

UNIVERSITÉ BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des procédés

MEMOIRE DE MAGISTER

En Chimie Industrielle
Spécialité : Génie de l'Environnement

**COMPORTEMENT D'UN STABILISANT « IRGANOX 1010 »
DANS UN EMBALLAGE PLASTIQUE A BASE DE
POLYETHYLENE HAUTE D'ENSITE « PEHD »
À USAGE PHARMACEUTIQUE**

Par

Khedidja TAHAR

Devant le jury composé de :

D.TOUIL	Professeur, U. Blida 1	Président
H.BOUDIS	Maitre assistant, Faculté de pharmacie d'Alger	Invité
M.N.MOULAI	Professeur, U. Médéa	Examineur
R.ISSAADI	Professeur, U. Blida 1	Examineur
S. MOULAY	Professeur, U. Blida 1	Promoteur

Blida, Septembre 2015

ملخص

أصبحت المواد البلاستيكية المواد الأكثر إختياراً للتغليف و التغليف في عدة قطاعات خاصة الصناعات الصيدلانية أثناء تصنيعها باستخدام مواد تسمى المضافات وهي عموماً منتجات عضوية و التي تخلط مع البوليمرات لتغيير خصائصهم الفيزيائية (ملدنات) أو الكيميائية (مثبتات).

حماية الصحة العامة و الأمن الغذائي يكون بالموازنة بين حماية المنتج و عدم سمية التغليف و الذي يجب أن يضمن جودة و سلامة الاستعمال.

و في هذا الإطار يندرج عملنا و الذي يتمحور حول سلوك (الهجرة) مثبت (إرغانوكس1010) إنطلاقاً من بولي إيثيلين عالي الكثافة (مغلف ذو إستعمال صيدلاني) في وسط مشابه و هو الإيثانول بإستعمال ثلاث تقنيات تحليلية (فوق البنفسجية المرئي، الكروماتوغرافيا عالية التقنية للسوائل و الأشعة تحت الحمراء) و تأثير الشروط المناخية علي ثبات المدة البلاستيكية المثبتة.

التحليلات المستخدمة سمحت بقياس كمية (إرغانوكس1010) المتواجدة في الإيثانول، القيمة المحددة للهجرة مقارنة مع القيمة المتوسطة لوزن الفيلم المستعمل والتي تقدر بـ 0,06% تعد أقل بكثير من القيمة النظامية المطلوبة في المجال الصيدلاني و الذي يستوجب الحد 0,3% من الهجرة الإجمالية للمضافات الخاصة بالمغلفات المصنوعة من البولي إيثيلين هذا من جهة.

من جهة أخرى (إرغانوكس1010) المستعمل لتثبيت المواد البلاستيكية المتفاعل تحت تأثير الضوء غالباً ما يعطي أنواع كيميائية ملونة جداً و هي المسؤولة عن إصفرار هذه المواد. في كثير من الأحيان نخطئ بنسب هذا الإصفرار إلى تدهور فعلي في حين أنها مجرد إشارة إلى أن هذا المضاد للأكسدة الفينولي يفاعل لحماية هيكل البوليمر.

كلمات مفتاحية :

الإرغانوكس 1010 , بولي إيثيلين عالي الكثافة (PEHD), مضاد للأكسدة, هجرة, اصفرار الفيلم البوليمري , ثبات.

RESUME

Les matières plastiques sont devenues les matériaux de choix pour le conditionnement et l'emballage dans différents secteurs surtout l'industrie pharmaceutique ; Ils sont complétés au cours de leur fabrication à l'aide de substances appelées additifs qui sont des produits en général organiques que l'on mélange aux polymères pour modifier leurs propriétés physiques (plastifiant) ou chimiques (stabilisants).

La sauvegarde de la santé publique et la sécurité alimentaire réside dans la bonne adéquation entre la conservation du produit et non toxicité de l'emballage qui doit garantir la qualité et la sécurité d'emploi.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude qui porte sur le comportement (la migration) d'un stabilisant « l'Irganox 1010 » à partir du polyéthylène haute densité (emballage à usage pharmaceutique) dans un milieu simulateur l'éthanol réalisé par trois techniques d'analyse (UV-visible, HPLC, FTIR) et l'influence de la lumière du jour sur la stabilité d'un matériau plastique stabilisé.

Les analyses effectuées ont permis de quantifier la teneur en Irganox 1010 dans l'éthanol, sa valeur limite de migration rapportée à la masse moyenne du film utilisé qui est de 0,06 % reste largement au dessous de la valeur réglementaire exigé dans le domaine pharmaceutique qui préconise un seuil limite de 0,3 % de migration globale des additifs pour le conditionnement à base de polyéthylène, ça d'une part.

D'autre part, l'Irganox 1010 utilisées pour la stabilisation des matériaux plastiques en réagissant sous l'influence de la lumière donnent souvent des espèces chimiques très colorées responsables du jaunissement de ces matériaux. On attribue trop souvent à tort ce jaunissement à une dégradation proprement dites alors qu'il est tout simplement un indice que cet antioxydant phénolique a réagi en protégeant la structure du polymère.

Mots clés :

Irganox 1010, polyéthylène haute densité (PEHD), anti oxydant, migration, jaunissement du film polymère, stabilité.

ABSTRACT

Plastic materials have become choice for packaging materials and packaging in different sectors especially the pharmaceutical industry; They are complemented during their manufacture by using substances known as additives that are products in general which are organic polymers to the mixture to alter their physical properties (plasticizer) or chemical agents (stabilizers).

Safeguarding public health and food safety lies in the right balance between conservation and non-toxicity of the product packaging, which must ensure quality and job security.

It is in this framework that fits our study which deals with the behavior (migration) of a stabilizer "Irganox 1010" from the high density polyethylene (for pharmaceuticals packaging) in a simulator environment ethanol realized by three analytical techniques (UV-visible, HPLC, FTIR) and the influence of daylight on the stability of a stabilized plastic material.

The analyzes were used to quantify the content of Irganox 1010 in ethanol, its migration limit value related to the average mass of the used film is 0.06% remains well below the regulatory value required in the pharmaceutical field which recommends a threshold limit of 0.3% of overall migration of additives for packaging based on polyethylene, it firstly.

On the other hand, Irganox 1010 used for the stabilization of plastic materials by reacting under the influence of light often give highly colored chemical species responsible for yellowing of these materials is attributed to wrong too often this yellowing degradation properly then say that it is simply an indication that the phenolic antioxidant reacted by protecting the polymer structure.

Keywords:

Irganox 1010, high density polyethylene (HDPE), anti oxidant, migration, yellowing of polymer film, stability.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique N°306 au niveau de Département de Génie des procédés de l'Université De Blida1 (U.Blida1) sous la direction du Professeur S.MOULAY et au niveau du laboratoire de SAIDAL BIOTIC Usine EL HARRACH.

Au terme de ce modeste travail, je tiens à remercier Dieu pour le courage et la volonté sans lesquels mon travail n'aurait jamais vu le jour.

Je remercie mon promoteur M^r MOULAY Saad, Professeur à l'U.Blida1 pour m'avoir encadré, et pour la confiance qu'il a placée en moi.

J'adresse mes vifs remerciements à M^r TOUIL Djamel, Professeur à l'U.Blida1, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Pour les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter la mission qui leur a été confiée; Monsieur BOUDIS Hakim, Monsieur MOULAI Mostefa Nadji et Monsieur ISSAADI Rachid.

J'exprime mes remerciements particuliers :

À Monsieur KADIK Said ex Directeur d'usine de SAIDAL BIOTIC - EL HARRACH - et Madame AISSAOUI Rachida Pharmacienne Directrice Technique de m'avoir autorisé et encourager pour pouvoir terminé mes études.

À Monsieur DERICHE ex Directeur d'usine de SAIDALBIOTIC-GUE DE CONSTANTINE- d'avoir accepté de m'accorder un stage au niveau de l'unité de production des solutés massifs ce qui m'a permis de réaliser une partie de ce travail de recherche.

Je remercie également Monsieur ISSAAD ex Responsable du laboratoire de BIOTIC EL HARRACH, Madame MERABTI sous directrice actuelle du laboratoire d'analyse au niveau du site EL HARRACH, Mes éléments : Mesdames MAAMRI et BOUHOUNE chargées de la documentation pour leur aide et compréhension, sans oublier M^{me} CHADER Djamilia Ingénieur génie biologie au niveau du laboratoire microbiologie de SAIDAL GUE DE CONSTANTINE, tous les responsables et travailleurs du centre de recherche et de développement (CRD) de SAIDAL, Madame GUEMATI Djamilia Professeur à l'Université de Boumerdes, Monsieur GUERMOUCHE Hassène Professeur à la faculté de pharmacie d'Alger, Madame ZEDDAM Chafia et Monsieur BOUTOUMI Hocine Professeurs à l'U.Blida1.

Je remercie tous les techniciens et toute l'équipe administrative du Département de Chimie Industrielle (Rachid, Smail, Mouloud). et surtout : (TERADI KEBIR Nafissa, OUHALIMA Belkacem, BOULTINE Zahira) ingénieurs de laboratoire de méthodes physique d'analyse et organique sans oublier les enseignants qui ont participé à ma formation tout au long de mon parcours universitaire, qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de leurs efforts et ma sincère gratitude.

Je remercie aussi Monsieur ABADLIA recteur de l'Université de Blida, Monsieur ACHOUR Madame BOUCHENAFI vice-recteur, Monsieur CHABANI Youcef, Monsieur HOUARI vice doyen de la faculté de technologie.

Mes remerciements sont aussi à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation et la concrétisation de ce travail qu'ils puissent trouver ici l'expression de mon profond respect.



Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

*Á mon défunt père qu'ALLAH ait pitié de son âme
et l'accueille dans son vaste paradis - Amène-*

*Á ma gentille mère qu'ALLAH la protège,
je lui souhaite une longue vie pleine de bonheur et de santé.*

Á mon frère et mes sœurs ainsi qu'à leurs familles.

*Á ma grand-mère, à tata Zohra et à ma belle sœur Nadyla
qu'ALLAH ait pitié de leur âme
et les accueille dans son vaste paradis - Amène-*

*Á tous mes oncles et tantes
Á tous mes cousins et cousines
Á tous mes neveux et nièces
Á tous mes amis (ies)
Á tous mes collègues
Á Toute l'équipe de l'UGEL surtout Monsieur TAHIRI Saïd
Á Nouredine COPYSTAR*

*Á tous les magistères de ma promotion toutes spécialités confondues
surtout ceux du génie de l'environnement :
TALEB Fella, BOUCHOUR Djamilia, BOUDJEMAA Kamel,
AKROUR Belkacem, HIRED Samir.*

*Á tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation
et la concrétisation de ce travail qu'ils puissent trouver ici
L'expression de mon profond respect.*



TABLE DES MATIERES

RESUMES

REMERCIEMENTS

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Introduction	1
1. Matières plastiques & l'emballage à usage pharmaceutique	2
1.1 Définition des matières plastiques.....	2
1.2 Définition de Polymère.....	3
1.3 Définition de polyéthylène.....	3
1.4 Informations spécifiques aux polyéthylènes de haute densité.....	5
1.5 Informations spécifiques aux emballages à usage pharmaceutique.....	5
1.6 Réglementation pour les matériaux de conditionnement pharmaceutique.....	6
2. Stabilisant & polyéthylène	7
2.1 Stabilisation des matériaux plastiques.....	7
2.2 Définition des stabilisants ou antioxydants.....	7
2.3 Classification des antioxydants.....	8
2.4 Mécanismes de consommation chimique des antioxydants.....	8
2.4.1 Le mécanisme d'action principal des antioxydants phénoliques.....	9
2.4.2 La synergie entre les antioxydants.....	12
2.5 Présentation de « L'Irganox 1010 ».....	13
2.5.1 Les composés chimiques de l'Irganox 1010.....	14
3. Phénomène de diffusion des additifs & dégradation de polymère	15
3.1 Traversée de l'interface polymère/environnement extérieur.....	15
3.1.a) L'évaporation.....	16
3.1.b) L'exsudation.....	16
3.1.c) L'extraction.....	17
3.2 Influence de la microstructure du polymère sur la diffusion.....	18
3.3 Modélisation de la diffusion.....	19
3.3.1 Equation générale de la diffusion.....	19
3.3.2 Diffusion dans une plaque mince par les deux cotés.....	21
3.4 La dégradation des polymères.....	23
3.5 Origine principale du jaunissement des polymères.....	23
3.5.1 Réactions des antioxydants phénoliques avec les oxydes d'azote	24
3.5.2 Autres origine de décoloration des polymères.....	25

4. Matériels et méthodes	26
4.1 Composition du film clear-flex.....	27
4.2 Méthode d'extraction du PEhd.....	27
4.3 Etude de la migration de l'Irganox 1010.....	28
4.3.1 Suivi de la migration par FTIR.....	30
4.3.2 Suivi de la migration par UV-visible.....	32
4.3.3 Suivi de la migration par HPLC.....	33
4.3.4 Calcul du taux de migration en % par FTIR, UV-visible et HPLC.....	34
4.4 La dégradation du matériau (Jaunissement).....	35
5. Résultats et discussion	36
5.1 Suivi de l'étude de migration de l'Irganox 1010 par FTIR.....	36
5.2 Suivi de l'étude de migration de l'Irganox 1010 par UV-visible.....	39
5.3 Suivi de diffusion de l'Irganox dans l'éthanol par HPLC à 277 nm.....	42
5.4 Etude comparative des résultats obtenus par (FTIR, UV-visible, HPLC).....	45
5.5 Evaluation des taux de migration de l'IRG1010 par rapport aux exigences réglementaires.....	46
5.6 Résultat de dégradation du matériau obtenue par FTIR.....	47
CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
APPENDICES	
A Liste des symboles et abréviations.....	57
B Résultats relatifs à la vérification de la fiabilité de la méthode par FTIR.....	58
C Résultats relatifs aux essais de la migration par FTIR.....	60
D La courbe d'étalonnage pour les essais par Uv-visible & HPLC.....	67
E Chromatogrammes des essais par HPLC.....	68
F Le % de masse de migration de l'Irganox du PEhd par (FTIR, UV-visible, HPLC)...	69
G Résultats relatifs aux études de dégradation.....	72

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Schéma de raffinage de pétrole et vapocraquage du naphta pour l'obtention de matière plastique.....	2
Figure 1.2	Présentation de la polymérisation du polyéthylène.....	3
Figure 1.3	Structure d'un polymère semi-cristallin.....	4
Figure 1.4	Représentation schématique d'un sphérolite et des lamelles le constituant.....	4
Figure 1.5	Sphérolites d'un polyéthylène observés en microscopie optique en lumière polarisée.....	4
Figure 2.1	Structure des antioxydants phénoliques.....	9
Figure 2.2	Structure chimique l'Irganox 1010.....	13
Figure 2.3	Formule chimique du pentaérythritol.....	14
Figure 2.4	Formule chimique de l'acide propanoïque.....	14
Figure 3.1	Schématisation des principaux modes de traversée de l'interface.....	15
Figure 3.2	Micrographie de la surface d'une plaque de PE après exposition sous azote à 90 °C pendant 7728 h. Les cristaux d'antioxydants reflètent la lumière.....	16
Figure 3.3	Schématisation de la plastification des polymères.....	17
Figure 3.4	Mécanismes de déformation de la phase amorphe intercristalline (a) glissement interlamellaire (b) séparation interlamellaire.....	18
Figure 3.5	Étapes de formations des craquelures pour un polymère semi-cristallin selon Friedrich.....	18
Figure 3.6	Représentation d'une cinétique de sorption de type fickien.....	22
Figure 3.7	Antioxydant phénolique protégeant un polymère par jaunissement.....	23
Figure 3.8	Effet de l'exposition aux NOx d'un antioxydant phénolique.....	24
Figure 3.9	Réaction suggérée d'IRGANOX 1010 avec l'hydroxyde de sodium pour l'obtention d'un produit coloré.....	25
Figure 4.1	Film Clear-flex utilisé dans l'emballage de poche de sérum.....	26
Figure 4.2	Composition du film plastique Clear-flex.....	27
Figure 4.3	Spectre UV de l'Irganox 1010 (MP) dans l'Ethanol.....	32

Figure 5.1	Masse d'IRG 1010 diffusé du PEhd en fonction du temps par FTIR.....	36
Figure 5.2	Courbe montrant les valeurs $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par FTIR.....	37
Figure 5.3	Corrélation entre les valeurs $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ en fonction de \sqrt{t} par FTIR.....	39
Figure 5.4	Courbe de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par UV-visible à 277 nm.....	40
Figure 5.5	Courbe montrant les valeurs $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible....	41
Figure 5.6	Corrélation entre les valeurs de $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible.....	42
Figure 5.7	Courbe de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par HPLC.....	43
Figure 5.8	Courbe montrant les valeurs $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC.....	44
Figure 5.9	Corrélation entre les valeurs de $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC.....	44
Figure 5.10	Jaunissement du film clearflex et PEhd après exposition à la lumière du jour.....	47
Figure 5.11	Superposition de spectre IR du Film clear-flex témoin avec ceux de même nature exposé à la lumière du jour de 7 ^{ième} semaine jusqu'à la 8 ^{ème} semaine respectivement.....	47
Figure 5.12	Superposition de spectre IR du Film PEhd témoin avec ceux de même nature exposé à la lumière du jour de 7 ^{ième} jusqu' 8 ^{ème} semaine respectivement.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Densité et cristallinité des différents types de PE.....	5
Tableau 4.1	Caractéristiques des réactifs utilisés dans l'étude de migration.....	28
Tableau 4.2	Caractéristiques des produits utilisés dans l'étude de migration.....	29
Tableau 5.1	Résultats obtenues par FTIR de la masse d'IRG 1010 diffusé du PEhd en fonction du temps.....	36
Tableau 5.2	Valeurs de $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par FTIR.....	38
Tableau 5.3	Résultats de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par UV-visible à 277 nm.....	40
Tableau 5.4	Valeurs de $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible.....	42
Tableau 5.5	Résultats de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par HPLC.....	43
Tableau 5.6	Valeurs de $M_t/M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t/M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC.....	44
Tableau 5.7	% de masses d'Irganox 1010 migré du PEhd vers l'éthanol à 80 °C pendant 4h.....	45
Tableau 5.8	Taux de migration de l'Irganox 1010 du PEhd vers l'éthanol à 80 °C pendant 4h par rapport aux exigences réglementaires.....	46

INTRODUCTION

La demande toujours croissante en produits destinés à la consommation et la médication en plus de la concurrence excessif a poussé les producteurs a développé des emballages spécifiques et attractif vis-à-vis du consommateur. Touts ces contraintes ont été ajoutées pour garantir la conservation et stabilité des produits pharmaceutiques.

Pour palier à tous ces contraintes, de nouveaux emballages ont été élaborés et mis sur le marché. Cependant, au cours de l'utilisation des imperfections apparaissent et font l'objet de sujet de recherche dans beaucoup de laboratoires. Les résultats de ces travaux de recherche sont dans la majorité des cas brevetés et publier dans des journaux spécialisés.

La littérature concernant les interactions entre contenant et son contenu met les polymères et les élastomères largement en tête des sujets d'étude.

Ces deux type de matières sont en contact avec le produit durant le processus de fabrication (joints, filtres, tubulures de transfert) et durant son stockage dans son conditionnement primaire (bouchons, poches en plastiques...) et ont un très grand potentiel de relarger des substances chimiques solubles dans le produit. Ces substances chimiques sont appelées les relargables et sont susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du médicament et donc la santé du patient.

