ce flux part d'une zone où la vapeur a une certaine concentration vers une autre zone où le niveau de concentration est plus faible (Zaki, 2008).

I.9.2. Sorption

La sorption est l'assimilation des constituants de produit par la paroi de l'emballage dans le polymère (Zaki, 2008).

I.9.3. Migration

En science des matériaux, la migration est le déplacement d'espèces chimiques dans l'emballage vers le contenu (Reynier et al., 2011). Il s'agit d'adjuvants technologiques (plastifiant, antioxydants...) et/ou des monomères résiduels, d'oligomères etc (Tafoughalt, 2017), s'exprime en mg/kg et/ou en mg/dm². Il existe deux types de migration :

✓ Migration globale

La migration globale, qui n'évalue que la masse globale des migrants perdus par l'emballage, sans distinguer la nature et la spécificité des éléments migrants (Zaki, 2008).

✓ Migration spécifique

La migration spécifique permet de qualifier et d'identifier les différents éléments migrants.

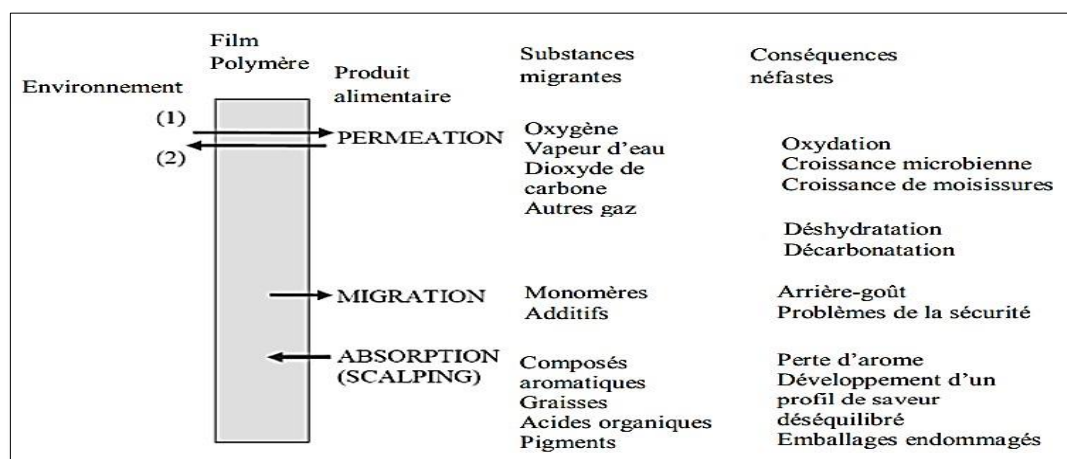


Figure I.3 : Interactions possibles entre l'emballage, le produit et l'environnement (Bach, 2012 in Bouchaib, 2016).

I.10. Conséquences.

✓ Conséquences sur les produits emballés.

Les monomères du matériau de base ou les additifs incorporés au polymère peuvent se transférer au produit, avec des conséquences sur les plans organoleptique et/ou toxicologique.

Ce phénomène de migration est étroitement lié à la composition du produit emballé (nature, volatilité, concentration des molécules) (CEM, 2016). Ces interactions peuvent aussi influencer la qualité sensorielle et la durée de vie du produit (Zaki, 2008).

✓ Conséquences sur les matériaux polymères

Les phénomènes de transport et de pénétration de solvant ou migration d'adjuvants peuvent provoquer le vieillissement physique et des altérations concernant la structure chimique de ses molécules des polymères (Camille, 2015; CEM, 2016).

I.11. Facteurs influençant la migration d'additifs

Il existe des facteurs internes et des facteurs externes qui ont des effets directs sur la diffusivité des molécules présentes dans l'emballage.

Les facteurs internes font référence à des propriétés inhérentes des molécules diffusantes et aux matériaux tels que la nature chimique des substances (monomères, additifs, néoformés) présentes dans les matières plastiques, leur épaisseur et la surface de contact du matériau avec le contenu ainsi que l'état structural et la morphologie du polymère (Belkhirat, 2014), en addition, leur température de transition vitreuse (Tg), dans le cas de PP, le risque de migration augmente sachant que les zones amorphes sont les zones de diffusion des additifs (Frédérique, 1995). Ensuite, le contact avec le contenu (nature, composition, propriétés chimiques, concentration initiale) et les conditions d'exposition ou d'usage du matériau sont des éléments externes influençant la diffusivité (Belkhirat, 2014), coefficient de diffusion de la substance D (en m²/s), temps de contact (Boussoum, 2012).

I.12. Règlementation, évaluation des risques et contrôles

La fabrication des produits pharmaceutiques doit se conformer à des normes strictes afin de garantir la puissance des principes actifs ainsi que la qualité et la pureté des produits finis. Ces normes garantissent des produits sûrs et efficaces pour les patients (Lyashenko, 2018).

Parmi les organisations qui fixent les normes, on cite :

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- L'Union Européenne (UE).
- Réglementations aux Etats-Unis.

Chapitre II :

Matériels et modes opératoires

II.1. Objectifs

La présente étude expérimentale a pour objectifs de :

- Identifier les différents constituants entrants dans la formulation des flacons à sérum.
- Etudier les interactions : flacon / sérum salé et glucosé de différentes concentrations.
- Identifier et quantifier les antioxydants phénoliques.

II.2. Lieu et durée du travail

La démarche expérimentale a été réalisée durant une période qui débute de 23.12.2018 jusqu'au 20.05.2019. Au niveau des laboratoires :

- Laboratoire d'Hygiène et pathologie animale de l'institut vétérinaire de l'université Ibn Khaldoun Tiaret.
- Laboratoire de génie physique et de catalyse et synthèse de la faculté des sciences de la matière de l'université Ibn Khaldoun Tiaret.
- Laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique de l'université Aboubekr Belkaid Tlemcen.

II.3. Protocole expérimental

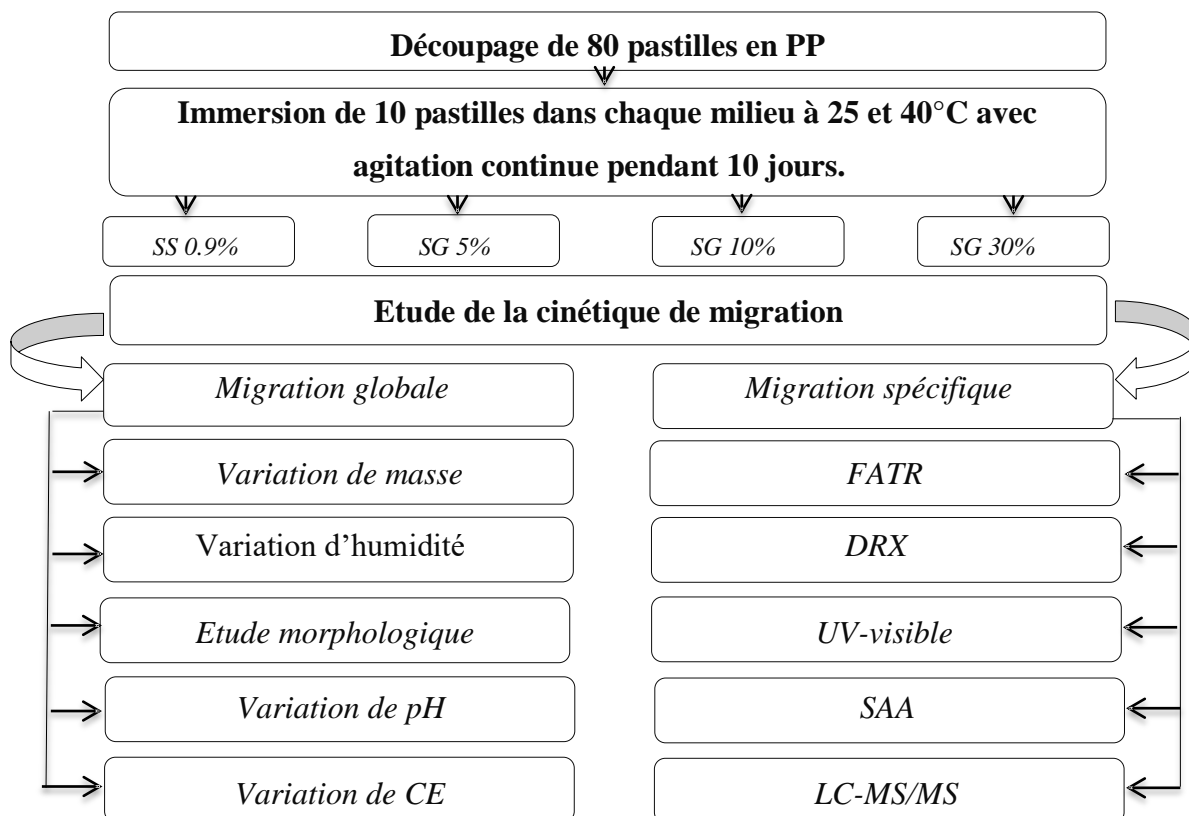


Schéma II.1 : Organigramme de la partie expérimentale.

II.4. Description des flacons utilisés

Les flacons étudiés sont fabriqués en polypropylène ce qui permet une stérilisation à 121 °C (exigée par la pharmacopée européenne), ce constitue un avantage sécurisant la stérilisation (polymère remis en cause par les référentiels pharmaceutiques) qui ne peut excéder les 108°C (<http://www.IMC.dz>).

Les flacons utilisés dans cette étude (figure II.1) sont fabriqués en polypropylène, fermés hermétiquement, de forme flasque et de couleur blanche translucide contenant 500 mL du sérum de nature liquide transparent et de marque Biolyse (Sérum salé : SS 0.9% et sérum glucosé à différentes concentrations : SG 5%, 10% et 30%).



Figure II 1: Flacons de sérum.

La structure de l'unité monomère de polypropylène (PP) connue sous le nom de poly (1-méthyléthylène) selon (Jones et al, 2008) est illustrée dans le schéma II.2.

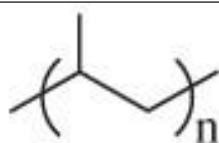


Schéma II.2 : Structure chimique du monomère PP.

II.5. Modes opératoires

II.5.1. Essais de migration

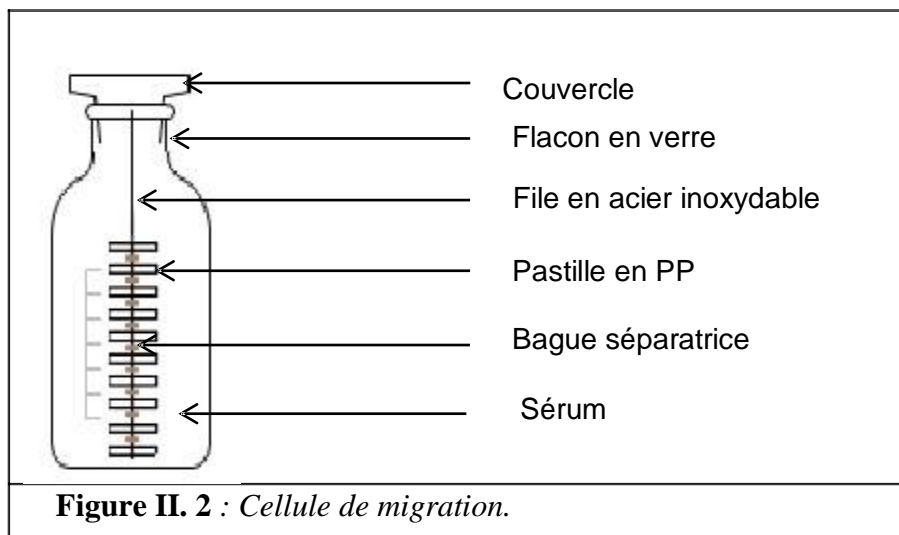
Les tests de migration sont réalisés selon la littérature et les recommandations des directives 93/8/CEE et 97/48/CE (CEE, 1991. Directive 97/48/CE, 1997) qui fixent les conditions d'essai, à savoir liquides simulateurs, températures et durées de contact.

Avant de réaliser les essais de migration, les flacons ainsi récupérés au niveau de EPSP

de Chikhaoui Mokhtar Ain kermes-Tiaret ont été vidés et rincés avec l'eau distillée puis séchés à l'air libre pendant 24 heures dans le but de les découper sous forme de pastilles.

Les essais de migration s'effectuent sur une durée de 10 jours de *contact avec une agitation continue* à deux températures de 25 et 40 °C.

La cellule de migration est constituée d'un flacon en verre de capacité de 125 mL dans lesquelles dix pastilles en carrés de dimensions $(13*13) \text{ mm}^2$ et d'une masse moyenne de l'ordre de $(0.125 \pm 0.001) \text{ g}$ sont insérées dans une tige en acier inoxydable, séparées les unes des autres par des bagues séparatrices en verre, ces dernières sont immergées dans 100 mL de chaque milieu, à savoir, le sérum salé et le sérum glucosé (Figure II. 2).



Un prélèvement de 10 mL de chaque solution et d'une pastille s'effectue quotidiennement. Après chaque prélèvement les pastilles sont essuyées puis pesées à l'aide d'une balance analytique de précision 10^{-3} , ce qui permet de suivre les variations de masse et d'humidité des pastilles en fonction du temps de contact avec les milieux considérés ainsi que l'estimation de la migration globale. L'étude morphologique de nos pastilles est faite par un microscope optique de marque Optical Axiom 7000 couplé à un ordinateur. Par ailleurs, un suivi de la variation du pH par un pH mètre de marque Startar 2100 et de la conductivité électrique de marque Consort des solutions aqueuses prélevées au cours des essais de migration ont été effectués afin de quantifier le type de migration qui en résulte. Il est à noter que le prélèvement a été effectué toutes les 24 heures.

II.5.1.1. Variation du taux de masse

Pour le but d'identifier le type du phénomène se produisant lors des interactions pastilles en PP/ sérum (salé, glucosé), l'évolution du taux de variation de masse des pastilles

en fonction du temps de contact en jours a été suivi (Boussoum, 2012). Taux de variation de masse :

$$(\zeta(\%)) = [(m_i - m_0) / m_0] * 100 \dots \dots \dots (1) \text{ Où :}$$

m_i : masse de la pastille prélevée au jour (j) après essuyage, en continuant la pesée jusqu'à ce que la masse devienne constante.

m_0 : masse initiale de la pastille avant immersion dans le milieu.

Si le rapport de variation de masse diminue, certaine quantité d'additifs passe du polymère vers le milieu, par contre son augmentation indique qu'il y a eu pénétration du milieu dans la pastille.

✓ Estimation de la migration globale

Une estimation des migrations globales a été effectuée en utilisant la formule suivante :

$$M = [(m - m_i) / S] * 1000 \dots \dots \dots (III.3).$$

M : la valeur de migration globale dans le milieu (mg/dm^2).

m_i : la masse en g de résidu de l'échantillon testé après évaporation de liquide.

m : la masse en g de résidu de liquide blanc.

S : surface de la pastille en dm^2 .

II.5.1.2. Variation du Taux d'humidité

Afin de connaître le comportement de la pastille vis-à-vis du milieu, on détermine le taux d'humidité. Ce rapport est donné par la relation (Boussoum, 2012) :

$$\text{Taux d'humidité (H (\%))} = [(m_1 - m_0) / m_0] * 100 \dots \dots \dots (2) \text{ Ou :}$$

m_1 : masse de la pastille prélevée au bout du premier jour de contact.

m_0 : masse de la pastille avant immersion dans le milieu.

