

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Chimie Industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**CONTROLE QUALITE DES MATERIAUX A BASE DE
PVC ENTRANT DANS LA FABRICATION DES
DISPOSITIFS MEDICAUX A L'IMC (ROUIBA)**

Présenté par :

Raouti Samia

Yedjer Assia

Encadré par :

Mme Z.Ait Mesbah

Mme F. Hireche

Devant le jury :

Mme Zeddami

Présidente

Mme Chikh

Examinatrice

Mme Bouraiou

Examinatrice

2016/2017

ملخص

الفثالات هي الاضافات التي تضاف الى (PVC) لتمنحه المرونة; الـ DEHP ، على وجه الخصوص، يوجد في حوالي 40% من تكوين PVC المستخدم في صناعة الاجهزة الطبية المرنة كالأنابيب ; هذه المادة تعتبر مضرة بالغدد الصماء، وتصنف كسامة للإنجاب... استبدالها بمواد غير سامة أخرى ضروري لضمان السلامة.

الغرض من هذه الدراسة هي مراقبة المواد البلاستيكية المستعملة في صناعة الأجهزة الطبية في MCI. وقياس معدل DEHP الموجود في PVC المملدن والبحث عن بديل للـ DEHP في PVC جديد. النتائج المتحصل عليها تتماشى وفقا لمعايير دستور الأدوية وتبين ان شركة IMC تطبق كل متطلبات دستور الأدوية في صناعة منتجاتها.

Résumé

Les phtalates sont des additifs qui, additionnés au PVC, lui confèrent élasticité et souplesse ; le DEHP, en particulier, se retrouve à environ 40% dans la composition du PVC utilisé dans les dispositifs médicaux souples comme les tubulures et les poches. Cette substance, considérée comme un perturbateur endocrinien, est classée toxique pour la reproduction. ; son remplacement par d'autres plastifiants non toxiques est inhérent pour assurer la sécurité sanitaire.

Le but de cette étude est de contrôler la qualité de matériaux à base de PVC entrant dans la fabrication des dispositifs médicaux à l'IMC, de quantifier le taux de DEHP présent dans les PVC plastifiés et de chercher un remplaçant du DEHP dans les nouveaux PVC.

Les résultats ont démontré la bonne qualité des matériaux utilisés par l'IMC conformément aux exigences réglementaires.

Abstract

Phthalates are additives which, added to PVC, give it elasticity and flexibility; The DEHP, in particular, is found to be about 40% in the composition of the PVC used in flexible medical devices such as tubing and bags. This substance, considered as an endocrine disruptor, is classified as toxic for reproduction; its replacement with other non-toxic plasticizers is inherent to ensure health security.

The purpose of this study is to control the quality of plastics used in the manufacture of medical devices at IMC, quantify the rate of DEHP present in plasticized PVC and look for the replacement of DEHP in new PVC.

The results showed the good quality of the materials used by IMC according to the regulatory requirements.

Remerciements

Nous remercions **Dieu** Le Tout Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et d'éditer ce mémoire

Nos chaleureux remerciements à notre promotrice Mme **Z.AIT MESBAH**, pour son attention à tout instant sur nos travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de ce mémoire. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour nous. Nous avons pris un grand plaisir à travailler avec elle.

Nous voudrions également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que le personnel et les enseignants du département de génie des procédés de l'université de Blida 1

Nos profonds remerciements vont à notre encadreur à l'IMC. Mme **HIRECHE FATIHA** qui a accepté d'encadrer nos travaux durant ces 4 mois de stage.

Nous tenons aussi à remercier vivement le directeur de laboratoire de l'IMC, **FERKIOUI MOHAMED** qui a accepté de nous accueillir en stage au sein de son organisme.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu principalement à tout l'effectif de l'IMC

Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à **ma mère***

*A **mon père**, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

*A mon cher frère **Mohamed** que dieu le garde et le protège.*

*A ma chère **grand-mère** pour son soutien moral et ses sacrifices le long de ma formation*

*A ma chère binôme **Assia** qui veillé à la réalisation de ce mémoire*

*A mes meilleurs amis **Sabiha, Jo, Hadjer, Soumia, Mina, Selma, Ikram, Fares et Zoheir.***

A tous les membres de ma famille

A tous ceux qui me sont chers.

Samia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

*A ma chère **grand-mère** que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières que Dieu te préserve santé et longue vie.*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,
Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit, à toi **papa**.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur, **maman** que j'adore.*

*A toutes mes sœurs, **Cherifa ; Rokia ; Fatima Zohra**, qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*A mon frère **Farouk** les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.*

*A mes beaux-frères, **Mourad ; Zoheir ; Zakari***

*A mes nièces, **Hana ; Anfel ; Djazia ; Mélissa ; Nada ; Nerjes***

*A mes neveux, **Hamide ; Ilyes***

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,
A mon binôme **Samia** pour tout ce qu'elle a fait pour la réussite de ce travail,
A mes chères ami (e)s, **Merouan ; Sabiha ; Mina ; Zoheir ; Fares ; Asma**, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Assia

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Chapitre I: Présentation de L'IMC.....	1
1 Historique :.....	1
2 Gamme de produits :.....	1
Chapitre II: Conditionnement pharmaceutique :.....	2
1 Conditionnement pharmaceutique :.....	2
1.1 Définition de conditionnement :.....	2
1.2 Rôle de conditionnement :.....	2
Matériaux de conditionnement :.....	2
2 Utilisation des matières plastiques dans le conditionnement pharmaceutique :..	3
2.1 Définition des matières plastique :	3
2.2 Avantages et inconvénients des matières plastiques :	4
2.3 Additifs pour matières plastiques :.....	4
2.4 Matières plastiques à usage pharmaceutique :.....	5
3 Poly (chlorure de vinyle) :	7
3.1 Poly (chlorure de vinyle à usage pharmaceutique et médical :	7
3.2 Di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) :	8
Chapitre III: Réglementation	9
1 Contrôle qualité des matériaux de conditionnement :.....	9
2 Contexte réglementaire concernant le DEHP :.....	9
1.1 Solutions alternatives.....	10
Chapitre IV: Méthodes d'analyse	11
1 Méthodes spectrales :.....	11
1.1 Spectroscopie infrarouge IR :.....	11
1.2 Spectroscopie UV-Visible :.....	12

2	Méthodes chromatographiques :	12
2.1	Chromatographie liquide à haute performance HPLC :	12
3	Chromatographie sur couche mince CCM :	14
4	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse CG MS :	15
Chapitre V: materiel et méthodes		18
Introduction :		18
2	Matériel :	18
2.1	Produits utilisés :	18
1.1	Matériels :	21
3	Méthodes :	21
3.1	Contrôle qualité des matériaux à base de PVC plastifié utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux :	21
3.2	Application des méthodes internes pour la recherche des additifs :	23
3.2.1.	Recherche des additifs dans le PVC plastifié :	24
a)	Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par CCM :	24
b)	Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR :	24
c)	Analyse du DEHP dans le PVC par spectrométrie UV :	25
d)	Analyse du DEHP dans le PVC par chromatographie HPLC :	25
3.2.2.	Recherche des additifs dans le PVC sans phtalates :	26
a)	Analyse des additifs du PVC sans phtalates par CCM :	26
b)	Analyse des additifs du PVC sans phtalates par FTIR :	27
c)	Analyse des additifs du PVC sans phtalates par spectrométrie UV-Visible :	27
d)	Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie HPLC :	27

e) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse CG MS :	27
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Chapitre VI : Résultats et discussion	29
---------------------------------------------	----

1 Contrôle qualité des matériaux à base de PVC plastifié utilisé dans la fabrication des dispositifs médicaux :	29
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

2 Application des méthodes internes pour la recherche des additifs :	31
----------------------------------------------------------------------------	----

2.1 Recherche des additifs dans le PVC plastifié :	31
----------------------------------------------------------	----

a) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par CCM :	31
----------------------------------------------------------	----

b) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR :	32
-----------------------------------------------------------	----

c) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par spectrométrie UV-Visible : ..	35
----------------------------------------------------------------------------	----

d) Analyse du DEHP dans le PVC par chromatographie HPLC :	35
-----------------------------------------------------------------	----

2.2 Recherche des additifs dans le PVC sans phtalates :	37
---------------------------------------------------------------	----

a) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par CCM :	35
---------------------------------------------------------------	----

b) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par FTIR :	38
----------------------------------------------------------------	----

c) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par UV-Visible :	39
----------------------------------------------------------------------	----

d) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par HPLC:	41
---------------------------------------------------------------	----

e) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie	41
-------------------------------------------------------------------------	----

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1 : Principaux additifs pour matières plastiques.....	5
Tableau II.2 : Les principales matières plastiques utilisées dans le conditionnement pharmaceutiques.....	6
Tableau II.3 : Propriétés physico-chimiques du DEHP.....	8
Tableau V.1 : Les différents types de PVC utilisés.....	19
Tableau V.2 : Réactifs utilisés et leurs caractéristiques.....	20
Tableau V.3 : Conditions d'analyse par CG MS.....	28
Tableau VI.1 : résultats des analyses des différents échantillons de PVC.....	29
Tableau VI.2 : Rapports frontaux des différents échantillons de PVC.....	31
Tableau VI.3 : Résultats des vibrations du PVC vierge (blanc) et du PVC plastifié à 30% en DEHP.....	33
Tableau VI.4 : Surfaces des bandes spécifiques au DEHP dans chaque échantillon.....	34
Tableau VI.5 : Absorbances et pourcentage de DEHP dans chaque échantillon.....	35
Tableau VI.6 : Résultats HPLC et pourcentage de DEHP.....	36
Tableau VI.7 : Rapports frontaux des différents échantillon de PVC sans phtalates.....	37
Tableau VI.8 : Résultats des vibrations de l'additif pour PVC sans phtalates et PVC (à 30% DEHP).....	39
Tableau VI.9 : Résultats de l'analyse de PVC sans phtalates par CG MS.....	43

LISTE DES FIGURES

Figure II.1 : Formule développée du PVC.....	7
Figure II.2 : Formule développée de DEHP.....	8
Figure II.3 : Le spectre électromagnétique.....	11
Figure II.4 : Schéma d'un HPLC.....	13
Figure II.5 : Chambre de développement à cuve verticale et plaque de CCM.....	15
Figure II.6 : Schéma d'un système CG MS.....	17
Figure V.1 : ligne de sang pour hémodialyse.....	19
Figure VI.1 : Résultats de l'analyse du DEHP par CCM.....	31
Figure VI.2 : Spectres FTIR des films en PVC plastifié référence et échantillons.....	32
Figure VI.3 : Spectres FTIR des films en PVC plastifié échantillons et référence.....	34
Figure VI.4 : Chromatogramme du DEHP.....	36
Figure VI.5 : Résultats de l'analyse par CCM.....	37
Figure VI.6 : Analyse par FTIR du PVC sans phtalates et du PVC plastifié (au DEHP à 30%) référence.....	38
Figure VI.7 : Spectre UV-Visible de l'additif du PVC sans phtalates et du DEHP.....	39
Figure VI.8 : Chromatogramme de l'additif du PVC sans phtalates et du DEHP.....	40
Figure VI.9 :Chromatogrammes des additifs du PVC sans phtalates des deux fournisseurs et la solution de DEHP (référence).....	42

LISTE DES ABREVIATIONS

ABS : absorbance

$A_{\text{éch}}$: Absorbance de la solution échantillon

$A_{\text{ét}}$: Absorbance de la solution étalon

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

C : Concentration molaire.

C° : Degré Celsius

CCM : chromatographie sur couche mince

CGMS : couplage de la chromatographie en phase gazeuse à la spectrométrie de masse

CQ : Contrôle Qualité

C_v : Coefficient de variation

D :Diamètre

DEHP : di-2-éthylhexylphtalate

$Dil_{\text{éch}}$: Dilution de la solution échantillon

$Dil_{\text{ét}}$: Dilution de la solution étalon

DM : dispositifs médicaux

ϵ : Le coefficient d'absorption molaire

EPPI : Eau pour préparation injectable

eV : électro-volt

F254 : Fluorescent à 254 nm

FTIR :infrarouge à transformée de Fourier

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IMC : Industries médico-chirurgicales

IR : Infrarouge

ISO : Organisation internationale de normalisation

l : L'épaisseur (en cm) de la solution traversée,

LCMS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

Nbre : Nombre

m/Z : masse sur charge

MP : Matière première

MS : spectre de masse

PA : Principe actif

PE : polyéthylène

PEBD : Polyéthylène basse densité

P_{éch} : Prise d'essai étalon (DEHP)

PEHD : Polyéthylène haute densité

P_{ét} : Prise d'essai échantillon (PVC)

PP : polypropylène

ppm : Partie par million

PS : Polystyrène

PVC : Polychlorure de vinyle

R : Coefficient de Corrélation

R_f : Rapport Frontale

RP C18: reversed phase colonne 18

S₁: Solution 1

S₂: Solution 2

SCENIHR: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified health risks

SCR : Substance Chimique de Référence

S_{éch} : Surface du pic de la solution échantillon

S_{ét} : Surface du pic de la solution étalon

THF :Tétrahydrofurane

Tr : Temps de rétention

UV : Ultraviolet

λ :longueur d'onde

INTRODUCTION

Le conditionnement pharmaceutique est la combinaison des composants nécessaires pour contenir, préserver, protéger et délivrer un produit médicamenteux, de sorte qu'à n'importe quel moment avant sa date d'expiration, le produit réponde aux exigences de qualité, sécurité et efficacité. [1]

L'élément essentiel de protection du médicament est évidemment le récipient qui se trouve en contact direct avec lui, mais ce dernier est sujet à des phénomènes d'interaction contenu-contenant, dont les conséquences peuvent altérer la qualité du produit. [2]

Les matières plastiques offrent des qualités intéressantes pour une utilisation dans les emballages, récipients, appareils ou accessoires destinés à des usages pharmaceutiques ou médicaux. [3]

La société des industries médico-chirurgicales (IMC) est le leader du consommable médical en Algérie, et les matières plastiques font une partie intégrante dans ses activités.

Les dispositifs médicaux sont dans leur généralité fait en matières plastiques ; le PVC plastifié, du fait de son élasticité et sa souplesse se retrouve en tête des utilisations dans ce domaine (les nécessaires de perfusion, les circuits de circulation extracorporelle (CEC), les lignes de dialyse, les circuits respiratoires, les tubulures d'alimentation, les sondes, les poches à sang, etc) [4] ; mais des contraintes réglementaires liées à l'effet toxicologique des phtalates dont le DEHP [5], exigent son remplacement dans les DM destinés à la pédiatrie et au néonatal [6] ; son interdiction se généralise dans tout le domaine médical au dépend d'autres plastifiants non toxiques. [4]

Conformément à la réglementation, l'IMC s'est engagée au remplacement progressif de son matériau en PVC plastifié par du PVC sans phtalates. Cette nouvelle composante est actuellement utilisée par l'unité dans les dispositifs médicaux à usage néonatal, mais cette gamme va se diversifier pour tout l'usage hospitalier d'une façon progressive.

Notre intérêt a porté sur le PVC plastifié utilisé pour la fabrication des lignes de dialyse ; deux types de PVC ont fait l'objet de cette étude : le PVC plastifié au DEHP et le nouveau PVC sans phtalates. Nous avons réalisé dans une première étape un contrôle qualité sur ces matériaux en se référant aux exigences de la pharmacopée européenne puis, nous avons appliqué des méthodes internes e validées pour évaluer le taux de DEHP dans le PVC plastifié et vérifier l'absence de phtalates (DEHP) dans le PVC sans phtalates. Plusieurs méthodes ont été utilisées à cet effet comme l'UV-visible, l'FTIR, la CCM, l'HPLC et enfin, la CGMS.

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I: PRESENTATION DE L'IMC

1 Historique :

La société des Industries médico-chirurgicales est le leader du consommable médical en Algérie. Créée en 1989, I. M. C met à la disposition des professionnels de la santé un large éventail d'articles à usage unique et pharmaceutiques, Elle contribue au développement en Algérie du traitement de l'insuffisance rénale chronique en proposant une gamme diversifiée d'équipements et de dispositifs spécifiques ; La société IMC s'est investie en 2003 dans le domaine pharmaceutique par la production de solutés massifs au sein de son unité BIOLYSE.

La société IMC, certifiée ISO 9001-2000, dispose de laboratoires hautement performants permettant ainsi un contrôle de la qualité de toutes ses productions qui sont validées par le laboratoire National de Contrôle des Produits pharmaceutiques LNCPP.

2 Gamme de produits :

➤ **Produits de dialyse :**

Dialyseurs capillaires, lignes à sang artériel/veineux, aiguilles à fistules, set de branchement / débranchement, cathéter pour hémodialyse, solutions concentrées pour hémodialyse, cartouche IMCCARB et BICAREBAG.

➤ **Produits médicaux :**

Seringues, transfuseurs, perfuseurs, aiguilles épicroâniennes (micro-perfuseurs), et cathéters périphérique veineux.

➤ **Solutions injectables :**

Glucose à 5%, 10%, 15%, 30% en poches et flacons, NaCl 0,9% en poches, flacons et ampoules, Lactaflex, Biohydrate (soluté de réhydratation) et EPPI conditionnée.