Dans un souci de sécurité et d'efficacité de l'emballage pharmaceutique, nous voulions étudier le type de matériau du contenant (PEhd) stabilisé par un antioxydant phénolique (Irganox1010), pour ce faire deux orientation on été sélectionnées à savoir :

- 1) Etude de comportement de l'irganox 1010 par le suivi sa migration dans l'éthanol à 80 °C pendant un temps de contact de 4 heures à partir du matériau plastique (PEhd) partie réalisé par trois techniques d'analyses (FTIR, UV-visible et HPLC).
- 2) Etude de la dégradation du matériau d'emballage pharmaceutique (jaunissement).

Le mémoire s'articule autour de cinq chapitres. Un rappel bibliographique est présenté dans les trois premiers chapitres qui traitent successivement :

- Des matières plastiques et l'emballage a usage pharmaceutique.
- Des stabilisants et de leurs interactions avec le polyéthylène.
- Du phénomène de diffusion des additifs et de leurs effets sur la dégradation des polymères.

Le chapitre 4 est consacré à la partie expérimentale où le matériel utilisé pour cette étude sera présenté et les méthodes employées seront développées ; les résultats principaux seront exposés dans le chapitre 5 et pour terminer une conclusion générale permettra de relever les principaux résultats de ce travail.

CHAPITRE 1

MATIERES PLASTIQUES

& L'EMBALLAGE A USAGE PHARMACEUTIQUE

1.1 Définition des matières plastiques :

Une matière plastique est un mélange contenant un polymère qui est susceptible d'être moulé, façonné, en générale à chaud et sous pression, afin de conduire à un semi-produit ou à un objet.

Le polymère est issue de produits intermédiaires (éthylène, propylène,...etc.) dont les matières premières sont le pétrole (notamment grâce au procédé de vapocraquage du naphta), le gaz naturel et le charbon. [1]

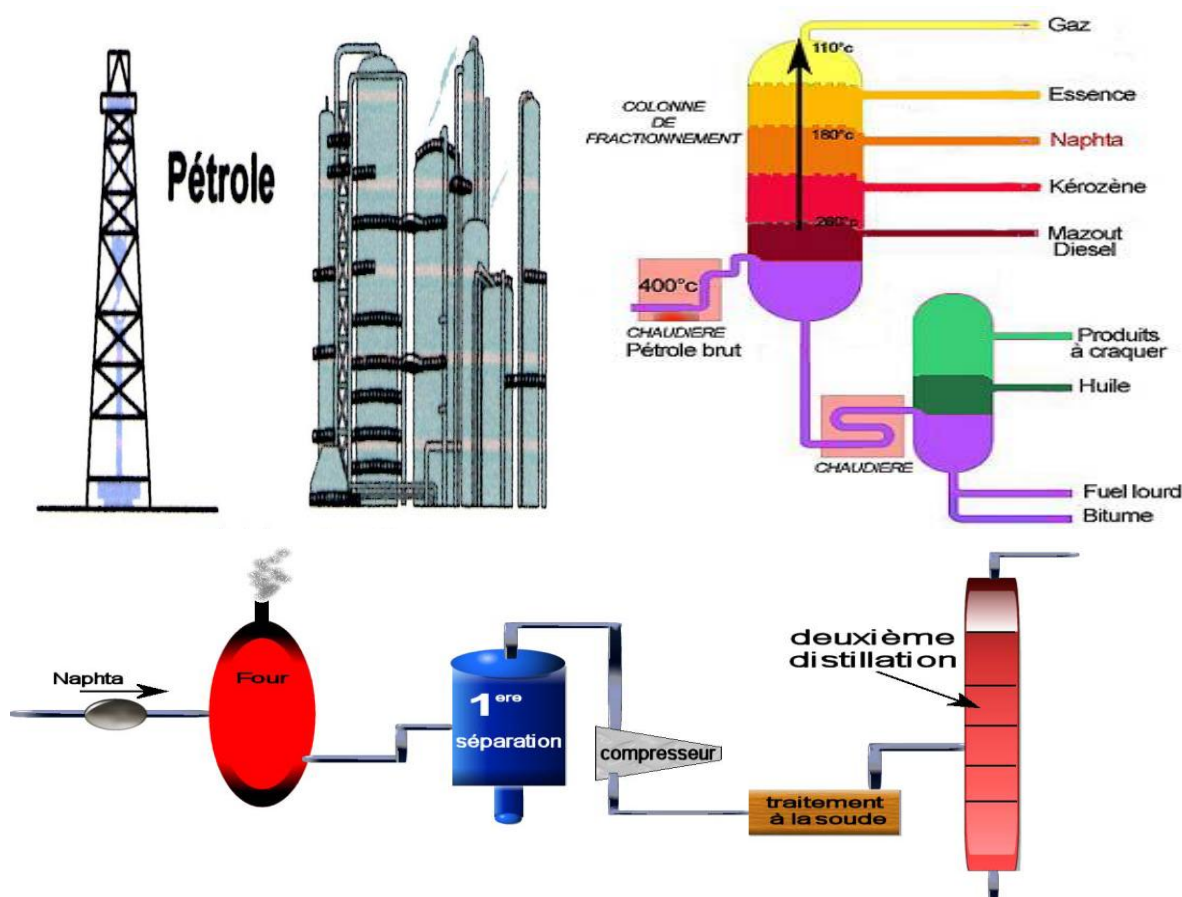


Figure 1.1 : Schéma de raffinage de pétrole et vapocraquage du naphta pour l'obtention de matière plastique.

1.2 Définition de Polymère :

Un polymère est un système formé par un ensemble de macromolécules.

La structure des molécules de polymères peut être de trois types : linéaire, ramifiée ou sous forme de réseau tridimensionnel.

-Les matières plastiques formées de polymères linéaire ou ramifiés qui, sous l'effet de la chaleur peuvent être fondues ou ramollies, et reprennent leur solidité en refroidissant, ce sont : *Les thermoplastiques*.

-Les matières plastiques formées de polymères à réseau tridimensionnel ne peuvent pas être fondues car elles sont constituées d'une seule molécule gigantesque exemple de (polyuréthanes, polyesters insaturés) et qui, de ce fait, sont incapables à la régénération; cependant, ils peuvent être recyclés sous forme de charge, ce sont : *Les thermodurcissables*. [2]

1.3 Définition de polyéthylène :

Le PE est un polymère linéaire issu de la polymérisation radicalaire d'un alcène (l'éthylène). (Figure 1.2)

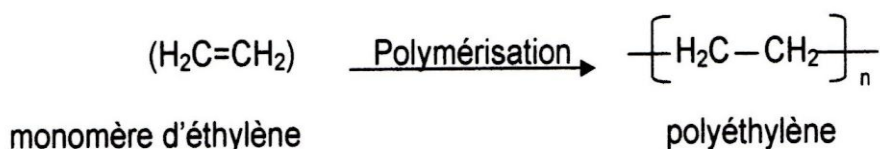


Figure 1.2 : Présentation de la polymérisation du polyéthylène.

Le PE est semi-cristallin à température ambiante, c'est-à-dire que deux phases coexistent : une phase amorphe caoutchoutique, et une phase cristalline (rigide).

La morphologie semi-cristalline se présente localement comme un ensemble de lamelles cristallines, séparées entre elles par une phase amorphe (Figure 1.3).

Les deux phases sont liées entre elles par des segments de chaînes macromoléculaires appelés molécules de lien, car ces dernières peuvent participer à la formation de plusieurs lamelles cristallines en même temps [3].

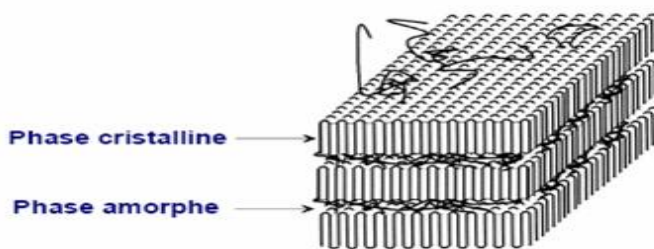


Figure 1.3 : Structure d'un polymère semi-cristallin. [3]

Dans les polymères cristallisés à partir de l'état fondu comme le polyéthylène, les lamelles cristallines ainsi que la phase amorphe s'organisent en arrangements semi-cristallins dont la taille peut varier d'un micromètre à plusieurs millimètres. Les plus communément rencontrés sont les sphérolites (Figure 1.4). [4]

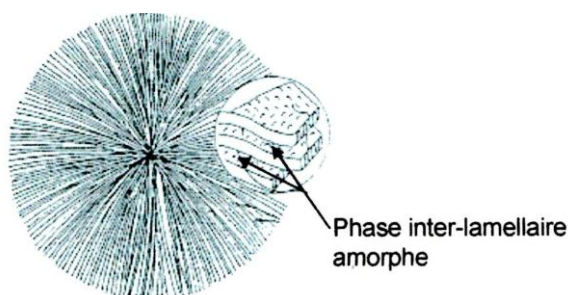


Figure 1.4 : Représentation schématique d'un sphérolite et des lamelles le constituant. [4]

Un sphérolite est un arrangement polycristallin, constitué de lamelles cristallines radiales séparées par la phase amorphe. Ils croissent à partir de leur centre avec une symétrie sphérique jusqu'à entrer en contact entre eux de façon à occuper tout l'espace disponible. Les propriétés optiques des sphérolites permettent d'en faire une observation optique entre polariseurs croisés présentant le plus souvent une extinction en croix de Malte (Figure 1.5). [4]

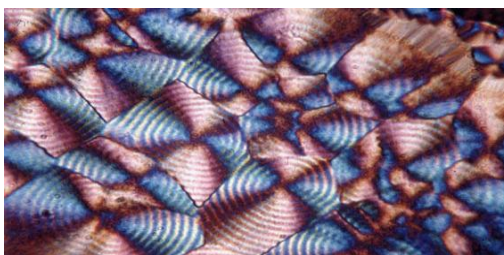


Figure 1.5 : Sphérolites d'un polyéthylène observés en microscopie optique en lumière polarisée. [4]

Le PE est très largement utilisé comme matériau d'isolation à cause de ses propriétés diélectriques combinées à son faible coût, sa facilité de mise en œuvre et sa bonne résistance aux agressions chimiques. [5]

On distingue trois types de PE qui sont classés habituellement selon leur densité à 23 °C selon le tableau 1.1:

Tableau 1.1 : Densité et cristallinité des différents types de PE

Type de PE	Densité à 23 °C	Cristallinité en %
PEhd	0,940 à 0,965	60 - 80
PEmd	0,930 à 0,945	40 - 60
PEbd	0,915 à 0,935	< 40

1.4 Informations spécifiques aux polyéthylènes de haute densité :

Le polyéthylène haute densité « polyéthylène basse pression » appartenant à la classe des thermoplastiques, est un homopolymère de l'éthylène.

Son point de fusion est de 128 °C, il est assez rapidement soluble dans le toluène, benzène. Insoluble dans l'eau, l'hexane, le méthanol, l'éthanol, aussi il a une tendance à résister aux acides faibles et forts non oxydants et aux bases faibles et forts.

Il présente certains avantages qui sont : La rigidité, la résistance aux chocs, l'anti-adhérence, la bonne tenue en température, l'inertie chimique. Le seul inconvénient de ce polymère est qu'il est inflammable. [6]

1.5 Informations spécifiques aux emballages à usage pharmaceutique :

Un emballage est un objet destiné à contenir et à protéger des marchandises et à permettre leur manutention et acheminement du producteur au consommateur ou à l'utilisateur et à assurer leur préservation. L'emballage doit assurer trois fonctions :

- Protéger le produit contre les agressions externes.

- Transporter et permettre des stockages simplifiés pour le grossiste ; une mise en rayon rapide pour le détaillant et une manipulation facile pour le client.
- Informer le client sur son emploi (quand l'emballage véhicule des éléments réglementaires. [7]

Dans l'industrie pharmaceutique on rencontre deux types d'emballage ou conditionnement : primaire et secondaire.

On appelle un conditionnement secondaire : Lorsque la matière de l'emballage n'est pas en contact direct avec le produit exemple : Etais, carton.

On appelle un conditionnement primaire : Lorsque la matière de l'emballage est en contact direct avec le produit exemple : tube, flacons, poches en plastique, blisters, etc. Lorsque les matériaux en polymère plastique sont en contact direct avec le produit ils présentent un plus grand risque de relargage dans le produit car la composition des polymères peut varier d'un polymère à un autre et on ne connaît pas toujours les additifs utilisés et autres composants qui peuvent être lessivés. [8]

1.6 Réglementation pour les matériaux de conditionnement pharmaceutique :

Selon la monographie 3.2.2 « Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique » issue de la pharmacopée européenne [9],

« Pour choisir un récipient en matière plastique appropriée, il est nécessaire de connaître la formulation complète de ce matériau, y compris tous les produits ajoutés au cours de la fabrication du récipient, afin d'évaluer les risques éventuels. Le récipient en matière plastique sélectionné pour une préparation particulière devrait être constitué de façon que : Les constituants de la préparation qu'il contient ne soient pas adsorbés à la surface de la matière plastique et ne migrent pas dans ou à travers elle de manière significative, La matière plastique ne libère aucune substance en quantité suffisante pour affecter la stabilité de la préparation ou pour entraîner un risque de toxicité». [9]

CHAPITRE 2

STABILISANT & POLYETHYLENE

2.1 Stabilisation des matériaux plastiques :

La durée de vie des matières plastiques est limitée dans le temps. Ceux-ci subissent divers phénomènes de vieillissement qui peuvent être liés à des facteurs physiques, chimiques ou la température. [10]

L'action combinée de lumière UV, température et l'humidité mène à la dégradation de la matière qui généralement commence de la surface externe et pénètre progressivement dans la matière [11].

Par exemple l'oxydation du polyéthylène qui se produit essentiellement dans la phase amorphe du polymère conduit à une modification des groupes latéraux de la chaîne polymère, en particulier au niveau des doubles liaisons qui sont susceptibles de réagir avec les radicaux et ainsi contribuer à la réticulation du polymère [12,13].

Pour éviter ce genre de phénomènes, faciliter la mise en œuvre ou donner des propriétés supplémentaires (brillance, couleur, etc.), les matériaux plastiques sont complétés au cours de leur fabrication à l'aide de substances appelées additifs qui sont des produits en général organiques que l'on mélange aux polymères pour modifier leurs propriétés physiques (par exemple, plastifiant) ou chimiques (stabilisants). [10]

2.2 Définition des stabilisants ou antioxydants :

Les stabilisants ou antioxydants sont des additifs que les industriels rajoutent dans leurs formulations afin de freiner l'oxydation thermique susceptible de modifier la structure chimique et les propriétés d'usage du matériau plastique(PE).

La concentration en antioxydants incorporés est relativement faible (moins de 0,5 % en masse) car ils sont faiblement solubles dans les matrices polymères. [14]

2.3 Classification des antioxydants :

Deux types d'antioxydants sont couramment employés : les antioxydants primaires et secondaires [15].

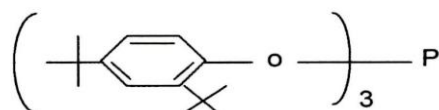
Parmi les antioxydants primaires : Les antioxydants donneurs d'hydrogène tels que : « *Les phénols encombrés* (BHT, Irganox 1076, Irganox 1081, Irganox 1010) ».

Leur mode d'action consiste à piéger ou désactiver les radicaux libres formés lors de l'oxydation de la matrice polymère. Cette réaction implique la transformation de ces radicaux libres en des molécules plus stables.

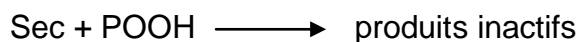
Parmi les antioxydants secondaires : Les réducteurs des hydro peroxydes, tels que : « *Les phosphites organiques* (Irgafos 168) ».

Leur mode d'action consiste à réduire les hydro peroxydes (POOH) en produits non radicalaire

La molécule "phare" de cette famille est la di-tert-butylphénylphosphite



Les phosphites organiques ont l'inconvénient d'être particulièrement sensibles à l'hydrolyse [16]. Ils décomposent les hydro peroxydes (POOH) par voie non radicalaire pour empêcher leur transformation en radicaux libres :



Sec : Antioxydant secondaire réducteur d'hydro peroxyde.

2.4 Mécanismes de consommation chimique des antioxydants :

Dans le cas des phénols encombrés, comme dans le cas des phosphites organiques, les réactions chimiques impliquant les antioxydants sont nombreuses, complexes et compétitives. [17] Plusieurs auteurs s'y sont intéressés, mais ils ont rencontré de nombreuses difficultés quant à l'identification des produits de réaction,

ainsi qu'à la détermination des cinétiques de réaction. Ces difficultés sont dues à trois principaux facteurs [18] :

- La haute réactivité des antioxydants et la faible stabilité de certains produits de réaction,
- Les faibles concentrations des antioxydants entre 0,1 et 0,5 % en masse,
- Leur faible solubilité dans la matrice polymère.

Il existe actuellement un grand nombre d'antioxydants phénoliques [19]. Leur effet protecteur sur les polymères est connu depuis 1937 [20]. Toutefois, le mécanisme d'action principal de cette famille d'antioxydants a longtemps fait l'objet de spéculations.

C'est Bickel et al. [21-23] qui, en 1953, ont découvert que ces antioxydants sont capables de transférer un hydrogène labile à un radical libre. Ce transfert interrompt la propagation de la réaction radicalaire en chaîne. Ce mécanisme a été confirmé par Shelton et al. [24-26] puis par Howard et al [27, 28].