II.5.1.3. Evolution du pH

La détermination du pH est l'une des mesures chimiques de procédé les plus courantes actuellement. Elle est une mesure de la quantité relative d'ions hydrogène et hydroxyde dans une solution aqueuse (Théorie et l'application du Mésure de pH, 2010).

Le pH de chaque milieu a été suivi afin de suivre son évolution en contact avec les pastilles de PP en fonction du temps de contact (jours).

II.5.1.4. Evolution de la conductivité électrique (CE)

La conductivité électrique est l'image de la minéralisation globale d'une solution aqueuse. Elle dépend de la quantité de sels en solution ; en effet, en se dissolvant, les sels se dissocient en paires d'ions (anions et cations) qui autorisent le passage du courant électrique.

La mesure de la conductivité électrique d'une solution doit toujours être associée à une

mesure de température. L'unité d'expression de la conductivité électrique est le S/m (Siemens par mètre) ; en pratique, on utilise le $\mu\text{S}/\text{cm}$ (ISSeP, 2014).

A noter que la même démarche que le suivi du pH a été élaborée pour l'évolution de la CE.

II.5.1.5. Etude morphologique

L'aspect morphologique des pastilles a été suivi afin de déterminer les modifications morphologiques susceptibles d'avoir lieu entre ces dernières et les différents milieux étudiés.

II.5.2. Dosage des antioxydants phénoliques

L'objectif spécifique de la présente étude est la recherche de la migration des antioxydants de type phénoliques vers les sérums contenus dans des flacons. Le dosage consiste à dissoudre le matériau polymère (PP), donc ses additifs, à chaud (70°C) pendant sept heures et sous agitation magnétique dans un solvant approprié (éthanol), laissant les additifs et les oligomères indésirables en solution (Dopico-Gasriya et al., 2003).

II.5.3. Méthodes d'analyses utilisées

II.5.3.1. Caractérisation par IRTF

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) est une technique qualitative et semi-quantitative qui permet de déterminer les groupements fonctionnels qui forment les flacons de sérum. Le spectromètre FTIR utilisé est de marque SHIMADAU (FTIR- 8400), couplé à un ordinateur avec lequel les différents traitements informatiques ont été réalisés. Les conditions opératoires sont :

- Résolution : 8cm^{-1} .
- Nombre de scans : 40.
- Gamme spectrale : $(4000-500)\text{cm}^{-1}$

A noter que les pastilles une fois découpées en carrée ayant été subi des essais de migration et celle de témoin sont analysées directement.



Figure II.3 : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

II.5.3.2. Caractérisation par DRX

La diffraction des rayons X est une méthode utilisée pour l'analyse qualitative et quantitative des échantillons poly cristallins ou amorphes par un simple balayage rapide du goniomètre entre 5 et 140 degré. Cette technique est basée sur les interactions de la structure cristalline de l'échantillon avec les radiations X (Serna et al., 2014).

La technique DRX de marque Rigaku (MiniFlex 600) est utilisée afin de déterminer la nature de la structure de polymère (PP) entrant dans la formulation des flacons de sérum qui sont analysés directement.

L'identification des phases de l'échantillon se fait par comparaison aux fiches indexées dans la banque de données. Notons que la présence des pics pour des angles donnés confirme l'état cristallin, par contre l'absence de pics confirme l'état amorphe de l'échantillon.



Figure II.4 : *Diffraction des Rayons X.*

II.5.3.3. Caractérisation par UV-visible

La spectroscopie UV-visible a été utilisée pour caractériser les sérums ayant eu en contact avec les pastilles de PP à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de marque UV-1650Pc.

Les échantillons sont analysés sous forme de liquides initial ainsi que ceux prélevés au 5^{ème} et 10^{ème} jour. Ces liquides sont analysés directement.



Figure II.5 : Spectroscopie UV-visible.

II.5.3.4. Caractérisation par la SAA

La Spectrométrie d’Absorption Atomique (SAA) a été utilisée dans le but de quantifier la teneur en éléments métalliques dans les échantillons de plastiques issus des flacons ayant subi les essais de migration. Les éléments dosés sont : le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le plomb (Pb), le fer (Fe) et le cadmium (Cd).

Le spectromètre utilisé pour le dosage de ces métaux est de type AAnalyst 300- Perkin Elmer (SAA Flamme) à correction au deutérium.

Pour ce faire / de la pastille pesée dans un creuset en porcelaine est introduite dans un four à moufle de marque Nabertherme B180 (annexe A2), à 900 °C (la température augment par 40°C chaque 5 minute) pendant deux heures jusqu’à l’obtention d’une cendre blanche. Cette dernière est attaquée par un mélange de deux acides (nitrique et sulfurique) soit, respectivement, 25 et 75% v/v. Enfin, dissoudre le résidu dans l’eau distillée et compléter à 10 mL avec le même solvant dans une fiole jaugée (figureII.3). La lecture de la teneur des différents éléments dosés est faite en absorbance. Les concentrations en mg/L sont obtenues après avoir établi la courbe d’étalonnage de chaque élément. Elles sont décrites dans l’annexe A1.



Figure II.6 : Préparation des solutions.

Les gammes de concentrations pour chaque série de solutions étalons sont données dans le tableau II.1.

Tableau II.1. Gammes des concentrations des éléments à dosé.

Type de solution	Gamme de concentration (mg/L)
Zn Cl ₂	[0.25-1]
Pb (NO ₃) ₂	[1-20]
Cu Cl ₂	[1-5]
Cd (NO ₃) ₂	[0.5-1.5]
Fe Cl ₂	[1-5]



Figure II. 7 : Spectrométrie d'Absorption Atomique.

II.5.3.5. Caractérisation par LC-MS/MS

Cette technique est basée sur la séparation des composants qui dépendent des interactions entre les molécules analysées et la phase mobile et stationnaire (Koener, 2013). Elle permet la séparation d'un ou plusieurs composés d'un mélange pour leur identification et leur quantification.

La séparation des extraits a été réalisée par chromatographie liquide en phase inverse couplée à un détecteur UV à barrettes de diodes et à un spectromètre de masse de type triple quadrupôle de marque Shimadzu LC-MS/MS 8030. La séparation des composés est réalisée sur une colonne Phenomenex Luna 3u C18, thermostatée à 40°C. Les solvants utilisés pour l'élution sont l'eau et l'acétonitrile contenant chacun 0,1% l'acide formique. L'élution est effectuée en mode gradient avec un débit de 0,4mL/min et le volume d'injection de 2,0 µL. La détection est effectuée en utilisant le détecteur UV à barrettes de diodes sur une gamme de détection comprise entre 190 et 800 nm. Les paramètres de détection MS sont : le gaz de

nébulisation (N₂) avec un débit 3,0 L/min, le gaz de séchage avec un débit 15 L/min, le voltage d'interface : 4,5 Kv, la pression du gaz 230 kPa, la CDL température : 250 °C, « block heater temperature » 400°C, gamme m/z 100-2000.

Pour ce faire, / de chaque pastille (témoins, cinquième et dixièmes jours) a été immergée dans 5 mL d'éthanol sous l'effet de l'agitation à 70°C pendant 7heures. Les solutions ainsi obtenues sont dosées par la LC-MS/MS.



Figure II. 8 : *Chromatographie liquide couplé à la spectroscopie de masse.*

II.5.3.6. Caractérisation par la CG/MS

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CG/MS) a été utilisée dans le but d'identifier la nature des additifs présents dans le plastique des flacons à sérum et de quantifier le plastifiant présent dans le plastique des flacons avant et après les essais de migration.

La préparation de l'échantillon à analyser a été effectuée par la dissolution de / de chaque pastille (0 jour, 5^{ème} et 10^{ème} jour) dans 2 mL de xylène sous ébullition à 120°C avec l'agitation. Le PP est précipitée par addition de méthanol (volume de xylène/méthanol de 1 : 2,5 v/v), la solution obtenue est filtrée et analysée par la CG/MS.

Chapitre III :
Résultats et discussions

Ce chapitre porte sur la caractérisation de la formulation du polymère des flacons de sérum (salé, glucosé) et les additifs utilisés dans ce type de polymère ainsi que l'étude des interactions entre les flacons et le contenu, en se basant sur :

- Le suivi de l'évolution de taux de masse et d'humidité des pastilles *ayant été en contact avec les différents milieux, de pH et de la conductivité électrique (CE) en fonction du temps de contact. Par ailleurs, l'étude morphologique est suivie en fonction du temps de contact avec les pastilles de PP;*
- L'évaluation d'éventuels échanges entre le polymère et le sérum *en utilisant différentes méthodes d'analyse, à savoir :*
 - ✓ *La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) ;*
 - ✓ *La Diffraction des Rayons X ;*
 - ✓ *La spectroscopie UV-visible ;*
 - ✓ *La Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA) ;*
 - ✓ *Chromatographie Liquide (LC/MS-MS).*

III.1. Etude de la migration globale

III.1.1. Evolution du taux de variation des masses

Dans le but d'identifier la nature des phénomènes se produisant lors du contact du PP avec les milieux considérés, il est intéressant de suivre l'évolution du taux de variation de la *masse des pastilles ayant été en contact avec les différents milieux en fonction du temps de contact (en jours).*

La diminution de rapport (II.1) signifie le passage d'une certaine quantité d'additifs du polymère vers le milieu (migration) et inversement, son augmentation signifie un gain de masse ou pénétration du milieu (absorption). En définitive, le sens de la variation du rapport s'avère très indicatif quant à la nature du phénomène produite entre les deux phases (solide - liquide).

Dans la présente étude, nous traiterons l'influence de la concentration en sérum glucosé, de la température ainsi que l'influence de la nature du milieu.

➤ Influence de la nature du milieu

La figure III.1, illustre la variation du taux de masse en fonction du temps de contact avec le sérum salé à 0.9% et glucosé à différentes concentrations de 5, 10 et de 30%.

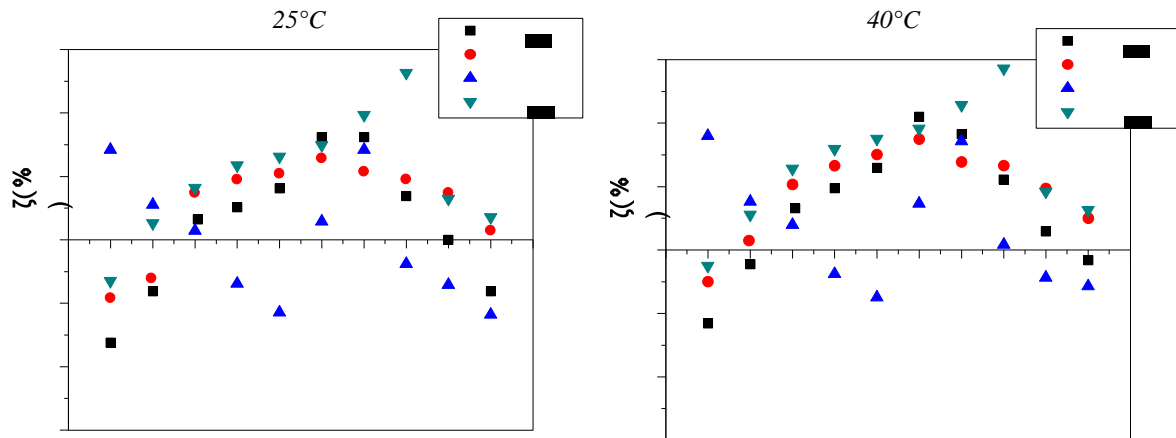


Figure III.1 : Variation du taux de masse en fonction du temps de contact.

En analysant ces figures on note que pour les mêmes conditions opératoires, c'est-à-dire température et formulation, le taux de variation de masse des pastilles ayant été en contact avec le sérum salé (0.9%) est plus prononcé, respectivement, que celui des pastilles ayant été en contact avec le sérum glucosé 30, 10 et 5%. Ceci peut se traduire par la forte affinité qu'ont les additifs pour le glucose qui est une solution organique apolaire.

➤ **Influence de la température**

La figure III.2 illustre l'influence de la température sur le taux de variation de masse des pastilles ayant été en contact pendant 10 jours, avec les quatre milieux en l'occurrence les sérums (salé et glucosé) à 25 et 40°C sous agitation dans le cas de la formulation étudiée en PP.

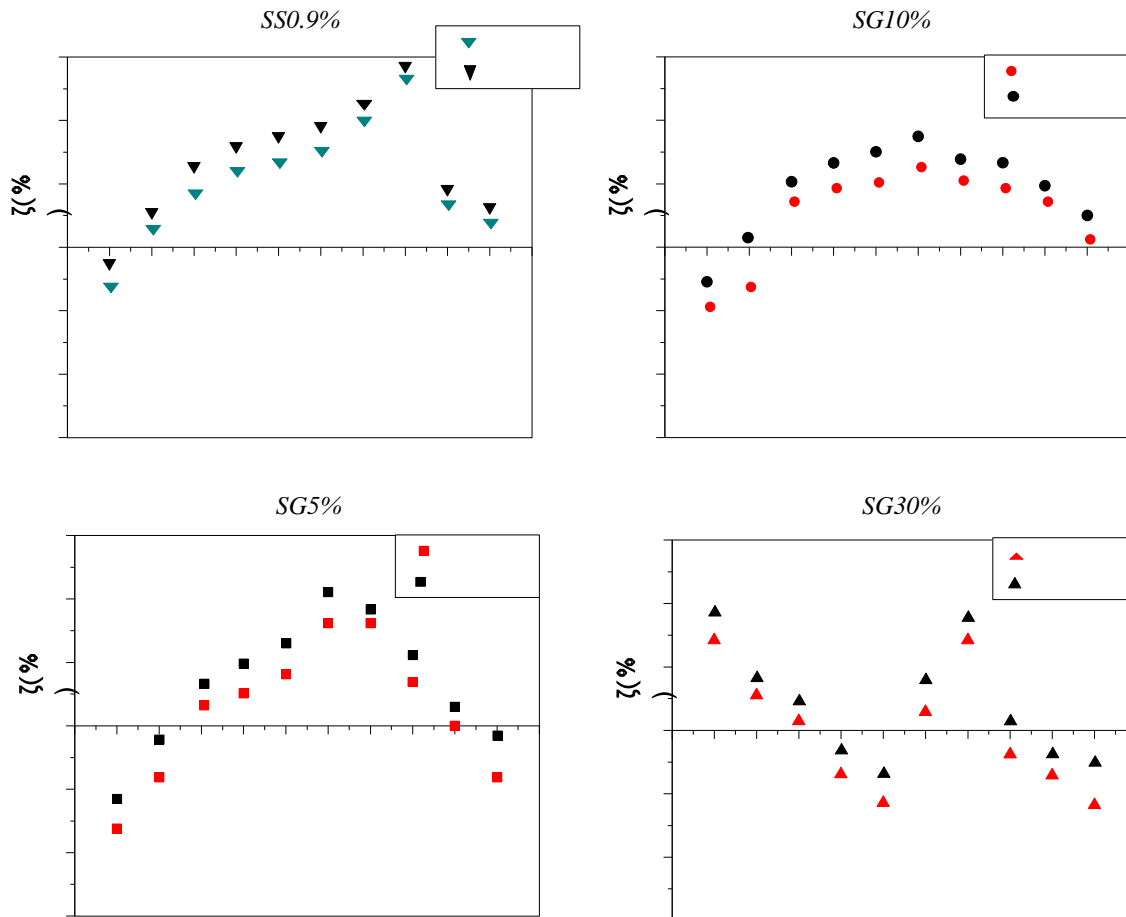


Figure III.2 : Variation du taux de masse en fonction du temps de contact à 25 et 40°C.