➤ **Médicaments :**

Erythropoïétine humaine recombinante, Fer injectable en Total Dose Infusion. [7]

CHAPITRE II: CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE :

1 Conditionnement pharmaceutique :

1.1 Définition de conditionnement :

L'une des meilleures définitions générales de l'emballage pharmaceutique a été proposée par Dean : « Un moyen économique de fournir une protection, une présentation, une identification, une information et une commodité pour le produit à partir du moment de la production jusqu'à ce qu'il soit utilisé ou administré » [8]

1.2 Rôle de conditionnement :

Les emballages connaissent une importance croissante dans notre vie quotidienne ; Cette importance est liée aux multiples fonctions qu'il remplit :

- **Rôle de protection :** Le conditionnement doit assumer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. L'élément essentiel de cette protection est évidemment le récipient qui se trouve en contact direct avec le médicament, mais l'emballage extérieur et les éléments de bouchage et de calage interviennent aussi ;
 - **Rôle fonctionnel :** Il doit être conçu pour faciliter l'emploi du médicament. Il peut intervenir aussi dans son efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation ;
 - **Rôle d'identification et d'information :** Il comporte pour cela un étiquetage et des notices avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro de lot de fabrication, etc.
- [2]

1.3 Matériaux de conditionnement :

Le choix du matériau d'emballage sera défini en fonction du produit à conditionner, des technologies de conservation utilisées, de la durée de vie commerciale souhaitée, des conditions de stockage, de transport et de distribution.

Parmi les matériaux classiques on distingue :

- **Le Verre :** C'est un matériau d'emballage qui, bien que relativement ancien, jouit encore de nos jours, notamment en raison de sa neutralité, vis-à-vis de son contenu, d'un effet rassurant auprès du consommateur. [9]

Il a pour avantages sa dureté, sa transparence et sa stabilité. Son nettoyage est facile à exécuter et sa propreté est facile à contrôler. [10]

- **Les Métaux :** Différents alliages et l'aluminium sont utilisés dans la composition des contenants pour les formes semi-solides (pommades, crèmes...). Ces métaux peuvent réagir avec les principes actifs ou encore contaminer le médicament. IL est fortement recommandé d'utiliser dans la mesure du possible des contenants filmés à l'intérieur par une fine couche de polymère. [11]
- **Caoutchoucs :** Les bouchons pour les flacons injectables posent les mêmes problèmes que ceux des contenants en polymères. [11]
- **Matières plastiques :** Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voir incassables. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire dimension à travers le monde. [10]

2 Utilisation des matières plastiques dans le conditionnement pharmaceutique :

2.1 Définition des matières plastiques :

Plus récentes que le verre, les métaux ou les papiers cartons, les matières plastiques ont su toutefois prendre en quelques années une part non négligeable dans tous les secteurs d'activités : bâtiment, emballage, électricité, électronique, transport, biens de consommation, etc.

Les matières plastiques restent encore aujourd'hui la lanterne rouge dans le défi du recyclage. [12]

Le plastique est constitué de résines, issues principalement de la transformation de pétrole et d'autres composants ou additifs, choisis en fonction des propriétés recherchées (légèreté, solidité, transparence ou opacité, souplesse ou rigidité, isolation, résistance au chaud ou au froid, etc...). Du point de vue chimique, les plastiques sont tous des molécules en chaîne obtenues par polymérisation (enchaînement) d'une molécule simple (monomère). Le monomère est obtenu soit directement par raffinage du pétrole brut, soit après traitement avec des additifs (exemple : remplacement de certaines parties des molécules issues du raffinage par des atomes de chlore. [13]

2.2 Avantages et inconvénients des matières plastiques :

1.1.1 Avantages :

- Presque entièrement dérivées des hydrocarbures, les matières plastiques sont économiques à la production (4% de la consommation de pétrole, suffisent pour leur production totale et moins de 2% destinée à l'emballage) et à l'utilisation (prix peu élevé) ;
- Leur légèreté record offre une rentabilité maximum au rapport de poids entre contenant et contenu ; Elles peuvent être transparentes ou non ;
- Elles sont malléables et peuvent prendre une forme quelconque ;
- Elles présentent une bonne résistance à l'humidité.

1.1.2 Inconvénients :

- Inflammables ;
- Faible tenue thermique : certains plastiques peuvent se dégrader à haute température, comme il se peut que des cassures apparaissent à basse température ;
- Certains polymères peuvent fluer ou gonfler provoquant ainsi des déformations visibles ;
- Peu recyclables (coût de recyclage élevé) ;
- Leur incinération dégage des gaz toxiques. [13]

2.3 Additifs pour matières plastiques :

Les propriétés naturelles des différents types de plastique (notamment la plasticité, la couleur, la résistance aux chocs ou au vieillissement) sont améliorées grâce à une large gamme d'additifs. De nos jours, non seulement il existe de très nombreux types de plastiques différents, mais en plus, les produits peuvent être rigides ou flexibles, opaques, transparents ou colorés, isolants ou conducteurs, résistants au feu etc., tout cela grâce à l'utilisation d'additifs.

Selon leur effet, il existe plusieurs catégories d'adjuvants :

- Les plastifiants.
- Les stabilisants.
- Les antioxydants.
- Les lubrifiants. [14]

Tableau II.1 : Principaux additifs pour matières plastiques. [15]

Types d'additifs	Effets	Nature	Matières plastiques les incorporant
Plastifiants	Donner de la souplesse et réduire la fragilité	Phtalates, phosphates, adipates, stéarates	PVC souple, Cellulosique
stabilisants	S'opposer au vieillissement sous l'effet de la chaleur et les UV	Sel de Zn, Ba, Ca, Sn, stéarates ; huiles de soja époxydée	Vinyliques
Antioxydant	Lutter contre l'oxydation (UV, O ₂ , O ₃)	Amines aromatiques ; Dérivés phénoliques	Styréniques, polyoléfines
Colorants	Conférer un bel aspect	Pigments minéraux (oxydes métalliques de Cd, Cr, Fe, Mb, Ti,...) ; Pigments organiques (diazoïque, noir de carbone,...)	Toutes
Anti-UV	Empêcher ou retarder la dégradation photochimique	Benzophénones, Benzotriazoles, Salicylates, Organiques	Polyvinyliques, Polyoléfines
Antistatiques	Dissiper l'énergie électrostatique en accélérant la décharge	Alkyl phénols, Alkyl sulfonâtes, Ammoniums, Quaternaires, Dérivés amines et amides	Styréniques, PS, ABS, PVC
Fongicides	Accroître la résistance aux micro-organismes	Acides organiques, Dérivés halogénés du phénol, Dérivés organiques de l'éthanol	Polyesters PVC
Tensioactifs	Emulsionnant, dispersant, mouillant, antibuée, antistatique	Anionique ; Alkylsulfates	/
Lubrifiants	Faciliter le moulage, rendre les surfaces lisses et brillantes	Stéarates de butyles ; Acides palmitiques et stéariques ; Oléamides ; Erucylamines	PS, PVC, PE, PP
Démoulants	Facilité la séparation du moule	Cires, Paraffines, stéarates, Aérosols, silicones et fluorés	Toutes en pratique
Antichocs	Améliorer la résistance aux chocs	Caoutchoucs	PVC, PE, PP

2.4 Matières plastiques à usage pharmaceutique :

Les industries pharmaceutiques bénéficient très largement de développement technologique et les matières plastiques sont devenues irremplaçables tant pour le conditionnement des médicaments qui va de la plaquette ou du flacon courant au récipient pour solutés injectables ou aux objets à usage unique qu'aux techniques

médicales et chirurgicales de pointe avec la mise à disposition du praticien, de sondes, poches de sang ou instruments de toutes sortes qui exigent des qualités technologiques, physiques et chimiques particulières. [16]

Tableau II.2 : Les principales matières plastiques utilisées dans le conditionnement pharmaceutiques. [17]

Nature de polymère	Application	Critères de choix
Polyéthylène basse densité (PEBD)	<ul style="list-style-type: none"> - Poche colostomie - Flacon soluté rigide - Gant d'examen - Tube, cathéters, sondes. - Plaque support de membrane pour hémodialyse 	<ul style="list-style-type: none"> - Souplesse. - Prix bas
Polyéthylène haute densité (PEHD)	<ul style="list-style-type: none"> - Piston et seringue jetable - Élément de prothèse orthopédique. - Tube et raccords, embouts, sondes, canules, cuvettes 	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance mécanique - Faible coefficient de friction. - Prix bas
Polypropylène (PP)	<ul style="list-style-type: none"> - Seringue, tubes flexibles - Canules pour voie génitale - Fil de suture. - Manchon de céthéter 	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance mécanique - Faible coefficient de friction - Prix bas. - Translucidité
Polystyrène (PS)	<ul style="list-style-type: none"> - boîte de pétrie - élément de reins artificiels. - seringue, abaisse longue 	<ul style="list-style-type: none"> - transparence. - Rigidité
Polyamide (PA)	<ul style="list-style-type: none"> - fil de suture - sonde urétrale. - filtres pour sang et soluté 	<ul style="list-style-type: none"> - souplesse - translucidité. - tenue mécanique
Polychlorure de vinyle (PVC)	<ul style="list-style-type: none"> - poche à sang - flacon soluté souple - sonde - filtre soluté souple 	<ul style="list-style-type: none"> - souplesse - transparence. - facilité des soudures

3 Poly (chlorure de vinyle) :

La production industrielle du PVC remonte au début des années 1930. C'est un plastique très présent dans notre vie quotidienne car l'ensemble de ses propriétés mécaniques et physiques et son aptitude à être modifié selon les besoins en font un matériau adapté à de multiples usages. C'est la troisième matière plastique employée dans le monde, avec 20 % de la consommation mondiale totale des plastiques, soit de l'ordre de 28 millions de tonnes. [18]

Le PVC est une matière thermoplastique obtenue par polymérisation de monomère chlorure de vinyle ($\text{CH}_2=\text{CHCl}$). Il est connu par ses propriétés mécaniques et physiques intéressantes. Il possède une excellente résistance à l'abrasion, il résiste aux acides concentrés, aux bases, aux alcools, aux graisses, aux huiles et à de nombreux solvants organiques. Néanmoins, il est sensible au choc et au froid. Sa tenue à chaud est limitée à 70°C. Sa structure chimique est donnée par la figure (II.1). [2] [19]

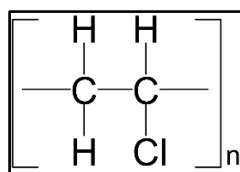


Figure II.1 : Formule développée du PVC. [20]

3.1 Poly (chlorure de vinyle à usage pharmaceutique et médical) :

Du fait de sa rigidité, l'utilisation du PVC est assez limitée dans le conditionnement. En revanche, additionné de plastifiant, il donne une matière plus souple qui convient pour de nombreux usages.

Les matériaux de conditionnement dits en poly (chlorure de vinyle) sont en fait des mélanges extrêmement complexes contenant une proportion d'adjuvant qui peut atteindre facilement 50 % de leur composition : plastifiants, stabilisants, lubrifiants... leurs propriétés physique et mécanique ainsi que leur tenue chimique varient évidemment avec la nature et les proportions de ces adjuvants.

Dans le conditionnement, il est employé en feuilles sous forme de tubes, sachets, boîtes, flacons.... On en fait de grosses ampoules ou poches pour solutions injectables et de

tubes souples pour perfusion. Pour ce matériel, il faut être particulièrement exigeant sur l'innocuité des plastifiants utilisés. [2]

Actuellement dans le domaine des DM, un phtalate est plus particulièrement utilisé pour assouplir le PVC, le Di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP), car c'est le seul inscrit à la Pharmacopée Européenne. Or, il entre dans la catégorie des phtalates potentiellement à risque pour la reproduction et la fertilité. Le DEHP contenu dans les DM peut entrer en contact avec le patient. [21]

3.2 Di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) :

Le di-2-éthylhexylphtalate DEHP est aussi référencé sous les noms de phtalate de di (2-éthylhexyle), bis (2-éthylhexyl) phtalate, l'acide 1,2-benzènedicarboxylique, bis (2-éthylhexyl) ester, ou encore ethylhexyl phtalate ; Sa formule développée est représentée par la figure (II.2) [22]

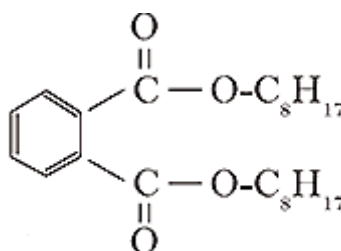


Figure II.2 : Formule semi développée de DEHP. [19]

Il s'agit d'un liquide peu coloré, d'aspect huileux et sans odeur. Il est très peu soluble dans l'eau mais très soluble dans les solvants organiques (alcools) et les huiles. [20]

Tableau II.3 : Propriétés physico-chimiques du DEHP. [23]

Formule chimique	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Poids moléculaire (g.mol⁻¹)	390,62
Point de fusion (°C)	-50 °C ou -55 °C
Point d'ébullition (°C)	368 °C
Solubilité	Peu soluble dans l'eau (0,27mg/L à 25°C), soluble dans les solvants organiques et dans le sang.

CHAPITRE III: REGLEMENTATION

1 Contrôle qualité des matériaux de conditionnement :

La qualité de ces matériaux est contrôlée par le service de contrôle qualité des industries pharmaceutiques car ils doivent correspondre à un cahier des charges très précis. Les méthodes d'identification, d'essais et de dosages sont, pour la plupart des matériaux, décrits dans la Pharmacopée Européenne. [6]

Pour l'essai de récipients en plastiques, le FDA suggère d'appliquer les méthodes décrites dans la pharmacopée des Etats-Unis et dans le National Formulary, ainsi qu'un certain nombre d'autres techniques physiques et chimiques pour l'identification et la caractérisation des plastiques. Ces techniques comprennent notamment la spectrométrie dans l'infrarouge et dans l'ultraviolet et d'autres méthodes. [3]

2 Contexte réglementaire concernant le DEHP :

De nombreux textes européens ont traité au cours de ces dix dernières années la question de l'utilisation de certains phtalates dans les biens de consommation courante et dans les produits de santé. Les enfants ont fait l'objet de mesure de précaution particulière. [24]

- Depuis janvier 1990 la pharmacopée européenne stipule que "les matériaux à base de PVC plastifié employés pour la préparation des récipients destinés à contenir le sang humain, les produits du sang et les solutés aqueux pour perfusion intraveineuse sont définis par la nature et la proportion des composants entrant dans leur fabrication, ils renferment au minimum 55% de polychlorure de vinyle et peuvent contenir au maximum 40% de di(2-éthylhexyl) phtalate. [20]
- Selon la directive européenne 67/548 / CEE Annexe 1 (CE, 1967), le DEHP était en 2002 classé comme toxique pour la santé humaine, avec des effets sur la fertilité mâle et femelle. [23]
- L'évolution de la réglementation européenne et de la directive 93/42 a amené la Commission européenne à confier au SCENIHR une réévaluation du dossier. Après 2 rapports intermédiaires, le SCENIHR dans son dernier rapport (SCENIHR, 2008) :

- Confirme la toxicité animale du DEHP et de certains phtalates ;
- Retient que les études chez l'homme (syndrome de dysgénésie testiculaire, poids à la naissance, développement pubertaire, qualité du sperme et hormones, fertilité...) sont controversées et limitées ;
- Indique que les doses auxquelles les patients sont exposés soulèvent l'inquiétude même en l'absence de preuves cliniques ou épidémiologiques d'effets délétères pour l'homme.
- Définit des populations particulières à haut risque d'exposition ;
- Définit des actes à haut risque d'exposition pour le patient ;
- Evalue les plastifiants alternatifs. [19]
- En Mars 2009, l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) a publié des recommandations pour l'utilisation du DEHP dans les dispositifs médicaux du fait que ce dernier est classé toxique pour la reproduction et peut facilement migrer des dispositifs médicaux vers le patient. [6]
- L'article 3 de la loi française n ° 2012-1442 du 24 décembre. 2012, a prévu qu'à partir de juillet 2015, l'utilisation de tubulures, comportant du DEHP est interdite dans les services de pédiatrie, néonatalogie et de maternité. [6]

1.1 Solutions alternatives

Plusieurs solutions sont envisageables pour s'affranchir du DEHP : soit garder le PVC comme matériau constitutif du dispositif médical et le plastifier avec un autre composé que le DEHP, soit utiliser un autre matériau que le PVC.

Cette alternative présente l'avantage de conserver le PVC sachant qu'il présente des qualités techniques très intéressantes associées à un coût raisonnable. Reste à s'assurer que les autres plastifiants ne migrent pas de la structure en PVC et/ou ne sont pas toxiques pour l'homme. S'ils remplissent ces conditions, il convient de vérifier que les qualités techniques du PVC sont préservées et que les dispositifs médicaux fabriqués présentent une fonctionnalité équivalente à ceux plastifiés au DEHP. [24]

CHAPITRE IV: METHODES D'ANALYSE

Parmi les méthodes les plus souvent rencontrée en analyse chimique, qualitative, quantitative et structurale, dans des secteurs aussi variés que constituent les industries chimiques et pharmaceutiques, on distingue deux classes : les méthodes spectrales, et les méthodes chromatographiques (séparatives).