En effet, la liaison (O-H) d'un groupement phénolique est caractérisée par une faible énergie de dissociation $ED \approx 335-355 \text{ kJ.mol}^{-1}$ [29-32]. En comparaison, l'énergie de dissociation d'une liaison C-H est nettement plus élevée $ED \geq 380 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

2.4.1 Le mécanisme d'action principal des antioxydants phénoliques :

Les antioxydants phénoliques sont des phénols encombrés, le plus souvent dérivés du 2,4 di-tert-butylphénol [33]

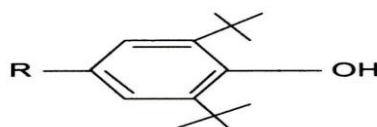
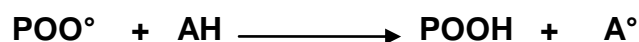
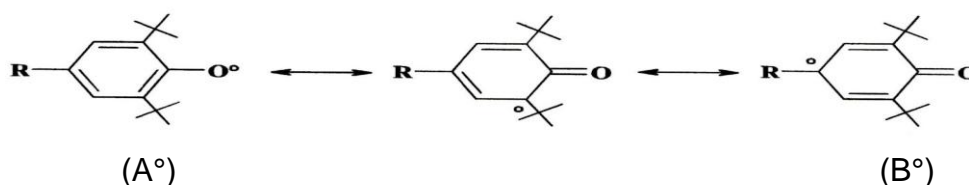


Figure 2.1 : Structure des antioxydants phénoliques [33]

Ce type de molécule possède un hydrogène labile facilement arrachable par une attaque radicalaire. [33] Elle agit en bloquant la chaîne d'oxydation par réaction avec les radicaux peroxydes POO° [34] pour produire de nouveaux radicaux selon la réaction :

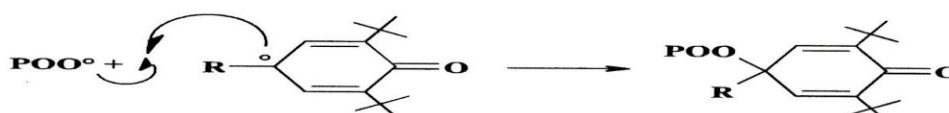
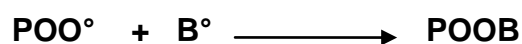


Le devenir du radical A° a été abordé par plusieurs spécialistes. A° est une forme stabilisée par mésomérie :

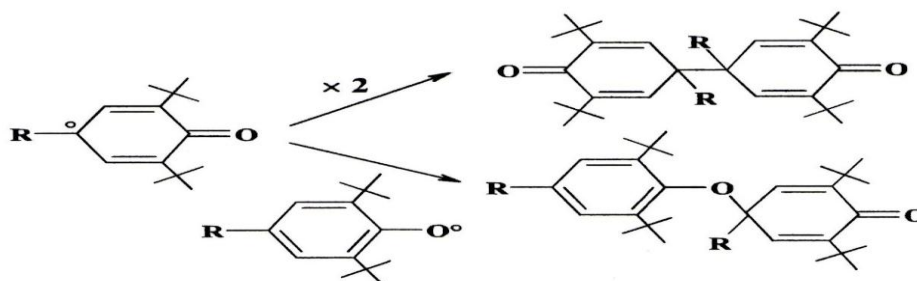


Aussi, A° ne réagit que pour donner des formes inertes ne propageant plus l'oxydation radicalaire [35-37]. Par contre le radical B° est capable d'interrompre une nouvelle chaîne d'oxydation en piégeant un nouveau radical libre [34, 38,39]. On peut par exemple citer [36] :

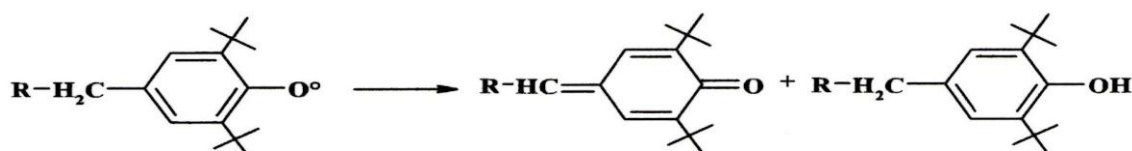
- La réaction avec un deuxième radical peroxy :



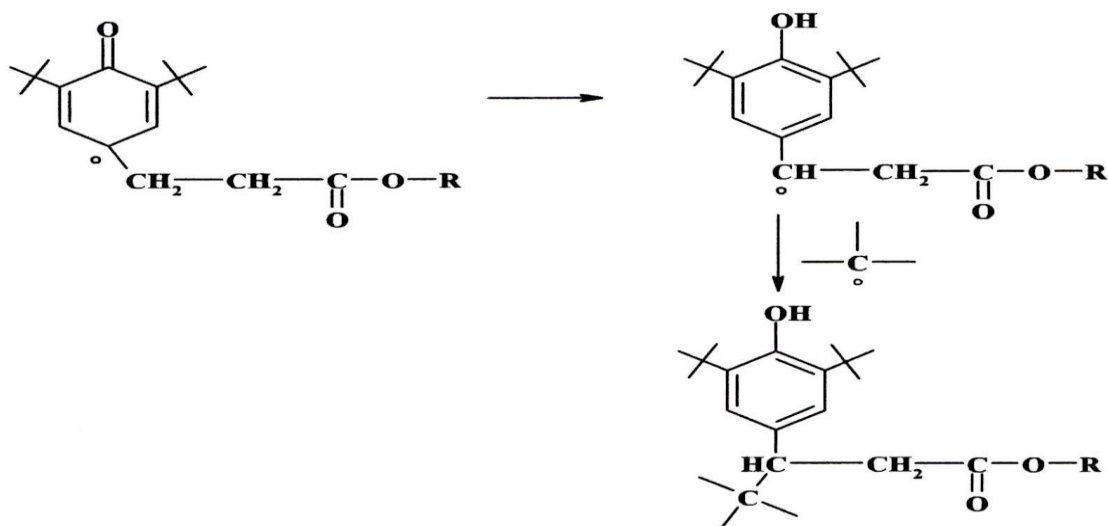
- Le couplage, pour lequel deux réactions peuvent être proposées :



- Les réactions de dismutation :



• Les réactions de greffage :



Certains auteurs estiment même que A° est stable et ne donne lieu à aucune réaction supplémentaire [40]. Cette dernière possibilité semble fautive, Selon Zweifel [41], les réactions des groupements A° dépendent de la nature du groupement R : l'encombrement dû au groupement para arbitre la compétition entre capture d'un deuxième POO° , dismutation et couplage.

Notons également que, selon Mar'in et al [42], l'hydrogène labile pourrait entraîner la formation d'un complexe avec les acides carboxyliques présents dans le matériau :



Les auteurs attribuent cet antagonisme aux acides carboxyliques introduits à "forte dose" en tant qu'agents de process (type acide stéarique), lorsque les acides carboxyliques apparaissent dans le matériau, les résultats de la littérature indiquent que la quasi-totalité des stabilisants ont été consommés [43].

En milieu aqueux neutre, le phénol s'accumule dans l'eau où il est peu soluble, jusqu'à ce que le système atteigne un équilibre régi par le coefficient de partage du stabilisant entre l'eau et le polymère.

En milieu aqueux basique, le phénol est transformé en phénolate au fur et à mesure qu'il est extrait.

- Le matériau peut être exposé a plus d'une source de dégradation (température,UV),
- Un des composants de la formulation peut être moins cher et donc utilisé en plus grande quantité,
- Le mélange d'antioxydants peut apporter une certaine synergie, ce qui augmente considérablement son efficacité.

L'augmentation de l'efficacité des stabilisants a été observée à plusieurs reprises, dans le cas du mélange d'un antioxydant primaire et d'un antioxydant secondaire, la synergie a été attribuée à leurs modes d'action complémentaires [45,46]. Ainsi, les phénols consomment les radicaux peroxydes (POO^\bullet) formés durant la dégradation oxydative des polyoléfines, alors que les phosphites transforment les hydroperoxydes (POOH) en alcools.

Par exemple, Chirinos-Padron et al. [44] ont montré une synergie importante entre l'Irganox 1010 et l'Irgafos 168 dans un PEhd.

2.5 Présentation de « L'Irganox 1010 » :

« Le Pentaerythritol Tetrakis (3 -(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate) »

Commercialisé sous le nom d'Irganox 1010, dont la structure est représentée sur la figure 2.2, L'Irganox 1010 est un des phénols encombrés commerciaux les plus utilisés dans les formulations de PE actuellement. Cet antioxydant est fourni par Ciba Specialty Chemicals. Il a une masse molaire de 1178 g.mol^{-1} et une température de fusion comprise entre 110 et 125 °C. [47]

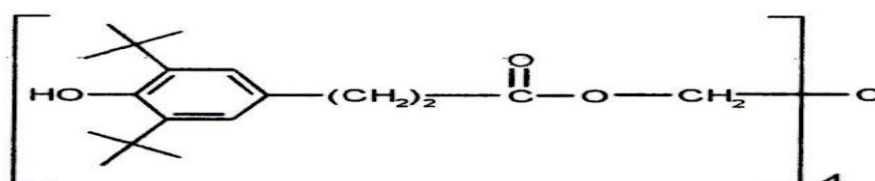


Figure 2.2 : Structure chimique l'Irganox 1010. [47]

2.5.1 Les composés chimiques de l'Irganox 1010 :

➤ Le pentaérythritol :

C'est un composé organique de formule semi-développée $C(CH_2OH)_4$. Ce polyol blanc et cristallin avec un squelette néo pentane est une brique versatile pour la préparation de beaucoup de composés multi fonctionnalisés. Les dérivés du pentaérythritol sont des stabilisateurs du PVC, des antioxydants d'oléfines.....etc.



Figure 2.3 : Formule chimique du pentaérythritol [48].

➤ Tetrakis : mot Grec qui signifie "quatre fois" une variante de tetra, utilisé pour substitutions de quatre complexes plutôt que des unités simples.

➤ Le propanoate ou ion du propionate :

C'est le $C_2H_5COO^-$ (L'acide propanoïque moins un ion de l'hydrogène). Un propanoïque ou le composé du propionique est un sel ou ester d'acide du propanoïque.

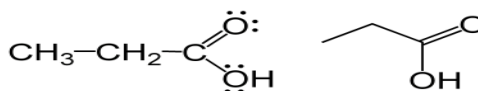


Figure 2.4 : Formule chimique de l'acide propanoïque. [48]

➤ Le 3,5 -di- tertbutyl-4-hydroxyphenyl :

C'est un antioxydant phénolique primaire (phenols encombrés) dérivés du 2,4 di-tertbutylphenol (voire Figure 2.1)

CHAPITRE 3

PHENOMENE DE DIFFUSION DES ADDITIFS & DEGRADATION DE POLYMERE

3.1 Traversée de l'interface polymère/environnement extérieur :

Les interactions qui ont lieu au contact de la préparation médicamenteuse et qui modifient les propriétés du plastique ne sont pas sans importance.

Les capacités protectrices du récipient sont directement liées à ses propriétés mécaniques. Il arrive que celle-ci soient satisfaisantes au départ, mais que des changements résultant d'interactions surviennent progressivement et obligent à pratiquer des essais de stabilité. [49]

Il existe dans la littérature différents processus de traversée d'une interface polymère/environnement extérieur. [50]

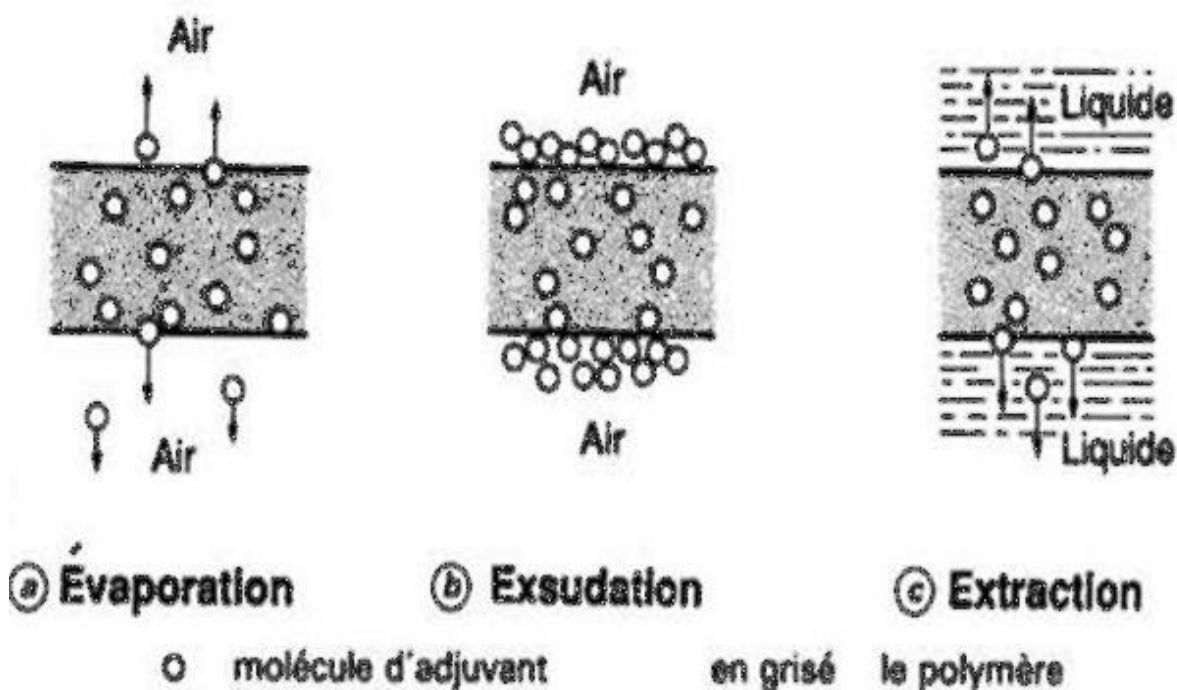


Figure 3.1 : Schématisation des principaux modes de traversée de l'interface [51].

Ces processus dépendent bien entendu du type d'environnement comme s'est démontré sur le schéma ci-dessus. Ainsi, on peut citer :

3.1.1 L'évaporation : Si le polymère est en contact avec l'air et l'additif est volatil, Selon Bart [52], la capacité d'un additif à s'évaporer (volatilité) dépend principalement de :

- *La pression de vapeur saturante* :
La perte d'additif à travers la surface d'un polymère en contact avec l'air est proportionnelle à sa pression de vapeur sur la surface,
- *La géométrie de l'échantillon* : L'augmentation du rapport surface/volume facilite la perte d'additifs, à condition que l'additif soit volatil.

3.1.2 L'exsudation : Lorsque la concentration de l'additif est supérieure au seuil de solubilité(ou de miscibilité), il est possible d'observer un écoulement de l'additif jusqu'à la surface du polymère : il s'agit de l'exsudation. Si l'additif est capable de cristalliser, une fine couche superficielle d'additif cristallise peut être observée sur la surface du polymère (mise en évidence par efflorescence sur la Figure 3.3).

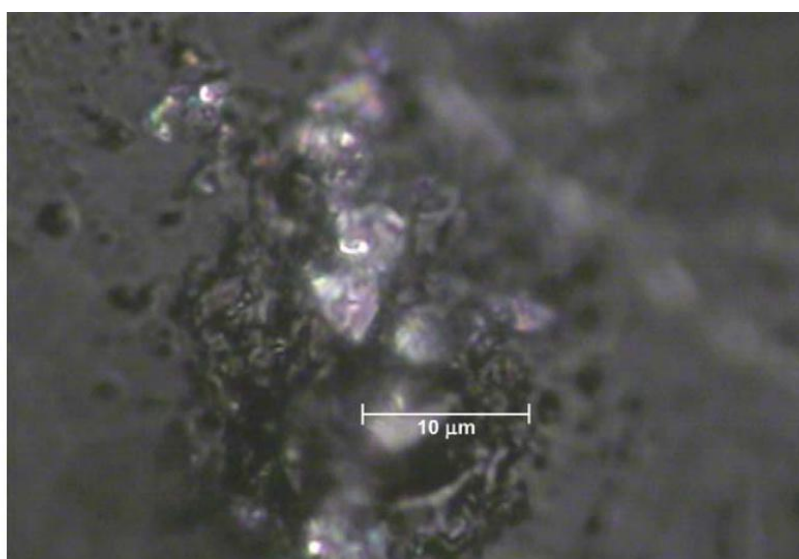


Figure 3.2 : Micrographie de la surface d'une plaque de PE après exposition sous azote à 90 °C pendant 7728 h. Les cristaux d'antioxydants reflètent la lumière [53].

3.1.3 L'extraction :

Dans le cas où l'additif a une concentration inférieure au seuil de solubilité et s'il est en contact avec un liquide, la perte d'additif a lieu par extraction.

Les pièces en polyoléfine peuvent être en contact direct avec un solvant (par exemple l'eau). Ces polymères apolaires sont insolubles dans l'eau et sont très peu perméables à la vapeur d'eau. Mais, lors d'un contact prolongé avec ce solvant, les additifs de faible masse molaire (qui sont en général plus polaires que la matrice polymère) peuvent être extraits ce qui va affecter les propriétés à long terme du matériau. [54]

Lors de l'extraction, on peut distinguer deux cas (Figure 3.3) :

- « *Le liquide ne pénètre pas ou peu dans le matériau* » : c'est seulement sa capacité à dissoudre l'additif (bon ou mauvais solvant) à la surface du polymère qui détermine la vitesse d'extraction. La perte d'additif dans le liquide est contrôlée par sa vitesse de diffusion dans le liquide.
- « *Le liquide pénètre profondément dans le matériau (dans le réseau macromoléculaire)* » : Ceci produit des désordres qui affaiblissent, voire même détruisent, les liaisons secondaires entre chaînes, responsables de la cohésion du matériau. Ainsi, en détruisant les liaisons secondaires du polymère, le liquide diminue la cohésion mécanique et augmente la mobilité moléculaire, il va alors accélérer la diffusion de l'additif en plastifiant le polymère.

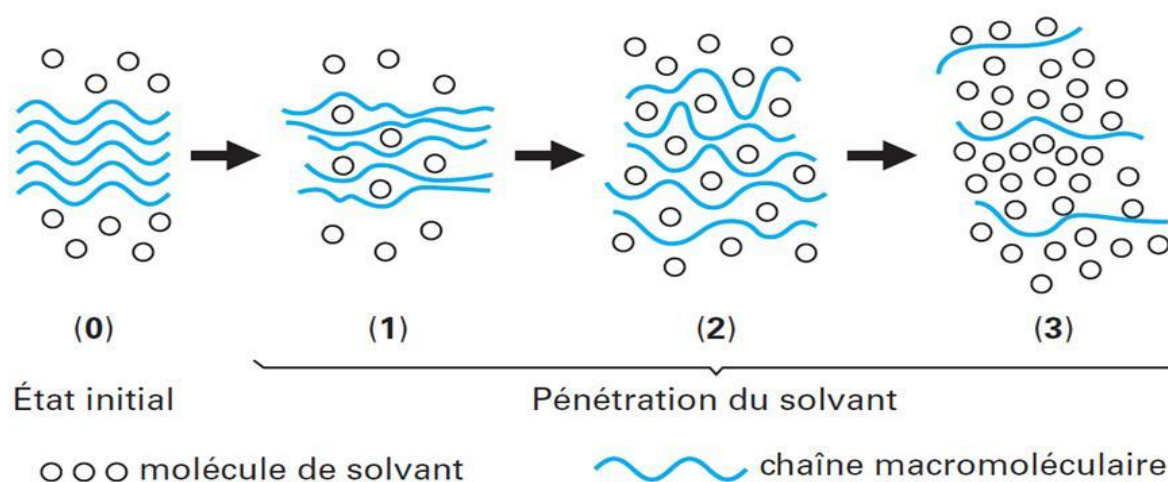


Figure 3.3 : Schématisation de la plastification des polymères [55].

3.2 Influence de la microstructure du polymère sur la diffusion :

Les zones cristallines sont beaucoup plus denses que les zones amorphes, elles sont donc pratiquement imperméables. Ainsi, la diffusion se produit principalement dans les régions amorphes du polymère, où des petits mouvements vibratoires se produisent le long des chaînes polymériques. Ces mouvements peuvent avoir comme conséquence la formation de trous (des craquelures) pendant que les chaînes macromoléculaires s'éloignent les unes des autres.

Donc ce phénomène de cavitation est issu de la déformation de la phase amorphe interlamellaire qui assure le transfert de contrainte entre les lamelles cristallines. [56]

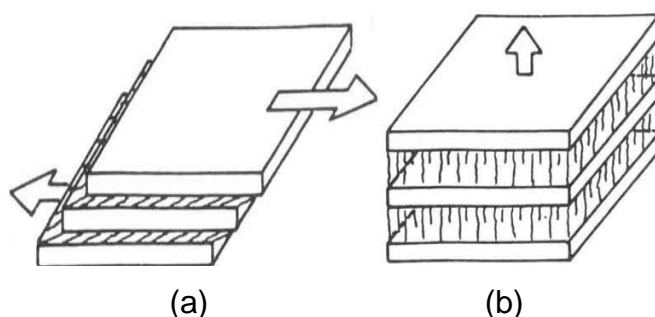


Figure 3.4 : Mécanismes de déformation de la phase amorphe interlamellaire
(a) glissement interlamellaire (b) séparation interlamellaire [57]

Ces espaces deviennent des sites actifs pour les molécules diffusantes, qui viennent s'y loger. [58]

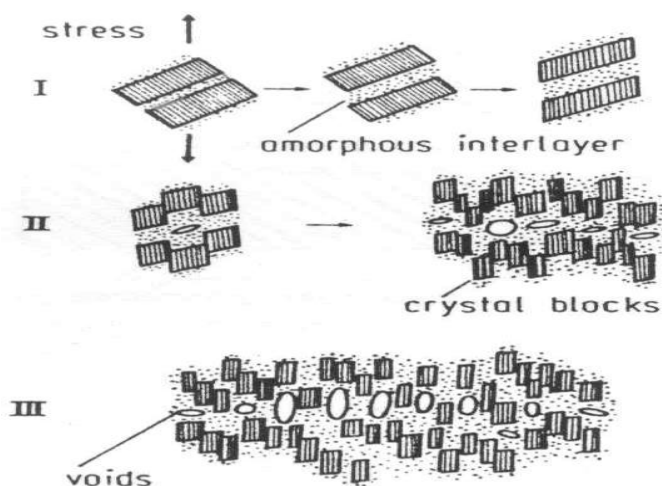


Figure 3.5 : Étapes de formations des craquelures pour un polymère semi-cristallin selon Friedrich [58]

Plusieurs auteurs [57], [59 - 61] ont remarqué que les polymères ayant plus de zones amorphes absorbent plus les composés volatils que les polymères avec des taux de cristallinité élevés.