D'une manière générale, on remarque que l'allure de toutes les courbes est croissante dès les six premiers jours de contact, ce qui signifie que les pastilles ont subi un gain de masse qui peut être justifiée par la pénétration de milieu et au-delà de sixième jour, l'allure de toutes les courbes est décroissante, ce que signifie que les pastilles ont subi une perte de masse des différents additifs constituant les pastilles en PP vers les différents milieux.

La cinétique de diminution est bien plus prononcée à 40°C par rapport à celle à 25°C. Ce qui confirme que la température est un paramètre favorisant le transfert des additifs de flacon vers le milieu. En effet, la température endommage le polypropylène qui par suite perturbe son fonctionnement et sa structure (Cailleau, 1996).

Ces constatations sont valables pour les quatre milieux considérés.

✓ **Estimation de la migration globale**

Le but de calculer ce rapport est de faire une estimation de la migration globale des flacons de sérum après avoir déterminé le taux de variation de masse. Ce rapport est donc (Boussoum, 2012).

Le tableau III.1 indique la quantité de la migration globale estimée dans chaque milieu.

Tableau III.1. Estimation de la migration globale

Température 25°C				
sérum	SS 0.9%	SG 5%	SG 10%	SG 30%
$M \text{ (mg/dm}^3\text{)}$	0.58	0.59	0.6	0.62
Température 40°C				
sérum	SS 0.9%	SG 5%	SG 10%	SG 30%
$M \text{ (mg/dm}^2\text{)}$	0.5	0.4	-0.59	-0.64

D’après ce tableau, il ressort que les taux de migrations globales déterminés sont inférieurs à la migration globale établie par la CEE pour les emballages plastiques soit 10 mg/dm^2 d’aliments, ce qui signifie que la migration n’a pas altérée les propriétés physico-chimiques de sérum.

III.1.2. Evolution du taux d’humidité

L’étude préliminaire de la migration globale est basée sur la variation du taux d’humidité des échantillons ayant été en contact avec le sérum. Elle nous informe sur le comportement des pastilles vis-à-vis du milieu liquide. Elle est calculée à partir de la formule (II.2).

➤ **Influence de la nature du milieu**

La figure III.3, illustre la variation du taux d’humidité en fonction du temps de contact avec le sérum à 25 et 40°C sous agitation continue.

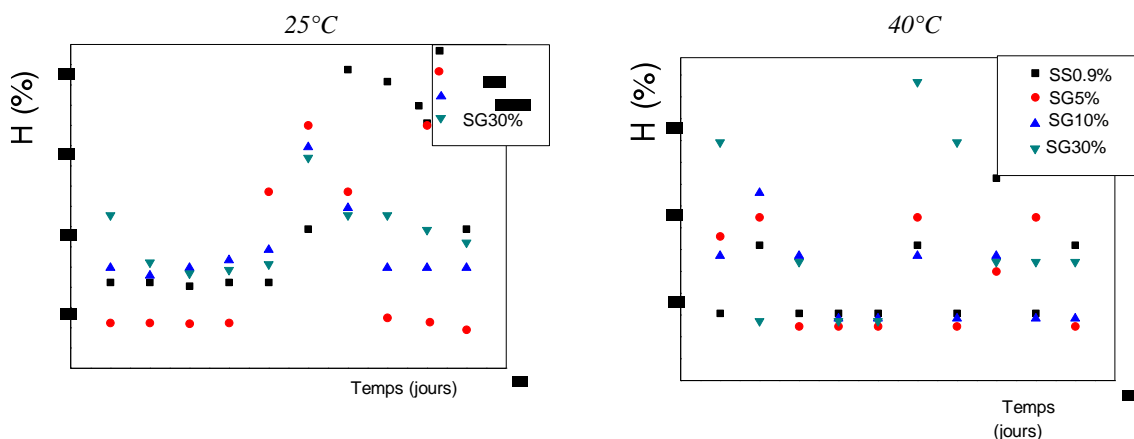


Figure III.3 : Variation du taux d’humidité en fonction du temps de contact.

D'après cette figure, on constate qu'au bout des six premiers jours de contact que l'allure des toutes les courbes est croissante, ce qui signifie un gain de masse d'où la *pénétration du sérum vers la pastille et au-delà de sixième jour, une allure décroissante dénote une perte de masse, donc c'est le phénomène de sorption qui l'emporte.*

Ces phénomènes peuvent être expliqué par le comportement des milieux considérés par rapport aux pastilles (PP) au contact qui est défini par l'affinité de ces derniers. De plus, la pénétration du liquide dans la pastille est favorisée et l'emporte sur la migration des additifs vers le milieu. En effet, la nature du milieu liquide joue un rôle très important dans le transfert des additifs, puisque chaque liquide a des propriétés physicochimiques propres, lui permettant d'influencer sur les transferts simultanés de matière entre la phase solide et la phase liquide au contact.

➤ **Influence de la température**

La figure III.4, illustre la variation du taux d'humidité *en fonction du temps de contact avec le sérum à 25 et 40°C.*

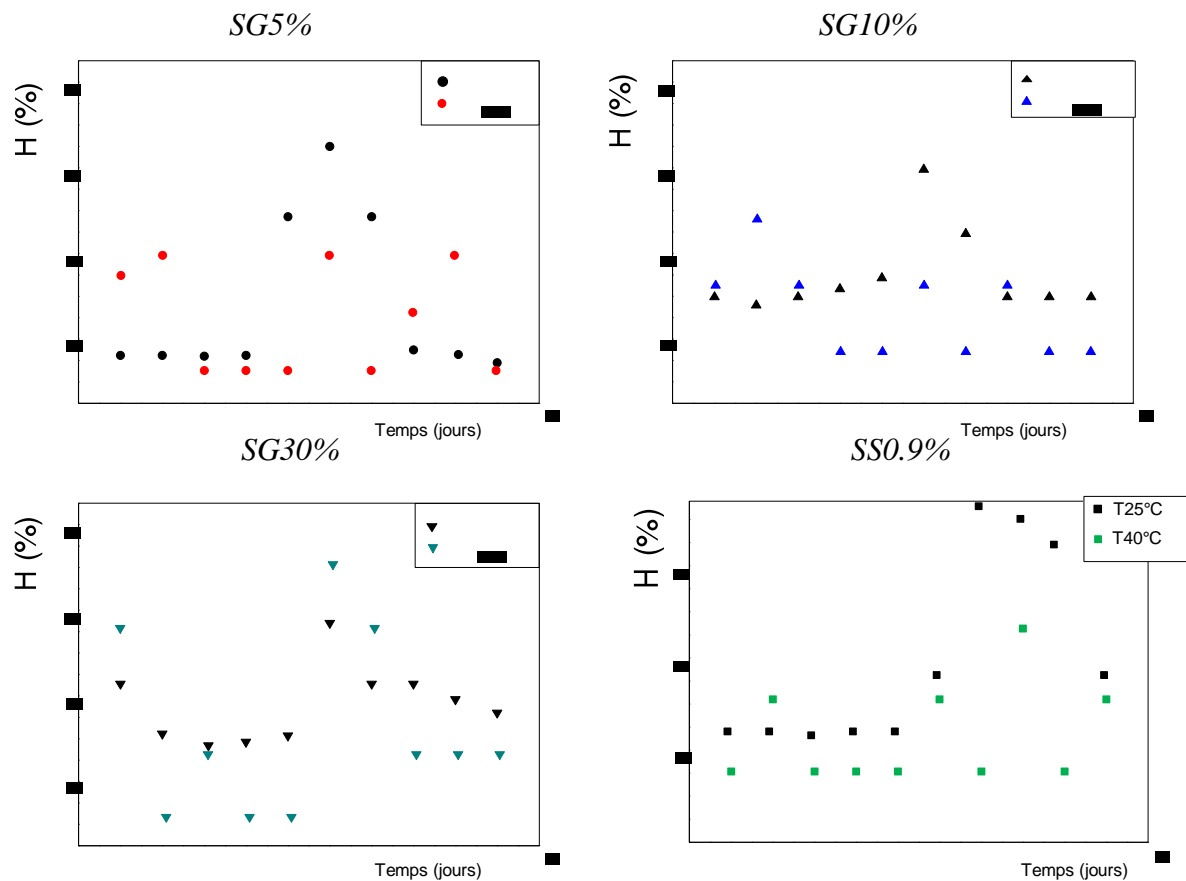


Figure III.4 : Variation du taux d'humidité en fonction du temps *de contact* à 25 et 40°C.

Les mêmes constatations que l'influence de la nature du milieu sur le taux d'humidité sont reproduites dans le cas de l'influence de la température sur ce taux mais le processus de migration et de désorption ont été accéléré, ce qui peut être expliqué par l'ampleur de gradient de température sur le phénomène migratoire.

III.1.3. Evolution du pH

➤ Influence de la nature du milieu

Le paramètre auquel nous nous sommes intéressés lors de notre expérimentation est le pH. En effet, il revêt une importance primordiale dans tous les processus impliquant des mécanismes de migration et de désorption ; il est donc nécessaire de s'y intéresser et de voir son influence. Par ailleurs, un excès d'acide ou de base dans le sérum peut induire des conséquences fâcheuses vis-à-vis de l'organisme humain. De plus, un pH très bas, acquiert aux métaux lourds présents une toxicité plus grande.

La figure III. 5, illustre l'influence des milieux sur l'évolution du pH en fonction du temps de contact à 25 et 40°C.

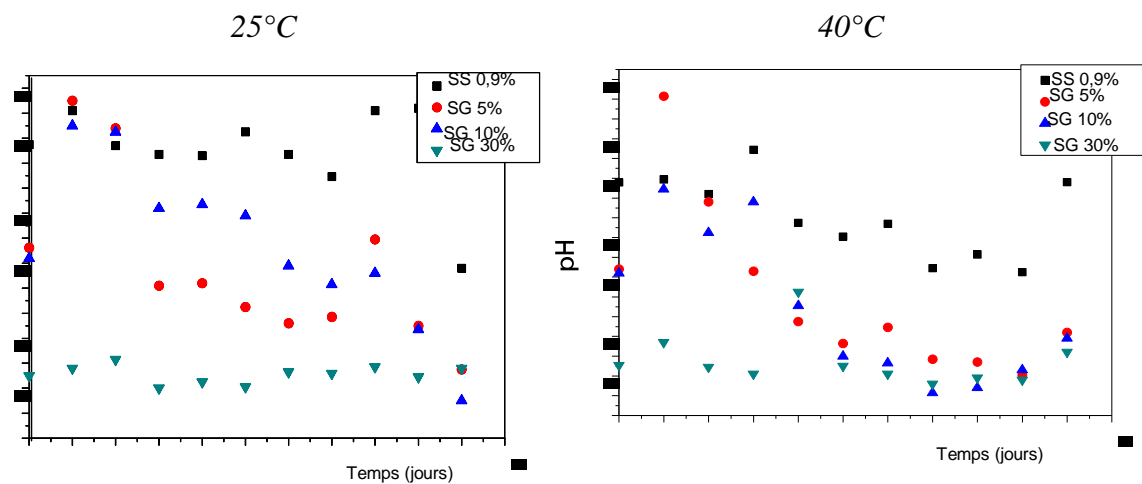


Figure III.5 : Variation du pH en fonction du temps (jours).

L'analyse de la figure III.5 montre que le pH des quatre milieux se maintient dans une fourchette de 3,40 à 6,50. Les valeurs de ce potentiel hydrogène dévoilent un léger gradient décroissant. Les résultats montrent que le pH de sérum (SS 0,9%, SG 5 10 et 30%) a augmenté au cours du temps par rapport au pH initial, cette variation pourrait être liée au fait qu'il y eu des interactions entre les pastilles/sérum et au transfert éventuel de certains composés des pastilles vers le milieu à 25°C. Par contre à 40°C, on remarque une diminution de pH par rapport au pH initiale, ce qui décrit le phénomène de relargage.

Selon Chadouli (2017), quand le pH diminue, l'effet de relargage des additifs augmente. Donc ils sont étroitement associés aux ions hydroniums. Leurs libération aurait dû entraîner une baisse du pH. Ce qui n'est pas le cas vu l'alcalinité de la solution du sérum glucosé.

➤ **Influence de la température**

La figure III.6 illustre la variation du pH en fonction du temps (jours) à deux températures 25 et 40°C.

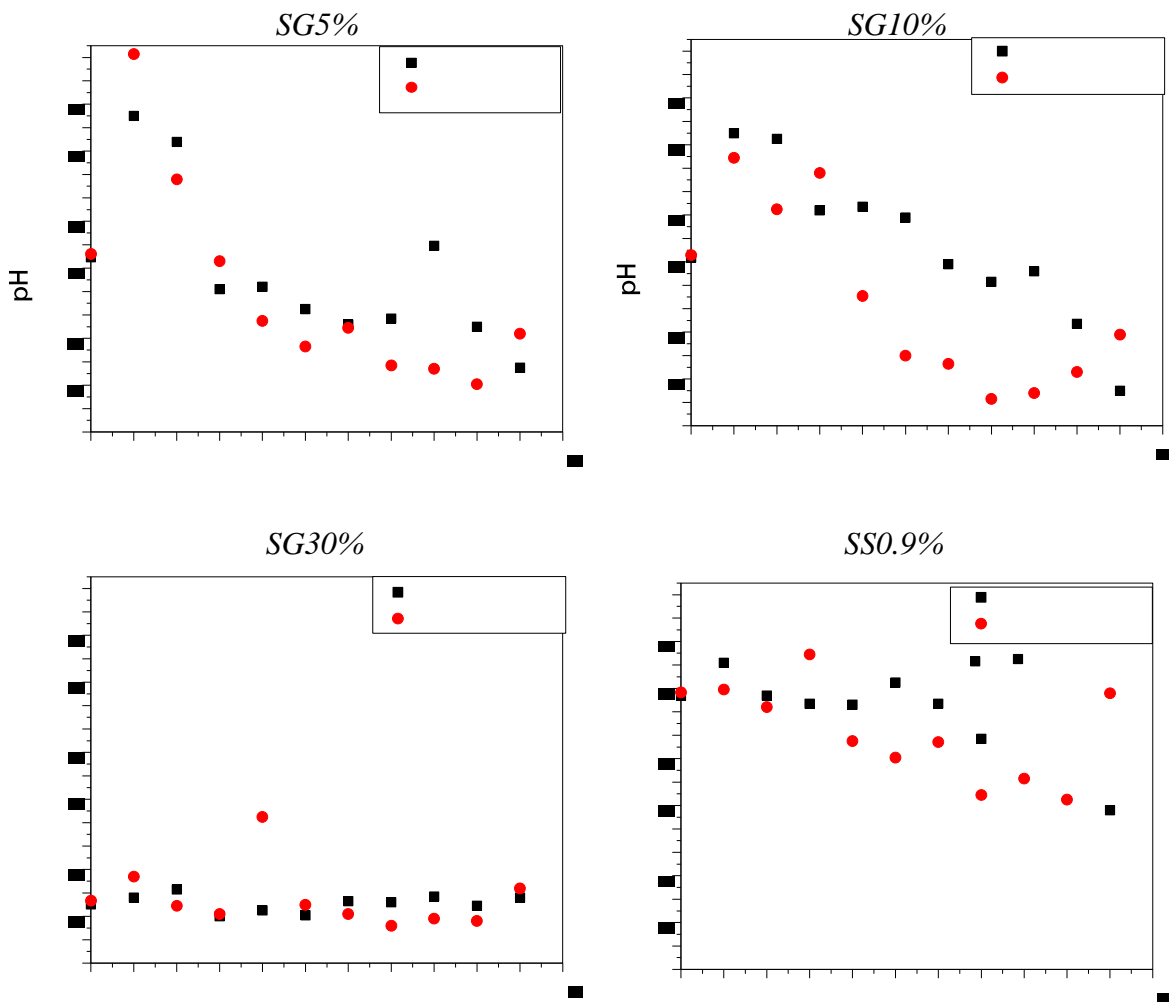


Figure III.6 : Variation du pH en fonction du temps (jours) à deux températures 25 et 40°C.