1 **Méthodes spectrales :**

1.1 **Spectroscopie infrarouge IR :**

Le domaine infrarouge s'étend de 0,8µm à 1000 µm. Il est divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5µm) soit 12500-4000 cm⁻¹, le moyen infrarouge (2,5 à 25µm soit 4000-400 cm⁻¹) et le lointain infrarouge (25 à 1000µm soit 400-10 cm⁻¹). [25].

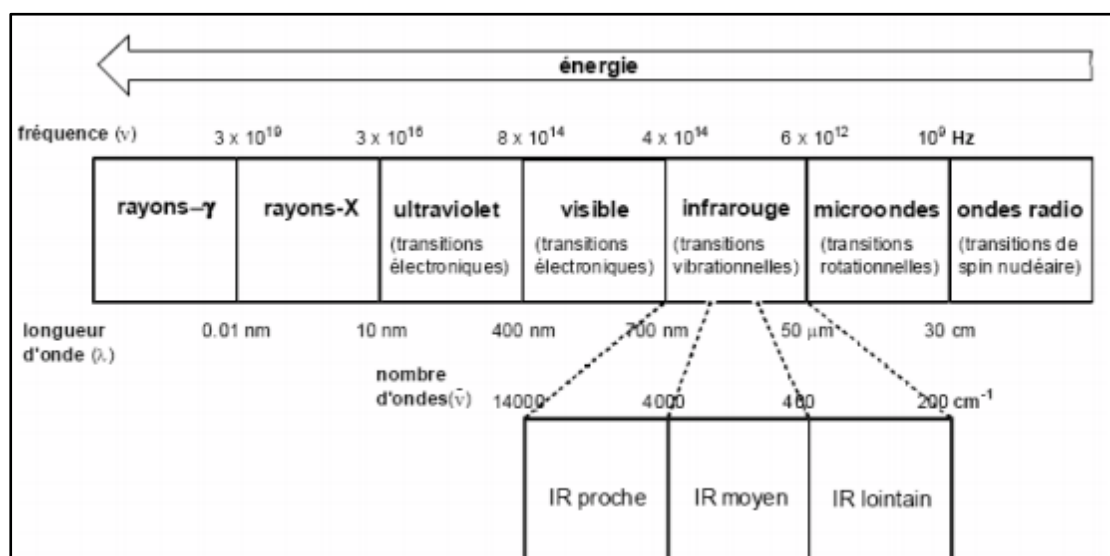


Figure II.3 : Le spectre électromagnétique

Le Principe de la spectroscopie infrarouge est basé sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Le rayonnement émis par la source, faible énergiquement, induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle de la molécule.

La spectrométrie infrarouge s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence de liaisons entre les atomes (fonctions et groupements). [25]

1.2 Spectroscopie UV-Visible :

La spectroscopie ultraviolet-visible est une technique qui met en jeu des photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm — 400 nm), du visible (400 nm — 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm -l 400 nm). Dans ce domaine, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide. Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde. [26]

C'est l'une des méthodes d'analyse la plus utilisée, Elle permet de nombreuses déterminations quantitatives via la loi de Beer Lambert ; elle s'avère très précieuse en chimie physique pour l'étude des équilibres et les cinétiques en solution. [27]

La loi de Beer Lambert présentée sous sa forme :

$$A = \epsilon l C$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre,

l : L'épaisseur (en cm) de la solution traversée,

C : La concentration molaire.

ϵ : Le coefficient d'absorption molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) à la longueur d'onde l à laquelle on fait la mesure. [26]

2 Méthodes chromatographiques :

2.1 Chromatographie liquide à haute performance HPLC :

a Définition et principe :

Parmi les techniques chromatographiques dont la phase mobile est un liquide, la chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la plus connue. Son succès est

dû à la possibilité d'agir de manière très précise sur la sélectivité entre les composés par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant, c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté /phase mobile /phase stationnaire. [28]

Les composés à séparer (solutés), grâce à leur répartition sélective entre la phase mobile et la phase stationnaire, sont soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile (poussée par une pompe sous forte pression) ; Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec les deux phases et se répartissent suivant leur affinité. En sortie de colonne et, grâce à un détecteur approprié, les solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. [29]

b Matériel :

Comme la montre la figure (II.4), les composants essentiels d'une HPLC sont :

- Réservoir de solvant.
- Pompe.
- Injecteur d'échantillon.
- Colonne, où se produit la séparation.
- Détecteur.

Dispositif de collecte de données

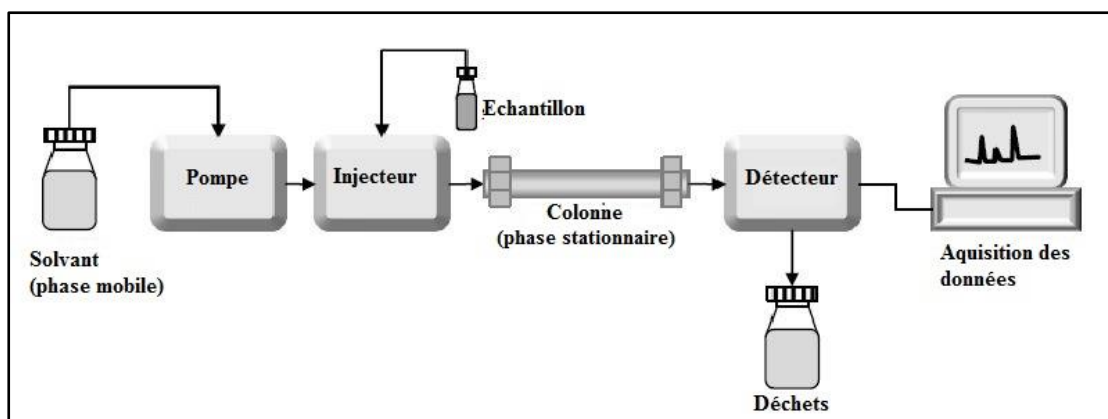


Figure II.4 : Schéma d'un HPLC. [30]

3 Chromatographie sur couche mince CCM :

a **Définition et principe :**

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement de réactions, connaître la composition de fractions séparées sur une colonne ou contrôler la pureté des produits. [31]

La séparation par chromatographie plane des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100–200 µm) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelques centimètres de côté. Pour maintenir la phase stationnaire sur le support et assurer la cohésion des particules, un liant organique est incorporé au cours de la fabrication de la plaque.

Le principe de la séparation entre phases est semblable à celui de la CLHP, mais la conduite de l'expérience de CCM est différente. On distingue trois étapes :

- **Dépôt de l'échantillon :** On commence par déposer un petit volume (compris entre quelques nano litres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution diluée, à proximité du bord inférieur de la plaque sous forme d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre.
- **Développement de la plaque :** La phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche, entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer. Le temps de migration (plusieurs minutes)
- **Révélation :** La localisation des composés après migration se fait sur la plaque débarrassée de l'éluant. [28]

b **Matériel :**

Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbants. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par des substances fluorescentes. [31]

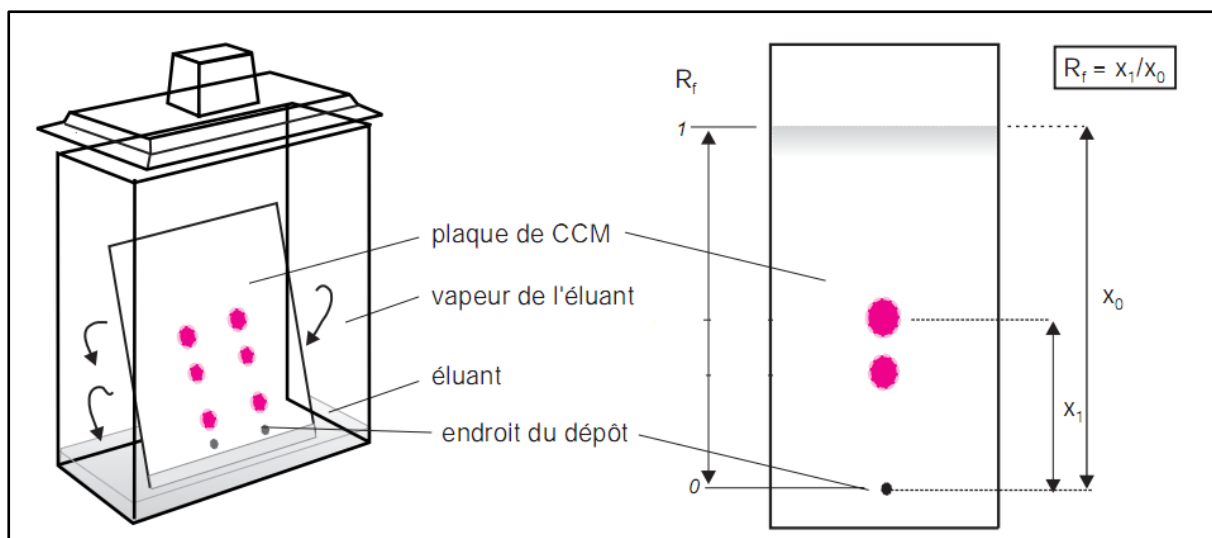


Figure II.5 : Chambre de développement à cuve verticale et plaque de CCM. [26]

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté RF défini par : [32]

$$RF = \frac{\text{distance parcourue par le constituant considéré}}{\text{distance parcourue par un produit de référence}}$$

4 Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

CGMS :

a Définition et principe :

Le couplage de la chromatographie en phase gazeuse à la spectrométrie de masse (CGMS) est une des associations les plus réussies ; Mise au point dès les 1950, ce couplage est totalement maîtrisé depuis 1980. [33]

Ce couplage (CGSM) permet d'effectuer simultanément la séparation et l'analyse des différents constituants d'un mélange complexe. [34]

La chromatographie gazeuse (GC) joue un rôle dans la séparation des analytes dans une colonne chromatographique après injection et chauffage.

Les solutés sont séparées grâce à la différence de leurs propriétés thermodynamiques et leur distribution entre la phase stationnaire et phase mobile (gaz vecteur).

Le spectromètre de masse (MS) est en fait un détecteur, comprenant principalement une source d'ionisation, un analyseur de masse et des tubes multiplicateurs d'électrons.

Les substances séparées dans le CG entrent dans le détecteur MS et sont ionisées par la source d'ionisation, ils entrent par la suite dans l'analyseur de masse et grâce à leur rapport masse / charge, ils sont séparés séquentiellement et atteignent le multiplicateur d'électrons, générant un signal électrique. [35]

Quel que soit le couplage chromatographique, CGMS ou LC-MS, l'analyseur de masse doit toujours être sous vide afin de ne pas perturber l'action du champ de force (magnétique ou électrique, selon le type d'analyseur) dirigeant le mouvement des ions entre la source et le détecteur. [36]

b Matériel :

Les éléments constitutifs d'un spectromètre de masse sont :

- Un système d'introduction qui permet de faire entrer la substance à analyser dans le SM.
- Une source d'ions qui réalise l'ionisation de l'échantillon. Elle assure, en plus, la transmission des ions dans la partie analyseur.
- Un analyseur qui sépare les ions en fonction de leur rapport masse/ charge, par l'application et le balayage d'un champ magnétique ou électrique.
- Un détecteur qui est constitué d'un collecteur d'ions et d'un ensemble électronique de mesure et d'amplification des signaux associés aux ions de différentes masses.
- Un système informatique qui assure le traitement des données et le pilotage de l'appareil.
- Un système de pompage qui maintient un vide poussé de 10^{-4} à 10^{-6} Pa, dans les parties source, analyseur et détecteur. [37]

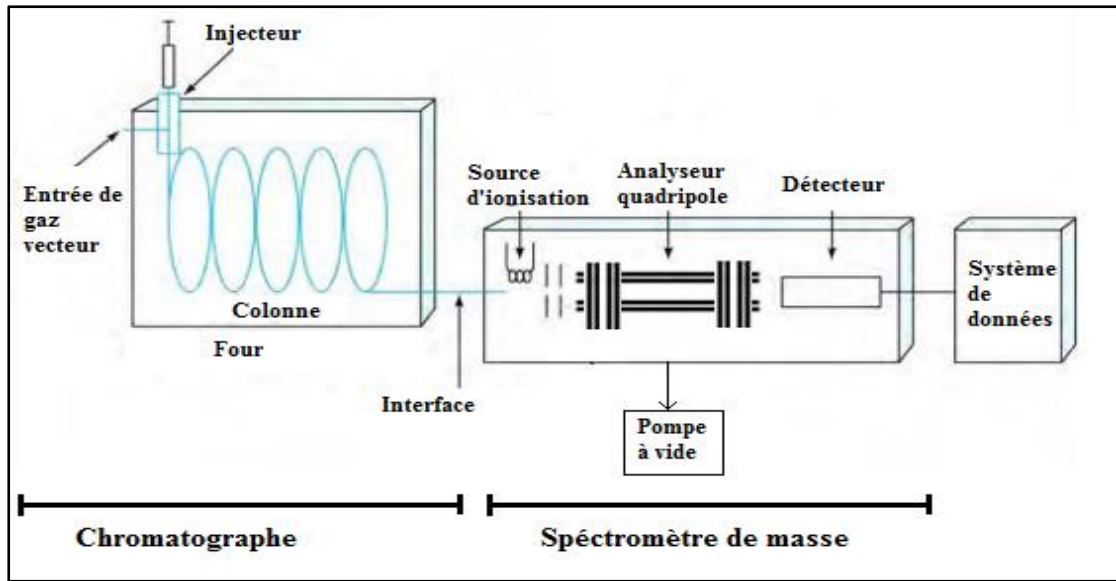


Figure II.6 : Schéma d'un système CG MS [38]

**METHODOLOGIE
EXPERIMENTALE**

CHAPITRE V: MATERIEL ET METHODES

Introduction

Notre travail expérimental a porté sur l'analyse du PVC entrant dans la fabrication des lignes de dialyse ; l'IMC dispose de deux types de matériaux, le PVC plastifié au DEHP entrant dans l'ancienne gamme de produits et le nouveau PVC sans phtalates utilisé dans la gamme destiné à la pédiatrie et au néonatal et dont l'usage se généralise pour tous les DM en PVC.

Pour évaluer la qualité de ces produits nous avons suivi les étapes suivantes :

- Contrôle qualité des matériaux à base de PVC (selon les exigences de la pharmacopée Européenne) ;
- Recherche des additifs dans les deux types de matériaux, le PVC plastifié au DEHP et le PVC sans phtalates en utilisant des méthodes spectroscopiques et des méthodes chromatographiques.

2 Matériel

2.1 Produits utilisés

➤ Matières premières

- a) Les différents types de matériaux sous forme de grain en PVC plastifié au DEHP et en PVC sans phtalates (entrent dans la fabrication des dispositifs médicaux tels que : les lignes de dialyse ; les perfuseurs ; les transfuseurs) utilisés sont regroupés dans le tableau (V.1) :

Tableau V.1 : Les différents types de PVC utilisés

Matériau	Fournisseur
PVC plastifié au DEHP RB5	Modenplast
PVC plastifié au DEHP RB3	
PVC plastifié au DEHP RB5	Cabopol
PVC plastifié au DEHP RB3	
PVC plastifié sans phtalates RB5	Résilial
PVC plastifié sans phtalates RB3	
PVC plastifié sans phtalates RB5	Cabopol
PVC plastifié sans phtalates RB3	

Le PVC RB3 est utilisé pour la fabrication de la tubulure épaisse, et le PVC RB5 est utilisé dans les autres parties de la tubulure comme le montre la figure (V.1).



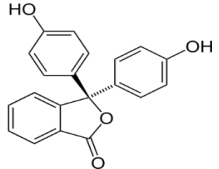
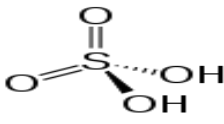
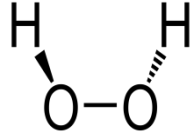
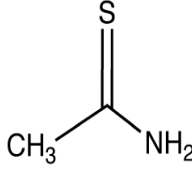
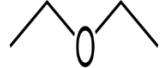
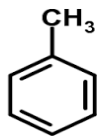
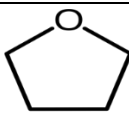
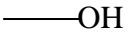
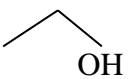
Figure V.1 : Ligne de sang pour hémodialyse

- b) **PVC MP (sous forme de résine blanche) : formule chimique** $(CH_2=CHCl)_n$, de marque SHINTECH : SE 950 fourni par TRANSPOLYMERES (Entreprise nationale des plastiques et caoutchoucs, ENPC ; voir fiche technique en annexe (figure A.1).
- c) **Le Phtalate di(2-éthylhexyle) (DEHP sous forme d'une huile)** de formule chimique $C_{24}H_{38}O_4$, de marque LG CHIMICAL, fourni par l'ENPC. (voir fiche technique en annexe (figure A.2)).