3.3 Modélisation de la diffusion :

La possibilité de modéliser la sorption d'un produit vers l'emballage sans passer par des essais en laboratoire, ou de faire une comparaison avec celles qui sont déjà obtenues par les expériences, est particulièrement intéressante car elle permet aux industriels de vérifier et de prévoir la compatibilité de leurs matériaux d'emballages avec leurs produits d'une part, et d'évaluer les risques de pertes d'arômes et de modification des propriétés mécaniques de l'emballage sans perte de temps et à moindre coût d'autre part.

Les principales équations sur lesquelles sont basés l'ensemble des modèles sont celles qui régissent la diffusion. [3]

3.3.1 Equation générale de la diffusion :

La diffusion est le processus permettant le transfert de la matière d'une partie du système à une autre. Elle est le résultat des mouvements aléatoires des molécules dans le système. Considérons deux zones d'un même système avec des concentrations différentes, où les molécules se déplacent de façon aléatoire. Un grand nombre de molécules se déplacera de la zone à forte concentration vers celle à faible concentration. Cela s'explique par le fait que dans la zone à forte concentration, il y a plus de molécules migrantes, et donc une plus forte probabilité que ces molécules se déplacent vers la zone à faible concentration.

Les premières explications mathématiques remontent à 1855 où Fick a établi une analogie entre les phénomènes de transfert de chaleur par conduction et ceux de transfert de masse. La première théorie de la diffusion est basée sur l'hypothèse que le flux de la substance diffusante à travers l'unité de surface est directement proportionnel au gradient de concentration mesuré perpendiculairement à cette unité de surface. Dans le cas unidirectionnel, cette relation s'écrit :

$$F = -D \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (1)$$

Où F : est le flux de matière selon l'axe x représentant la direction de diffusion.

C : est la concentration en [mg/ml] à l'abscisse x.

D : est le coefficient de diffusion en [cm²/mn].

L'équation (1) est appelée 1^{ère} loi de Fick. Le signe négatif dans l'expression indique que la diffusion survient dans la direction opposée à celle du gradient de concentration.

Si une seule direction de l'espace est considérée, il existe une accumulation de matière au cours du temps dans un volume délimité par deux plans perpendiculaires au sens du flux de diffusion. Lorsque l'épaisseur de ce volume tend vers zéro, l'augmentation de la concentration au cours du temps est donnée par la seconde loi de Fick :

$$\left(\frac{\partial C}{\partial t} \right) = \left(\frac{\partial}{\partial x} \right) \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (2)$$

Où t : indique le temps en minute.

Lorsque D est constant, la seconde loi de Fick s'écrit :

$$\left(\frac{\partial C}{\partial t} \right) = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad (3)$$

Où : C : Représente la concentration de l'espèce migrante dans le plastique au contact de l'aliment ou son simulant à l'instant t et à une distance X du centre du film plastique d'épaisseur L.

D : Coefficient de diffusion de l'espèce migrante dans l'aliment ou son simulant.

Le coefficient de diffusion est le paramètre principal pour modéliser les expériences de sorption. Lorsqu'un composé est présent dans le polymère à une concentration importante, il peut induire une plastification de ce dernier.

Cela peut notamment avoir pour conséquence d'augmenter :

- son propre coefficient de diffusion. C'est le cas d'une « auto plastification » ayant lieu lors de la sorption d'un solvant ;
- le coefficient de diffusion des autres composés existant dans le matériau. C'est le cas des expériences de migration, où les coefficients de diffusion des migrants dans le polymère dépendent de la concentration du simulateur sorbé.

3.3.2 Diffusion dans une plaque mince par les deux cotés :

Un problème de diffusion est donné par la géométrie du milieu et un ensemble de conditions aux limites. En 1979, Crank [62] a présenté un bon nombre de solutions mathématiques à ces équations pour des géométries et des conditions aux limites différentes.

La géométrie la plus utile dans la suite de cette étude est celle d'une plaque mince. Pour l'étude de la diffusion d'une molécule dans un polymère, on se base sur les hypothèses simplificatrices suivantes :

- la diffusion se fait conformément aux lois de Fick,
- le coefficient de diffusion est indépendant de la concentration,
- la diffusion dans la plaque est supposée unidirectionnelle,
- la plaque est considérée comme symétrique,
- le changement de dimensions de la plaque durant la sorption est considéré comme négligeable.

- Conditions initiales : $t = 0 : 0 < x < L \quad C = f(x) = 0$
- Conditions aux limites : $t \geq 0 : \begin{cases} x = 0 \\ x = L \end{cases} \begin{cases} C = C_1 = C_\infty \\ C = C_2 = C_\infty \end{cases}$

Dans ce cas, l'évolution spatiale et temporelle de la concentration de soluté est donnée par l'équation suivante :

$$\frac{C(t,x)}{C_\infty} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)} \times \exp\left(-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2}{L^2} t\right) \times \sin\left(\frac{(2n+1)\pi}{L} x\right) \quad (4)$$

La quantité de liquide absorbée M_t par le polymère pendant un temps t est obtenue par l'intégration de la concentration $C(t, x)$ sur toute l'épaisseur L de l'échantillon :

$$M_t = \int_0^L C(t, x) dx \quad (5)$$

Ce qui donne à partir de l'équation (4) :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \times \exp\left[-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{L^2}\right] \quad (6)$$

M_t : Représente la quantité migrée dans le liquide simulateur à l'instant t .

M_∞ : Représente la quantité migrée dans le liquide simulateur à l'équilibre thermodynamique (c'est-à-dire après une durée infinie qui est souvent difficile à connaître précisément).

Ce type de cinétique, présente une partie linéaire pour les temps courts de diffusion ($M_t/M_\infty \leq 0,55$ (Figure 3.4),

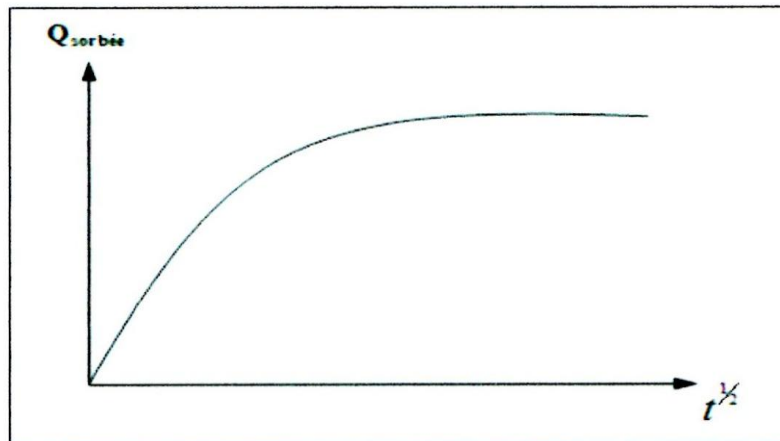


Figure 3.6 : Représentation d'une cinétique de sorption de type fickien

L'équation (6) se simplifie en :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{4}{L} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (7)$$

Cette dernière équation est très utilisée pour déterminer le coefficient de diffusion d'un solvant pénétrant dans un polymère jusqu'à l'établissement d'un équilibre thermodynamique entre le polymère et le solvant. En effet, en traçant $M_t / M_\infty = f(t_{1/2})$, la pente α [Partie linéaire de la cinétique pour les temps courts sur

la courbe $M_t / M_\infty = f(t_{1/2})$ donne directement accès au coefficient de diffusion par la relation suivante :

$$D = \pi \left(\frac{\alpha L}{4} \right)^2 \quad (8)$$

Les équations (4), (6), (7) et (8) sont à la base des modèles de cinétique de sorption et sont largement utilisées dans la littérature [63 - 66].

3.4 La dégradation des polymères :

La dégradation des polymères est inséparable de leur préparation, de leur transformation et de leur utilisation. Elle intervient essentiellement au niveau de l'altération des propriétés des matériaux organiques par modification de leur structure et diminution de leur poids moléculaire.

La production de substances de faibles poids moléculaires qui, en diffusant hors des polymères, entraînent des modifications de leur aspect et limitent leur utilisation dans les domaines de l'alimentation et de la santé. [67].

3.5 Origine principale du jaunissement des polymères :

Les antioxydants phénoliques sont des molécules très utilisées pour la stabilisation des matières plastiques ; en réagissant ils donnent souvent des espèces chimiques très colorées responsables du jaunissement de beaucoup de matières polymériques.

On attribue trop souvent à tort ce jaunissement à une dégradation des matières plastiques proprement dites alors qu'il est tout simplement un indice que l'antioxydant phénolique a réagi en protégeant la structure du polymère donc on déduit que : « *Jaunissement = polymère protégé* »



Figure 3.7 : Antioxydant phénolique protégeant un polymère par jaunissement [68]

3.5.1 Réactions des antioxydants phénoliques avec les oxydes d'azote (NOx) :

A cette tendance à donner des produits d'oxydation jaunes, les antioxydants phénoliques ajoutent une autre caractéristique gênante : leur tendance à réagir avec les oxydes d'azote NOx en donnant des produits fortement colorés d'une vilaine couleur qui va du jaune au brun.

Ces réactions sont connues dans la profession sous le nom de « gas fading » (fادissement au gaz) car lorsque l'on soumet par exemple des fibres contenant ces antioxydants phénoliques aux fumées d'un brûleur bunsen à gaz on observe facilement ces réactions. [68]

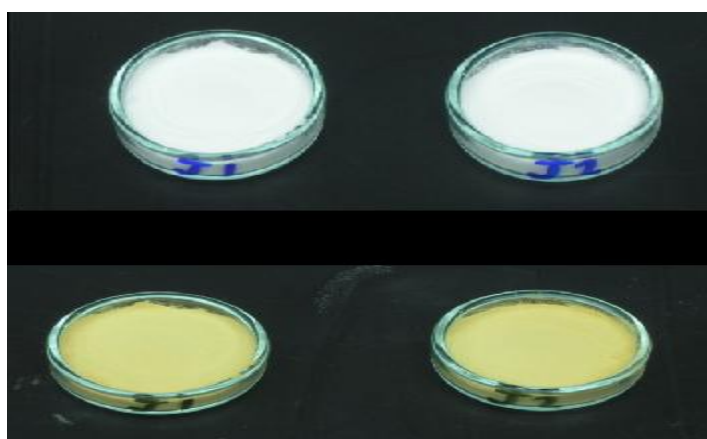


Figure 3.8 : Effet de l'exposition aux NOx d'un antioxydant phénolique [68]

3.5.2 Autres origine de décoloration des polymères :

« La société Ciba a appliqué les produits IRGANOX HP composés de benzofuranone phénolique pour augmenter la stabilité du film polymère ». [69]

Meng et Al [69], montrent que la position du groupe substituant à une influence importante sur l'activité antioxydante et la recherche sur la décoloration du PP stabilisé montre que les produits antioxydants conjugué du benzofuranone induit à la décoloration du film PP c'est-à-dire la plus grande capacité de donation d'hydrogène induit à un nombre évident de radicaux benzofuranyl et une plus évidente décoloration.

Farajzadeh et Al [70], ont démontré l'effet de décoloration de l'Irganox 1010 par ajout de différentes concentrations d'hydroxyde de sodium (NaOH) comme réactif est le résultat était l'obtention d'un produit coloré en jaune selon la réaction suivante :

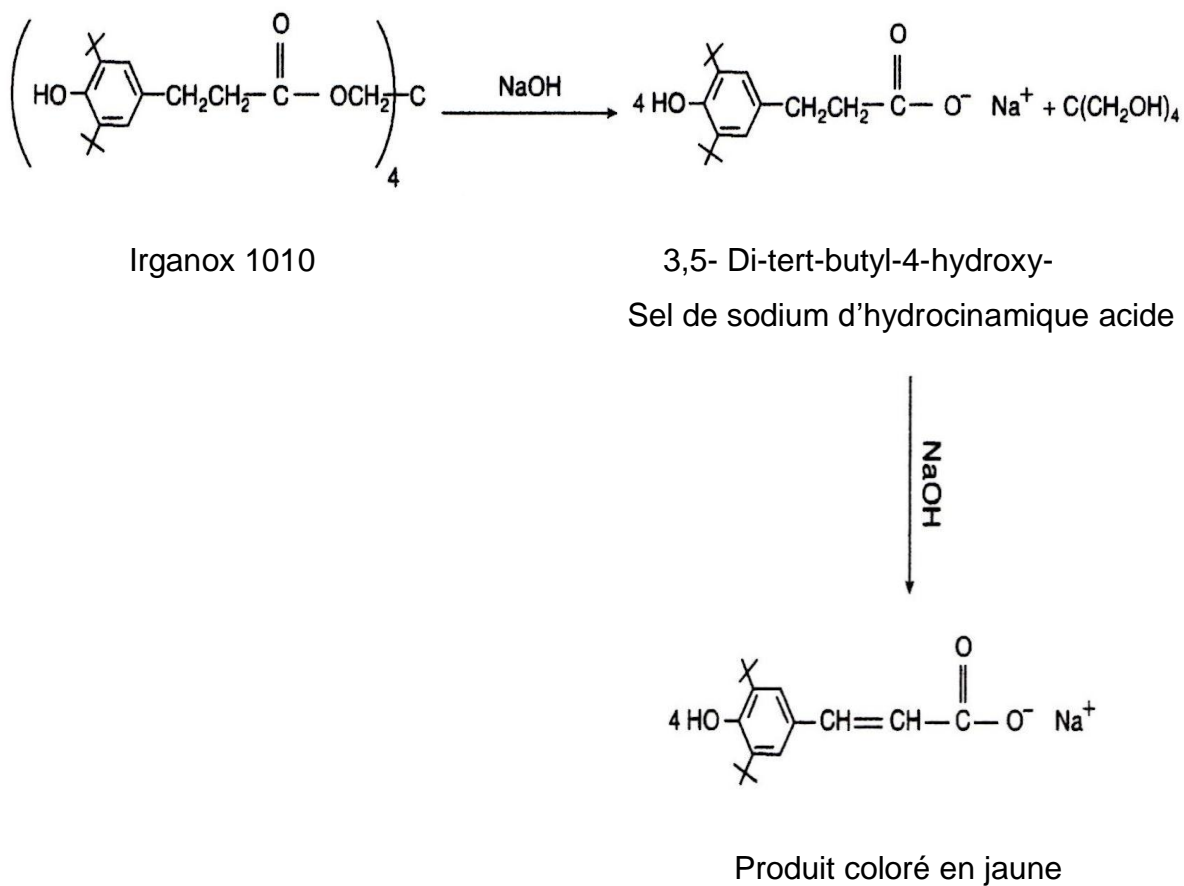


Figure 3.9 : Réaction suggérée d'IRGANOX 1010 avec l'hydroxyde de sodium pour l'obtention d'un produit coloré.

CHAPITRE 4

MATERIELS ET METHODES

L'objectif fondamental de cette étude est le comportement d'un stabilisant (Irganox 1010) dans un emballage plastique à base de polyéthylène haute densité (PEhd) à usage pharmaceutique. Dans ce contexte la démarche suivie pour aboutir à l'objectif désiré se résume comme suit :

Pour la première partie, l'étude a porté sur la migration de l'Irganox du film (PEhd) vers le milieu liquide simulateur (Ethanol).

La deuxième partie de cette étude, avait pour but de rechercher l'origine de dégradation du matériau (jaunissement).

L'étude de migration par les techniques d'analyses UV-visible et HPLC a été effectuée au niveau des laboratoires du département de chimie industrielle de l'Université SAAD DAHLEB de BLIDA.

L'étude de migration par la technique d'analyse Infrarouge et l'étude de dégradation du matériau (jaunissement), ont été réalisées au sein du laboratoire de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL -Biotic -EL Harrach.

Il faut noter que le PEhd sujet de notre étude a été extrait du film triple couche compacte (Clear-flex) que l'entreprise pharmaceutique SAIDAL l'utilise pour la fabrication des poches de sérum glucosé.



Figure 4.1 : Film Clear-flex utilisé dans l'emballage de poche de sérum.

4.1 Composition du film Clear-flex :

Le film Clear-flex est composé de trois couches (polyéthylène haute densité / polyamide / polypropylène) adhérant entre elles par l'intermédiaire d'une colle (polyuréthane), (voir figure 4.2), chaque couche joue un rôle bien déterminé au sein de la structure :

« **Couche interne** » : Cette couche, en Polyéthylène haute densité, d'épaisseur 70 μm , est en contact directe avec le soluté ; elle est remarquablement atoxique et inerte chimiquement.

« **Couche intermédiaire** » : en Nylon 6 (ou Polyamide 6) d'épaisseur 15 μm , cette couche est une bonne barrière aux gaz et apporte son excellente résistance mécanique à l'ensemble du film.

« **Couche externe** » : en Polypropylène, d'épaisseur 30 μm , elle réduit considérablement la perméabilité à la vapeur d'eau. [71]

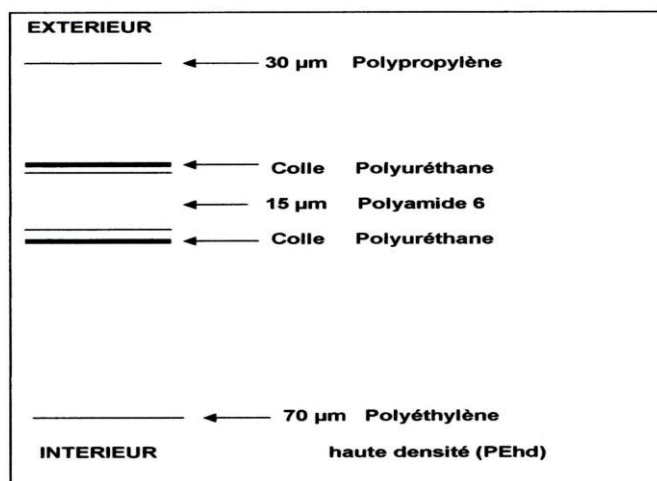


Figure 4.2 : Composition du film plastique Clear-flex

4.2 Méthode d'extraction du PEhd :

Sachant que les trois couches adhèrent entre elles par l'intermédiaire d'une colle : Polyuréthane, nous avons procédé au choix du solvant de la solubilisation de cette dernière, afin de pouvoir séparer et obtenir les trois couches intactes et sans altération.

Le polyuréthane étant soluble dans différents solvants, nous avons sélectionné le tétrahydrofurane car il permet d'obtenir un détachement des trois films, au bout de 15 mn à température ambiante. Ce temps de contact du tétrahydrofurane est le plus faible par rapport à l'ensemble des solvants utilisés.

➤ Matériels et réactifs :

- Matériels : Spectrophotomètre IR Nicolet 380 logiciel OMNIC
- Réactifs : Tétrahydrofurane (THF)

➤ Mode opératoire :

- Plonger dans un erlenmeyer, un échantillon de film clear-flex de surface totale d'environ 100 cm², dans 40 ml de tétrahydrofurane.
- Fermer l'erlenmeyer et laisser le film en contact du solvant pendant 15 minutes.
- A l'aide d'une pince, retirer le film du solvant et procéder à la séparation des 3 couches par déchirure.
- Identifier les trois couches du film Clear-flex par spectrophotométrie infrarouge.