Les résultats illustrés dans la figure III.6, montrent une diminution plus rapide du pH pour la température 40°C contrairement à celle de 25°C, cela est dû à la concentration élevée des ions hydroniums, ce qui confirme que la température est un paramètre favorisant le transfert des additifs de flacon vers le milieu. Ces constatations sont valables pour la même formulation et les quatre milieux considérés.

III.1.4. Evolution du Conductivité électrique

➤ Influence de la nature de milieu

Nous avons choisi de nous intéresser à la mesure de la conductivité électrique (CE), afin de quantifier l'évaluation approximative de la minéralisation globale de sérum. La figure III. 7, illustre l'influence des milieux sur l'évolution de la CE en fonction du temps de contact à 25 et 40°C.

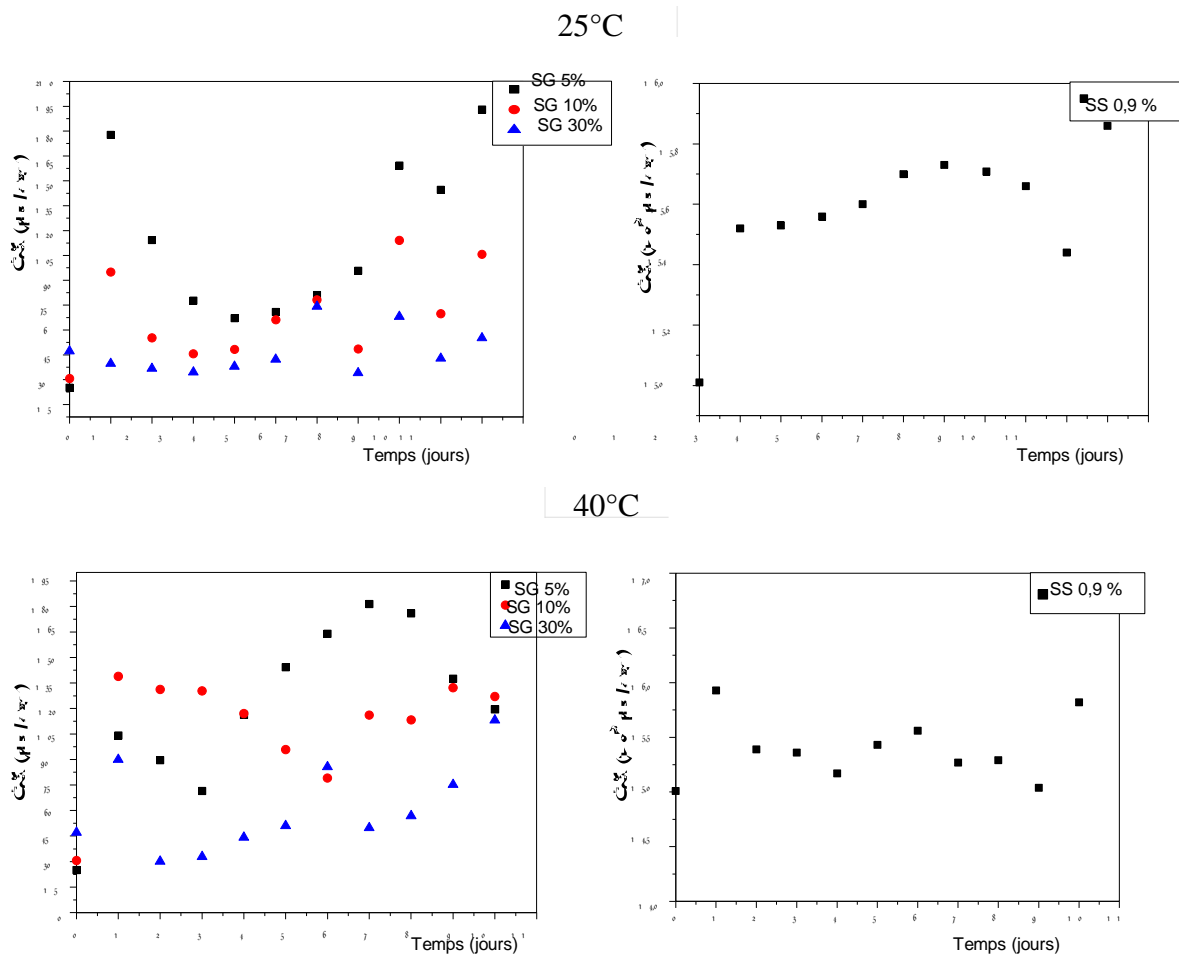


Figure III.7 : Variation de la conductivité électrique en fonction du temps de contact.

Les résultats montrent que la CE est plus importante dans le cas de sérum salé que dans le sérum glucosé car le sérum salé est une solution minéralisée (Na^+ , Cl^-). La conductivité dépend non seulement de la quantité d'ions mais également de la nature des ions en solution (salé et glucosé) ; les sels se dissocient en paires d'ions (anions et cations) qui autorisent le passage du courant électrique. En effet, tous les ions n'ont pas la même conductivité ionique molaire.

➤ Influence de la température

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la conductivité électrique en fonction de la température vu qu'elle peut fournir un grand nombre de renseignements sur le comportement des milieux à l'état solide au contact des milieux liquides. La figure III.8 : représente la variation de la CE en fonction de temps (à 25 et 40°C).

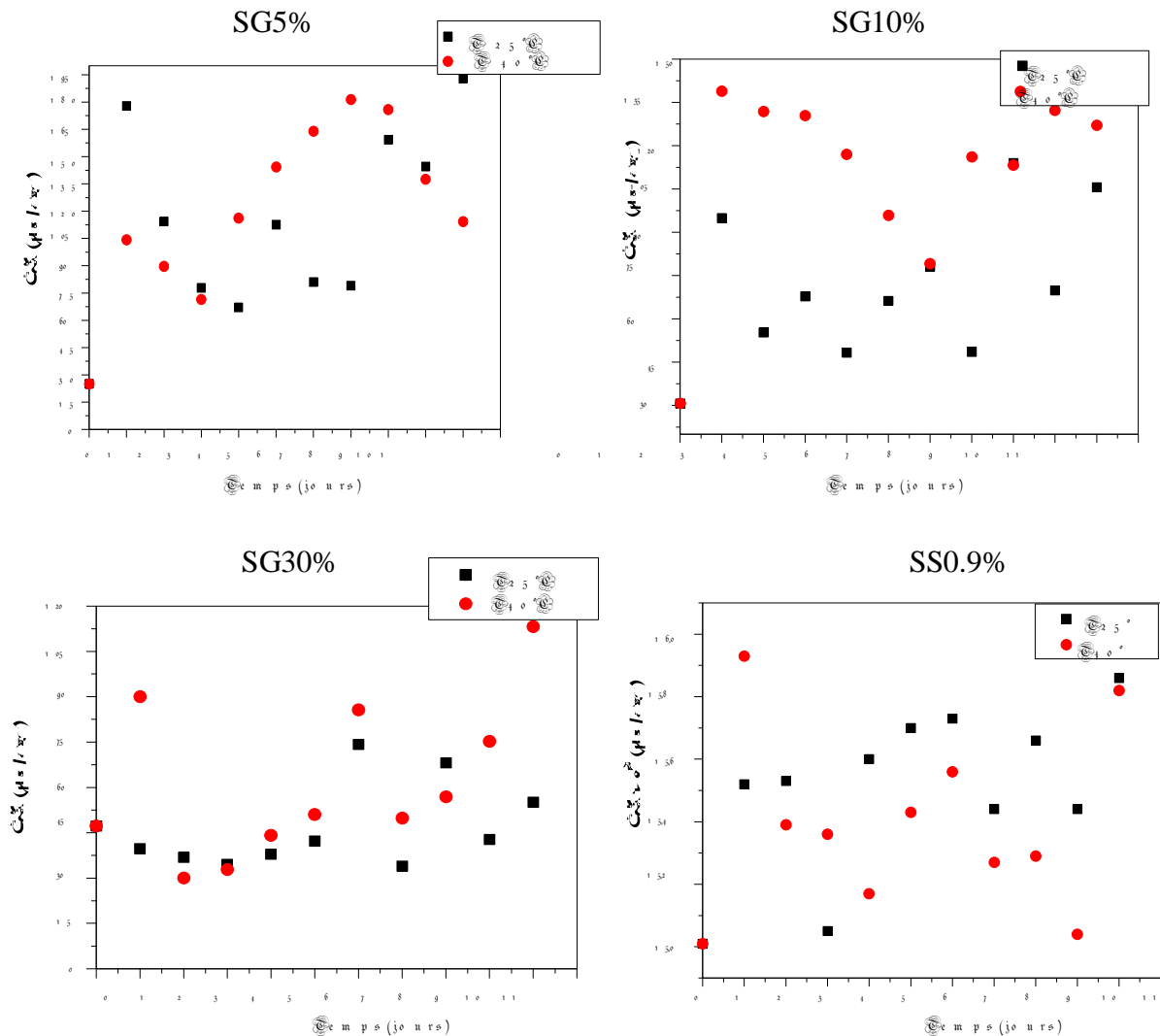


Figure III.8 : Variation de CE en fonction de temps à 25 et 40°C.

Les résultats illustrés dans la figure III.8, montrent que toutes les courbes ont une allure décroissante au bout des cinq premiers jours de contact qui indique une perte de masse d'où le relargage des additifs du polymère vers les le sérum glucosé et au-delà de cette durée, on constate une allure croissante qui indique un gain de masse donc le phénomène de sorption a eu lieu qui est dû à des différences de concentrations dans la solution, dans ce cas, il s'établit un gradient de concentration qui se manifeste par un processus de transport macroscopique dans lequel les substances dissoutes ou les ions sont entraînés par le mouvement d'ensemble

du fluide. Ce phénomène est plus remarquable à 40°C contrairement à celle de 20°C sachant que l'activité ionique d'une solution varie avec la température.

III.1.5. Etude morphologique

L'utilité de cette étude est la caractérisation de la morphologie globale de nos échantillons. Les analyses ont été effectuées sur les pastilles à base de PP en comparant les images des échantillons témoins (0j) et celles ayant subis les essais de migration pendant 10 jours dans les quatre types du sérum.

Les figures III. 9 et III.10 illustrent, respectivement, les images des pastilles en PP prélevées lors des essais de migration à 25 et 40°C prises par une résolution de 2048*1536.

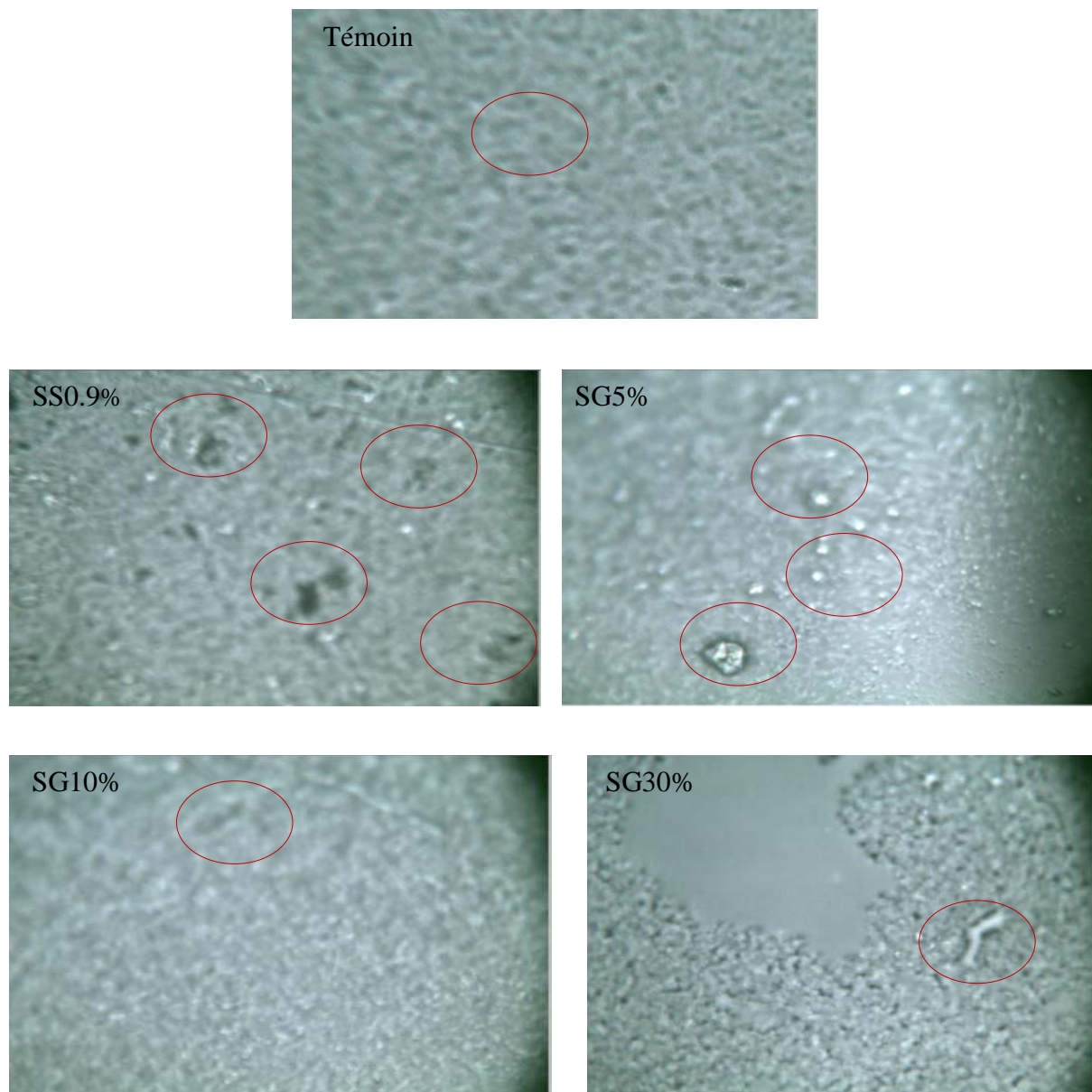


Figure III. 9 : Images microscopiques des pastilles en PP à 25°C.