➤ Réactifs

L'ensemble des produits chimiques utilisés sont regroupés dans le tableau (V.2)

Tableau V.2 : Réactifs utilisés et leurs caractéristiques

Réactifs	Formule	Structure chimique	Masse molaire (g/mol)
Phénolphtaléine	$C_{20}H_{14}O_4$		318.32
Hydroxyde de sodium	NaOH	$Na-O-H$	39.99
Acide sulfurique	H_2SO_4		98.07
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2		34.01
Thioacétamide	C_2H_5NS		75.13
Ether diéthylique	$(C_2H_5)_2O$		74.12
Toluène	$C_6H_5-CH_3$		92.13
Tétrahydrofurane	C_4H_8O		72.1
Méthanol	CH_3OH		32.04
Ethanol	CH_3-CH_2OH		46.07

1.1 Matériels

- Hotte. (Caplair)
- Etuve. (Heraeus)
- Dessiccateur avec gel de silice
- Lampe UV
- Plaque CCM Silica gel 60 F₂₅₄ (MERCK)
- Chauffe ballon. (FALC)
- Réfrigérant.
- Filtre de verre fritté (porosité 3).
- Pompe à vide.
- Balance de précision.
- Spectrophotomètre d'absorption ultraviolet-visible (UV-VIS) de marque PerkinElmer, avec une cuve transparente en quartz de 1 cm ;
- Spectrophotomètre infrarouge à transformée de fourrier (IRTF) de marque Jasco FTIR -4100 dans le domaine de nombre d'onde (4000-450 cm⁻¹) ;
- Chromatographe en phase liquide à haute performance HPLC de type Waters Symmetry, équipé d'une pompe et d'un détecteur UV - visible
- Chromatographe en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse CG MS, de marques « Chromatographe : Hewlett Packard Agilent 6890 plus, Spectromètre de masse : Hewlett Packard Agilent 5973.

3 Méthodes

3.1 **Contrôle qualité des matériaux à base de PVC plastifié utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux**

La réglementation algérienne vise à établir la preuve absolue de la conformité du médicament mis sur le marché, tout en incluant la partie matériaux de conditionnement.

C'est dans cette démarche que nous avons jugé intéressant de faire un contrôle complet des matériaux à base de poly (chlorure de vinyle), utilisé par l'IMC dans la fabrication des dispositifs médicaux selon les exigences de la pharmacopée européenne[39]; les essais réalisés sont décrits comme suit :

- **Caractères**

Poudres, billes, granulés ou, après transformation, feuilles translucides d'épaisseur variable, incolore, légèrement bleus ou jaunes pâle, d'odeur faible. A la combustion, ils dégagent une épaisse fumée noire.

- **Identification du PVC**

A 1 g du matériau à examiner, ajouter 60 mL de tétrahydrofurane R ; Chauffer au bain-marie en agitant sous une hotte pendant 10min, le matériau se dissout complètement ; verser la solution sur une boîte de pétrie. Faites sécher à l'étuve à 80°C, séparer la pellicule de la lame et montez-la sur un support approprié . Examiner par spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec le poly(chlorure de vinyle) SCR.

- **Essais**

Solution S1. Dans un bécher, introduire 5g du matériau à examiner. Ajouter 30 mL d'acide sulfurique R et chauffer jusqu'à l'obtention d'une masse sirupeuse noire. Refroidir et ajouter avec précaution 10 mL de solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R. Chauffer modérément, laissez refroidir et ajouter à nouveau 1 mL de solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R. Répéter en alternant l'évaporation et l'addition de peroxyde d'hydrogène jusqu'à obtention d'un liquide incolore. Réduire le volume à environ 10 mL, refroidir et compléter à 50 mL avec de l'eau R.

Solutions S2. Dans un ballon de verre borosilicaté, introduire 25 g du matériau à examiner. Ajouter 500 mL d'eau R. Chauffer à reflux pendant 20 min. Laisser refroidir, prélever la solution puis compléter à 500 mL avec de l'eau R.

Aspect de la solution S2. La solution S2 est limpide et incolore.

Additif pour plastique 01 (DEHP) : Chromatographie sur couche mince.

Solution témoins : dissolver 0.8 g d'additif pour plastique 01 SCR (DEHP) dans du toluène R et compléter à 10 ml avec le même solvant.

Solution à examiner : Chauffer à reflux 2 g de matériau à examiner avec 200 ml d'éther exempt de peroxydes R pendant 8 h, séparer par filtration le résidu et la solution et évaporer la solution dans un bain-marie à 30°C. Dissolver le résidu dans 10 mL de toluène R

Pour les conditions chromatographiques, utiliser une plaque de gel de silice pour CCM avec une phase mobile contenant du Toluène.

Dépôt : 0,5 ml de la solution à examiner et 5 µL de la solution témoin et développement sur un parcours de 15 cm ; après séchage à l'air, repérez les tâches sous lumière UV à 254nm. La bande obtenue pour l'essai est à la même position que celle correspondant à l'additif 01 SCR (DEHP).

Repérer la bande correspondant au DEHP. Prélever la silice correspondant à cette bande et agiter avec 40 ml d'éther R. Filtrer sans perte et évaporez. La masse du résidu est au maximum de 40 mg.

- **Métaux lourds**

A 10 ml de la solution S1, ajouter 0.5 ml de solution de phénolphtaléine R, puis la solution concentrée d'hydroxyde de sodium R jusqu'à faible coloration rose. Compléter à 25 ml avec de l'eau R. 12 ml de solution satisfont à l'essai A. Préparer la solution témoin avec la solution à 2 ppm de plomb R.

Critère d'acceptation : au maximum 50 ppm.

- **Dosage du PVC**

A 0,5g du matériau à examiner, ajouter 30 mL de tétrahydrofurane R. chauffer au bain-marie en agitant sous une hotte pendant 10 min, le matériau se dissout complètement. Ajouter 60 mL de méthanol R. goutte à goutte en agitant. Il se forme un précipité granuleux de poly (chlorure de vinyle). Laisser reposer pendant quelques minutes, continuer l'addition de méthanol R jusqu'à précipitation complète. Transvaser sur un filtre de verre fritté (40) en utilisant 3 petites quantités de méthanol R pour aider le transfert et pour laver le précipité. sécher le filtre et le précipité jusqu'à masse constante à 60°C, puis peser

Critère d'acceptation : Au minimum 55 % de polychlorure de vinyle.

3.2 Application des méthodes internes pour la recherche des additifs

3.2.1 Recherche des additifs dans le PVC plastifié

Le PVC plastifié contient majoritairement le plastifiant DEHP ; la méthode d'identification et de dosage préconisée par la pharmacopée de ce dernier est la CCM

suivie d'une gravimétrie... nous avons exploité ce protocole et nous avons apporté des améliorations afin de proposer une méthode simple et rapide pouvant être exploitée dans les contrôles de routine.

a) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par CCM

- Préparer la solution témoin en dissolvant 0.8 g d'additif DEHP dans du toluène et complétez à 10 mL avec le même solvant.
- Pour la solution échantillon, chauffer à reflux 2 g de matériau à examiner avec 200 mL d'éther exempt de peroxydes pendant 8 h, séparer par filtration le résidu et la solution et évaporer la solution dans un bain-marie à 30°C.
- Dissolver le résidu dans 10 mL de toluène.
- Pour les conditions chromatographiques, utiliser une plaque de gel de silice pour CCM avec une phase mobile contenant du Toluène.
- Dépôt : 0, 5 mL de la solution à examiner et 5 µL de la solution témoin et développement sur un parcours de 15 cm ; après séchage à l'air, repérer les tâches sous lumière UV à 254nm.
- Réparer la bande correspondant au DEHP. Prélevez la silice correspondant à cette bande et agiter avec 40 mL d'éther R. Filtrer sans perte et évaporer. La masse du résidu est au maximum de 40 mg. [39]

a) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR

La spectrométrie IR a été préconisée par la pharmacopée [39] pour identifier le PVC grâce à ses bandes spécifiques ; nous avons exploité cette méthode pour l'identification et le dosage du plastifiant DEHP présent dans le PVC en sélectionnant ses bandes caractéristiques et en évaluant leur intensité (surface) grâce au logiciel IR Solution et ceci, en comparaison avec un film en PVC plastifié au DEHP référence.

La méthode a été appliquée au PVC plastifié des différents fournisseurs et les films sont préparés comme suit :

- **Le film en PVC plastifié au DEHP (référence) a été préparé à 30 %**

Nous avons sélectionné cette valeur moyenne se rapprochant de celle présente dans les échantillons et nous avons opéré comme suit :

Dissolvez 0.7 g de PVC MP poudre avec 0.3 g de DEHP MP dans 20 ml de THF ; versez la solution homogène obtenue dans une boîte de pétrie en verre ; Séchez dans

une étuve à 80°C et séparez la pellicule de la boîte de pétrie et montez la sur un support approprié pour FTIR.

- **Pour les échantillons**, dissolvez 1 g de matériau (sous forme de grains ou film découpé en petits morceaux) dans 20 ml de THF et procédez comme pour la préparation du film référence.

Les différents films obtenus sont analysés par FTIR.

b) Analyse du DEHP dans le PVC par spectrométrie UV

Pour l'analyse du DEHP, l'IMC suit la méthode CCM suivie d'une gravimétrie (décrite par la pharmacopée) ; cette méthode n'est très précise et son temps de réalisation est long. [39]

Nous avons jugé intéressant d'utiliser une méthode plus précise, et surtout de mise en œuvre facile, pour la quantification du DEHP dans le PVC et qui peut être exploitée dans les contrôles de routine. Nous avons utilisé la méthode spectrométrique UV – Visible, mise au point au niveau de notre laboratoire et déjà validée à cet usage. [40]

Le protocole est le suivant :

La solution échantillon est préparée en dissolvant une prise d'essai équivalente à 0.5 g de matériau dans 50 mL de THF ; Ajoutez 100 ml d'éthanol en petites quantités tout en agitant ; après reprecipitation du polymère, filtrez le mélange sur verre fritté (porosité 3) sous vide et récupérez le filtrat (sous forme de solution claire). Evaporez à sec et reprendre le résidu avec 25 mL d'éthanol ; faire une dilution de 0.1 mL dans 25 mL avec le même solvant.

Pour la solution de référence, dissoudre une prise d'essai de 50 mg de DEHP dans 50ml d'éthanol, après agitation, faire une dilution de 0.5 mL dans 25 mL avec le même solvant.

Analysez les différentes solutions obtenues par spectrométrie UV-Visible et déterminez les absorbances aux λ max.

c) Analyse du DEHP dans le PVC par chromatographie HPLC

Une deuxième méthode, mise au point au laboratoire et validée [40] a été utilisée pour confirmer les résultats de l'analyse par spectrométrie UV – Visible. ; en effet, l'HPLC est plus sélective (méthode de séparation) et spécifique pour l'analyse du DEHP alors

que la spectrométrie est une méthode qui évalue les additifs extraits du matériau mais dans leur globalité.

Le protocole, inspiré de l'étude de Hanawa 2005 [41], modifié et validé [40] est décrit comme suit :

Pour la préparation des solutions témoin et échantillons, nous avons suivi le même protocole décrit précédemment (la méthode UV –Visible).

Les conditions chromatographiques utilisées sont :

Une colonne type RP C18 (5 µm (4.6*150 mm)) de 20cm, une phase mobile composée de méthanol 100% avec un débit de 0.8 ml/min et une pression de 43bars.

Le volume injecté est de 20µl et la détection est réalisée à 276nm.

Injectez les solutions référence et échantillons et déterminez les temps de rétention des pics obtenus et leurs surfaces.

3.2.2 Recherche des additifs dans le PVC sans phtalates

L'IMC, dispose dans sa nouvelle composante de matières premières du PVC sans phtalates ; Les procédures de contrôle de ce type de matériau ne sont pas décrites dans les pharmacopées ;

L'IMC se fie aux certificats de conformité du fournisseur (voir annexe (figure A.3) ; Elle établit une relation de confiance et partenariat avec eux (conformément aux exigences des BPF)

L'objectif fixé dans cette partie, est de vérifier l'absence du DEHP dans le PVC sans phtalates ; nous avons appliqué pour cela, les mêmes méthodes, décrites précédemment pour l'analyse du DEHP dans le PVC plastifié ; d'autre part, nous avons essayé d'identifier le plastifiant utilisé comme alternatif au DEHP par une méthode performante qui est la CG MS.

a) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par CCM

Le protocole utilisé pour l'analyse du DEHP dans le PVC plastifié a été utilisé ; Les tâches observées sont repérées sous une lampe UV à 254nm. [39] et les Rf des taches sont comparés à celui du DEHP référence ;

Les tâches des additifs sont contournées et récupérées par grattage dans un tube à essai contenant de l'éthanol ; après agitation et filtration, la phase alcoolique obtenue est analysée par spectrométrie UV-Visible, HPLC et CG MS.

b) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par FTIR

Dans la partie décrite précédemment relative à l'analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR, la méthode a permis de mettre en évidence les bandes caractéristiques du PVC et celles correspondant au DEHP ; le même protocole a été appliqué dans le cas du PVC sans phtalates pour vérifier l'absence des bandes du DEHP et éventuellement la présence d'autres bandes relatives aux autres additifs présents dans le matériau et non mentionnés par le fournisseur.

c) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par spectrométrie UV-visible

Le même protocole décrit dans l'analyse du DEHP dans le PVC plastifié a été utilisé pour l'extraction des additifs à partir du PVC sans phtalates ; n'ayant aucune indication sur le plastifiant utilisé comme alternatif, nous nous sommes limitées à une analyse qualitative par spectrométrie UV-Visible en réalisant un balayage de la solution d'extraction des additifs à partir du PVC sans phtalates et la solution alcoolique récupérée à partir de la plaque CCM ; les spectres obtenus sont comparés à celui de la solution de DEHP référence.

d) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie HPLC

Les mêmes solutions, analysées précédemment par UV-Visible, ont été injectées par HPLC qui est plus sélective. L'analyse qualitative nous a permis de déterminer les temps de rétention des pics obtenus dans les solutions échantillons ; ces derniers sont comparés à celui de la solution de DEHP référence.

**e) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie gazeuse
couplée à la spectrométrie de masse CG MS**

La CG MS est une des techniques les plus performantes pour la recherche des phtalates dans les matières plastiques (quelques références) ; Une opportunité nous a été offerte pour appliquer cette technique et évaluer avec certitude l'absence du DEHP dans les solutions échantillons analysées précédemment par UV-Visible et HPLC, même à l'état de traces (grande sensibilité) ;

Par ailleurs, cette technique peut nous renseigner sur les additifs utilisés comme alternatif au DEHP grâce à leur schéma de fragmentation et la base de données.

Plusieurs méthodes ont été proposées en bibliographie pour l'analyse du DEHP autant que polluant migrant des matières plastiques ou présent dans l'environnement à l'état de traces par des techniques très performantes telles que la CG MS. [21] ;[42] ;[43] ; [44] ; [45]

Nous avons utilisé le protocole dont les conditions chromatographiques sont les suivantes: [46]

Tableau V.3 : Conditions d'analyse par CG MS

Injecteur	<ul style="list-style-type: none"> - Température : 250°C - Mode d'injection : Splittes - Volume injecté : 01 µl
Colonne	<ul style="list-style-type: none"> - Type : HP-5MS - Dimensions : long 30 m * D int 0.25 mm * épaisseur film 0.25 µm - Phase stationnaire :5% Phényle 95% dimethylpolysiloxane.
Température du four	<ul style="list-style-type: none"> - 40°C pendant 5 min, 10°C/min jusqu'à 280°C, isotherme pendant 21 min. - Durée d'analyse : 50 min - Gaz vecteur : Hélium pure - Débit GV : 1 ml/min
Détecteur de masse	<ul style="list-style-type: none"> - Mode d'analyse : Scan TIC (de 30 à 550) - Délai du solvant : 3.5 min - Température de l'interface : 270 °c - Type d'ionisation : Impact électronique - Intensité du filament : 70 év - Type de l'analyseur de masse : Quadripôles - Température de la source : 230 °c

Les chromatogrammes ainsi que les spectres de masse obtenus avec les solutions échantillons sont comparés à ceux de la solution de DEHP référence.

CHAPITRE VI : RESULTATS ET DISCUSSION

1 Contrôle qualité des matériaux à base de PVC plastifié utilisé dans la fabrication des dispositifs médicaux

Les résultats du contrôle qualité des différents échantillons de PVC sont résumés dans le tableau (VI.1) :

Tableau VI.1 : Résultats des analyses des différents échantillons de PVC

Paramètres		Spécifications	Résultats			
			Fournisseur Cabopol		Fournisseur Modenplast	
			RB5	RB3	RB5	RB3
identification	A : par IR	Identique au spectre de poly (chlorure de vinyle) SCR.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Aspect de la solution S2		Limpide et incolore	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Additif pour plastique 01 (DEHP)		< 40 mg	32.5 mg	30.1 mg	35.8 mg	31.5 mg
Dosage		≥ 55%	59%	62 %	60%	62.6%
Métaux lourds (Plomb)		≤ 50ppm	conforme	conforme	conforme	conforme

➤ **Discussion :**

Les tests réalisés ont permis :

Une identification du PVC par spectrométrie dans l'IR grâce aux bandes de vibration spécifiques de ce dernier ; cette technique est très exploitée dans ce genre d'étude. [47] ; [48] ; [49] ;

Une analyse qualitative de l'additif pour plastique 1 (DEHP) est réalisée par CCM ; le Rf de l'additif est comparable à celui du DEHP de référence. La teneur de ce dernier est déterminée par gravimétrie après grattage de la tâche et le résultat est conforme aux limites fixées par la pharmacopée.