4.3 Etude de la migration de l'Irganox 1010 :

L'étude de migration de l'Irganox du PEhd vers le milieu liquide simulateur (Ethanol) sur des carrés de films en PEhd trempés dans l'Ethanol à 96° et exposés à une température de 80 °C pendant 4 heures (conditions considérées conventionnellement comme étant les plus sévères). [72]

➤ Réactifs et produits utilisés:

Les caractéristiques des réactifs et des produits utilisés sont résumées dans les tableaux 4.1 et 4.2 respectivement :

Tableau 4.1 : Caractéristiques des réactifs utilisés dans l'étude de migration.

Réactifs	Formules	Origine	Poids moléculaires
Ethanol	C ₂ H ₆ O (C ₂ H ₅ OH)	SIGMA-ALDRICH	46,07
Méthanol	CH ₄ O (CH ₃ OH)	FLUKA	32,04
Tétrahydrofurane (THF)	C ₄ H ₈ O	MERCK	72,11

Tableau 4.2 : Caractéristiques des produits utilisés dans l'étude de migration.

Produits	Nom commercial	Aspect	Fournisseur
Polyéthylène haute densité	PEhd	Film fin d'épaisseur 70 µm	Baxter-Italie
«Pentaerythritol tetrakis (3-(3,5-di-tert-butyl-4- hydroxyphenyl) propionate)»	Irganox 1010	Poudre cristalline blanche	Ciba geigy - suisse

➤ Matériels utilisés :

Plaque chauffante : (Dkk H130).

Balance de précision : (SARTORIUS précision 0,0000 g ; Max 220 g).

Pied à coulisse : (FACOM (Digital caliper) 1300 E)

Etuve : (Sélecta 601-E050-1400)

➤ Mode opératoire :

Les films de PEhd extraits d'un film trilaminé Clear-flex utilisé pour les poches de sérum sont découpées en carrés de dimensions (2x2) cm².

N essais ont été préparés en introduisant séparément un carré de film en PEhd préalablement pesé dans une balance analytique dans 10 ml d'éthanol contenu dans un tube à essai fermé hermétiquement. Les N tubes sont alors placés en même temps dans une étuve portée à 80°C.

Après un temps t1 (mn), un tube est récupéré ; le matériau est alors séparé du solvant et séché à l'étuve, à t2 (mn), un deuxième tube est récupéré est l'opération se poursuit jusqu'au temps tN (4h) pour le Nième tube, les matériaux récupérés ainsi que les solvants sont conservés pour être analysés ultérieurement.

Il faut noter que le travail a été réalisé sur cinq petits carrés de film de (2x2) cm² au lieu d'un seul ; ceci a été nécessaire pour une meilleure reproductibilité. Des essais à blancs sont soumis aux études cinétiques dans les mêmes conditions que les essais, le matériau récupéré en fin d'opération est séché à l'étuve, pesé et conservé pour analyse par infrarouge.

Le suivi de l'étude de migration de l'Irganox 1010 du film PEhd vers le milieu liquide simulateur (Ethanol) a été réalisée par différentes techniques à savoir :

La spectrométrie FTIR (Nicolet 380 ; logiciel : OMNIC), appliquée au film plastique [64], la spectrométrie UV-visible (UV-1700 Pharmaspec ; cellule en quartz) et la chromatographie HPLC (SPD-10 AV VP Shimadzu ; colonne : C18), appliquées au milieu simulateur. [73, 74]

4.3.1 Suivi de l'étude de migration par FTIR :

Nous avons procédé à la vérification de la fiabilité de la méthode par comparaison entre les bandes de vibration caractéristiques au matériau utilisé (Tableau B.1) et celles de l'Irganox 1010 (Tableau B.2) (voire Appendice B), ceci nous a permis de sélectionner la bande aux environs de 1739 cm^{-1} spécifique au groupement (C=O) d'un carbonyle, présent dans l'antioxydant et dans le matériau utilisé. La bande à ($\approx 1732 \text{ cm}^{-1}$) a été retenue pour le suivi de la diffusion de l'Irganox 1010 à partir des films PEhd vers l'éthanol.

Le suivi de l'évolution de la surface de la bande spécifique sélectionnée 1732 cm^{-1} en fonction du temps a été réalisé à partir des surfaces de la bande.

-Détermination de la masse d'IRG 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

La masse d'IRG 1010 qui a diffusé a été calculée en appliquant la formule :

$$M_t = M_0 (1 - S_t / S_0)$$

d' où M_t : Masse d'Irganox 1010 qui à diffusé au temps t (mg).

M_0 : Masse d'Irganox 1010 présente dans le film à l'instant t_0
(Avant l'étude cinétique) (mg).

S_t : Surface de la bande à 1732 cm^{-1} à l'instant t.

S_0 : Surface de la bande à 1732 cm^{-1} à l'instant t_0 . (Avant l'étude cinétique)

-Détermination de la masse limite d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEhd : ($M_{\infty \text{ exp}}$)

La masse limite d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEHD est déterminée graphiquement.

-Détermination du coefficient de diffusion d'Irganox 1010 :

Selon la loi de diffusion de Fick (aux temps courts) :

$$M_t/M_{\infty} = 4 (D t / \pi L^2)^{1/2}$$

$$M_t/M_{\infty} = (4 / L) (D/\pi)^{1/2} t^{1/2}$$

Le tracé de $(M_t/M_{\infty})_{\text{exp}}$ en fonction de $t^{1/2}$ à partir de la pente :

$\text{tang } \alpha = (4 / L) (D/\pi)^{1/2}$ permet de déterminer le coefficient de diffusion D.

(avec L épaisseur du film PEhd $\approx 70 \mu\text{m} = 0,07 \text{ mm} = 0,007 \text{ cm}$).

-Détermination du % de masse d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

Le % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEhd vers l'Ethanol à 80 °C au temps (t), est calculé par la formule suivante :

$$X_t = (M_t / M_0) \times 100$$

d' où M_t : Masse d'IRG 1010 qui à diffusé au temps t (mg).

M_0 : Masse d'IRG 1010 présente dans le film à l'instant t_0

(Avant l'étude cinétique) (mg).

Les résultats sont résumés dans le tableau F.1 et le graphe du % d'Irganox 1010 qui a diffusé en fonction du temps est représenté dans la figure F.1 (voire appendice F).

4.3.2 Suivi de l'étude de migration par UV-visible :

Pour la vérification de la linéarité de la méthode un balayage a été effectué pour une solution d'Irganox 1010 (MP) dans l'Ethanol, dans l'intervalle de 200 à 800 nm a donné un maximum d'absorption à 277 nm. (Voire figure 4.3)

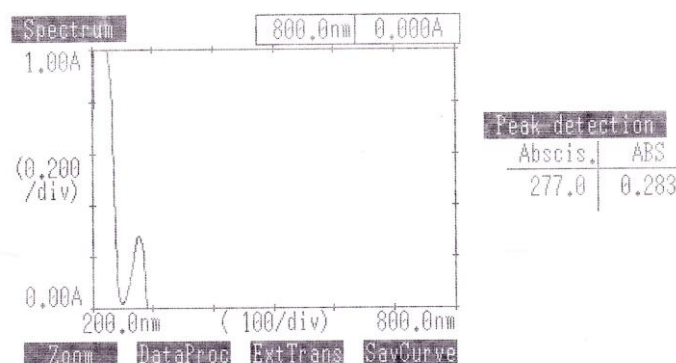


Figure 4.3 : Spectre UV de l'Irganox 1010 (MP) dans l'Ethanol

La linéarité de la méthode UV a été vérifiée par UV visible à 277 nm en analysant les différentes solutions de la gamme d'étalonnage, préparée à partir d'une solution mère d'Irganox 1010 dans l'éthanol, les valeurs d'absorbance des différentes solutions ainsi que les concentrations correspondantes sont résumées dans le tableau D.1 (voire Appendice D)

Le tracé de l'absorbance en fonction des concentrations (voire figure D.1 /Appendice D) a donné une droite linéaire avec un coefficient de corrélation de 0,9989, ce qui montre que la méthode est linéaire.

Les solutions d'Ethanol récupéré lors de l'étude cinétique de migration de l'Irganox 1010 à partir du PEhd ont été aussi analysées par UV visible à 277 nm.

-Détermination des concentrations équivalentes d'IRG 1010 diffusées du PEhd :

Les concentrations équivalentes ont été déterminées graphiquement à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage ($y=6,7 x$)

d' où Y : L'absorbance au temps t.

X : Concentration équivalente au temps t.

-Détermination de la masse d'IRG 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

La masse d'IRG 1010 qui a diffusé au temps (t) est calculé par la formule suivante :

$$M_t = C * V$$

d' où M_t : Masse d'IRG 1010 qui à diffusé au temps t.

C : Concentration d'IRGANOX 1010 qui a migré (mg/ml).

V : Volume du milieu simulateur (Ethanol) récupéré au temps t. (V=10 ml).

-Détermination du % de masse d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

Le % de masse d'Irganox 1010 diffusé du PEhd vers l'Ethanol à 80 °C au temps (t), est calculé par la même formule que celle cité précédemment dans la partie de l'analyse par FTIR.

Les résultats sont résumés dans le tableau F.2 et le graphe du % d'Irganox 1010 qui a diffusé en fonction du temps est représenté dans la figure F.2 (voire appendice F)

4.3.3 Suivi de l'étude de migration par HPLC :

La linéarité de la méthode HPLC a été vérifiée par HPLC visible à 277 nm en analysant les différentes solutions de la gamme préparée à partir d'une solution mère d'IRG 1010 dans l'Ethanol. .

Les valeurs de surface des différentes solutions ainsi que les concentrations correspondantes sont résumées dans le tableau D.1 (voire Appendice D)

Le tracé de la surface en fonction des concentrations (voire figure D.1 /Appendice D) a donné une droite linéaire avec un coefficient de corrélation de 0,9981, ce qui montre que la méthode est linéaire.

Les solutions d'Ethanol récupéré lors de l'étude cinétique de migration de l'Irganox 1010 à partir du PEhd ont été analysées par HPLC.

La chaine chromatographique est constituée d'une mono pompe de type LC-10AT Shimadzu, et d'un détecteur UV type LPC-10, la cellule optique du détecteur a un volume de 8 µL. L'injection s'effectue par l'intermédiaire d'une vanne Rhéodyne

modèle 7010 possédant une boucle d'injection de 20 μL , l'appareil est équipé d'une colonne de type C18 N (25 cm, 5 μm).

Les analyses sont effectuées à une longueur d'onde de 277nm, la phase mobile utilisée est le méthanol grade HPLC [73], sous un débit opératoire de 0,8 ml/min avec un volume injecté de 20 μL .

-Détermination des concentrations équivalentes d'IRG 1010 diffusé du PEhd :

Les concentrations équivalentes ont été déterminées graphiquement à partir de l'équation de la courbe d'étalonnage ($y=2 \text{ E } +06 x$)
d'où Y : Surface du pic obtenue par HPLC au temps t.

X : Concentration équivalente au temps t.

-Détermination de la masse d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

La masse d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) est calculé par la même formule que celle cité précédemment dans la partie de l'analyse par UV-visible.

-Détermination du % de masse d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) du PEhd :

Le % de masse d'Irganox 1010 diffusé du PEhd vers l'Ethanol à 80 °C au temps (t), est calculé par la même formule que celle cité précédemment dans la partie de l'analyse par FTIR.

Les résultats sont résumés dans le tableau F.1, F.2, F.3 et le graphe du % d'Irganox 1010 qui a diffusé en fonction du temps est représenté dans la figure F.1, F.2, F.3 (voire appendice F).

4.3.4 Calcul du taux de migration en % par FTIR, UV-visible et HPLC :

Le taux de migration d'Irganox 1010 en % diffusé du PEhd représente la valeur limite de migration de l'Irganox 1010 (pendant 4h) qui est reportée à la masse du film PEhd utilisé.

Il est calculé par la formule suivante :

$$\zeta (\%) = \frac{M_t (4 \text{ heures})}{M_0} \times 100$$

ζ : Taux de migration d'Irganox 1010 du PEhd en %.

M_t : La valeur limite de migration de l'Irganox 1010 du PEhd (pendant 4h) en mg.

M_0 : La masse du film PEhd utilisé en mg.

Les résultats obtenus pour les trois techniques d'analyses (Infrarouge, UV-visible, HPLC) sont résumés dans le tableau 5.8 (Voire p 46).

4.4 La dégradation du matériau (jaunissement) :

La dégradation photochimique du PE a été étudiée largement et la synthèse des articles donnent une vue d'ensemble des étapes élémentaires [75 -78].

Notre étude de dégradation de matériau à été réalisé sur le PEhd extraits du film trilaminé (clear-flex) et sur le film clear-flex lui-même.

➤ Mode opératoire :

Le film trilaminé Clear-flex (film d'origine) utilisé pour les poches de sérum, de même que pour les films en PEhd obtenues après solubilisation dans le THF à partir du film d'origine sont découpées en carrés de dimensions (6x6) cm².

Les deux types de film sont exposés à la lumière du jour et ce pendant une durée de 2 mois (8 semaines).

Les films de PEhd et de Film Clear-flex ainsi que leur témoin respectifs ont été analysées par spectroscopie infrarouge FTIR avant et après la période d'exposition à la lumière du jour et ce pendant une durée de 2 mois (8 semaines).

Les spectres obtenus, après analyse par FTIR sont représentés par les figures (G1 jusqu'à G18). (Voir APPENDICE G).

CHAPITRE 5

RESULTATS ET DISCUSSION

1^{ière} Approche :

L'étude de la migration de l'Irganox 1010 vers l'Ethanol par différentes techniques.

5.1 Suivi de l'étude de migration de l'Irganox 1010 par FTIR :

L'étude de migration de l'Irganox 1010 du PEhd vers l'Ethanol a été réalisé sur un des cinq films PEhd récupérés lors de l'étude cinétique, ce dernier est séché et analysé par FTIR avant et après les essais de cinétique, les spectres obtenus sont représentés par les figures (de C.1 à C.14 Voir Appendice C), le suivi de l'évolution de la surface de la bande spécifique sélectionnée (1732 cm^{-1}) en fonction du temps a été réalisé à partir des surfaces de la bande.

Les résultats des surfaces obtenues, des masses d'Irganox 1010 qui a diffusé au temps (t) sont résumés dans le tableau 5.1 et le graphe correspondant est représenté dans la figure 5.1

Tableau 5.1 : Résultats obtenues par FTIR de la masse d'IRG 1010 diffusé du PEhd en fonction du temps.

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
St	538,108	483,599	424,956	346,130	275,052	178,113	145,351
Mt (mg)	0,020	0,039	0,060	0,088	0,113	0,148	0,159

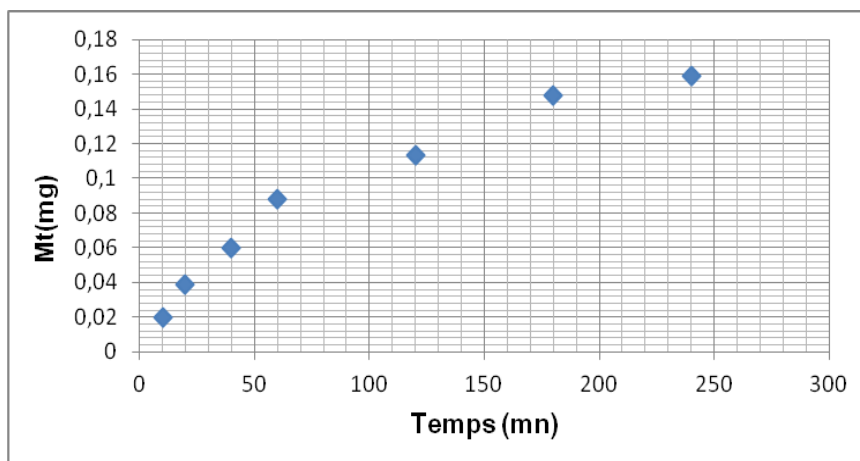


Figure 5.1 : Masse d'IRG 1010 diffusé du PEhd en fonction du temps par FTIR.

Interprétation :

Le graphe montre une évolution importante aux premiers temps de contact puis la masse qui diffuse tend à se stabiliser ; la migration est due à un gradient de concentration dans le liquide jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

Ceci est en corrélation avec l'approche théorique du processus, formalisé par les lois de diffusion de Fick. [3, 62]

-Détermination de la masse limite d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEhd : ($M_{\infty \text{ exp}}$)

La masse limite d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEHD est déterminée graphiquement $M_{\infty \text{ exp}} = 0,159 \text{ mg}$

-Détermination du coefficient de diffusion d'Irganox 1010 :

Le coefficient de diffusion de l'irganox 1010 du PEhd vers l'éthanol à 80°C a été calculé à partir de la loi de Fick appliquée aux temps de contact courts (4h).

Soit $D = 0,85 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{mn}$

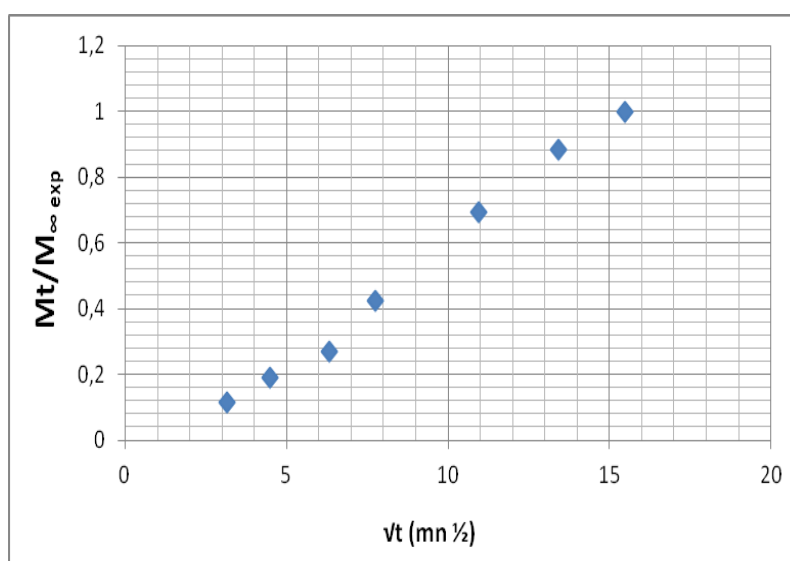


Figure 5.2 : Courbe montrant les valeurs $M_t/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par FTIR

-Calcul de la masse totale d'Irganox 1010 qui a diffusé au bout de 4 heures :

Sachant que : $M_0 = 0,211$ mg, $S_{4h} = 145,351$ et $S_0 = 593,857$

L'application de la formule : $M_t = M_0 (1 - S_t / S_0)$ à donné la masse totale d'Irganox 1010 qui a diffusé au bout de 4 heures : $M_{4h} = 0,159$ mg

Interprétation :

La valeur de la masse d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEhd vers l'éthanol à 80°C après 4heures de contact (M_{4h}) est identique à la valeur limite d'Irganox 1010 déterminée graphiquement ($M_{\infty \text{ exp}}$).

Donc on peut déduire que la méthodologie de travail adopté peut être proposée pour le suivi de l'étude de la migration de l'Irganox1010 d'un emballage en PEhd vers un milieu simulateur liquide qu'est l'éthanol par la spectrophotométrie FTIR.