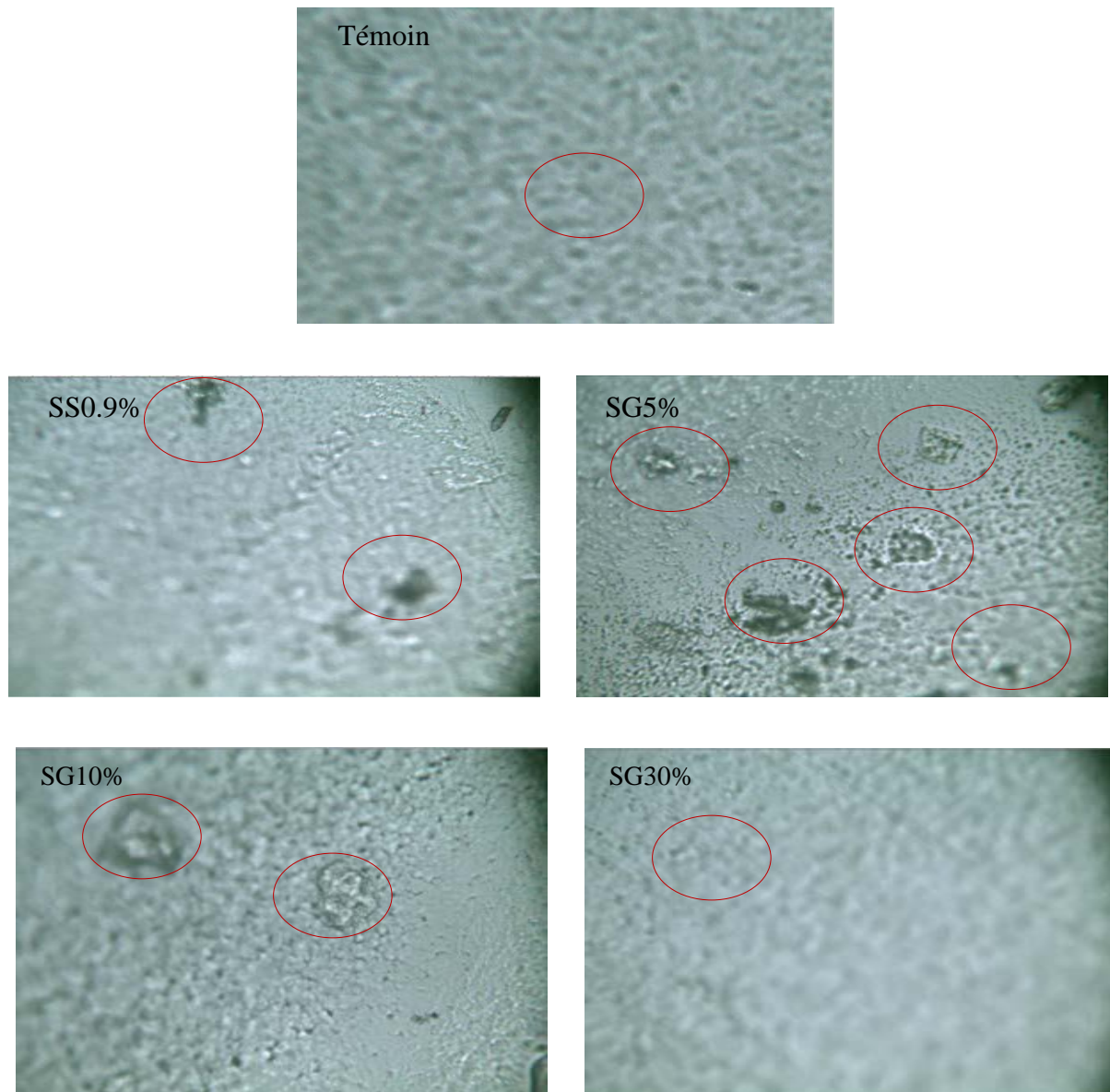


Figure III. 10 : Images microscopique des pastilles en PP à 40°C

En comparant, les images de l'échantillon témoin et ceux ayant subi les essais de migration pendant 10 jours, on observe :

L'apparition de zones sombres (trous) indiquant qu'il y a eu migration des additifs vers le milieu.

Les surfaces des pastilles ayant subi les essais de migration sont rugueuses en comparaison avec le témoin qui présente une surface beaucoup plus lisse.

Les trous observés sont plus importants dans le cas des pastilles ayant subi des essais de migration dans le SS que celle de SG.

A travers ces résultats, l'étude morphologique des pastilles du PP démontre qu'il y a bien eu diffusion de certains additifs vers les milieux considérés.

III.2. Etude de la migration spécifique

III.2.1. Application de la Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

➤ Identification du polymère et des additifs utilisés

Quand on parle d'un mélange de polymère et adjuvants, le spectre infrarouge global est sensiblement la somme des spectres des constituants. Les différences éventuelles sont dues aux interactions entre les constituants. Généralement, on n'opère pas par interprétation directe des différentes bandes du spectre, mais par comparaison avec des spectres de référence des produits connus, en se basant toutefois sur quelques bandes caractéristiques que présente le spectre de l'échantillon à identifier (Gardette, 1996). La figure III.11 représente le spectre IR du flacon étudié.

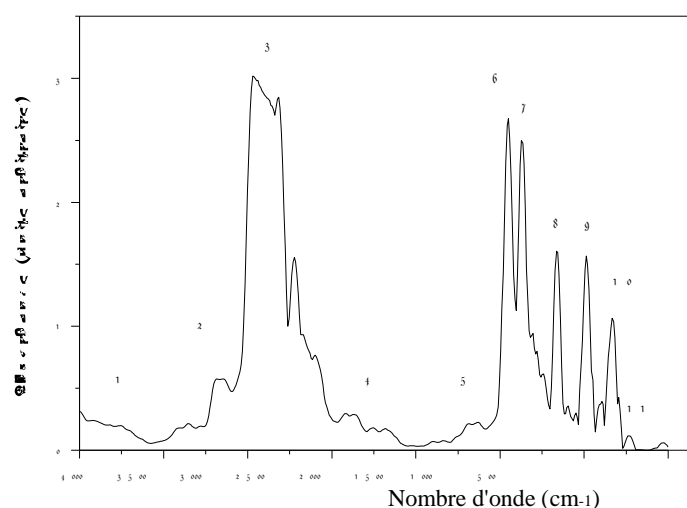


Figure III.11 : Spectre IR du flacon de sérum.

Le tableau III.2 résume les principales bandes qui apparaissent dans le spectre infrarouge du flacon étudié (Galez, 2011).

Le spectre présenté, permet d'identifier un certain nombre de bandes caractéristiques des groupements fonctionnels du polypropylène (PP).

Les informations révélées par le spectre infrarouge du flacon à sérum sont en concordance avec les bandes caractéristiques du (PP), ce qui nous permet de dire que le PP est le polymère qui rentre dans la composition de ces flacons.

La bande -C-O (1164.9 cm^{-1}) indique la présence de la fonction éther qui est présente dans certains constituants de l'emballage, les autres bandes sont dues au PP et autres additifs.

Tableau III.2 : Principales bandes caractéristiques du spectre infrarouge de flacon de sérum (Galez, 2011).

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupement caractéristique	Mode de vibration
3919.1 - 3757.1	O-H	Vibration d'élongation (v)
3355.9 - 3147.6	C=C-H ; =C-H	Vibration d'élongation (v)
2970.2 - 2599.9	-C-H ; O-H (dimère) ; O=C-H	Vibration d'élongation (v)
2422.4 - 2183.3	C-O (dimère)	Vibration d'élongation (v)
1635.5	C=C ; C=O	Vibration d'élongation (v)
1450.4	CH ₂	Vibration de déformation dans le plan
1373	CH ₃ (PP)	Vibration de déformation dans le plan
1164.9	C-O (PP)	Vibration d'élongation (v)
987.5	CH=CH ₂ ; O-H	Vibration de déformation hors du plan
833.2	C=CH ₂ , C=C	Vibration de déformation hors du plan
732.9	(CH ₂) _{n>2}	Vibration de déformation dans le plan

➤ Etude du phénomène de migration

L'étude des spectres IRTF des pastilles de PP mise en contact avec le sérum (salé et glucosé) a été effectuée afin de suivre l'évolution des bandes caractéristiques des additifs présents dans la formulation du polymère constitutif des flacons.

La figure III.12 comporte la superposition des spectres infrarouges des flacons mis en contact avec le sérum.

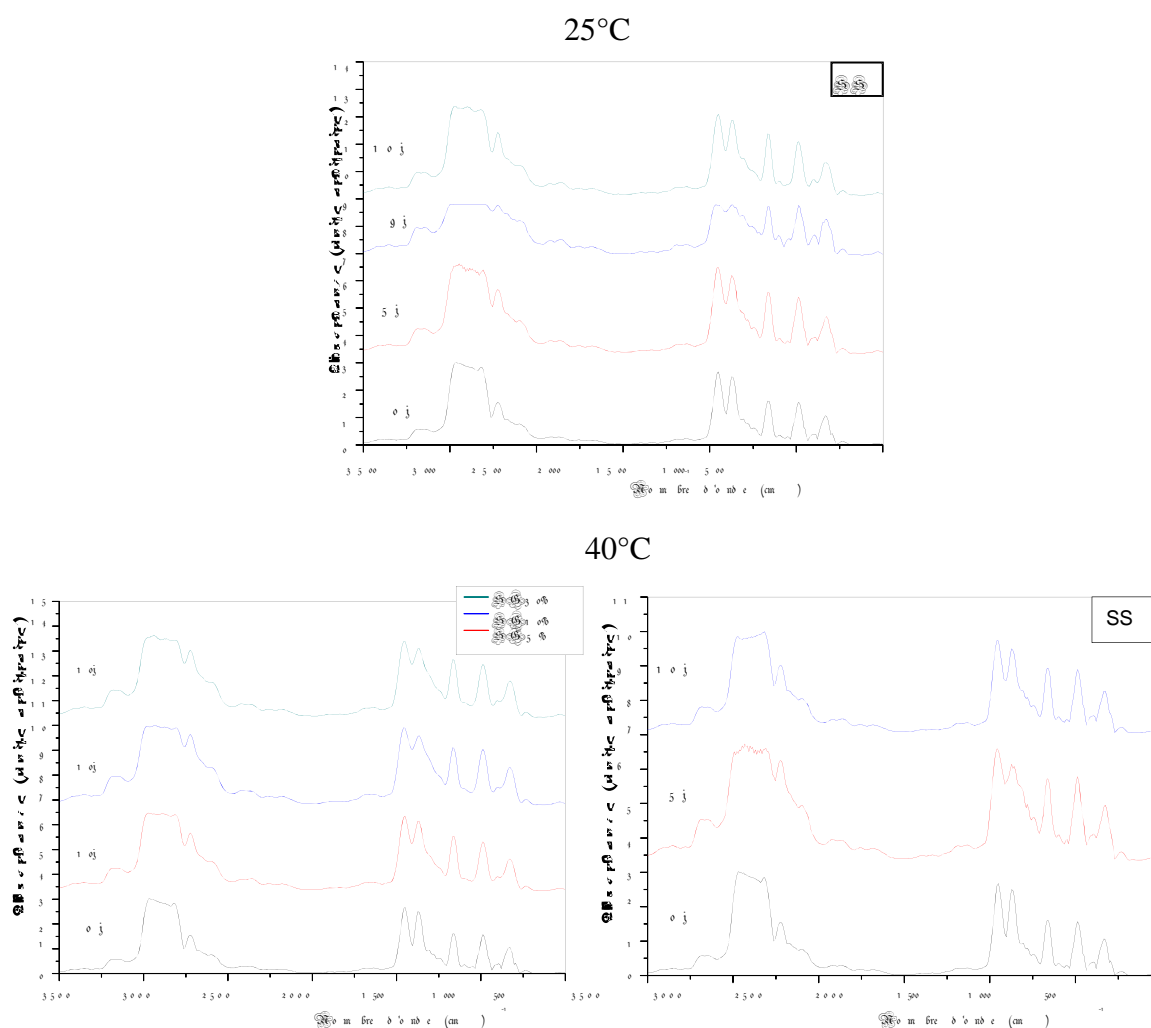


Figure III.12 : Superposition des spectres infrarouges des pastilles de PP ayant été en contact avec le sérum salé et glucosé de différentes concentrations à 25 et 40 °C

Pour une estimation semi-quantitative, des rapports d'absorbance ont été estimés. Le calcul de ces derniers est fait par rapport à une bande fixe, dans notre cas on a considéré la bande correspondant à la vibration de déformation du groupement $-CH_3$ (1373 cm^{-1}) comme la bande la plus stable.

La diminution d'intensité des bandes est associée à la diminution des additifs dans les flacons suite à une éventuelle migration qui a lieu dans le milieu au contact.

Les rapports d'absorbances calculés ne sont pas associés seulement aux additifs, mais il y a certaines bandes qui sont confondues avec celle du PP, c'est à dire des bandes relatives aux additifs de même intensité que les bandes du polymère telle que ($1455, 1635, 2869\text{ cm}^{-1}$).

Les variations des rapports d'absorbances, en fonction du temps, des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant été en contact avec le sérum sont illustrés dans les figures III.13 et III.14.

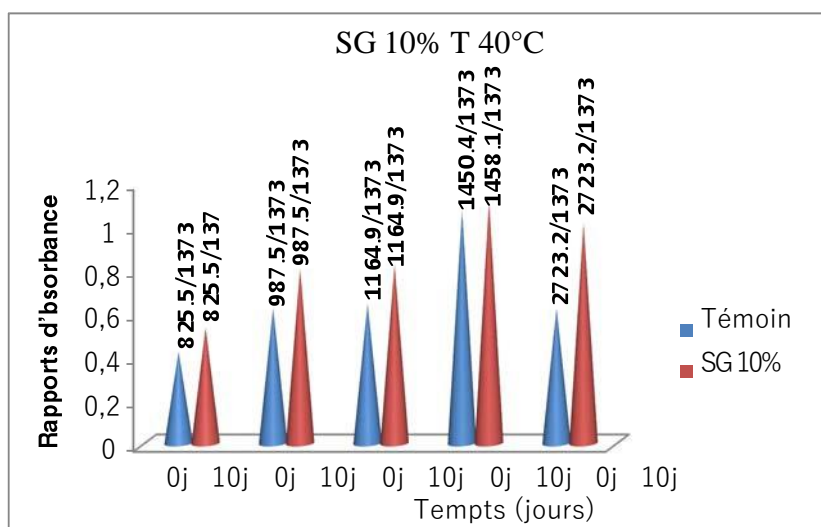
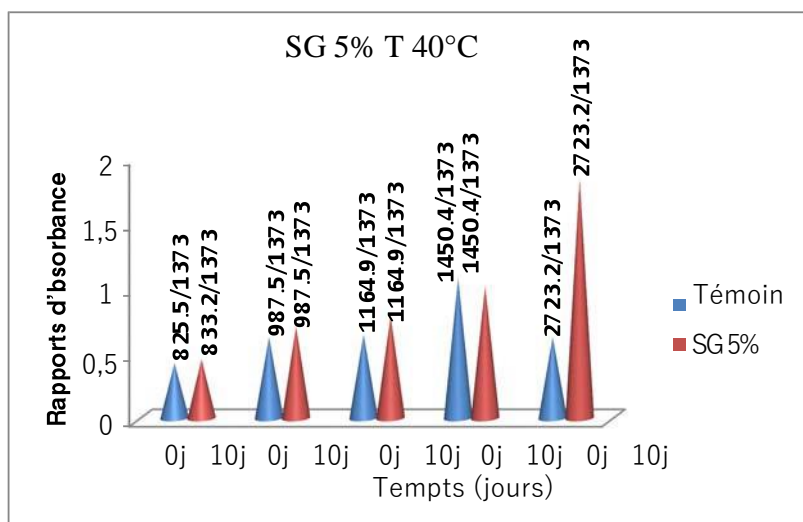
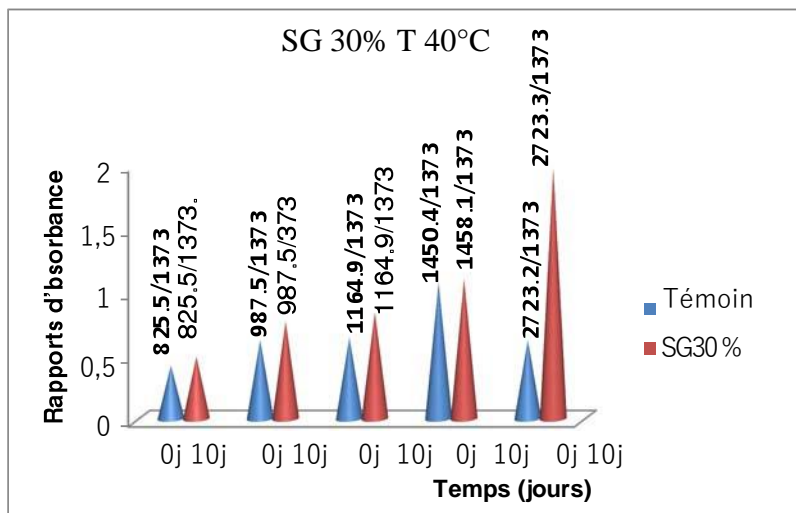


Figure III.13 : Variation des rapports d'absorbance en fonction du temps de contact dans le cas de sérum glucosé de différentes concentrations à 40 °C.