Un dosage du matériau PVC est réalisé par gravimétrie après reprecipitation du polymère ; Ce dernier renferme plus 55% de PVC, ce qui est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

La détermination de la teneur des métaux lourds grâce au test limite nous renseigne sur la quantité globale des métaux présents dans le matériau ; le résultat trouvé est dans les limites fixées par la pharmacopée européenne.

➤ **Conclusion :**

Nous pouvons conclure que, sur la base des résultats du CQ obtenus, les matériaux à base de PVC utilisés par l'IMC pour la fabrication des dispositifs médicaux, sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne.

2 Application des méthodes internes pour la recherche des additifs

2.1 Recherche des additifs dans le PVC plastifié

a) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par CCM

L'analyse du DEHP dans les différents échantillons prélevés (de différents fournisseurs de l'IMC) par CCM a donné le chromatogramme présenté par la figure (VI.1)

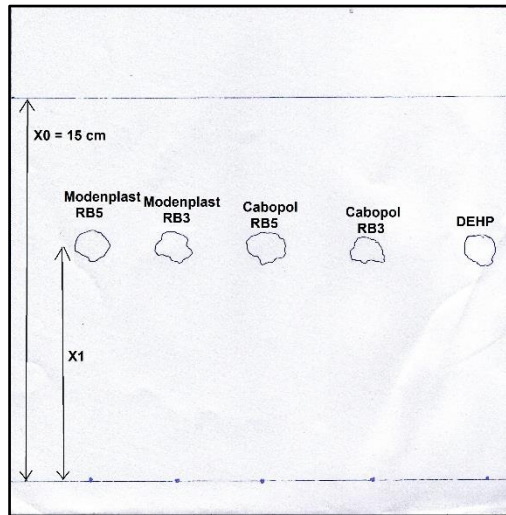


Figure VI.1 : Résultats de l'analyse du DEHP par CCM

Les rapports frontaux relatifs aux différentes tâches sont résumés dans le tableau (VI.2) :

Tableau VI.2 : Rapports frontaux des différents échantillons de PVC

Echantillon	Etalon	RB5 Cabopol	RB3 Cabopol	RB5 Modenplast	RB5 Modenplast
X₁	9,1	9,0	9,1	9,2	9,3
R_f	0,61	0,60	0,61	0,61	0,62

➤ **Discussion :**

Les résultats démontrent que les R_f des échantillons sont égaux à celui du DEHP de référence, ce qui nous permet de dire que le PVC plastifié de l'IMC contient l'additif pour plastique préconisé par la pharmacopée et qui est le DEHP.

De plus, aucune autre tâche n'a été observée dans les échantillons avec cette phase mobile (toluène), ce qui démontre que le seul additif utilisé est le DEHP.

➤ Conclusion

Les échantillons utilisés à l'IMC, provenant de différents fournisseurs sont plastifiés au DEHP.

b) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR

L'analyse par FTIR des films en PVC plastifié à 30 % (référence) et ceux des échantillons (de différents fournisseurs) a donné des spectres représentés par la figure (VI.2) :

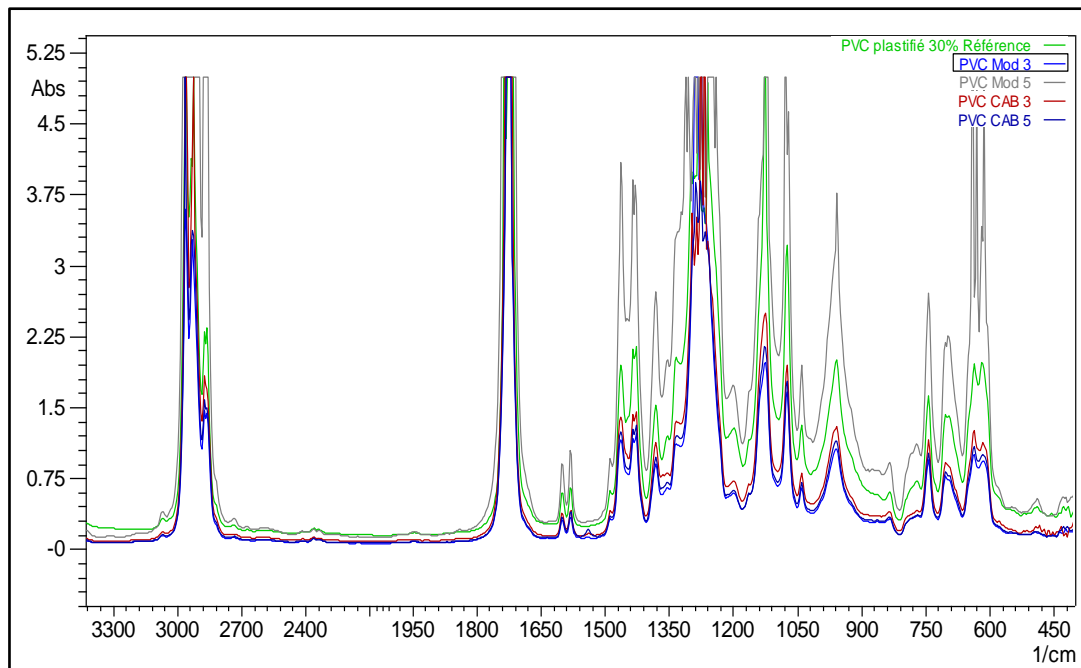
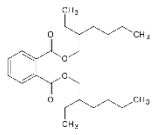
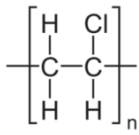


Figure VI.2 : Spectres FTIR des films en PVC plastifié référence et échantillons

Afin d'identifier les bandes spécifiques au DEHP, nous avons analysé un film en PVC vierge MP (considéré comme blanc) avec du PVC plastifié à 30% (référence) voir spectre en annexe (figure B.1).

Les nombres d'ondes de quelques vibrations spécifiques ainsi que les groupements fonctionnels correspondants au DEHP et au PVC sont reportés dans le tableau (VI.3) :

Tableau VI.3 : Résultats des transitions de vibration du PVC vierge (blanc) et du PVC plastifié à 30% en DEHP

DEHP 		PVC 	
Nombre d'ondes (cm⁻¹)	Groupement fonctionnel	Nombre d'ondes (cm⁻¹)	Groupement fonctionnel
2929	CH ₂	2911	C – H
2869	CH ₃	1426	CH ₂ – Cl
1720	C = O	1332	CH ₂
1600	C = C aromatique	1254	Cl – CH
1580	C = C aromatique	957	C – H
1256 et 1120	C – H aromatique	693	C – Cl
1070	C – H ou C – C aromatique	635	C – Cl
743	C – H aromatique		

➤ **Discussion :**

La superposition des différents spectres obtenus (annexe (figure B.1)) montre la présence de mêmes bandes de vibration dans les PVC plastifié échantillons que le PVC plastifié au DEHP à 30% référence ; ceci démontre que les échantillons de PVC utilisés par IMC sont plastifiés au DEHP.

La comparaison des deux spectres de PVC vierge (blanc) et PVC plastifié à 30% référence a permis de relever des bandes spécifiques au DEHP (voir tableau (VI.3)) Elles sont comparables à celles citées par **Leda Coltro**. [47]

Le suivi de trois bandes spécifiques au DEHP à savoir 1600 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ (groupements aromatiques) et 1720 cm⁻¹ (carbonyle) montre une différence entre les surfaces des bandes dans les différents échantillons de PVC plastifié de l'IMC (voir Figure (VI.3)).

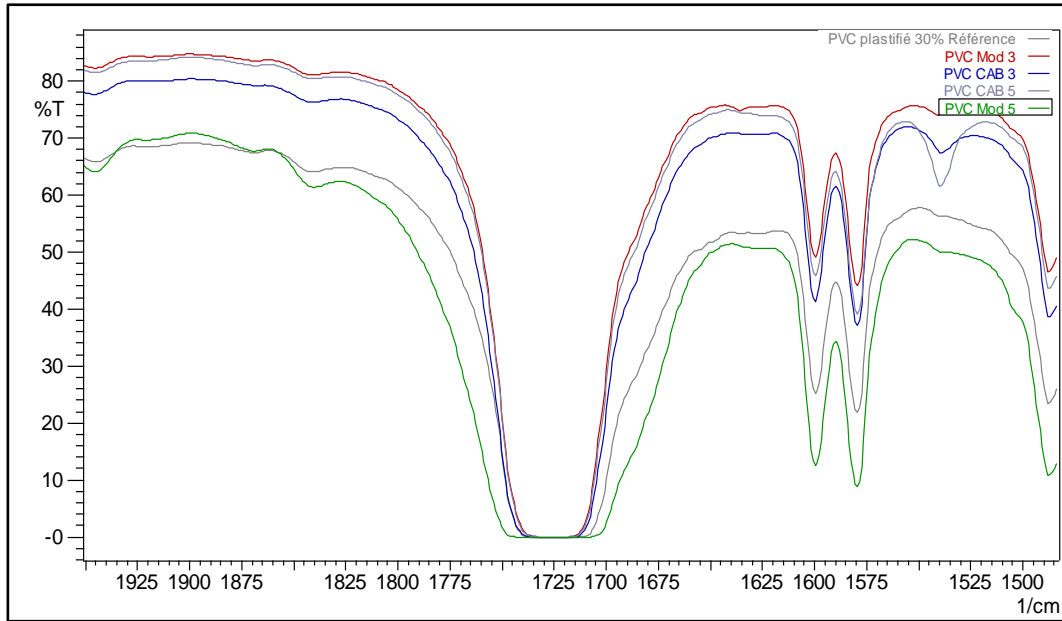


Figure VI.3 : Spectres FTIR des films en PVC plastifié échantillons et référence

Les surfaces des bandes, déterminées par le logiciel IR Solution, sont représentées dans le tableau (VI.4) :

Tableau VI.4 : Surfaces des bandes spécifiques au DEHP dans chaque échantillon

Fournisseur		1580 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	1720 cm ⁻¹
Cabopol	RB5	9,8025	7,9384	185,8174
	RB3	7,5289	5,9537	164,9946
Modenplast	RB3	6,8674	5,8550	160,6594
	RB5	11,2349	10,4567	195,3731

➤ **Discussion :**

Les surfaces des bandes se rapprochent pour les PVC plastifiés provenant des deux fournisseurs.

La teneur en DEHP présente dans l'échantillon RB3 est plus faible que celle de l'échantillon RB5, et ceci est justifié par l'usage de chaque type de matériau dans le dispositif médical ; En effet, le PVC RB5, dans lequel la teneur en DEHP est plus importante est utilisé dans des parties souples du DM alors que le RB3 est utilisé dans les certaines parties rigides.

c) Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par spectrométrie UV–Visible

Le balayage de la solution de référence du DEHP par UV–visible a donné un spectre (voir (figure B.2) en annexe) ; Deux maximums sont identifiés à savoir $\lambda_{\max} = 225\text{nm}$ et $\lambda_{\max} = 276\text{nm}$;

La méthode UV-Visible pour le dosage du DEHP dans le PVC plastifié est validée et les paramètres de validation sont : Coefficient de corrélation $R > 0,99$ (à 225 nm et 276 nm) ; $Cv = 2,06\%$ (répétabilité) et $Cv = 3,36\%$ (reproductibilité). [40]

Les résultats des absorbances et des teneurs en DEHP correspondant sont représentés dans le tableau (VI.5) :

Tableau VI.5 : Résultats du dosage du DEHP par UV-Visible

Echantillon		225 nm			276 nm			
		ABS	% de DEHP	Moyenne	ABS	% de DEHP	Moyenne	
Etalon		0,647			0,101			
Cabopol	RB5	1	0,846	32,69	33,29	0,129	31,93	32,51
		2	0,868	33,54		0,13	32,18	
		3	0,871	33,66		0,135	33,42	
	RB3	1	0,708	27,36	27,40	0,109	26,98	26,98
		2	0,71	27,43		0,109	26,98	
		3	0,709	27,40		0,109	26,98	
Modenplast	RB5	1	1,04	39,35	39,78	0,154	38,12	38,94
		2	1,056	39,80		0,156	38,61	
		3	1,072	40,19		0,162	40,10	
	RB3	1	0,759	29,33	29,55	0,117	28,96	29,04
		2	0,768	29,68		0,119	29,46	
		3	0,767	29,64		0,116	28,71	

Les valeurs des dosages du DEHP se rapprochent pour les deux fournisseurs et pour chaque fournisseur, l'échantillon PVC RB5 contient plus de DEHP que le PVC RB3, ce qui confirme le résultat obtenu par FTIR.

d) Analyse du DEHP dans le PVC par chromatographie HPLC

La solution de référence de DEHP a été analysée par HPLC ; le chromatogramme obtenu est représenté par la Figure (VI.4) :

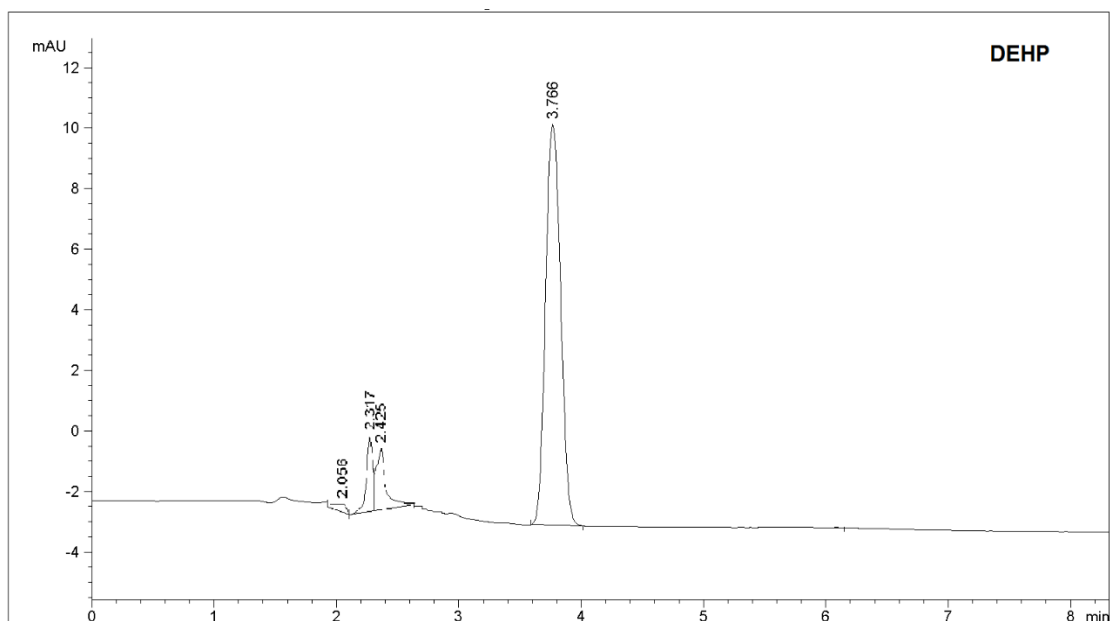


Figure VI.4 : Chromatogramme du DEHP

La méthode a été validée au laboratoire et les paramètres de validation sont : Coefficient de corrélation $R > 0,99$ (à 225 nm et 276 nm) ; $Cv = 2,42\%$ (répétabilité) et $Cv = 3,48\%$ (reproductibilité). [40]

L'équipement HPLC n'étant pas disponible, nous avons fait une seule injection par échantillon à une seule longueur d'onde ;

Les résultats des essais sont reportés dans le tableau (VI.6) :

Tableau VI.6 : Résultats du dosage du DEHP par HPLC

Echantillon		Surfaces à 276 nm	% de DEHP à 276 nm
Etalon		113,3469	/
Cabopol	RB3	113,1944	24,95
	RB5	141,7054	31,23
Modenplast	RB3	126,3233	27,84
	RB5	170,6998	37,62

➤ Discussion

La méthode a démontré la présence du DEHP dans les différents échantillons de l'IMC avec des teneurs qui sont similaires à celles retrouvées par UV-Visible, ceci traduit une absence ou une présence négligeable d'autres additifs dans les matériaux en PVC.

➤ **Conclusion :**

Les quatre méthodes ont démontré la présence du DEHP dans le PVC plastifié de l'IMC avec des dosages, déterminés par UV-visible et HPLC, qui sont conformes aux normes fixées par la pharmacopée européenne ;

La méthode UV-Visible peut être retenue comme méthode de choix en contrôle de routine du fait de sa simplicité et de sa courte durée de réalisation.