-Corrélation entre le processus expérimental et la loi de diffusion de Fick :

Le calcul de $M_t / M_{\infty \text{ théo}}$ est effectué en remplaçant les différents données dans la relation (Voir tableau 5.2) suivi d'une comparaison avec les valeurs expérimentales de $M_t / M_{\infty \text{ exp}}$ (voir représentation graphique figure 5.3)

Tableau 5.2 : Valeurs de $M_t / M_{\infty \text{ théo}}$ et $M_t / M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par FTIR

\sqrt{t} (mn $\frac{1}{2}$)	3,16	4,47	6,32	7,74	10,95	13,42	15,49
$M_t / M_{\infty \text{ exp}}$	0,126	0,245	0,377	0,553	0,711	0,931	1
$M_t / M_{\infty \text{ théo}}$	0,297	0,420	0,594	0,728	1,029	1,262	1,456

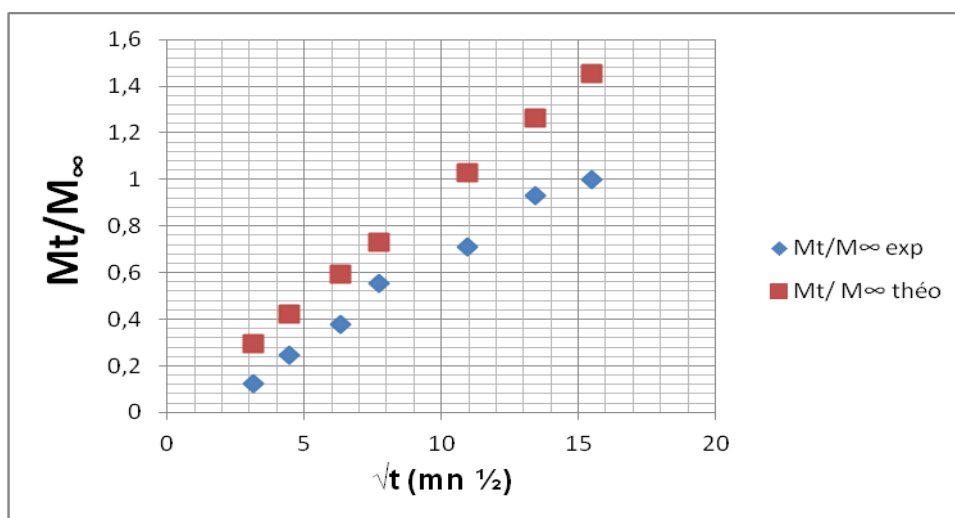


Figure 5.3 : Corrélation entre les valeurs Mt/ M_∞_{exp} et Mt/ M_∞_{theo} en fonction de \sqrt{t} par FTIR

Interprétation :

La figure 5.3 illustre l'approche mathématique du processus de migration, les valeurs expérimentales et théoriques de Mt/ M_∞ présentant un écart relativement faible.

5.2 Suivi de l'étude de migration de l'Irganox 1010 par UV-visible :

La cinétique de diffusion de l'Irganox 1010 à été réalisé sur des films en PEhd soumis à un milieu simulateur qu'est l'éthanol.

Les solutions d'éthanol récupérées dans les différents essais, aux différents temps de contact, ont été analysées par UV-visible à 277 nm.

A partir des absorbances, les concentrations équivalentes ont été déterminées graphiquement (à partir de la gamme) suivi d'un calcul des masses d'IRG 1010 diffusées.

Les résultats des absorbances à 277 nm, des masses d'IRG 1010 qui a diffusé au temps (t) sont résumés dans le tableau 5.3 et le graphe de la masse d'IRG 1010 qui a diffusé en fonction du temps est représenté dans la figure 5.4.

Tableau 5.3 : Résultats de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par UV-visible à 277 nm

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
Absorbance	0,069	0,131	0,203	0,298	0,377	0,496	0,534
Mt (mg)	0,103	0,195	0,303	0,444	0,563	0,740	0,797

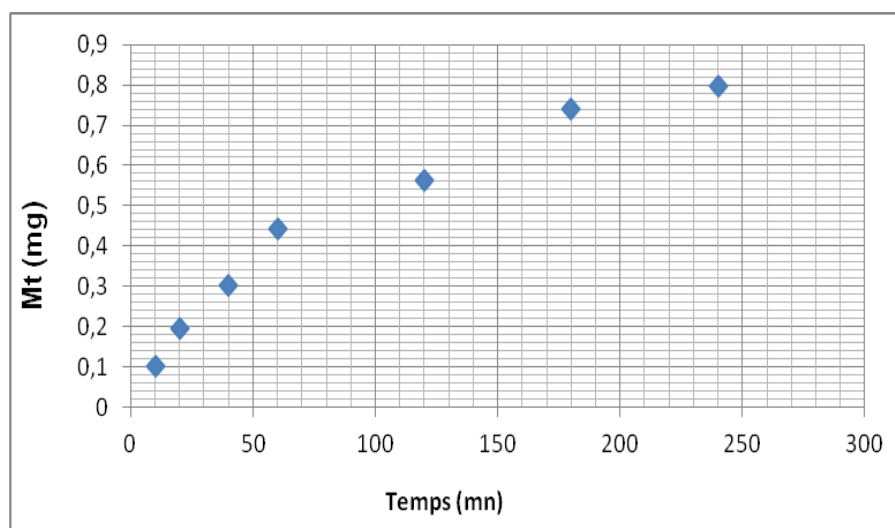


Figure 5.4 : Courbe de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 à partir du PEhd par UV-visible à 277 nm

Interprétation :

Les courbes représentant la migration de l'Irganox 1010 du PEhd dans l'éthanol présentant le même profil que celui observé par FTIR, l'Irganox 1010 passe en solution jusqu'à stabilisation du phénomène ou la masse qui diffuse devient constante ; ce qui rejoint les modèles mathématiques relatifs aux cinétiques de diffusion.

-Détermination de la masse limite d'Irganox 1010 qui a diffusé du PEhd :

La masse limite d'IRG 1010 qui a diffusé du PEhd est déterminée graphiquement.

$$M_{\infty \text{ exp}} = 0,797 \text{ mg}$$

-Détermination du coefficient de diffusion d' Irganox 1010 :

Le tracé de $(Mt/M_{\infty})_{\text{exp}}$ en fonction de $t^{1/2}$ nous permet de déterminer, à partir de la pente le coefficient de diffusion $D = 0,87 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 / \text{mn}$; (voir figure 5.5).

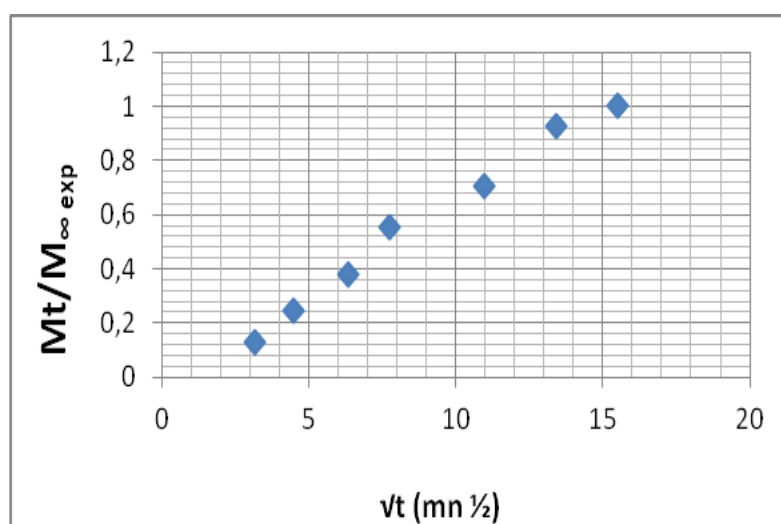


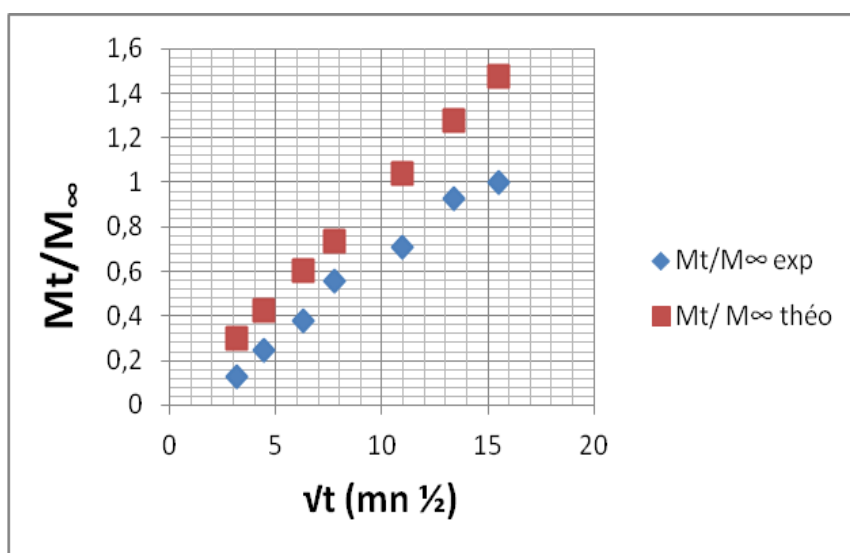
Figure 5.5 : Courbe montrant les valeurs $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible.

-Corrélation entre le processus expérimental et la loi de diffusion de Fick :

Le calcul de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ est effectué en remplaçant les différents données dans la relation (Voir tableau 5.4) suivi d'une comparaison avec les valeurs expérimentales de $Mt/M_{\infty \text{ exp}}$ (voir représentation graphique figure 5.6).

Tableau 5.4 : Valeurs de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ et $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible.

\sqrt{t} (mn $\frac{1}{2}$)	3,16	4,47	6,32	7,74	10,95	13,42	15,49
$Mt/M_{\infty \text{ exp}}$	0,129	0,245	0,38	0,557	0,706	0,928	1
$Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$	0,300	0,425	0,601	0,736	1,041	1,276	1,473

**Figure 5.6** : Corrélation entre les valeurs de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ et $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par UV-visible.

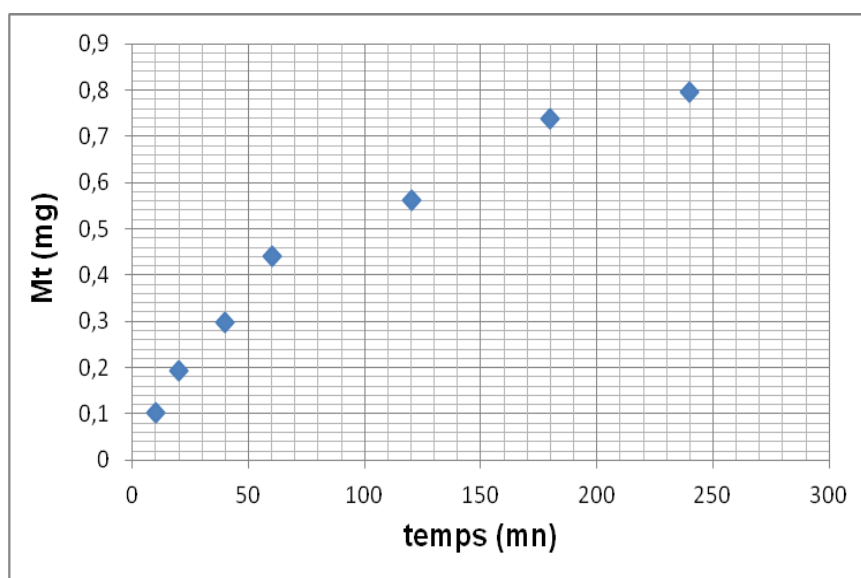
5.3 Suivi de diffusion de l'Irganox dans l'éthanol par HPLC à 277 nm :

La cinétique de diffusion a été réalisée sur des films en PEhd dans un milieu simulateur qui est l'éthanol, les solutions d'éthanol récupérées dans les différents essais, aux différents temps de contact, ont été analysées par HPLC à 277 nm.

Les résultats des masses d'Irganox 1010 diffusé au temps (t) sont résumés dans le tableau 5.5 et leur graphe correspondant est représenté dans la figure 5.7.

Tableau 5.5 : Résultats de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par HPLC

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
Surface du pic par HPLC	20384	38755	59681	88085	112228	147408	159279
Mt (mg)	0,102	0,194	0,298	0,440	0,561	0,737	0,796

**Figure 5.7** : Courbe de l'étude de diffusion de l'IRG 1010 du PEhd par HPLC.-Détermination de la masse limite d'IRG 1010 diffusé du PEHD :

La masse limite d'IRG 1010 qui a diffusé du PEhd est déterminée graphiquement.

$$M_{\infty \text{ exp}} = 0,796 \text{ mg}$$

-Détermination du coefficient de diffusion d'IRG 1010 :

Le tracé de $(Mt/M_{\infty})_{\text{exp}}$ en fonction de $t^{1/2}$ nous permet de déterminer, à partir de la pente le coefficient de diffusion $D = 0,86 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{mn}$; (voir figure 5.8).

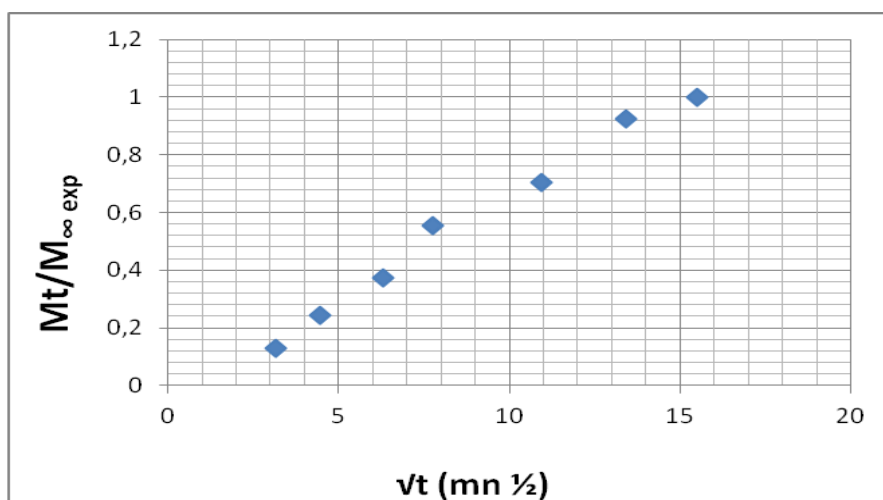


Figure 5.8 : Courbe montrant les valeurs $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC

a) Corrélation entre le processus expérimental et la loi de diffusion de Fick :

Le calcul de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ est effectué en remplaçant les différents données dans la relation (Voir tableau 5.6) suivi d'une comparaison avec les valeurs expérimentales de $Mt/M_{\infty \text{ exp}}$ (voir représentation graphique figure 5.9)

Tableau 5.6 : Valeurs de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ et $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC

\sqrt{t} (mn $\frac{1}{2}$)	3,16	4,47	6,32	7,74	10,95	13,42	15,49
$Mt/M_{\infty \text{ exp}}$	0,128	0,244	0,374	0,553	0,705	0,926	1
$Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$	0,299	0,423	0,598	0,732	1,035	1,269	1,465

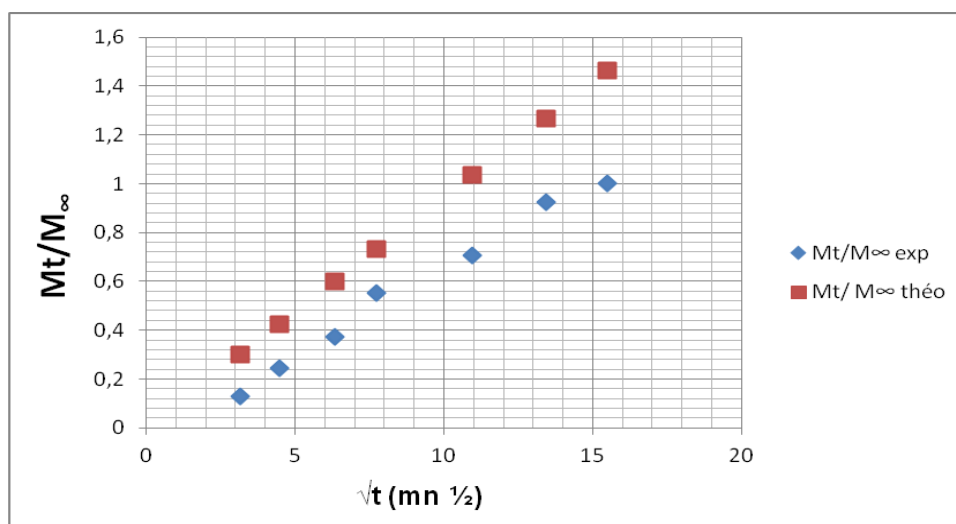


Figure 5.9 : Corrélation entre les valeurs de $Mt/ M_{\infty \text{ théo}}$ et $Mt/ M_{\infty \text{ exp}}$ en fonction de \sqrt{t} par HPLC

5.4 Etude comparative des résultats obtenus par (FTIR, UV-visible, HPLC) :

A partir des résultats des masses d'Irganox 1010 diffusé du PEhd vers l'éthanol pendant 4h obtenus par les trois techniques d'analyse (FTIR, UV-visible, HPLC), une étude comparative a été réalisée.

Pour cela, les trois masses diffuses ont été transformées en % de masses par rapport à la quantité d'Irganox 1010 présente à t_0 avant étude cinétique (étant donné que la masse du carré de film de $2 \times 2 \text{ cm}^2$ n'est pas uniforme).

Les % de masse limites (M_∞ %) sont déterminés graphiquement (Voire les courbes figure F.1, F.2, F.3 en Appendice F).

Les résultats des % de masses d'Irganox 1010 migré du PEhd vers l'éthanol à 80°C pendant 4h obtenus par les trois techniques d'analyse (FTIR, UV-visible, HPLC) sont résumés dans le tableau 5.7.

Tableau 5.7 : % de masses d'Irganox 1010 migré du PEhd vers l'éthanol à 80°C pendant 4h

Technique d'analyses	FTIR	UV-visible	HPLC
Xt (%)	75,35	75,19	75,09

Interprétation :

Les % de masses d'Irganox 1010 migré du PEhd vers l'éthanol à 80°C pendant 4h sont presque comparables donc on peut déduire que les trois techniques d'analyse sont performantes quant à l'évaluation des taux de migration des additifs.

L'étude du phénomène de migration effectuée sous les conditions adoptées nous a permis d'observer l'influence des paramètres physiques et chimiques qui agissent directement sur les taux de transfert et par suite sur les coefficients de diffusion. Par ailleurs, les résultats obtenus nous ont permis de noter les avantages et les inconvénients de chaque technique analytique pour l'estimation et l'identification de la migration spécifique et globale.

5.5 Evaluation des taux de migration de l'IRG1010 par rapport aux exigences réglementaires :

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique la norme n'autorise que 0,3 % de migration globale des additifs pour le conditionnement à base de polyéthylène ; au-delà de cette limite, la législation considère que l'emballage provoque une altération inacceptable du produit.

Les valeurs limites de migration de l'Irganox 1010 aux conditions sévères de conservation (dans l'Ethanol à 80 °C pendant 4h) sont reportées à la masse du film PEhd utilisé en %. (Voire tableau 5.8).

Tableau 5.8 : Taux de migration de l'Irganox 1010 du PEhd vers l'éthanol à 80 °C pendant 4h par rapport aux exigences réglementaires

Techniques d'analyses	FTIR	UV-visible	HPLC
Taux de migration d'Irganox 1010 du PEhd ζ (%)	0,06	0,06	0,06

Interprétation :

Les valeurs des % de masses d'Irganox 1010 qui a migré sont identiques pour les trois techniques (FTIR, UV-visible, HPLC) et satisfaisant quant aux exigences réglementaires dans le domaine pharmaceutique qui préconise un seuil limite de 0,3 % de migration globale des additifs pour le conditionnement à base de polyéthylène.