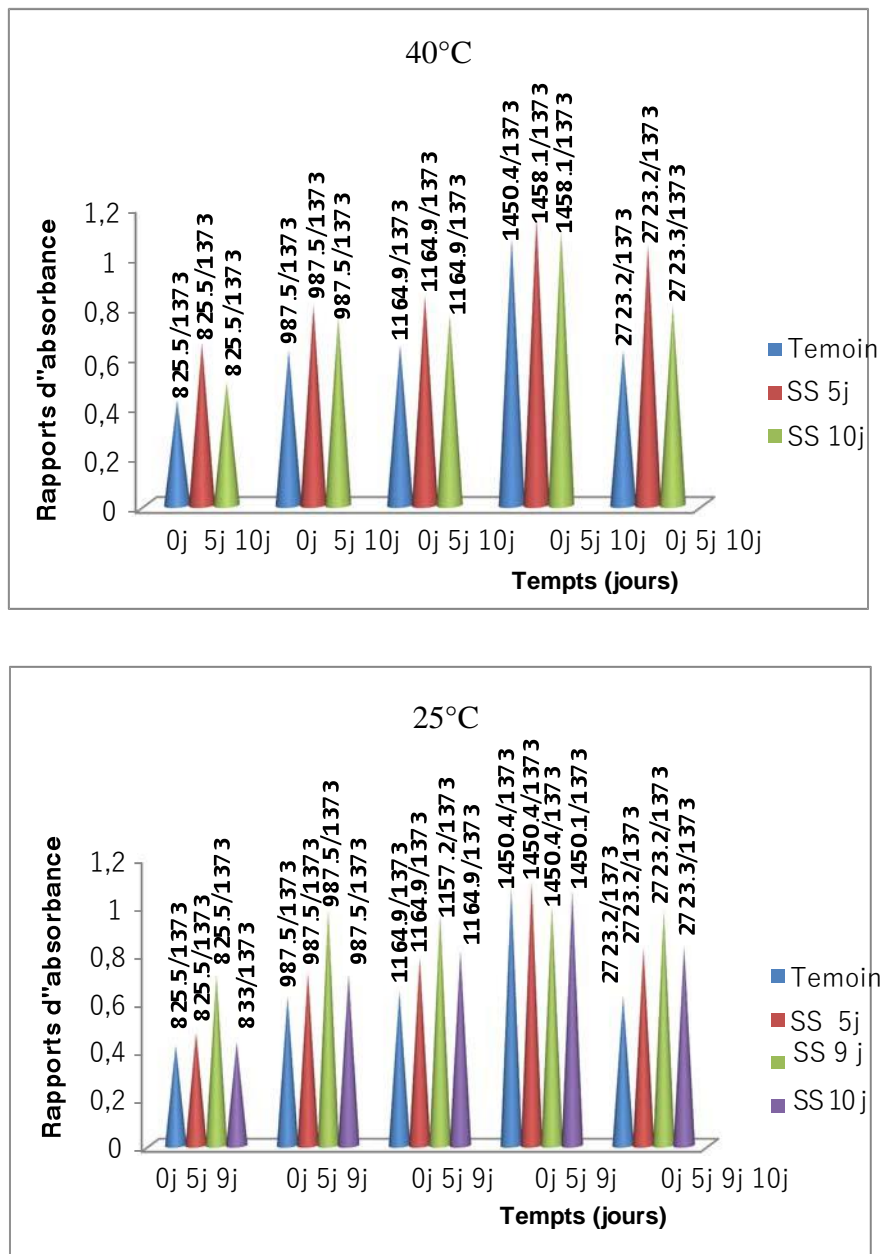


Figure III.14 : Variation des rapports d'absorbance en fonction du temps de contact dans le cas de sérum salé à 25 et 40 °C.

Les figures III.13 et III.14 illustrent l'influence du milieu et la concentration initiale de ce dernier ainsi la température sur le phénomène de migration.

On remarque que dans pratiquement tous les cas étudiés, les rapports d'absorbances ont augmenté dès le premier jour de contact puis ont progressivement diminué. Ceci montre qu'il y'a eu en premier lieu une pénétration du sérum dans les pastilles en PP, ce qui a eu pour effet l'activation de la migration des additifs.

L'analyse par la spectroscopie IRTF a permis d'identifier le PP comme étant le polymère constitutif des flacons utilisés.

III.2.2. Analyse par Diffraction des Rayons X (DRX)

Les résultats de l'analyse par DRX des phases de polypropylène témoin et ayant subi des essais de migration dans le sérum sont des spectres d'énergie du faisceau en fonction de l'angle de diffraction 2θ qui sont illustrés dans la figure III. 15

La diffraction des rayons X est une méthode couramment utilisée pour étudier la structure cristalline des matériaux. Cette méthode nous permet de déterminer la structure et la phase des matériaux étudiés ainsi que la forme et la taille de leurs grains.

Sous l'irradiation d'un faisceau monochromatique de rayon X avec un angle d'incidence θ sur la surface du polymère, ces plans vont agir comme des surfaces réfléchissantes.

L'examen préliminaire des diffractogramme révèlent des spectres quasi identiques. De plus, tous les spectres montrent que plusieurs pics très intenses, ce qui est cohérent avec l'observation réalisée par l'IRTF. Par ailleurs, la présence totale des pics caractéristiques dans nos échantillons indique que la structure de notre matériau (PP) est semi cristalline.

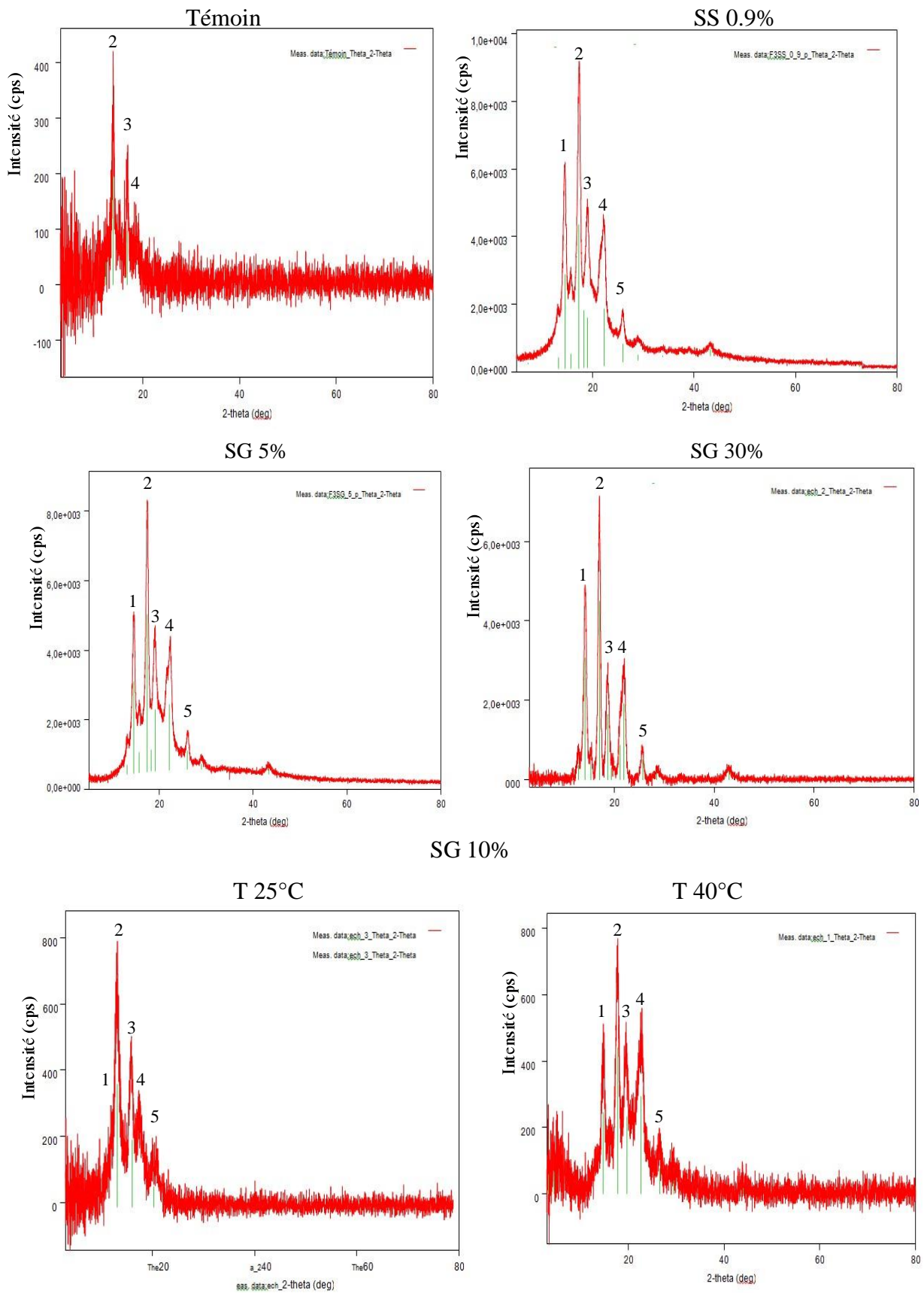


Figure III.15 : Principaux bandes caractéristiques des pastilles de PP analysées par DRX.

Tableau III.3 : Intensités des pics des pastilles traités.

Les pics L'intensité (cps)	1	2	3	4	5
Témoin	-	500	250	154	-
SS 0.9%	6300	9000	5600	4800	2100
SG 5%	9200	5600	5000	4700	1900
SG 30%	5000	7500	3200	3400	1600
SG 10% T 25°C	509	789	515	530	200
SG 10% T 40°C	298	800	502	363	215

L'examen préliminaire des diffractogramme révèlent des spectres différents. De plus, tous les spectres montrent que plusieurs pics très intenses, ce qui est cohérent avec l'observation réalisée par l'IRTF. Par ailleurs, la présence totale des pics caractéristiques dans nos échantillons indique que la structure de notre matériau (PP) est semi cristalline.

III.2.3. Application de Spectrophotométrie UV-visible

Les milieux qui ont été mis en contact avec les pastilles ont été analysés par spectroscopie UV-visible dans le but de caractériser les additifs liquides tels le plastifiant Di-octyle phtalate (DOP) et/ou Di-octyle Adibath (DOA) et le stabilisant thermique l'huile de soja époxyde (HSE), stéarate de Ca et de Zn, complexe Ca, Zn. La figure III.16 illustre l'évolution de l'absorbance en fonction du temps de contact dans le cas de sérum glucosé à 40°C et dans le sérum salé à 25 et 40°C.

L'analyse spectroscopique de la figure III.16 montre que le maximum d'absorption se situe à 292 nm (groupe carbonyle) pour le plastifiant et à 228 nm (groupe ester) pour le stabilisant dans le cas de sérum glucosé. De même, les spectres de sérum salé comptent deux bandes localisées à 195nm qui correspond au groupement ester d'un stabilisant thermique (HTE et/ou HSE) et à 223nm qui désigne la présence d'un groupement carbonyle du plastifiant. Cette différence peut être expliquée par l'affinité de chaque milieu vis-à-vis de polymère PP. Les valeurs des absorbances sont regroupées dans le tableau III.4.

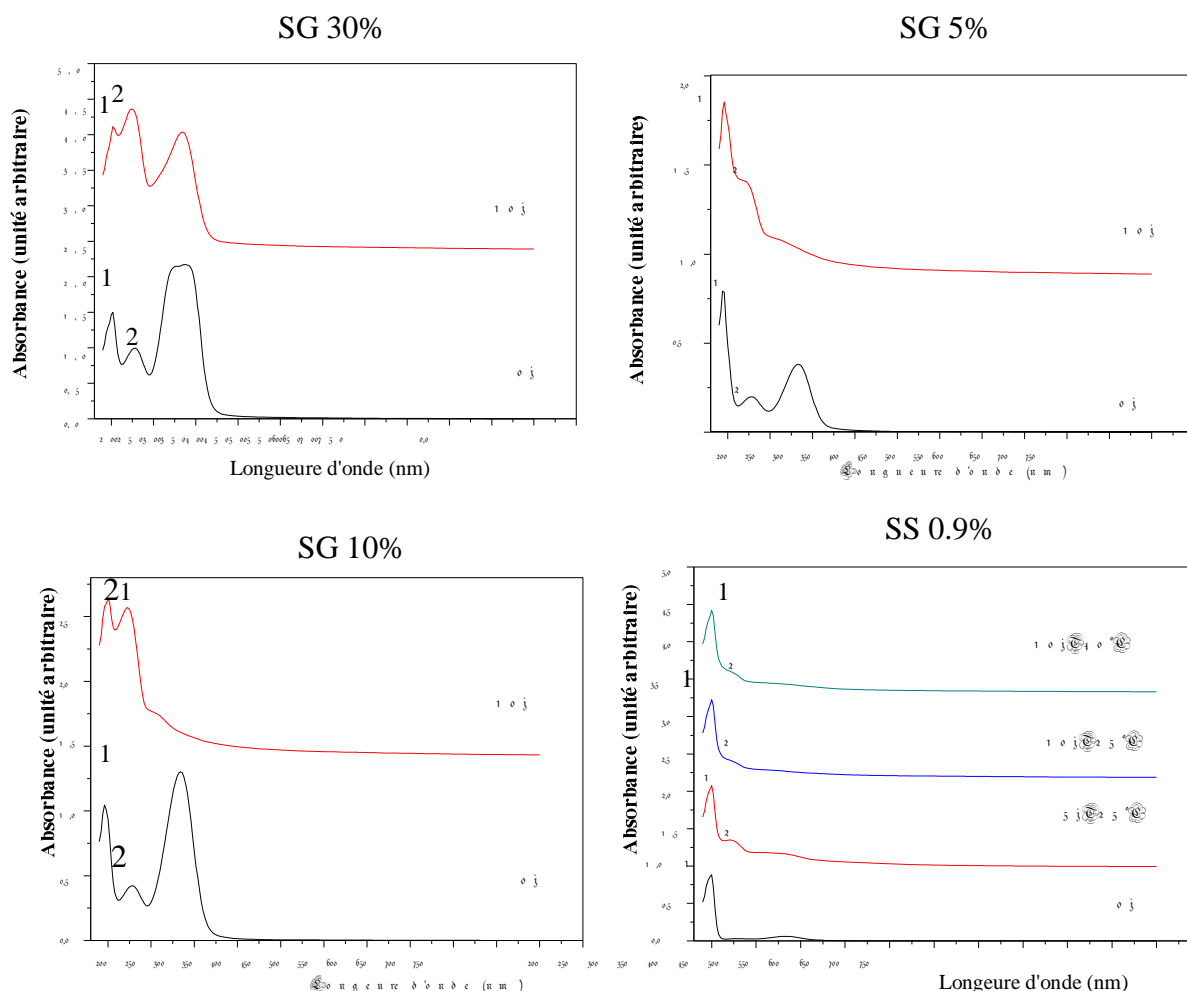


Figure III.16 : Variation de l'absorbance en fonction du temps de contact.
 Le tableau III.4. Principale bande caractéristique du spectre UV-visible de flacon en PP.