2.2 Recherche des additifs dans le PVC sans phtalates

a) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par CCM

L'analyse par CCM de la solution de DEHP référence et des solutions échantillons de PVC sans phtalates, a donné le chromatoplaque représenté par la Figure (VI.5)

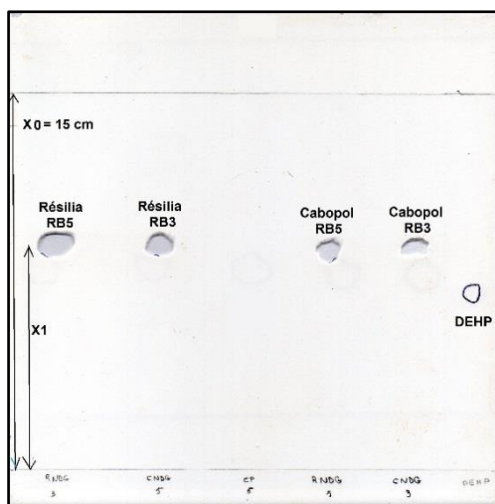


Figure VI.5 : Résultats de l'analyse par CCM

Les rapports frontaux relatifs aux différentes tâches observées sont résumés dans le tableau (VI.7)

Tableau VI.7 : Rapports frontaux des différents échantillon de PVC sans phtalates

Echantillon	DEHP	RB5 Cabopol	RB3 Cabopol	RB5 Résilia	RB3 Résilia
X₁	9,1	11,2	11,0	11,4	11,1
R_f	0,61	0,75	0,73	0,76	0,74

Les résultats de tableau (VI.7) montrent clairement que le Rf du composé provenant du PVC sans phtalates est différent de celui du DEHP et qu'il s'agit du même plastifiant dans tous les échantillons en PVC sans phtalates.

b) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par FTIR

Nous avons appliqué la méthode FTIR déjà décrite dans la partie (V.3.2.1.b) pour vérifier l'absence du DEHP dans le PVC sans phtalates, la figure (VI.6) représente le spectre obtenu avec celui du PVC plastifié au DEHP référence ;

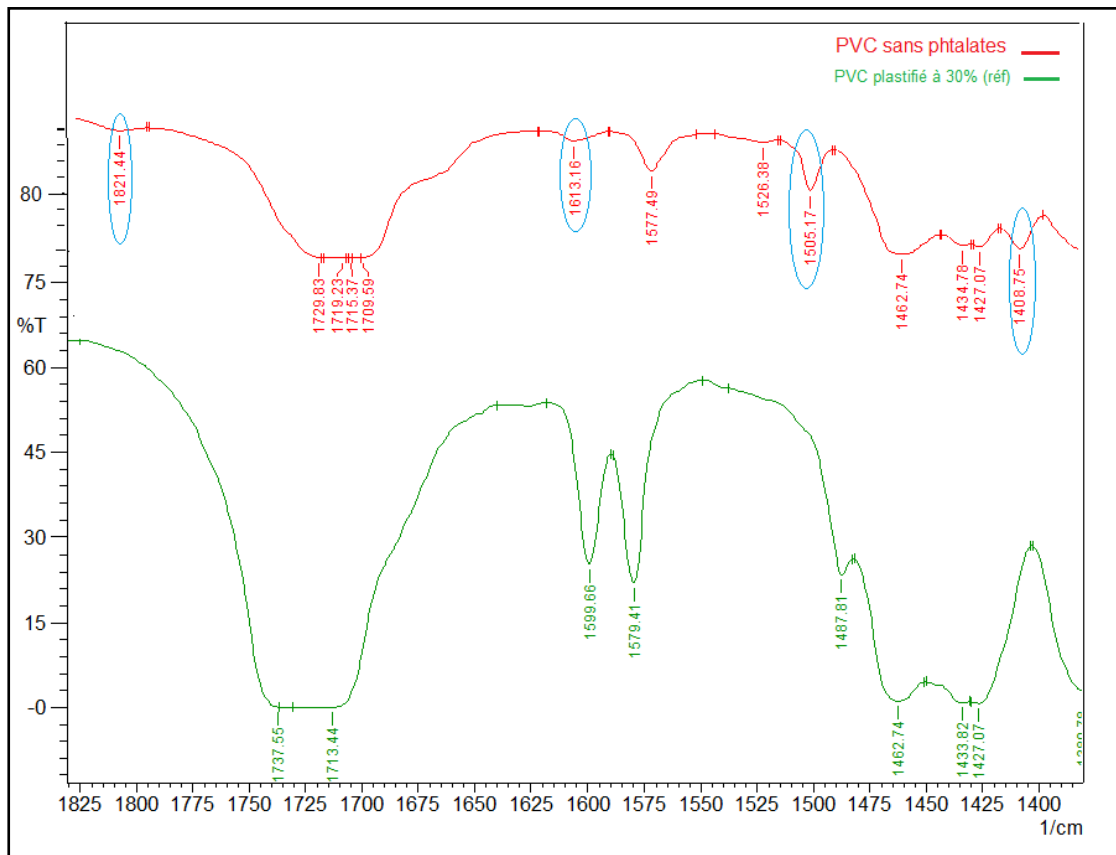


Figure VI.6 : Analyse par FTIR du PVC sans phtalates et du PVC plastifié (au DEHP à 30%) référence

La comparaison des deux spectres du PVC plastifié au DEHP à 30%, et de l'échantillon en PVC sans phtalates montre clairement une différence par rapport à certaines bandes de vibration comme le montre la Figure (VI.6)

Les nombres d'ondes de quelques vibrations spécifiques correspondant au DEHP et à l'additif pour PVC sans phtalates sont reportés dans le tableau (VI.8) :

Tableau VI.8 : Résultats des vibrations de l’additif pour PVC sans phtalates et PVC (à 30% DEHP)

Nbre d’onde (cm ⁻¹)	1820	1720	1613	1600	1580	1505	1490	1462	1434	1427	1408
DEHP		×		×	×		×	×	×	×	
Additif pour PVC sans phtalates	×	×	×		×	×		×	×	×	×

× : Présence de la bande

En comparant les résultats du tableau (VI.8), nous remarquons que certaines vibrations existant dans le DEHP (1720 cm⁻¹ ; 1600 cm⁻¹ ; 1490 cm⁻¹) mais ne se retrouvent pas dans l’autre additif ; aussi, des bandes présentes dans l’additif pour PVC sans phtalates (1613 cm⁻¹ ; 1505 cm⁻¹ ; 1408 cm⁻¹), qui ne figurent pas dans le spectre du DEHP.

Ce qui nous permet de déduire que les échantillons ne contiennent pas du DEHP.

c) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par UV-Visible

Le balayage par spectrométrie UV- Visible, de la solution d’extraction des additifs à partir du PVC sans phtalates et de celle récupérée à partir de la plaque CCM a donné le même spectre, représenté par la figure (VI.7), ce qui confirme la présence dominante d’un seul additif.

Celui-ci est comparé à celui du DEHP représenté par la même figure (VI.7).

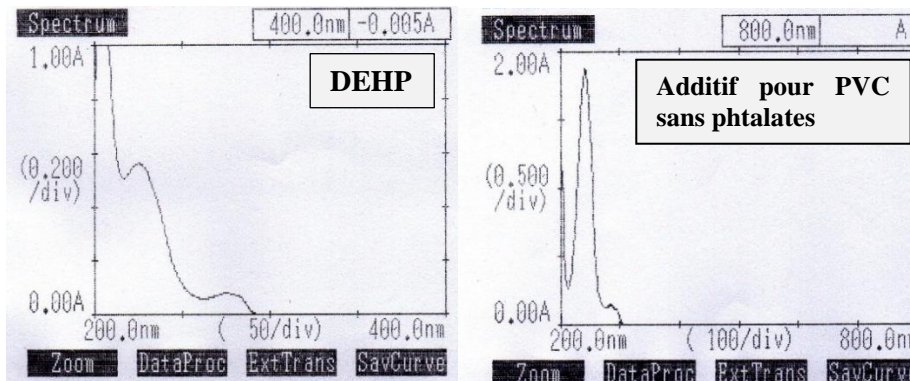


Figure VI.7 : Spectre UV-Visible de l’additif du PVC sans phtalates et du DEHP

Les deux spectres sont différents ; en effet, l'additif du PVC sans phtalates présente deux max d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$ et à $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ nm}$, alors que le DEHP présente deux maximums d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$ et à $\lambda_{\text{max}} = 225 \text{ nm}$; ceci confirme l'absence du DEHP dans le PVC sans phtalates.

d) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie HPLC :

La méthode HPLC décrite dans la partie (V.3.2.2.d) a été appliquée pour les solutions échantillon, obtenues après extraction et récupérée par grattage à partir de la CCM ;

Le chromatogramme obtenu, comparé à celui du DEHP et représenté par la figure (VI.8)

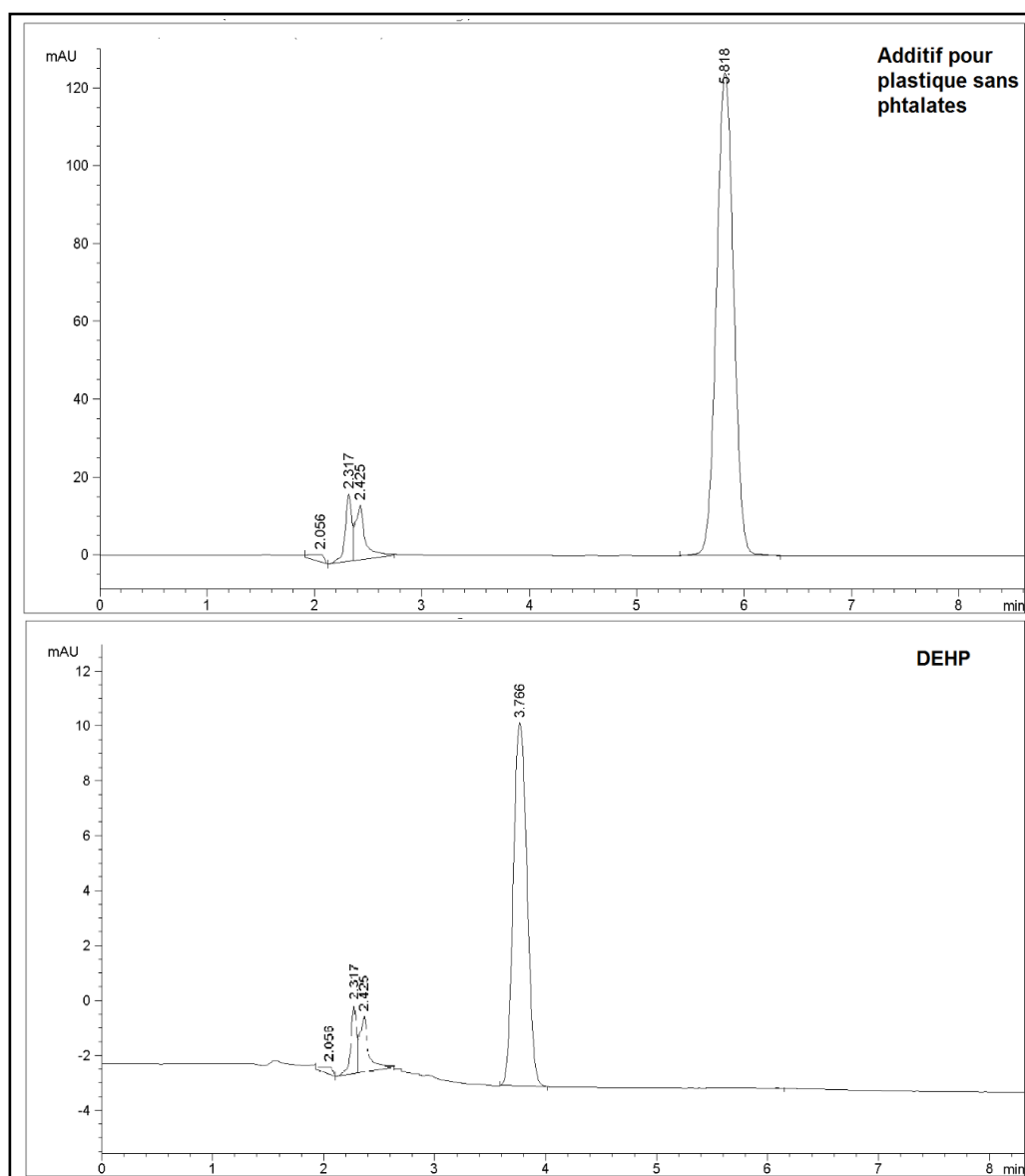


Figure VI.8 : Chromatogramme de l'additif du PVC sans phtalates et du DEHP

➤ **Discussion**

Nous remarquons que le temps de rétention de l'additif présent dans le PVC sans phtalates est de 6,82 min alors que celui du DEHP est de 3,76 min ; ce qui confirme l'absence du DEHP dans le PVC sans phtalates.

➤ **Conclusion**

Les méthodes CCM, FTIR, UV et HPLC utilisées ont démontré avec certitude l'absence du DEHP dans les échantillons en PVC dit sans phtalates, mais ils contiennent un autre additif ; ce dernier ne peut faire l'objet d'une analyse qualitative et quantitative par manque de substances de référence.

e) Analyse des additifs du PVC sans phtalates par chromatographie CG MS :

La CG MS est une technique de pointe qui peut permettre l'identification de composés inconnus grâce à leurs spectres de fragmentation et les bases de données.

N'ayant pas de substances de références des additifs du PVC sans phtalates, nous avons fait appel à cette technique ; les chromatogrammes du DEHP et de la solution d'extraction des additifs du PVC sans phtalates sont représentés par la figure (VI.9)

La figure (VI.9) montre que les profils chromatographiques obtenus avec les solutions contenant les additifs pour PVC sans phtalates sont similaires pour les deux fournisseurs (Cabopol et Résilia) mais ils sont différents de celui de DEHP.

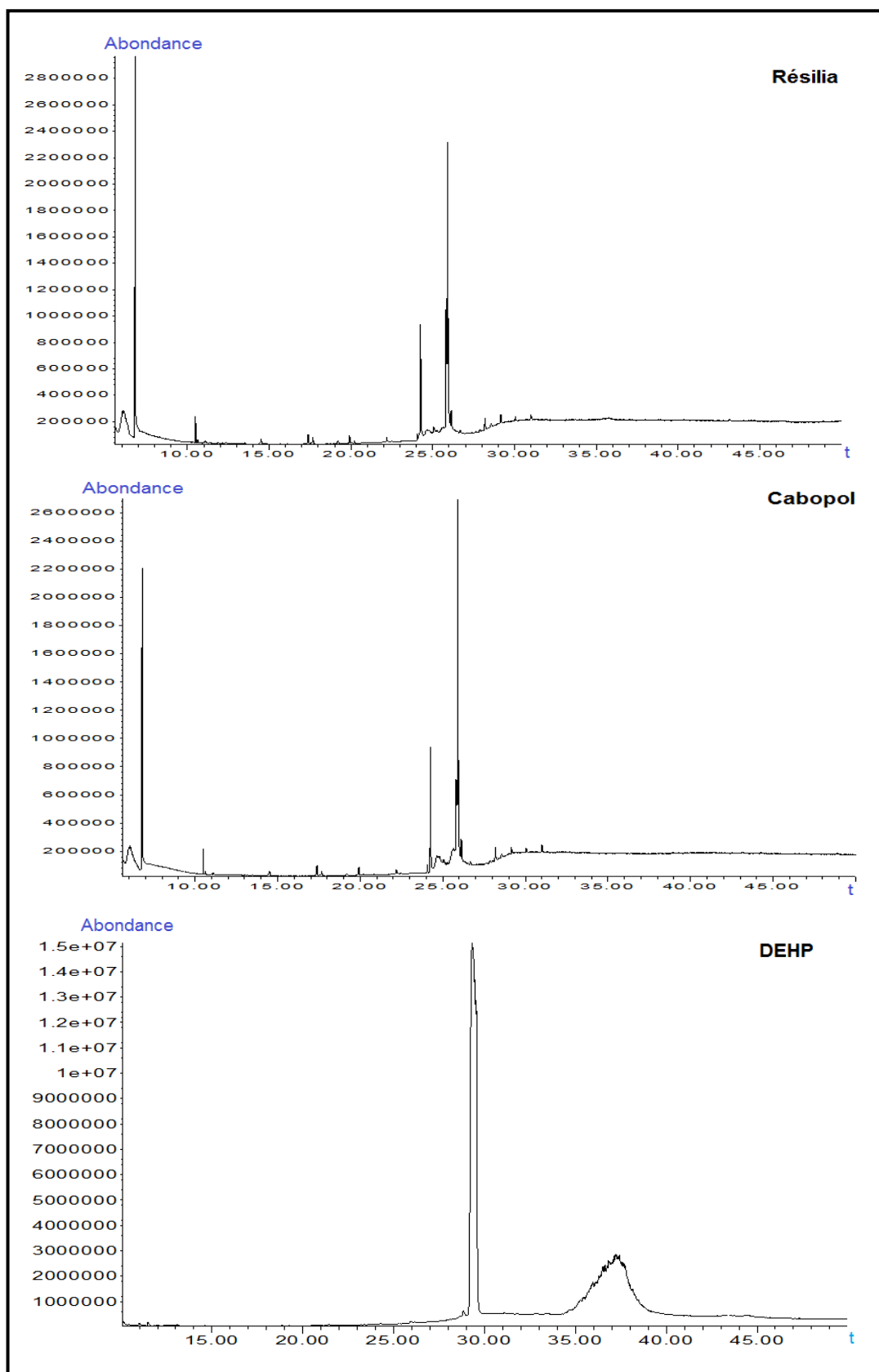


Figure VI.9 : Chromatogrammes des additifs du PVC sans phtalates des deux fournisseurs et la solution de DEHP (référence)

Les différents résultats des chromatogrammes et des spectres de masse (voir (figure C.1) en annexe) sont reportés dans le tableau (VI.9) avec des noms de composés proposés par la base de données.