Donc on peut en déduire que le relargage des additifs existe réellement mais ne constitue pas un danger de gravité majeures à condition bien sur d'être suffisamment renseigné sur le comportement général des plastiques et d'élaborer un programme d'expériences approprié pour le contrôle de la qualité des lots d'emballage à usage pharmaceutique réceptionnés.

2^{ème} Approche : La dégradation du matériau (jaunissement)

5.6 Résultat de dégradation du matériau obtenue par FTIR :

Après exposition du film clearflex et du film PEhd à la lumière du jour durant 8 semaines on remarque que vers la 7^{ème} et 8^{ème} semaine ces derniers se décolorent sensiblement en jaune (Figure 5.10).



Figure 5.10 : Jaunissement du film clearflex et PEhd après exposition à la lumière du jour.

L'analyse par infrarouge du film clear-flex a montré l'apparition de deux bandes aux environs de 2359 et 465 par rapport au film non soumis à la lumière (Figure 5.11).

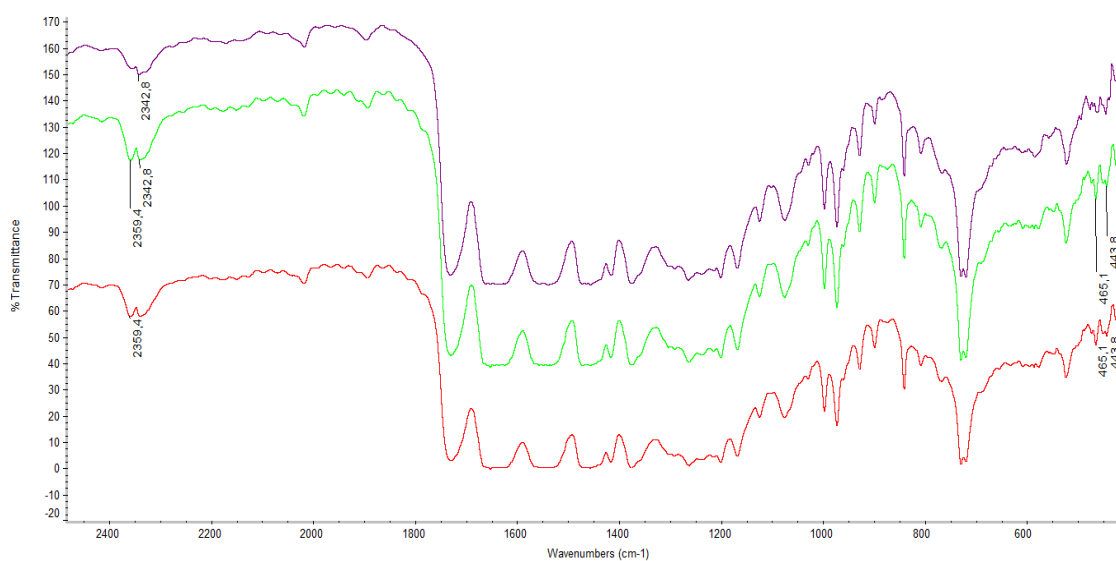


Figure 5.11 : Superposition de spectre IR du Film clear-flex témoin avec ceux de même nature exposé à la lumière du jour de 7^{ème} semaine jusqu'à la 8^{ème} semaine respectivement.

Pour le PEhd on remarque que vers la 7^{ème} semaine l'apparition de plusieurs bandes au environ de 965, 918, 868, 819,770 et 465 et leur disparition vers la 8^{ème} semaine par rapport au film non soumis à la lumière. (Figure 5.12)

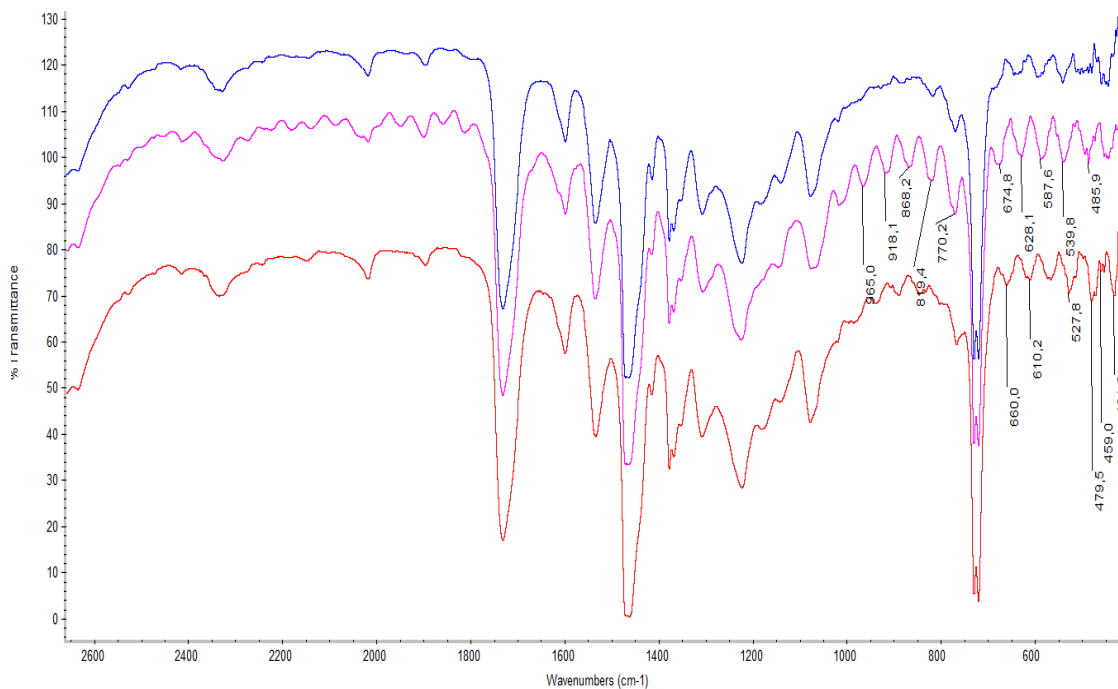


Figure 5.12 : Superposition de spectre IR du Film PEhd témoin avec ceux de même nature exposé à la lumière du jour de 7^{ième} jusqu' 8^{ème} semaine respectivement.

Interprétation :

Selon Meng et Al [69], ce jaunissement peut être due au benzofuranone phénolique qui induit à la décoloration du film c'est-à-dire la plus grande capacité de donation d'hydrogène induit à un nombre évident de radicaux benzofuranyl et une plus évidente décoloration, sachant à priori que la société Ciba fabrique des produits Irganox HP composés de benzofuranone phénolique pour augmenté la stabilité du film polymère.

Ce jaunissement ne traduit pas forcément une dégradation des matières plastiques mais peut être un indice que l'antioxydant phénolique dans sa mission de stabilisant a réagi en protégeant la structure du polymère. [68].

CONCLUSION

Il est indispensable de bien connaître les grands problèmes que pose actuellement la sécurité d'emploi des emballages en plastique à usage pharmaceutique pour régler rationnellement leur contrôle.

La multiplicité des polymères et des additifs utilisables pour ce type d'emballage semble rendre les interactions inévitables.

Le suivi de la migration d'un antioxydant l'Irganox 1010 à partir d'un emballage à base de polyéthylène à haute densité au contact de l'éthanol, a fait l'objet de cette étude ; le suivi de la cinétique de diffusion a été réalisé (à 80°C pendant 4 h) par trois méthodes d'analyse à savoir : FTIR, UV-visible et HPLC.

Les cinétiques de diffusion observées avec les trois techniques d'analyse sont similaires et obéissent aux lois de transfert de matière par diffusion énoncée par la loi de Fick (appliquée aux temps de contact courts).

Une confrontation des résultats expérimentaux des taux de migration d'Irganox 1010 en fonction du temps avec ceux déterminés théoriquement avec la technique HPLC montre une bonne convergence.

Les trois techniques, appliquées au suivi du phénomène de migration de l'Irganox 1010 ont donné des résultats comparables néanmoins chaque méthode d'analyse présente des avantages et des inconvénients.

La spectrophotométrie FTIR, est très pratique et s'applique directement sur le matériau plastique ; l'étude de la spécificité est nécessaire pour sélectionner les bandes caractéristiques à suivre lors des essais de diffusion.

Le film récupéré lors des essais est séché puis analysé directement, ce qui diminue les erreurs de manipulation ; de plus cette technique évalue le taux d'Irganox 1010 qui toujours présent dans le polymère et pas celui qui a migré.

La spectrométrie UV-visible est une technique très intéressante, de mise en œuvre facile mais nécessite une grande purification des polymères avant utilisation sinon la diffusion sera interférée par d'autres adjuvants de l'emballage qui sont souvent importants ; il s'agirait alors d'une migration globale.

L'HPLC reste une technique de choix, elle est sensible et spécifique à l'élément recherché.

La différence des résultats trouvés lors des essais n'est pas significative, les trois techniques peuvent être proposées pour le suivi de la migration de l'Irganox 1010 du PEhd dans l'éthanol.

L'Irganox 1010 fait partie des antioxydants phénoliques qui sont des molécules très utilisées pour la stabilisation des matières plastiques ; en réagissant ils donnent souvent des espèces chimiques très colorées responsables du jaunissement de beaucoup de matières polymériques.

On attribue trop souvent à tort ce jaunissement à une dégradation des matières plastiques proprement dites alors qu'il est tout simplement un indice que l'antioxydant phénolique a réagi en protégeant la structure du polymère donc on déduit que : « *Jaunissement = polymère protégé* »

Récemment il a été démontré que la Microscopie IR, d'une manière quantitative, réalise les exigences précitées et donnent des informations nouvelles au sujet de l'extraction de l'Irganox 1010 antioxydant et la dégradation du polymère [79,80]. Donc une étude microscopique de la dispersion de l'Irganox 1010 dans le PEhd serait intéressante pour s'assurer que le médicament soit protégé contre l'environnement auquel il sera normalement exposé avant et pendant l'emploi. C'est-à-dire contre les effets de la vapeur d'eau, des gaz ou de la lumière, et que toute réaction éventuelle avec les constituants du récipient soit suffisamment atténué pour ne pas compromettre l'innocuité ou la stabilité du contenu.

REFERENCES

1. Pothet, J.P., « Les matériaux d'emballage », Collection : Aide mémoire des ingénieurs, éditions : Dunod – Paris-France, (2008) ,448.
2. Boudet, A., « Voyage au cœur de la matière plastique », éditions : CNRS, (2003), 200.
3. Zaki. O., « Contribution à l'étude et à la modélisation de l'influence des phénomènes de transferts de masse sur le comportement mécanique de flacons en polypropylène ». Thèse de doctorat-Paris-France, (2008).
4. Douminge, L., « Etude de comportement de polyéthylène haute densité sous irradiation ultraviolette ou sollicitation mécanique par spectroscopie de fluorescence ». Thèse de doctorat-La rochelle-France, (2010).
5. Gulmine, J.V., Janissek, P.R., Heise, H.M., Akcelrud, L., «Degradation profile of polyethylene after artificial accelerated weathering», *Polymer Degradation and Stability*, V.79, (2003), 385–397.
6. Dossogne, R., «Polyéthylène haute densité PEHD», *Traité plastique et composite*, édition : Techniques de l'ingénieur, A 3315, (1996) ,10.
7. Pothet, J.P., « Emballage et conditionnement-Marketing-Techniques-Mise en œuvre - Qualité – Réglementation », Collection : Les Référentiels, éditions : Dunod – Paris-France, (2003) ,420.
8. Mahammed, H., « Evaluation des risques qualité pour les produits pharmaceutiques en termes d'extractibles et de relargables », Thèse de doctorat en pharmacie-Lille-Paris-France, (2011).
9. Conseil de l'Europe., « Pharmacopée européenne » - Tome I ,8^{ème} édition, Strasbourg cedex – France, (2014), 1568.
10. Gillet. G., « Prévion de la conformité des matériaux d'emballage par intégration de méthodes de déformulation et de modélisation du coefficient de partage », Thèse de doctorat-Lorraine-Paris-France, (2008).
11. Feldman, D., «Polymer weathering: photo-oxidation», *Journal of Polymers and the Environment*, V.10, (2002), 163–173.
12. Yangyang, S., «Electrical approach to monitor wire and cable thermal oxidation aging condition based on carbon black filled conductive polymer composite », *Journal of Applied Polymer Science*, V. 93, (2004),513-520.
13. Colin, X., Fayolle, B., Audouin, L., Verdu, J., « About a quasi-universal character of unstabilised polyethylene thermal oxidation kinetics », *Polymer Degradation and Stability*, V. 80, (2003), 67-74.

14. Robert, J., Pierotti, J., « Additives for plastics» Tome 1, academic press, édition: Raymond B.S, New York-USA, V.2, (1978), 103.
15. Hsuan, Y.G., Koerner, R.M., «Antioxidant Depletion Lifetime in High Density Polyethylene Geomembranes», Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, V.124, (1998), 532-541.
16. Ortuoste, N., Allen, N.S., Papanastasiou, M., McMahon, A., Edge, M., Johnson, B., Keck-Antoine, K., «Hydrolytic stability and hydrolysis reaction mechanism of bis(2,4-di-tertbutyl) pentaerythritol diphosphite (Alkanox P-24) », Polymer Degradation and Stability ,V. 91,(2006),195-211.
17. Pospišil, J., « Transformations of phenolic antioxidants during the inhibited oxidation of polymers», Pure and Applied Chemistry, V. 36, (1973), 207-232.
18. Allen, D.W., Clench, R.M., Crowson, A., Leathard, D.A., Saklatvala, R., «Characterisation of electron beam generated transformation products of irganox 1010 by particle beam liquid chromatography-mass spectrometry with on-line diode array detection », Journal of Chromatography A, V. 679, (1994), 285-297.
19. Zweifel, H., Maier, R.D., Schiller, M., «Plastics Additives Handbook», 6^{ème} édition: Carl Hanser, Munich-Allemagne, (2009).
20. Semon, W.L., «History and use of materials which improve aging», The Chemistry and Technology of Rubber, Edition: J.T. Blake, Reinhold Publishing Corp, New-York-USA, (1937).
21. Bickel, A.F., Kooyman E.C., «638. Alkylperoxy-radicals. Part I. Reactions with 2: 4: 6-trialkylphenols». Journal of the Chemical Society, (Resumed), (1953), 3211-3218.
22. Bickel, A.F., Kooyman E.C., «433. Alkylperoxy-radicals. Part II. Kinetics of autoxidations retarded by 2: 4: 6-trialkylphenols». Journal of the Chemical Society (Resumed), (1956), 2215-2221.
23. Bickel, A.F., Kooyman E.C., «426. Alkylperoxy-radicals. Part III. Kinetics of autoxidations retarded by aromatic amines». Journal of the Chemical Society (Resumed), (1957), 2217-2221.
24. Shelton, T.R., McDonel, E.T., «Deuterium isotope effect in inhibited oxidation of butadiene–styrene rubber», Journal of Polymer Science, V. 32(1958), 75-82.
25. Shelton, T.R., McDonel, E.T., Crano, J.C., «A study of the deuterium isotope effect in antioxidant activity», Journal of Polymer Science, V. 42(1960), 289-298.
26. Shelton, J.R., Vincent, D.N., «Retarded Autoxidation and the Chain-Stopping Action of Inhibitors», Journal of the American Chemical Society, V. 85(1963), 2433-2439.
27. Howard, J.A., Ingold K.U., «The inhibited autoxidation of styrene : Part I. The deuterium isotope effect for inhibition by 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol», Canadian journal of chemistry, V. 40, (1962), 1851-1864.

28. Howard, J.A., Ingold K.U., «The kinetics of the inhibited autoxidation of tetralin», *Canadian journal of chemistry*, V.42, (1964), 2324-2333.
29. Mulder, P., Saastad, O.W., Griller, D., «Oxygen-hydrogen bond dissociation energies in para-substituted phenols», *Journal of the American Chemical Society*, V.110, (1988), 4090-4092.
30. Bordwell, F.G., Zhang, X.M., «Acidities and homolytic bond dissociation enthalpies of 4-substituted-2,6-ditert-butylphenols», *Journal of Physical Organic Chemistry*, V. 8, (1995), 529-535.
31. Denisov, E.T., «A new semi empirical method of estimation of activity and bond dissociation energies of antioxidants», *Polymer degradation and stability*, V.49, (1995), 71-75.
32. Zhu, Q., Zhang, X.M., Fry, A.J., «Bond dissociation energies of antioxidants». *Polymer degradation and stability*, V. 57(1997), 43-50.
33. Richaud, E., « Durabilité des Géotextiles en Polypropylène », Thèse de doctorat-Paris-France (2008).
34. Pospíšil, J., Horák Z., Pilar, J., Billingham, N.C., Zweifel, H., Nešpurek, S., «Influence of testing conditions on the performance and durability of polymer stabilisers in thermal oxidation», *Polymer Degradation and Stability*, V.82, (2003), 145-162.
35. Von Maubeuge, K.P., Ehrenberg, H., «Long term resistance to oxidation of PP and PE geotextiles», *European Geosynthetics*, Edition : Patron, Bologna-Italie, (2000), 465-471.
36. Pospíšil, J., Nešpurek, S., «Highlights in the inherent activity of polymer stabilizers», *Handbook of Polymer Degradation*, 2^{ème} Edition: S. Halim Hamid - Marcel Dekker Inc., New York-USA, (2000), 191-276.
37. Gugumus, F., «Thermo oxidative degradation of polyolefins in the solid state. Part 2: Homogeneous and heterogeneous aspect of thermal oxidation», *Polymer Degradation and Stability*, V.52,(1996),145-157.
38. Boss, C.R., Chien, J.C.W., «Oxygen diffusion limitation in autoxidation of polypropylene», *Journal of Polymer Science, Part A1* 4, (1966), 1543-1551.
39. Achimsky, L., Audouin, L., Verdu, J., Rychlá, L., Rychlý, J., «The effect of oxygen pressure on the rate of polypropylene oxidation determined by chemiluminescence», *European Polymer Journal*, V.35, (1999), 557-563.
40. Boersma, A., «Predicting the efficiency of antioxidants in polymers», *Polymer Degradation and Stability*, V. 91, (2006), 472-478.
41. Zweifel, H., «Effect of stabilization of polypropylene during processing and its influence on long term behaviour under thermal Stress - Polymer Durability - Degradation, Stabilization and Lifetime prediction», *American Chemical Society*, (1996).

42. Mar'in, A.P., Shlyapnikov, Yu.A., Mahkamov, A.Zh., Dzhaliilov, A.T., «Antagonism between phenolic antioxidants and an organic acid», *Polymer Degradation and Stability*, V.36, (1992),1-4.
43. Bolland, J.L., Have, P.T., «Kinetic studies in the chemistry of rubber and related materials. IV. The inhibitory effect of hydroquinone on the thermal oxidation of ethyl linoleate», *Transactions of the Faraday Society*, V. 43, (1947), 201-210.
44. Chirinos-Padron, A.J., Hernandez, P.H., Allen, N.S., Vasilion, C., Marshall, G.P., Poortere, M., «Synergism of antioxidants in high density polyethylene», *Polymer degradation and stability*, V. 19, (1987), 177-189.
45. Scott, G., Wiles, D.M, « Polyolefins with controlled environmental degradability», *Polymer Degradation and Stability*, V.91, (2006), 1581-1592.
46. Henman, T.J., « Developments in polymer stabilization », Edition : Scott,G., Applied Science publishers, London, England, (1979),107.
47. Ciba S.C., «Additives-Legal and Regulatory Affairs», IRGANOX 1010-CAS No. 6683-19-8, 1^{ière} édition, (2001), 1-48.
48. Sigma Aldrich, «Catalogue de réactifs», (2010).
49. Cooper, J., « Récipients en matières plastique pour les préparations pharmaceutiques (Essai et contrôle)», Organisation mondiale de la santé, Genève-Belgique, (1974).
50. Elias, H.G., «An introduction to plastics». 2^{ème} édition: Wiley-VCH, Weinheim – Allemagne, (2003).
51. Verdu, J., «Vieillissement physique des plastiques», *Traité plastique et composite*, édition : Technique de l'ingénieur, A3 150, (1990) ,1-17.
52. Bart, J., Jan, C., «Polymer additive analytics: Industrial practice and case studies», édition: Firenze University Press, Firenze, Italy (2006).
53. Lundback, M., Strandberg, C., Albertsson, A.C., Hedenqvist, M.S., Gedde, U.W., «Loss of stability by migration and chemical reaction of Santonox® R in branched polyethylene under anaerobic and aerobic conditions», *Polymer degradation and stability*, V. 91(2006), 1071-1078.
54. Mkacher, I., « Vieillissement thermique des gaines PE et PVC de câbles électriques », Thèse de doctorat-Institut de science et technologie-Paris-2012.
55. Fayolle, B., Verdu, J., «Vieillissement physique des matériaux polymères», *Techniques de l'ingénieur*, AM 3 150, (2005), 19.
56. Fu, Q., Men, Y., Strobl G., « Understanding of the tensile deformation in HDPE/LDPE blends based on their crystal structure and phase morphology», *Polymer*, V.44, (2003), 1927-1933.