sérum	SS0.9%		SG5%		SG10%		SG30%	
	Initial		Initial		Initial		Initial	
Position de la bande	195		195	223	195	223	195	223
Absorbance (nm)	0.87		0.78	0.20	1.03	0.41	1.47	0.99
sérum	J5 T25°C		J10T 25°C		J10 T40°C		J10 T40	
Position de la bande	195	223	195	223	195	223	195	223
Absorbance (nm)	2.03	1.34	2.21	2.40	4.4	3.57	1.83	0.41
							2.62	2.57
								4.08
								4.35

D'après le tableau III.4, les valeurs des absorbances sont toutes décroissantes, ce qui montre qu'il y a diffusion de ces deux additifs (plastifiant et stabilisant thermique) hors des pastilles de PP en fonction du temps de contact. Il y a donc phénomène de migration. Cependant, les résultats obtenus montrent que la migration de ces deux additifs est plus

marquée dans le cas des pastilles de PP ayant subi des essais de migration à 40°C, ce qui montre l'influence de la température sur le phénomène migratoire. Ce phénomène est remarqué surtout dans le cas de sérum glucosé 30%, contrairement aux autres milieux. Par ailleurs, à l'échelle moléculaire, la cohésion entre les chaînes de PP augmente et le volume libre diminue. Ce processus étant défavorable à la diffusion, il conduit à une diminution de la migration spécifique de stabilisant stériquement plus encombrée et du plastifiant.

III.2.4. Application de Spectrophotométrie d'Absorption Atomique à l'étude de la migration

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) a été appliquée à la détermination de la teneur en métaux dans les flacons ayant été en contact avec le sérum pendant différentes durées de contact. Les éléments dosés sont le zinc (Zn), le cuivre (Cu), le plomb (Pb), le fer (Fe) et le cadmium (Cd). A noter que l'étude a porté sur l'échantillon témoin (il s'agit de la pastille qui n'ayant pas des essais de migration) et les échantillons prélevés au bout du 9^{ème} jour. Les courbes d'étalonnages des métaux lourds analysés sont données dans l'annexe A1. Les résultats des analyses effectuées sur les flacons conditionnant le sérum pendant 19 jours sont regroupés dans le tableau III.5.

Tableau III.5 : Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum en fonction du temps de contact.

Echantillons	Teneurs résiduelles en métaux (mg/L)				
	Cu	Fe	Cd	Zn	Pb
Témoin	0.173	0.778	0.289	0.265	1.367
SG 30% à 40°C	1.563	0.647	0.045	0.193	1.025
SG 10% à 40 °C	0.662	1.581	0.068	0.126	1.094
SS à 25°C	0.236	0.898	0.051	0.145	2.253
SS à 40 °C	0.212	0.936	0.248	0.372	0.755

De ce tableau, il ressort que notre échantillon contient les cinq métaux analysés en faibles quantités, qui sont liés soit au processus de fabrication soit qui entrent dans leur formule chimique.

Suite à une comparaison de la pastille témoins avec celles ayant été immergés dans les trois milieux, on remarque que :

- ✓ L'augmentation des teneurs en Cu dans les pastilles prélevées lors des essais de migration par rapport à la pastille témoin, ce qui signifie que le phénomène d'absorption a eu lieu. Par contre, les teneurs en Cd ont diminués car une quantité d'additifs contenant initialement dans les pastilles ont migrés vers les milieux.
- ✓ Les teneurs en Fe ont augmentés dans les pastilles prélevées lors des essais de migration dans toutes les solutions utilisées à l'exception de SG30%.
- ✓ Les teneurs en Zn ont diminués dans les pastilles prélevées à partir des solutions utilisées à l'exception de SS0.9% à la température 40°C, cette variation est due à une éventuelle migration d'additifs les contenant dans les pastilles de PP ou aux résidus de la polymérisation du PP (catalyseurs).
- ✓ Les teneurs en Pb ont diminués dans les pastilles prélevées à partir des solutions utilisées à l'exception de SS0.9% à la température 25°C.

La présence de métaux, même à l'état de traces, peut avoir des conséquences importantes au niveau de la stabilité des produits par accélération de l'auto-oxydation avec des métaux prooxydants tels que le cuivre et le zinc et au niveau de leur toxicité dans le cas du plomb et du cadmium en particulier. Le dosage des métaux dans les pastilles de PP prélevées lors des essais de migration a permis de confirmer la migration des additifs.

La comparaison des résultats du tableau III.5 permet de noter les observations suivantes :

- on note qu'il y a un effet de salinité qui influence le phénomène de migration.
- La présence d'un sel tel que le NaCl même à des quantités minime (0,9%) a favorisé la migration des additifs dans le milieu au contact.
- L'augmentation de la concentration en glucose a bien et bel influencée le phénomène migratoire
- L'augmentation de la température a favorisée le phénomène de migration
- À une concentration plus élevée que la normale, ces métaux lourds peuvent entraîner des nuisances plus ou moins graves pour l'être humain.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de cette étude, le phénomène de migration spécifique aux interfaces emballage-sérum a été mis en évidence, tout en identifiant les différentes substances rentrant dans la formulation de plastique utilisé dans la fabrication des flacons de sérum.

Les essais de migration ont été effectués dans les conditions réelles de traitement et de conservation de sérum.

L'étude de la variation de masse et d'humidité, estimation de migration globale, évolution de pH et de CE ainsi l'étude morphologique a été réalisée afin de suivre les cinétiques de migration.

*Cette étude requies l'application de différentes techniques d'analyse à savoir : l'**FITR, DRX, UV-visible, SAA, LC-MS/MS.***

Les résultats obtenus nous permettent de conclure que :

✓ *L'étude de la variation de masse et d'humidité au cours du temps ensuite l'estimation de la migration globale, ainsi l'évolution de pH et de CE montre une migration des substances de sens vers l'autre.*

✓ *L'analyse directe des pastilles par la **DRX** a permis de confirmer la structure du polymère de flacons à base de PP qu'est semi-cristalline.*

✓ *L'analyse directe des pastilles par l'**FITR** a permis d'identifier le PP comme étant le polymère constitutif des flacons de sérum injectable et de mettre en évidence la présence éventuelle d'additifs tels que les antioxydants phénoliques. Le suivi de la variation des bandes caractéristiques de ces additifs en fonction du temps de contact entre les pastilles et le sérum salé (0.9%) et glycosé (5, 10, 30%) a montré qu'un phénomène de migration de ces additifs a eu lieu.*

✓ *Les analyses par **UV-visible** permettent de détecter la concentration de plastifiant et de stabilisant thermique en appliquant la loi de Béer Lambert. La diminution de la concentration de ces deux additifs montre que la migration est réduite.*

✓ *L'analyse par la **SAA** a permis de confirmer la présence des éléments traces métalliques tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le plomb (Pb), le fer (Fe) et le cadmium (Cd) dans les échantillons en PP en fonction du temps de contact avec le sérum. Le suivi de la variation des teneurs résiduelles en métaux des flacons conditionnant le sérum a mis en évidence la migration des additifs tout au long de la durée de conservation.*

✓ *Le dosage par **LC-MS/MS** a permis de d'identifier et quantifier les antioxydants phénoliques présents dans nos échantillons.*

D'une manière générale, cette étude a confirmé que les antioxydants phénoliques ont été migrés à partir des flacons de PP vers le sérum.

Conclusion générale

On suggère comme perspectives de ce travail :

- ✓ De faire une analyse approfondie par le couplage CG/SM afin d'identifier et de quantifier l'antioxydant phénolique et de confirmer ou infirmer la présence de l'huile de soja époxydée.
- ✓ De faire des études portant sur la toxicité subaiguë et chronique afin de pouvoir déterminer les effets toxiques de ces substances vis-à-vis de l'Homme.

Références bibliographiques

Référence bibliographiques

{ A }

- Appl J. 2003. *Polymer, Polymer Degradation and Stability*.

{ B }

- Balow M J. 2003. *Global Trends for Polypropylene Basell Polyolefins. Inc, Michigan, USA*.
- Belkhirat R. 2014. Application de la CG/SM pour l'étude de la contamination des aliments par les emballages à base de polystyrène. *Mémoire de master, Univ, Ibn Khaldoun -Tiaret, 80p*.
- Boehm-Courjault E., Guidoum A. 2013. *Plymeres.ppt*
- Bouchaib Z., Dahak R. 2016. *Etude des phénomènes de migration des bouteilles de lait caillé à base de polypropylène. Mémoire de master, Univ.Ibn khaldoune-Tiaret, 73 p*.
- Boussoum M O. 2012. *Etude des méthodes de traitement pour diminuer la migration à partir des emballages en PVC. Thèse de doctorat, Ecole National polytechnique, Alger, 165 P*

{ C }

- Cailleau P. 1996. *Thermiques et dommage mécanique au cours de la fatigue du polypropylène. Thèse de doctorat, univ. Frence, p 345*.
- Camille R. 2015. *Etude de l'impact des vieillissements photochimique thermique et climatique sur les propriétés d'aspect de polypropylène teintés masse colorés. Thèse de doctorat, univ. chimie-physique, Frence, p 327*.
- CEE, 1991, *Note for guidance of application for presentation of request for assessment of substance to be used in plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs, EEC, DG III, document CS / PM /1025, August*.
- *Conférence sur l'emballage médical 11 et 12 octobre 2016 à Lyon ppt*.

{ D }

- *Directive 93/8/CEE de la commission du 15 mars 1993 modifiant la directive 82/711/CEE du conseil établissant les règles de base nécessaires à la vérification de la migration des constituants des matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires*
- *Directive 97/48/CE de la commission du 29 juillet 1997 portant deuxième modification de la directive 82/711/CEE du Conseil établissant les règles de base nécessaires à la vérification de la migration des constituants des matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires*.
- *DO THI V. 2011. Matériaux composites fibres naturelles/polymère biodégradables ou non*.

Référence bibliographiques

Thèse de doctorat, Univ. Grenoble et Sciences, Hochiminh ville, 190p.

- Dobrucka R. 2014. *Recent trends in packaging systems for pharmaceutical products*, ed, *Scientific Journal of Logistics*, PP 393-398.

- Dopico-Garcia M S., López-Vilariñoa J.M., González-Rodríguez M V. 2003. *Determination of antioxidant migration levels from low-density polyethylene films into food simulants*, ed, *Journal of Chromatography*. PP 53-62.

- DUVAL C. 2004. *Polypropylènes (PP)*. *Ecole Doctorale 306 – SPSA, Montpellier* 387p.

{ F }

- Françoise M., Davin A., Deglène-Benbrahim L., Ferrand C., Baccaunaud M et Fritsch P. 2004. *Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments*. *Revue* numéro 4, pp. 387-490.

- Frédérique M. 1995. *Détection et évolution des additifs du polypropylène à l'aide de la SFC et du couplage SFE/SFC*. *Thèse de doctorat, Univ de France*.

{ G }

- Galez p. 2011. *Mesure physiques annecy- MPh2 SE3 ME3- Techniques spectroscopiques d'analyse/ Spetrométrie Infrarouge*, 37P.

- Gélinas L. 2013. *«Plastiques biosourcés : étude de leur performance environnementale comparativement aux plastiques pétrochimiques »*. *univ, sherbrooke, ministère en environnement*. pp 110

- Ghanshyam B J., Gangadhar Z A., Ravindranath Bhanudas Saudagar. 2014. *Advances in pharmaceutical packaging*. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. *Review Article ISSN 2278 – 4357*. PP 194-204.

- Gillet G. 2008. *Prévision de la conformité des matériaux d'emballage par intégration de méthodes de déformation et de modélisation du coefficient de partage*. *Thèse de doctorat, Univ- Lorrain*, P247

{ H }

- Hahladakis J N., Iacovidou E. 2018. *Closing the loop on plastic packaging materials: What is quality and how does it affect their circularity*, ed *ScienceDirect, Science of the Total Environment*, PP 1394–1400.

- Harshita R., Jindal A. 2017. *Packaging of Non-Injectable Liquid Pharmaceuticals*. *Review, Journal of Applied Pharmaceutical Science*, PP 248-257.

- *Hôpitaux universitaire de Genève (HUG)*. 2005. *Stabilité est conservation des médicaments*.