Tableau (VI.9) : Résultats de l'analyse de PVC non plastifié par CG MS

Fournisseur : Cabopol						
Pics plus abandonnés	m/z	Tr	Intensité	Noms de composés	Probabilité (%)	% dans le mélange
1	105 – 77 - 51	6,808	2567225	Bromure de Benzoyle	50	18,79
2	41 – 55 – 43	25,826	1010270	acide oléique	99	8,29
3	55 – 69 - 41	25,919	2179915	oléate d'éthyle	99	31,12
Fournisseur : Résilia						
Pics plus abandonnés	m/z	Tr	Intensité	Noms de composés	Probabilité (%)	% dans le mélange
1	105 – 77 - 51	6,792	2006503	Bromure de Benzoyle	50	23,19
2	41 – 55 – 43	25,817	582059	acide oléique	98	15 ,67
3	55 – 69 – 41	25,917	2480266	oléate d'éthyle	95	21,10
Solution référence de DEHP						
Pics plus abandonnés	m/z	Tr	Intensité	Noms des composés	Probabilité (%)	% dans le mélange
1	149 – 167 - 57	29,314	14701222	Di-(2-ethylhexyl) phtalate	91	98,332

A partir des résultats du tableau (VI.9) nous pouvons confirmer :

- L'absence du DEHP dans le PVC sans phtalates ;
- Que les additifs utilisés comme plastifiants dans le PVC sans phtalates des deux fournisseurs Cabopol et Résilia sont les mêmes ; Les additifs sont identifiés comme étant le Bromure de Benzoyle(50%) et un mélange d'oléate d'éthyle et d'acide oléique (> 90%) ; le composé identifié avec une probabilité > à 90% est obtenu à partir d'acides gras (huile d'olive, huile de prune, huile de noisette...) ; il est utilisé comme bio-plastifiant dans les polymères. [49]

CONCLUSION

Le choix d'un conditionnement en matière plastique ne dépend pas uniquement des critères techniques, commerciaux ou pratiques mais repose sur des données scientifiques et expérimentales prenant en compte principalement les interactions contenant-contenu entre les matières plastiques et les médicaments ; mais vu la complexité de ce genre d'études, il est préférable de s'assurer de la qualité de l'emballage en faisant des contrôles qualité approfondis.

Notre étude, réalisée au niveau de l'IMC, porte sur le contrôle qualité de perfuseurs pour dialyse à base de PVC ; l'IMC dispose de deux types de matériau en PVC plastifié au DEHP et en PVC sans phtalates provenant de différents fournisseurs.

En plus des essais préconisés par la pharmacopée Européenne, nous avons appliqué des méthodes d'analyse internes pour identifier et quantifier, d'une part, le DEHP présent dans le PVC plastifié et vérifier d'autre part, son absence dans le nouveau matériau en PVC sans phtalates.

La spectrométrie FTIR a permis d'identifier les bandes caractéristiques au matériau PVC et au plastifiant DEHP ; grâce au logiciel IR Solution, nous avons pu évaluer le taux de DEHP présent dans ces matériaux en utilisant un spectre de référence en PVC plastifié au DEHP à 30%.

La CCM a permis, d'une part, d'identifier le DEHP présent dans le matériau par rapport à la référence grâce aux rapports frontaux et de confirmer sa pureté (aucune tâche secondaire) d'autre part.

L'application de l'UV-Visible et l'HPLC ont permis de déterminer le taux de DEHP dans le PVC plastifié qui est conforme aux spécifications fixées par la pharmacopée européenne.

Les différentes méthodes d'analyse sont intéressantes mais la spectrométrie UV-Visible, du fait de sa simplicité et rapidité, reste la méthode de choix à appliquer dans les contrôles de routine en cours de production.

L'application de ces mêmes méthodes au PVC sans phtalates a permis de confirmer l'absence du DEHP dans ce nouveau matériau ; ce résultat est très satisfaisant et répond

à l'objectif escompté qui est l'élimination totale des phtalates (DEHP) des dispositifs médicaux au dépend d'autres plastifiants ne présentant aucun risque pour le patient.

Les quatre méthodes ont révélé la présence d'un plastifiant, mais son analyse qualitative et quantitative n'a pas pu être réalisée par manque de substance de référence.

L'application de la CGMS a permis d'identifier, comme composé majoritaire, un mélange d'acide oléique et d'oléate d'éthyle, provenant d'acides gras utilisé comme bio-plastifiant dans les polymères. Ces composés naturels sont très intéressants comme alternatifs au DEHP. Ces résultats permettent de confirmer la volonté de l'IMC à répondre aux exigences réglementaires afin d'assurer la qualité et la sécurité de ses produits.

En perspectives, il serait intéressant :

- D'identifier et quantifier l'additif utilisé comme alternatif au DEHP par l'acquisition de substance de référence ;
- De valider les méthodes internes proposées pour l'analyse du DEHP sur le nouveau plastifiant, vue les résultats très satisfaisants que nous avons obtenu (bonne élution CCM, HPLC,...) et éventuellement proposer une méthode pour le contrôle de routine ;
- Approfondir la recherche bibliographique sur ces bio-plastifiants et leur toxicité éventuelle, et justifier la présence du deuxième composé identifié par CGMS à savoir le Bromure de Benzoyle ;
- Compléter le dossier d'enregistrement des produits de l'IMC avec les nouvelles méthodes de contrôles et les données scientifiques sur le nouveau plastifiant.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]: H, Bulchandani Hitesh. (s.d.). *Pharmaceutical packaging, component and evaluation* . Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Shri Sarvajanic Pharmacy College, Mehsana .
- [2] : A. Le Hir, J. C. (2009). Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Matériaux de conditionnement (éd. 9e). MASSON.
- [3] : J. Cooper. (1974). Récipients en matière plastique pour les préparations pharmaceutiques, essai et contrôles. Geneve: Organisation Mondiale de Santé.
- [4] :Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Novembre 2005). *Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP* .
- [5]: T. Hanawa, et al . (2008). *Ontogenèse et régulations des fonctions testiculaires chez le fœtus humain. Development and regulations of testicular functions in the human foetus* . Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 898 907.
- [6] : Welle, F. &. (2004). Etude de migration de DEHP par rapport un plastifiant alternative de DINCH, à partir des tubulures en PVC dans une solution de nutrition entérale. 2004.
- [7] : <http://www.imc-dz.com/>
- [8]: H. Lockhart, F. A. (2012). *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products*. Great Britain: Chapman & Hall.
- [9] : Bagel, S., Décaudin, B., Neuville, S., Chopineau, J., Odou, P., & Sautou, V. (2011, Février). Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle. (J.-C. D. Corinne Bouteloup, Éd.) *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 25, 15-23.
- [10]: Samaké, M. (2006). Problématique d'un changement de conditionnement (Pilulier/Blister) des produits pharmaceutiques; cas du métronidazole et du chloramphénicol. Thèse de doctorat, UMPP, Bamako.
- [11] L.A, T. (2008). Stability indicating HPLC methods for drug analysis. London: Pharmaceutical press.

[12] : Cercle National Recyclage, (1999). LES EMBALLAGES PLASTIQUES : DE LA FABRICATION A LA VALORISATION.

[13]:Houtmeyers, J., & Fedichem, B. c. (2004). *Livre blanc du chlore*. Bruxelles.

[14] : Association of plastics manufacturers. (s.d.). *Additifs de plastique*.

[15] : Y.KIRRECHE, & MOUAMNIA, F. (Novembre 2002). Etudes des interactions entre deux milieux liquides simulateurs (physiologique et alimentaire) et le biberon en matière plastique (Flacon/ Tétine) ». Mémoire de fin d'étude, Université Saad Dahleb, Département de chimie industrielle, Blida.

[16] :F.PELLERIN. (s.d.). "Matières plastiques à usage pharmaceutique et médico-chirurgical".

[17] : Ait Mesbah, Z. (2002). contribution des méthodes chromatographiques à l'étude des interactions contenu- contenant (poches plastiques CLER FLEX-PENICILLINES). Mémoire de magistère, Institut algérien du pétrole IAP .

[18] :F. Pellerin. (1991). *les matières plastiques à usage pharmaceutique* (éd. 2e). Lavoisier.

[19] : Euro-Pharmat. (2010). Guide pratique sur les phtalates .

[20] : INERIS. (2006). Chlorure de vinyle. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France.

[21] : B.DEMORE. (1995). Extraction du Di-2-ethylhexyl phtalate dans des perfusions médicamenteuses conditionnée en contenant du PVC, comparaison de poches disponible sur le marché français .Thèse de doctorat.

[22]: R. Kavlock, K. B. (2002). NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phtalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phtalate.Elsevier.

[23] : directive européenne 67/548 / CEE Annexe 1 (CE, 1967),

[24] :Bagel, S., Décaudin, B., Neuville, S., Chopineau, J., Odou, P., & Sautou, V. (2011, Février). Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle. (J.-C. D. Corinne Bouteloup, Éd.) *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 25, 15-23.

[25] : Mouni, D. L. (s.d.). *COURS DE SPECTROSCOPIE INFRAROUGE*. Université de Bouira.

[26] : Rouessac, F., Rouessac, A., & Cruché, D. (2004). *ANALYSE CHIMIQUE: Méthodes et techniques instrumentales modernes* (éd. 6e). Paris: Dunod

[27]: Gwenola Burgot, J.-L. B. (2006). *Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications: Méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et méthodes thermiques* (éd. 3e). Rennes, France: Lavoisier.

[28] : Paolini, J. (2005). *Caractérisation des huiles essentielles par CPG/Ir, CPG/SM(IE et IC) et RMN du carbone-13 de Cistus albidus et de deux Asteraceae endémiques de Corse : Eupatorium cannabinum subsp. corsicum et Doronicum corsicum*. Thèse de doctorat, UNIVERSITE DE CORSE PASCAL PAOLI , Chimie Organique et Analytique , France.

[29] : Cuq., P. J.-L. (2001). *Cours chromatographie liquide, Université Montpellier*. Université Montpellier.

[30] : Giri, D. (2015). *High Performance Liquid Chromatography (HPLC) : Principe, Types, Instrumentation and Applications*. Laboratory info.

[31] : Nawal, B. (2011). *Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition asymétriques de cuivre et de nickel contenant un résidu pyrrolique électropolymérisable*. Mémoire de Magister, UNIVERSITE FERHAT ABBAS, Département de Chimie, Sétif.

[32] : Joseph Sherma, B. F. (2003). *Handbook of Thin-Layer Chromatography* (éd. 3e). Easton, Pennsylvania, USA: Marcel Dekker.

[33]: ARPINO, P. (10 mars 2008). *Couplages chromatographiques avec la spectrométrie de masse. II. Techniques de l'ingénieur*.

[34] : HAMRI, S. (2013). *Etude thermophysique de la diffusion de molécules de bas poids moléculaire dans des réseaux de polymères acryliques*. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEM, DEPARTEMENT DE PHYSIQUE.

[35]: Xiaoquan Qi, X. C. (2014). *Plant Metabolomics: Methods and Applications*. Beijing: Chemical Industry Press.

- [36]: ARPINO, P. (10 sept. 2007). *Couplages chromatographiques avec la spectrométrie de masse. I. Techniques de l'ingénieur.*
- [37]: McMASTER, M. C. (2008). *GC/MS: A Practical User's Guide* (éd. 2e). New Jersey: Wiley.
- [38]: *COMBINED COMPENDIUM OF FOOD ADDITIVE SPECIFICATIONS: Analytical methods, test procedures and laboratory solutions used by and referenced in the food additive specifications* (Vol. IV). (2006). Rome, Italy.
- [39]: *Pharmacopée Européenne 8.4.*
- [40]: Kouba, S. (2016). *Mise au point d'une méthode d'analyse pour le dosage du plastifiant 'DEHP' dans les conditionnements en PVC à usage pharmaceutique.* Mémoire de Master, Université Saad Dahleb Blida -1-, Département de chimie industrielle.
- [41] Hanawa Takehisa, E. *Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane.* International Journal of Pharmaceutics 297 (2005) 30–37.
- [42]: CHEMISTRY, U. S., & MD 20878 Test Method: CPSC-CH-C1001-09.1 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates March 3, 2. (s.d.).
- [43] : Hongyu Luo¹, G. S. (2014). Evaluation of the Di(2-ethylhexyl)phthalate released from polyvinyl chloride medical devices that contact blood;. SpringerPlus.
- [44]: Meriem Cherif Lahimer, , N. (2013). Characterization of plastic packaging additives: Food contact, stability and toxicity. Arabian Journal of Chemistry.
- [45]: Hanawa Takehisa, , E. (2005). Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane.
- [46]: COMMISSION, C. P. (March 3, 2009). *Test Method: CPSC-CH-C1001-09.1 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates.* DIRECTORATE FOR LABORATORY SCIENCES , DIVISION OF CHEMISTRY , GAITHERSBURG.

[46]:Characterization of plastic packaging additives: Food contact, stability and toxicity, Meriem Cherif Lahimer a,* , Naceur Ayed a, Jalel Horriche b, Sayda Belgaied, Arabian Journal of Chemistry (2013).

[47]:Performance evaluation of new plasticizers for stretch PVC films. Leda Coltro a,* , Joyce B. Pitta a, Emerson Madaleno b, Polymer testing 32 (2013) 272 278).

[48]: Standard Practice for General Techniques for Obtaining Infrared Spectra for Qualitative Analysis (1998). Philadelphia. pp.13

[49]: Sophie Rouzeau, C. P. (2009). *Procede de preparation de bioplastifiants de polymeres*.Brevet, Tissage Et Enduction Serge Ferrari Sa.

ANNEXES

ANNEXE A :

PLASTIMED 2001
 Di-2-Étylhexylphtalate - (DOP)

SPECIFICATIONS

CARACTÉRISTIQUES / CHARACTERISTICS	UNITE / UNIT	Valeur / Value	NORME-METHODE / METHOD
Aspect / Aspect		Huileux limpide / oily limpid liquid	
Densité / density at 20°C	Kg/m ³	0,982 - 0,986	ASTM D 1298-90
Acidité / Acidity		< 0,1	ASTM D 1084-86
Couleur / Colour		21 Max 40	ASTM D 1545-80
Viscosité à 20°C / Viscosity at 20°C		> 60 75 - 85	ASTM D 445-88
Viscosité à 25°C / Viscosity at 25°C		60 - 78 57 - 61	ASTM D 445-88
Teneur en ester / content DOP		99 - 99,8	
Point D'éclair / Flash point		157-81 > 150	
Teneur en eau / Water content		max 0,1 ≤ 1000	
Indice de réfraction n _D 20		< 1,485-1,487	

PLASTIMED 2001 Di Octyl Phthalate appelé aussi Di 2 Ethyl Hexyl Phthalate
PLASTIMED 2001 est un liquide huileux, limpide, sans odeur et soluble dans les solvants organiques insoluble dans l'eau.
PLASTIMED 2001 peut être livré en vrac par bateau multitanke, par citernes containers de 20 à 23 MT et dans des fûts de 200 Kg à la convenance de la clientèle locale et étrangère.

PLASTIMED 2001 Di Octyl Phthalate or Di 2 Ethyl Hexyl Phthalate
PLASTIMED 2001 is a limpid liquid oil, odorless, soluble in organic solvents and insoluble in water.
PLASTIMED 2001 is available in bulk (by multitank vessel-sea transport) in bulk by Isocontainers 20-23 Mtonnes and in 200 kg iron drums.





Figure A.1 :Fiche technique du phtalate de di (2-éthylhexyle) (DEHP)

ANNEXES



Shintech Inc., Wesleyan Tower #24, Suite 811, Greenway Plaza, Houston, Texas 77046
TEL: (713) 965-0713, TLX: 910-881-6262

SHINTECH PVC

Item	Inherent Viscosity	K-value (Reference)	Apparent Density	Particle Size		Volatile Content
Unit	-	-	g/cc	%		%
Grade	ASTM D-1243	DIN 53726	ASTM D-1896	Through 40-Mesh	Through 200-Mesh	Shintech Method PVC-1002
SE650	0.65 - 0.70	55.5 - 57.5	0.55 - 0.63	99.5<	10>	0.3>
SE750	0.72 - 0.77	58.5 - 60.5	0.55 - 0.63	99.5<	10>	0.3>
SE950	0.890 - 0.920	65 - 67	0.51 - 0.59	99.5<	5>	0.3>
SE1000	0.920 - 0.950	67 - 69	0.51 - 0.57	99.5<	5>	0.3>
SE1300	1.015 - 1.055	71.5 - 73.5	0.46 - 0.54	99.5<	5>	0.3>


Suggested Applications

- SE650/SE750 (Rigid) : Shintech SE650 and SE750 PVC resins are recommended for rigid injection molding such as PVC pipe fittings, blow molding, rigid calendered sheet, extruded film and extruded profiles.
- SE950/SE950A (Rigid/Flexible) : Shintech SE950/SE950A PVC resin is recommended for rigid PVC compounds for both single and multi-screw extrusions of pipe, conduit, sheet and profiles. SE950A is also used for flexible, molded, calendered and extruded products with low plasticizer.
- SE1000 (Rigid/Flexible) : Shintech SE1000 PVC resin is recommended for rigid and flexible extrusion, calendered film and sheet, and wire and cable coating applications.
- SE-1300 (Flexible) : Shintech SE1300 PVC resin is recommended for calendered film and sheet, flexible extrusion and wire and cable coating applications.