- <http://www.imc.dz>, (site consulté le 25 Octobre 2018)

Référence bibliographiques

{ I }

- *ISSeP institut scientifique du service public. 2014. ISSN- 0975-1491*

{ J }

- *Jones R G., Kahovec J., Stepto R., Edward S., Wilks M H., Tatsuki Kitayama., Metanomski W V. 2008. Compendium of Polymer Terminology and Nomenclature. IUPAC Recommendations. Aubrey Jenkins and Pavel Kratochvíl. PP465*

{ K }

- *Karian G H. 2003. Handbook of polypropylene and polypropylene composites, ed 2eme. Marcel Dekker, INC, New York, Basel, 740 P.*
- *Koerner P J. 2013. General Principles of HPLC Method Development. Kinetex. PPT*

{ L }

- *Leslie T J, Mauricio P, J. Antonio Alvarado, Björn Åkesson et Björn Bergenståhl. 2008. Determination of total antioxidant capacity and total phenolic compounds in andean grains (quinua, cañihua, amaranth and qentu)*
- *LOI n° 2015-533 du 20 juillet 2015 relative à l'exercice de la pharmacie.*
- *Lyashenko V., Sotnik L., Babker A MA. 2018. Features of Packaging from Polymers in Pharmaceutics. Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. Print Dubai, United Arab Emirates.*

{ M }

- *Maddah H A. 2016. Polypropylene as a Promising Plastic. Review, American Journal of Polymer Science. PP 1-11.*
- *Maharbi A. 2014. Etude du comportement des films polymériques à base de polystyrène et des mélanges (PVC/PS). Mémoire de master, Univ. Med Khider, Biskra, 59p.*
- *Mehta K C., Akhilesh D., Kumar S B. 2012. Recent Trends in Pharmaceutical Packaging. Review, International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences, India. PP1282/1292.*
- *Michel F., Yves G. 2010. Chimie et physico-chimie des polymères. 3eme ed, Dunod, Paris, 30p.*
- *Mohd S A., Talath F., Syed A., Mohd A., Mannan A., 2017. Recent Advancements in Pharmaceutical Packaging, ed, Human Journals Review Article June India. PP 1-24.*
- *Morela N., Bernard J.C., Dabadie P., Sztark F. 2004. Le sérum salé hypertonique . Elsevier Bordeaux cedex- France. PP 484–491.*
- *Moumen A. 2008. Synthèses de polytetrahydrofuranne Catalysées par le kaolin de guelma. Mémoire de magistère, Univ. Badji Mokhtar, Annaba, 87 PP.*

Référence bibliographiques

{ N }

- *Nkhili E. 2009. Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de Doctorat, UNIV, D'Avignon et des pays de Vaucluse, Semlalia – Marrakech, 378 P.*

{ R }

- *Rey A. 2007. Le nouveau petit Robert de la langue française. Paris, Dictionnaires Le Robert, 2837 p.*

- *Reynier A., Dole P., Feigenbaum A. 2011. Integrated approach of migration prédiction using numerical modelling associated to expérimental détermination of key parameters. ISSN 0265-203. PP 42-55.*

{ S }

- *Sadek M A Z., Sheikh M J. 2017. Pharmaceutical Plastic Packaging Market in Bangladesh: A Study on Demand-Supply Scenario and Strategic Imperatives for Local Enterprises, ed, International Journal of Business and Management, Publier par Canadian Center of Science and Education. PP 232-240.*

- *SERNA F., LAGNEAU J., CARPENTIER J M. 2014. La diffraction des rayons X : une technique puissante pour résoudre certains problèmes industries st technologiques. Centre de Recherches de l'Industrie Belge de la Céramique.*

- *Singh A., Sharma P K., Malviya R.2011. Eco Friendly Pharmaceutical Packaging Material. World Applied Sciences Journal, ISSN 1818-4952, PP 1703-1716.*

{ T }

- *Tafoughalt N. 2017. La détermination du taux de migration globale : cas d'emballages destinés au conditionnement d'huile produite par CEVITAL. Memoire master, Univ Abderrahmane Mira- Bejaïa PP 63.*

- *Taniike T., Terano M. 2013. The Use of Donors to Increase the Isotacticity of Polypropylene, ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, PP 82-95*

- *Theory and Practice of pH Measurement. 2010. Rosemount analytical. PN 44-6033/rev.*

{ V }

- *Verrier P. 1992. Plastifiants. ed, Techniques de l'Ingénieur. Paris – France a3231. PP 1-10.*

- *Vikas P., DR. Khunteta A. 2014. Pharmaceutical packaging: current trends and future, ed, International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*

- *Visakh. P M., Poletto M. 2018. Polypropylene-Based Biocomposites and Bionanocomposites, ed John Wiley & Sons, Inc, Beverly –USA.*

Référence bibliographiques

- Vite M. 2009. *Relations entre microstructure, propriétés mécaniques et résistance à la rayure du polypropylène injecté. Thèse de doctorat, Univ, Savoie - France. PP 274.*

{ Z }

- Zaki O. 2008. *Contribution à l'étude et à la modélisation de l'influence des phénomènes de transferts de masse sur le comportement mécanique de flacons en polypropylène. Thèse de doctorat. Univ, Paris-Est. 192P.*

- Zarrour B. 2012. *Etude phytochimique de quelques extraits obtenus de la plante Matricaria pubescens (Astéracées) et évaluation de leur activité antioxydante. Mémoire de master, Univ, Kasdi Merbah - Ouargla. 66P.*

Annexes

Annexe 1

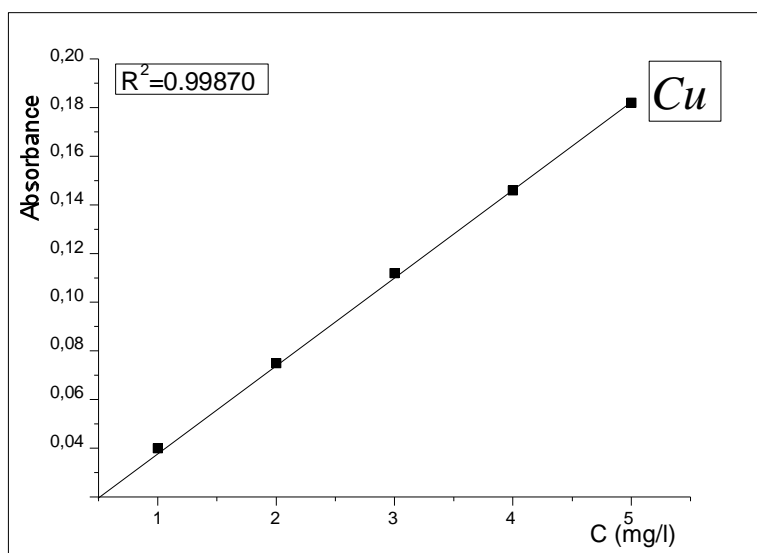
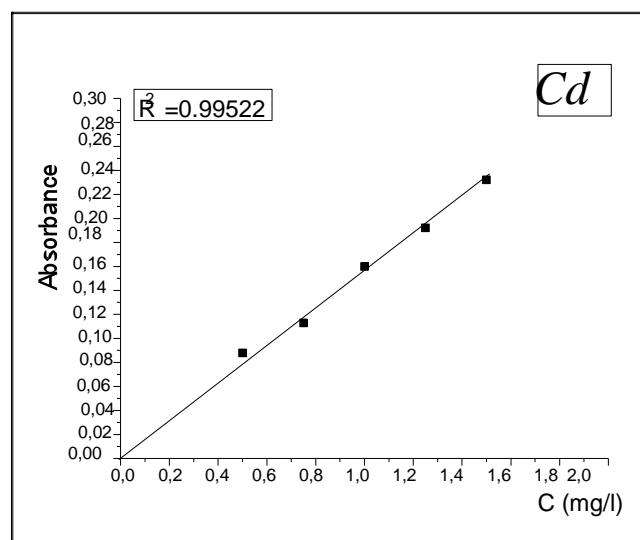
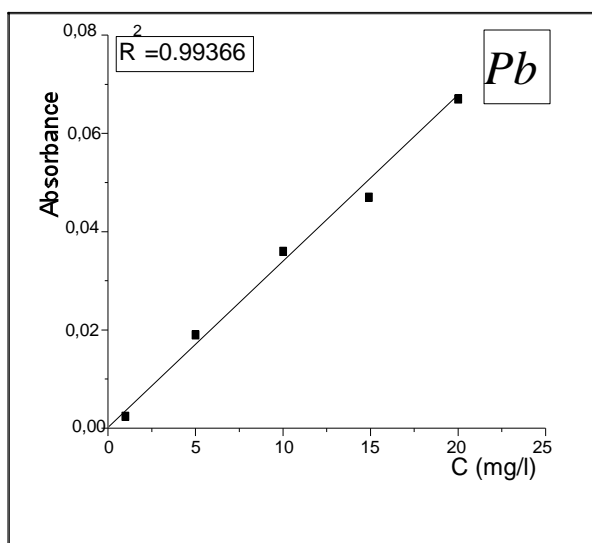
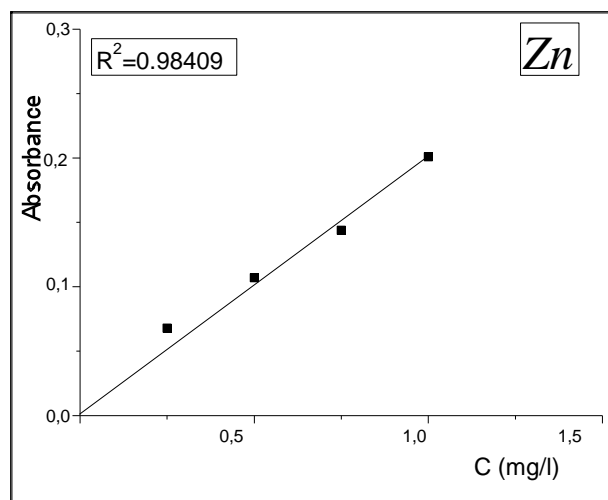
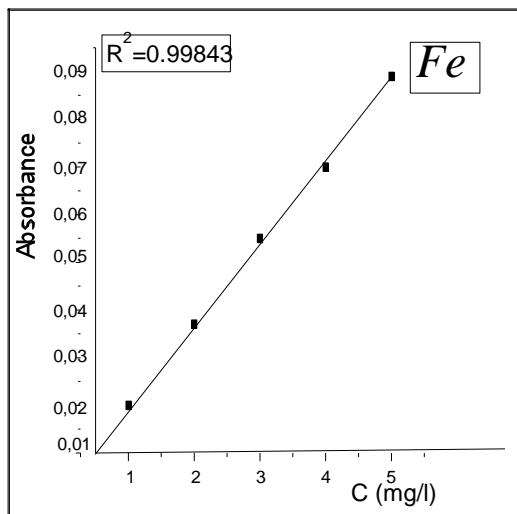


Fig : Les courbes étalonnages des métaux lourds analysés par SAA.

Annexe 2



Fig : *Four à moufle.*



Fig : *polypropylène précipité.*

Annexe 3

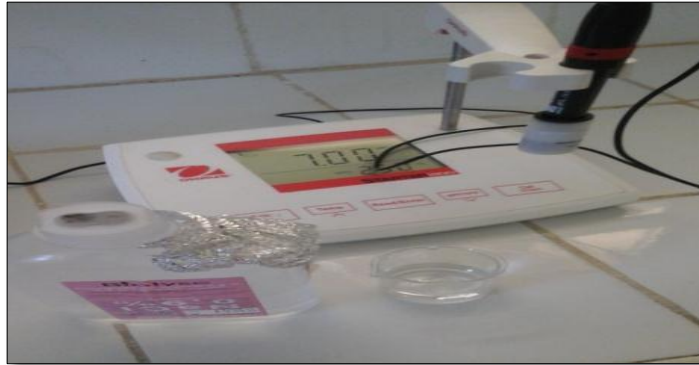


Fig: *pH mètre.*

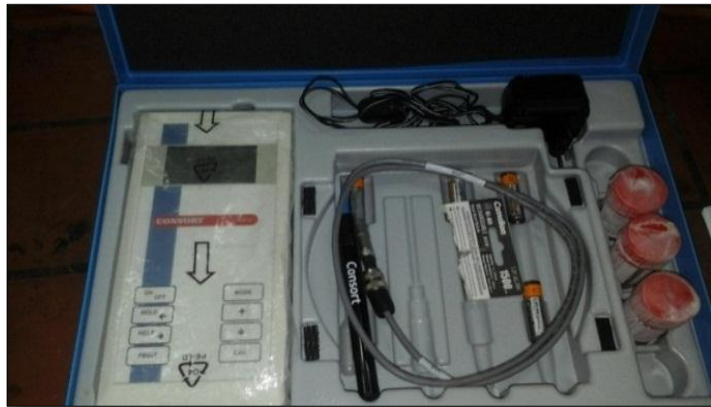


Fig : *Conductivimètre*



Fig : *Microscope optique binoculaires.*

Résumé

Le présent travail sert à étudier les interactions contenant-contenu dans le cas des emballages pharmaceutiques vis-à-vis des flacons en plastique qui conditionnent le sérum injectable, sérum salé (0.9%), sérum glucosé (5, 10 et 30%).

Afin d'étudier le pouvoir migratoire, des essais ont été effectués dans les conditions réelles de traitement, de stockage et de conservation de sérum, à deux températures différentes (25 et 40 °C) avec agitation continue.

Diverses techniques analytiques ont été utilisées pour détecter la migration des antioxydants phénoliques, à savoir ; la spectroscopie infrarouge de transformation de Fourier (IRTF), la diffraction des rayons X (DRX), la spectrométrie UV-visible, la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) et la technique de chromatographie en phase liquide (LC-MS / MS), cette dernière a mis en évidence la présence des antioxydants phénoliques dans le sérum.

Mots clés : PP, sérum, migration, IRTF, SAA, LC-MS / MS.

Abstract

The main objective of the present work is to study the interactions between pharmaceutical packaging and contained product in case of bottles used to preserve injectable serum, saline serum (0.9%), glucose serum (5, 10 and 30%).

In order to study the possibility of added material's migration, special tests were carried out under the reel conditions of treatment, storage and protection of the serum, in two different temperatures (25 and 40°C) with continued agitation.

Different analysis techniques were used, which are; Fourier transform infrared spectroscopy (FIRT), X-ray diffraction (XDR), visible-UV, atomic absorption spectroscopy (AAS) and liquid chromatography coupled with mass spectroscopy (LC-MS/MS).

The last test confirms the migration of phenolic antioxidants from the plastic bottle to the serum.

Key words: PP, serum, migration, FIRT, AAS, LC-MS/MS.

صخلملا

فَذِيْ اذْ تُحِبُّنَا بِنَا تَسْلُدْ تَلْعَفُنَا هِبْ تُوْفِعُنَا تِيْطُنَا جِصْمُنَا فِهْمُنَا فَتِيْحْ تَرْرِيْقَا تِكْخَالِيْنَا تَهْمَعْمُنَا فَفِيْهْجْ مِصْمَنَا مِيْقَا هَمِيْنْ فِهْخِصْبْ عَا وَا مِصْمَنَا، هَمُنَا (9,0%)، مِصْمَنَا بِيْ كِسْنَا (5)، 09% 09%.)
مَحْ عَزْ جَا تَرْبِجْ تَرْجِيْنَا دَاْمُنَا فَ مِظْفَرْظُنَا تِهْمَعُنَا، تَجْنِبِعْمَنْ هُرْخِخْنْ اَنْكْ تَبْمَحْنْ مِصْمَنَا عَمْ لِبْمَعْمَسَا خَجْرْدْ تَرَاذْجْ هِخْفَهْخَمْ 55 09 تَجْرَدْتْ تُمْ عَمْ تَكْرَحْنَا تَرْمِخْسَمَا.
مَحْ لِبْمَعْمَسَا فِهْخَمْ تِيْفِجْ مِهْخُنَا ؛ مِهْخُنَا فِطْنَا تَعْمَلِبْ جِجْ عَزْ مَحْنَا تِهْخُنَا تَرْفَا (IRTF)، تِيْفِجْ حِصْمَنَا تَعْمَلِبْ تِيْنَا (DRX)، تِيْفِجْ حِصْمَنَا تَعْمَلِبْ هِبْ تَجْمَلِبْ تَرْمَنَا (visible-UV)، سِيْقْ فِطْصِبْصِخْمَلَا يَرْنَنَا (SAA) اَنْكْ تِيْفِجْ يَفَا رْغَبْمَزْ كْنَا تِهْبَسَا تَوْرْ حَمَسَا سِيْقْ فِطْنَا هِخْكَا (LC-MS/MS) يَدْ تَرْ خَلَا جِجِيْنَا تَرْجْ تَلْبِضْمْ تَسْكَالَا تِيْفِيْنَا هَمْ تَرْرِيْقَا بِنَا مِصْمَنَا.
تَمَلْكَالَا فِجْخَلْمَلَا :، مِصْمَنَا، تَرْ جِيْنَا تَلْبِضْمْ تَسْكَالَا تِيْفِيْنَا نَلِيْرْ بِنِيْنَا.