Tokyo Liaison Office (c/o International Division, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
2-6-1 Otomachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan TEL: 246-5304 TLX: 24790 SHINCHEM

Figure A.2 :Fiche technique de poly (chlorure de vinyle) (MP)

ANNEXES



Bulletin d'Analyse

Bulletin n°: 1668/2012 00
Date du Bulletin: 17-05-2012

Client: IMC-Industries Medico-Chirurg


Colour: Cristal

Type de Matériel: Lacovil (PVC)

Date du Production: 11-05-2012

Codo: PPTM001/F603/75A

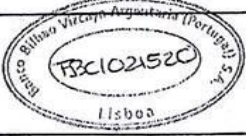
oto: 121668




Essai	Méthode	Unité	Valeur	Spécifications
Masse volumique	ISO 1183 A	g/cm ³	1,21	1,2 ± 0,03
Dureté	ISO 868	shore A		
		shore A/15s	77	75 ± 3
Dureté	ISO 868	shore D		
		shore D/15s		
Indice de fluidité (5 Kg/ 190°C)	ISO 1133	g/10'	25,99	15 Valor referénci
Résistance à la traction	ASTM D 412	M Pa	15,8	15 mln.
Allongement	ASTM D 412	%	291	275 mln.
Déchirure	ASTM D 624	N/mm	61,6	50 mln.
Resistivité volumique	ASTM D 257	Ohm.cm		
Abrasion	DIN53516	mm ³		
Flexion	SATRA PM 161	mm/Kc		

Essais effectués en éprouvettes injectées.

Observations:



Resp. Laboratório



MD BA/01

Pág. 1 / 1


 grupo meneses

Figure A.3 : Certificat de conformité (fournisseur Cabopol)

ANNEXES

ANNEXE B :

➤ Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par FTIR :

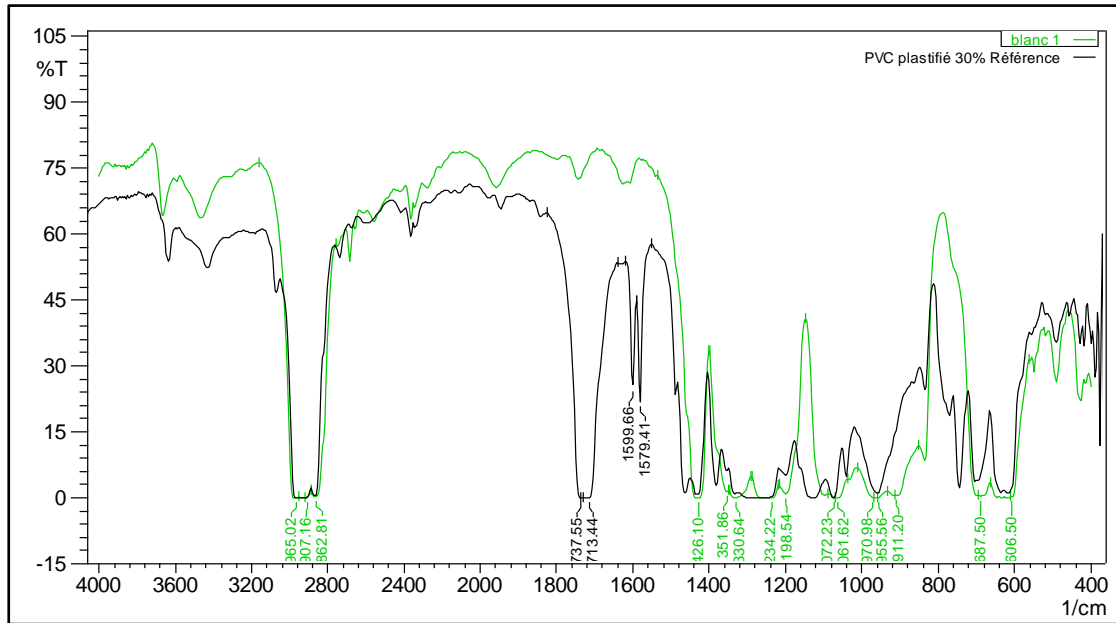


Figure B.1 : Spectres FTIR des films en PVC vierge (blanc) et PVC plastifié (30% de DEHP)

➤ Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par spectrométrie UV-Visible :

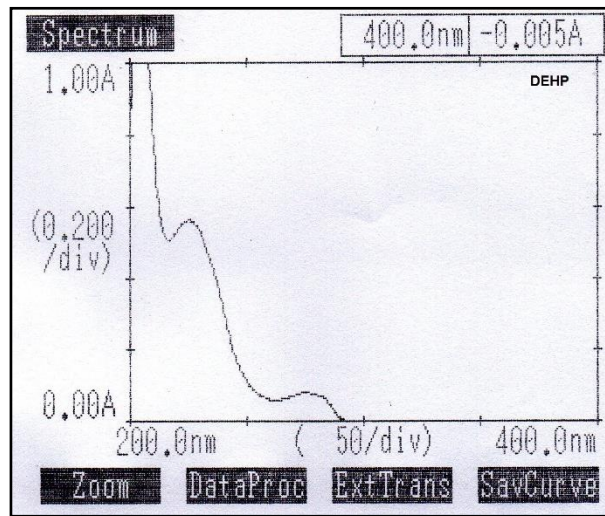


Figure B.2 : Spectre du DEHP par analyse spectroscopique UV

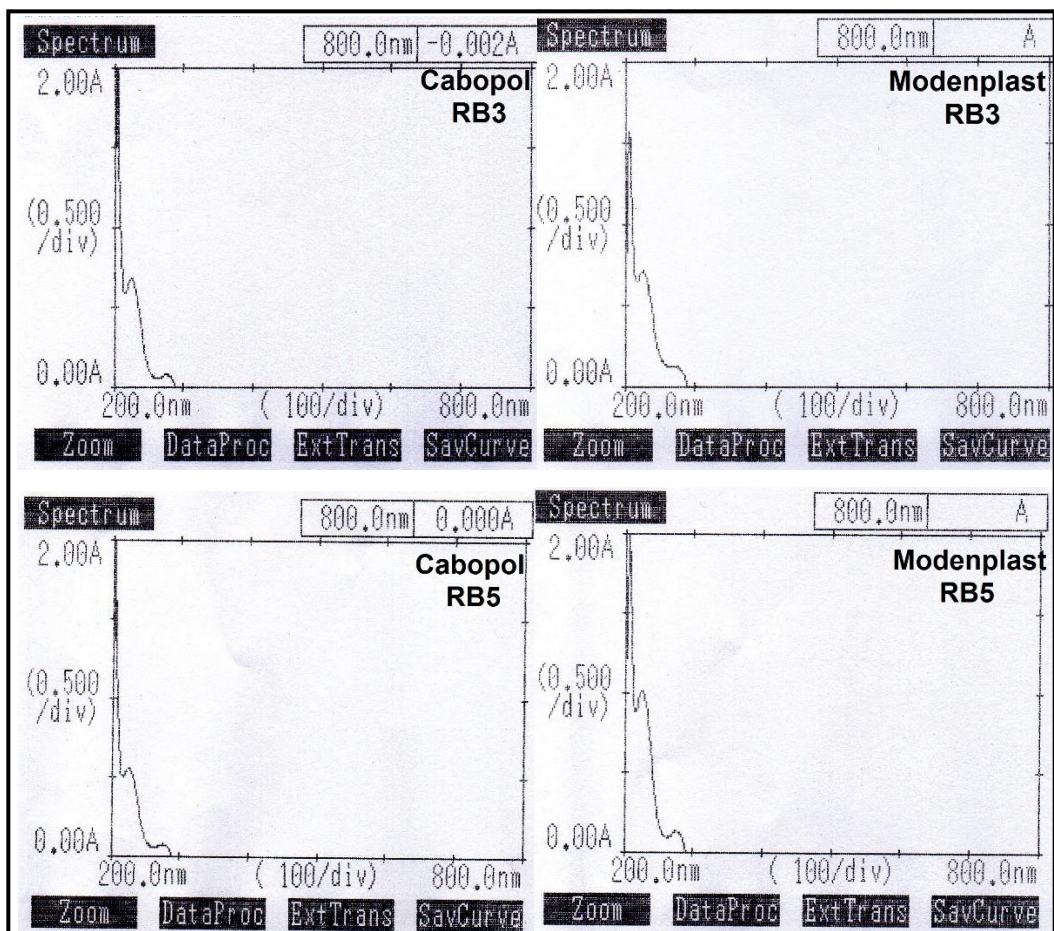


Figure B.3 : Spectres d'analyse de différents échantillons (différents fournisseur) de PVC plastifié par UV

ANNEXES

A partir des absorbances obtenus, déterminer la teneur de DEHP dans le PVC en appliquant la formule de calcul (B.1) :

$$\%(\text{DEHP}) = \left(\frac{A_{\text{éch}}}{A_{\text{ét}}} \right) \times (P_{\text{ét}} \times \text{Dil}_{\text{ét}}) / (P_{\text{éch}} \times \text{Dil}_{\text{éch}}) \times 100 \dots \text{(B.1)}$$

Avec :

$A_{\text{éch}}$: Absorbance de la solution échantillon ;

$A_{\text{ét}}$: Absorbance de la solution étalon ;

$P_{\text{éch}}$: Prise d'essai étalon (DEHP) ;

$P_{\text{ét}}$: Prise d'essai échantillon (PVC plastifié) ;

$\text{Dil}_{\text{éch}}$: Dilution de la solution échantillon ;

$\text{Dil}_{\text{ét}}$: Dilution de la solution étalon.

➤ **Analyse du DEHP dans le PVC plastifié par HPLC :**

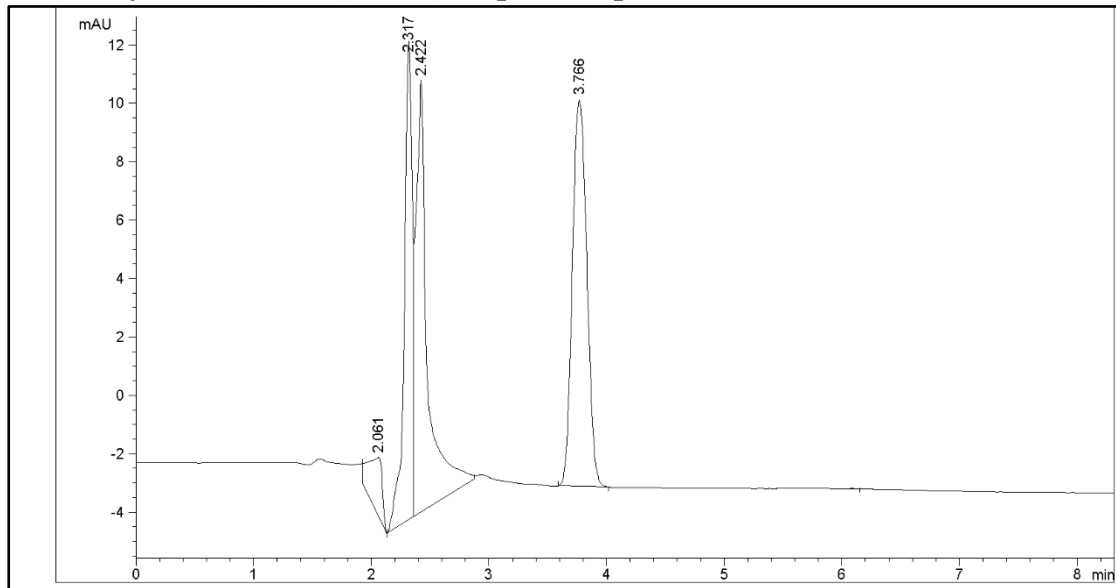


Figure B.4 : Chromatogramme d'analyse de PVC plastifié par UV.

A partir des chromatogrammes, et des surfaces des pics correspondant au DEHP obtenus, déterminer la teneur de DEHP dans le PVC en appliquant la formule de calcul (B.2) :

$$\%(\text{DEHP}) = \left(\frac{S_{\text{éch}}}{S_{\text{ét}}} \right) \times (P_{\text{ét}} \times \text{Dil}_{\text{ét}}) / (P_{\text{éch}} \times \text{Dil}_{\text{éch}}) \times 100 \dots (\text{B.2})$$

Avec :

$S_{\text{éch}}$: Surface du pic de la solution échantillon ;

$S_{\text{ét}}$: Surface du pic de la solution étalon ;

$P_{\text{éch}}$: Prise d'essai étalon (DEHP) ;

$P_{\text{ét}}$: Prise d'essai échantillon (PVC plastifié) ;

$\text{Dil}_{\text{éch}}$: Dilution de la solution échantillon ;

$\text{Dil}_{\text{ét}}$: Dilution de la solution étalon.

ANNEXES

ANNEXE C

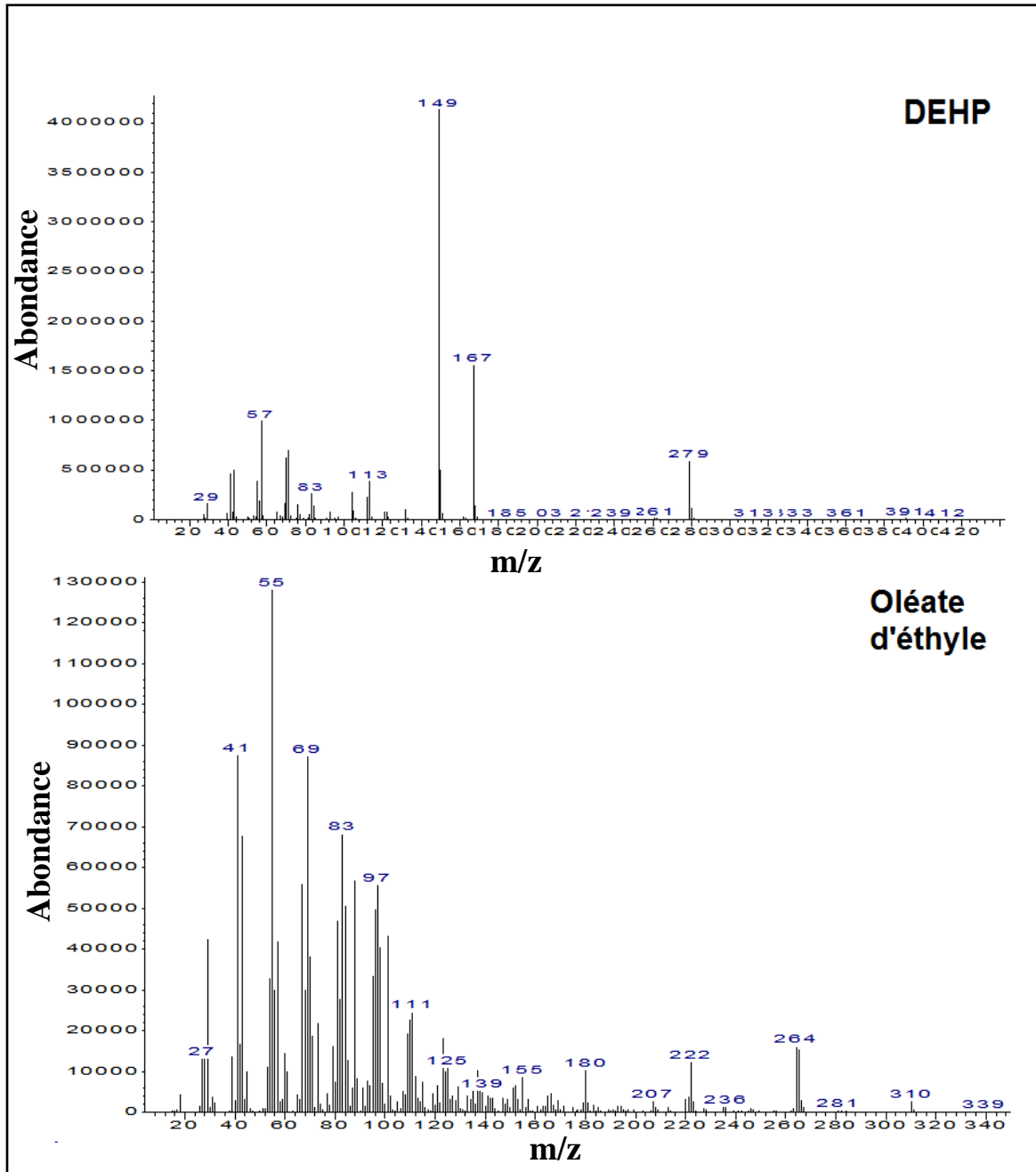


Figure C.1 : spectres de masse des additifs du PVC