57. Cazenave, J., « Sur le compromis rigidité/durabilité du Polyéthylène Haute Densité en relation avec la structure de chaîne, la microstructure et la topologie moléculaire issues de la cristallisation », Thèse de doctorat en génie des matériaux, École doctorale matériaux de Lyon-France, (2005).
58. Friedrich, K., «Crazes and shear bands in semi-crystalline thermoplastics», *Advances in polymer science*, V. 52/53, (1983), 225-274.
59. Johansson, F., «packages for food - materials, concepts and interactions», The Swedish Institute for Food and Biotechnology, Göteborg -Suède, (1993), 118.
60. Wesselingh, J. A., Krishna, R., «Mass transfer in multicomponent mixtures», Edition: Delft, Netherlands University Press – Pays bas, (2000), 329.
61. Kaushc, H. H., «The effect of Degradation and Stabilization on the Mechanical Properties of Polymers Using Polypropylene Blends as the Main Example», *Macromolecular Symposia*, Vol. 225, (2005), 165-178.
62. Crank, J., «The mathematics of diffusion», 2^{ème} édition: Clarendon Press, Oxford-England, (1975).
63. Barr, C. D., Giacin, J. R., Hernandez, R. J., «A Determination of Solubility Coefficient Values Determined by Gravimetric and Isostatic Permeability Techniques», *Packaging Technology and Sciences*, Vol.13, (2000), 157-167.
64. Ichikawa, K., Mori, T., Kitano, H., Fukuda, M., Mochizuki, A., tanaka, M., «Fourier Transform Infrared Study on the Sorption of Water to Various Kinds of Polymer Thin Films», *Journal of Polymer Science : Part B: Polymer Physics*, Vol. 39,(2001),2175–2182.
65. Gorval, E. G., Svejda, P., «Sorption and Desorption of n-Alkanes in Polypropylene Polymerized in the Gas Phase». *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 2001, Vol.40, 814-825
66. Anilkumar, S., Thomas, S., «Molecular Transport Characteristics of Poly (Ethylene-co-vinyl Acetate) Membranes in the Presence of Normal Alkanes. Packaging». *Technology and Sciences*, 2008, Vol. 21, 103–114
67. Luengo, C., Allen, N. S., Edge, M., Wilkinson, A., Dolores Parellada, M., Barrio, J. A., Ruiz Santa, V., « Photo-oxidative degradation mechanism in styrene ethylene butadiene-styrene (SEBS) triblock copolymer ». *Polymer Degradation and Stability*, V. 91, (2006), 947-956.
68. Totelin, C., « Principes généraux de la stabilisation et composition des thermoplastiques », 2012.
69. Meng, X., Gong, W., Xin, Z., Cai, Z., «Study on the antioxidant activities of benzofuranones in melt processing of polypropylene», *Polymer degradation and stability*,V.91 (2006), 2888-2893.

70. Farajzadeh, MA., Nasserzadeh, A., Ranji, A., «A simple spectrophotometric technique for determination of Irganox 1010 in polymeric samples». *Microchimica Acta*, V. 161 (2008),157-162.
71. MEDITAL. B, « Solution pour dialyse péritonéale en poche souple Clear-flex » partie II : documentation chimique, pharmaceutique et biologique, 1999.
72. Djouani, F., Patel, B., Richaud, E., Fayolle, B., Verdu, J., «Antioxidants loss kinetics in polyethylene exposed to model ethanol based biofuels», *Fuel*, V.93, (2012), 502-509.
73. Farajzadeh, M.A., Jonsson, J.A., «Solvent exchange using hollow fiber prior to separation and determination of some antioxidants by high performance liquid chromatography». *Analytica chimica acta*, V.594, (2007), 75 - 80.
74. Sobhi, H.R., Kashtiaray, A., Farahani, H., Farahani, M.R., «Quantitation of antioxidants in water samples using ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection». *Journal of separation science*, V.34, (2011), 77- 82.
75. Reingruber, E., Buchberger, W., «Analysis of polyolefin stabilizers and their degradation products». *Journal of Separation Science*, V.33, (2010), 3463 -3475.
76. Hoekstra, H.D., Spoomaker, J.L., Breen, J., Audouin, L., Verdu, J., «UV-exposure of stabilized and non-stabilized HDPE films: physico-chemical characterization», *Polymer Degradation and Stability*, V.49, (1995), 251-262.
77. Gijssman, P., Sampers, J., «The influence of oxygen pressure and temperature on the UV-degradation chemistry of polyethylene», *Polymer Degradation and Stability*, V.58 (1997), 55-59.
78. Khabbaz, F., Albertsson, A.C., Karlsson, S., «Chemical and morphological changes of environmentally degradable polyethylene films exposed to thermo-oxidation»,*Polymer Degradation and Stability*, V. 63,(1999),127-138.
79. Brüll, R., Geertz, G., Kothe, H., Macko, T., Rudschuck, M., Wenzel, M., et al. «Analysis of the influence of processing conditions on the supramolecular structure and antioxidant distribution in PP-pipes using infrared microscopy». *Macromolecular Materials and Engineering*, V.293, (2008), 400 - 408.
80. Greetz, G., Brüll, R., Wieser, J., Maria, R., Wenzel, M., Engelsing, K., Wüst, J., Bastian, M., Rudschuck, M., «Stabiliser diffusion in long-term pressure tested polypropylene pipes analysed by IR microscopy». *Polymer degradation and stability*, V.94,(2009), 1092-1102.

APPENDICE A

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

BHT :	Butyl hydroxy toluène.
FTIR :	Fourrier transformer infrared.
HP:	Hundred phenols.
HPLC:	High performance liquid chromatography.
IR:	Infrared.
IRG :	Irganox.
MP :	Matière première.
PE :	Polyéthylène.
PEbd :	Polyéthylène basse densité.
PEhd :	Polyéthylène haute densité.
PEmd :	Polyéthylène moyenne densité.
PP :	Polypropylène.
Sec :	Secondaire.
UV :	Ultraviolet.

APPENDICE B

RESULTATS RELATIFS A LA VERIFICATION DE LA FIABILITE DE LA METHODE PAR FTIR

Les spectres obtenus, après analyse du polymère PEhd et de l'Irganox 1010 (MP) par FTIR sont représentés par les figures (B.1, B.2) respectivement.

Les bandes de vibration caractéristiques du polymère PEhd et de l'Irganox 1010 (MP) par FTIR sont reportées dans les tableaux (B.1, B.2) respectivement.

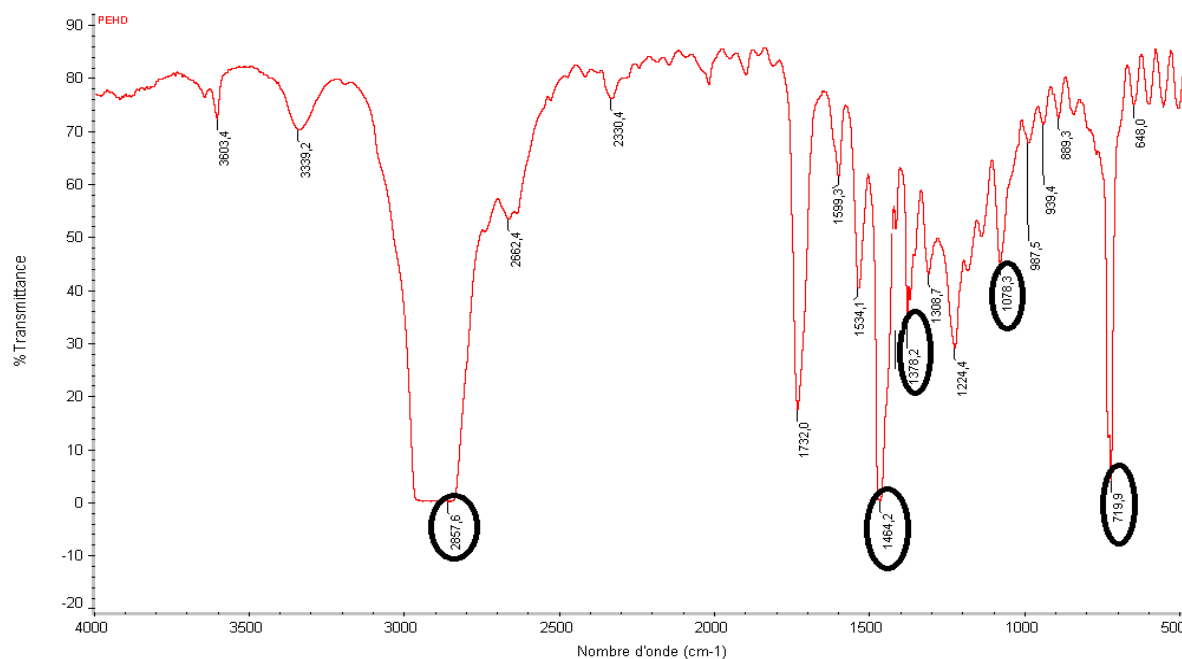


Figure B.1 : Spectre du polymère PEhd par FTIR

Tableau B.1 : Interprétation des bandes de vibration caractéristiques du PEhd

Nombres d'ondes (cm ⁻¹)	Types de vibrations	Liaisons
2857,6	C-H Valence	Du groupe CH ₂ , CH ₃
1464,2	C-H Déformation -CH ₃ Déformation Symétrique	Du groupe CH ₂
1378,2	-CH ₂ Déformation Symétrique	Alcane
1078,3	C-C Valence	Alcane
719,9	C-H Déformation	(CH ₂) _n n > 4

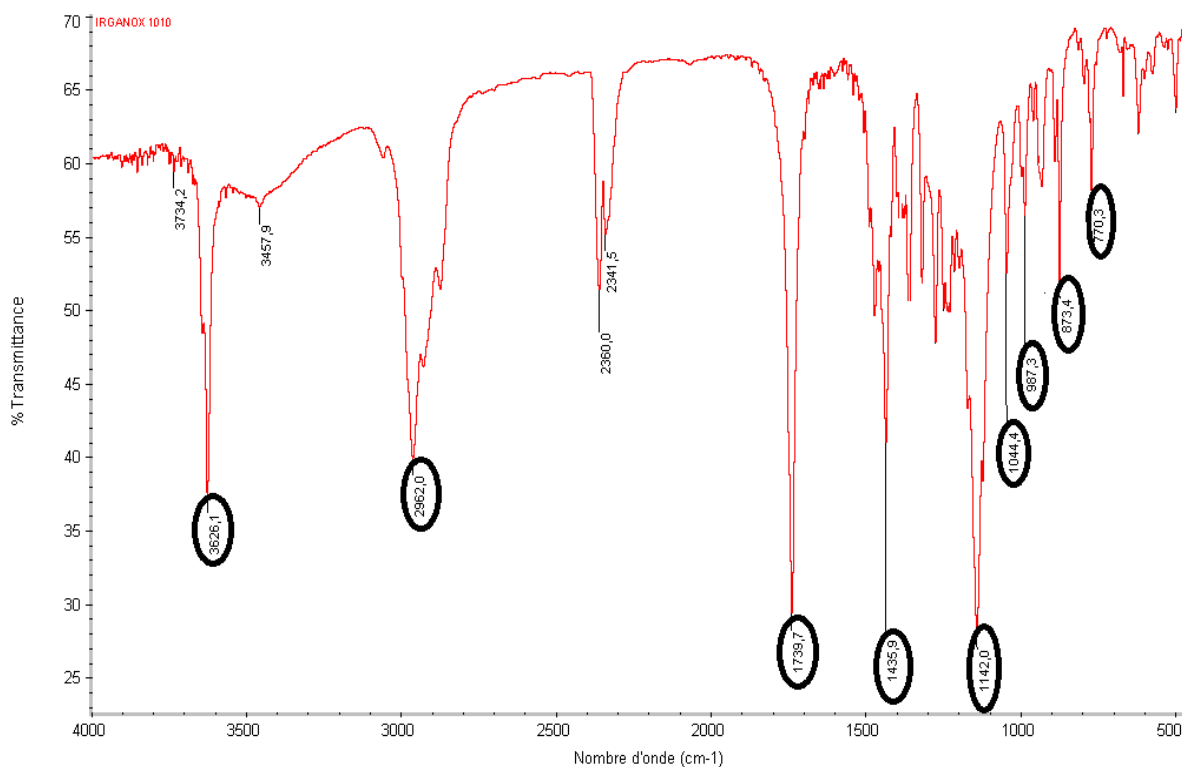


Figure B.2 : Spectre de l'Irganox 1010 (MP) par FTIR

Tableau B.2 : Interprétation des bandes de vibration caractéristiques de l'Irganox 1010

Nombres d'ondes (cm ⁻¹)	Types de vibrations	Liaisons
3626,1	-OH Valence (Asymétrique)	Alcool
2962,0	C-H Valence	Du groupe CH ₂ , CH ₃
1739,7	-C=O Valence	Ester
1435,9	Vibration du cycle	Aromate
1142,0	-CH ₃ Déformation	Alcane
1044,4	-C=O Valence	Alcool
987,3	C-C Valence	Aromate
873,4	=C-H Valence	Benzène
770,3	=C-H Déformation	Benzène

APPENDICE C

RESULTATS RELATIFS AUX ESSAIS DE LA MIGRATION PAR FTIR

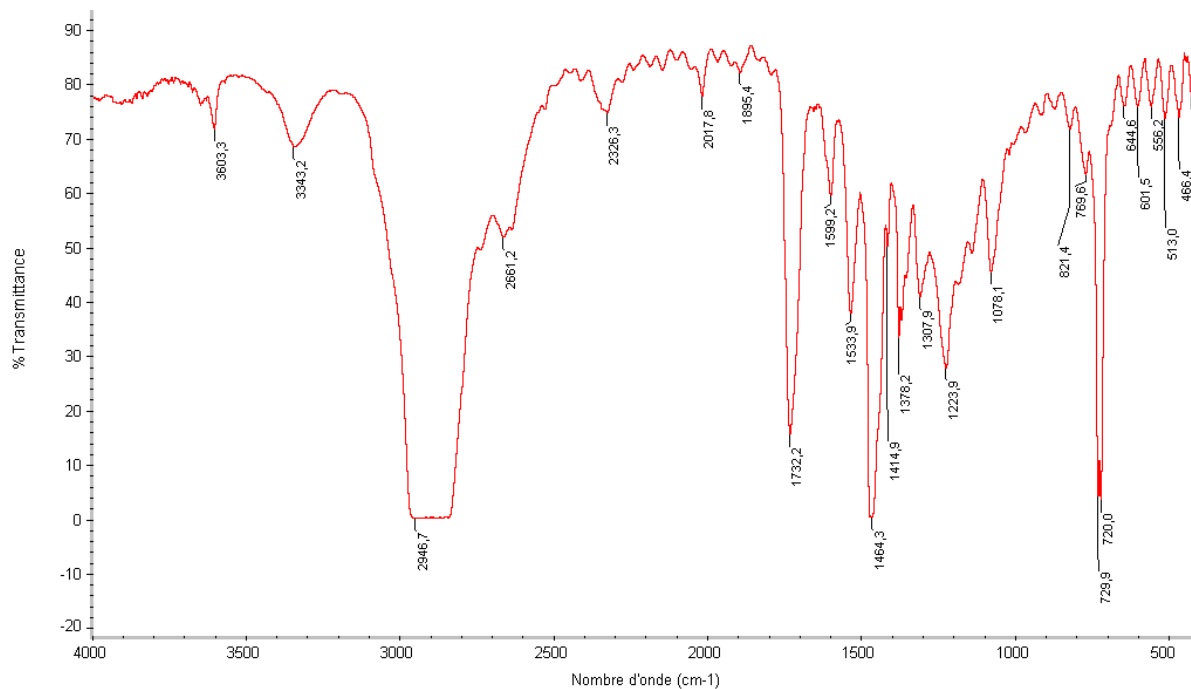


Figure C.1 : Spectre FTIR du PEhd N°1 avant l'étude cinétique.

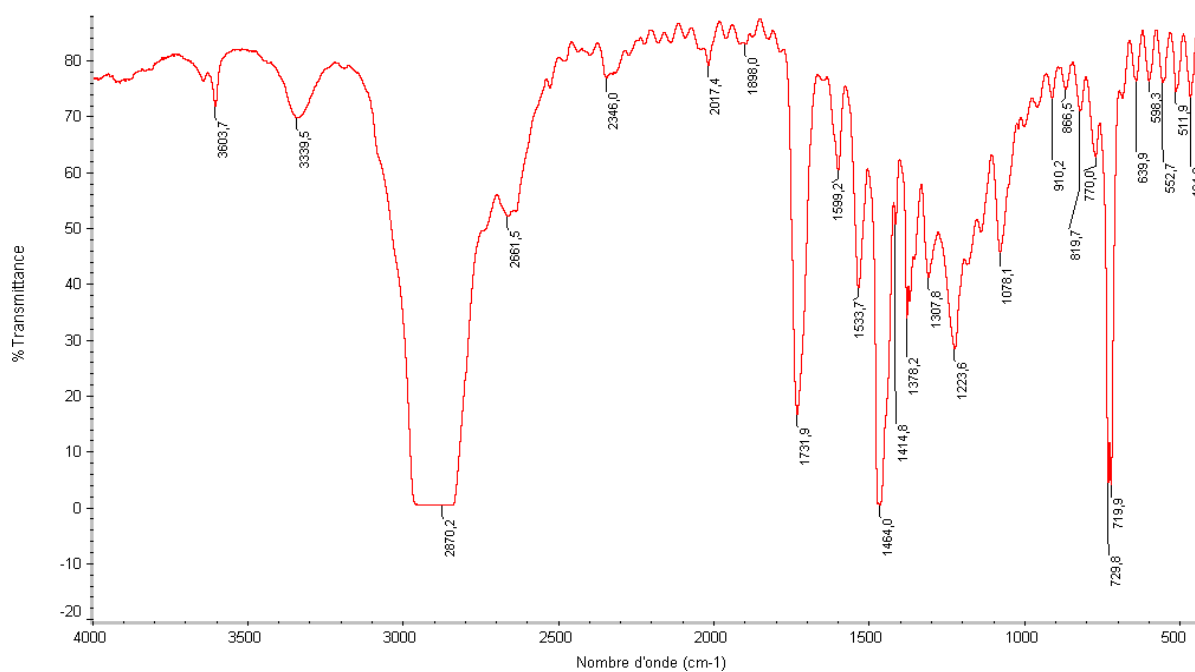


Figure C.2 : Spectre FTIR du PEhd N°1 soumis pendant (10 mn) à l'étude cinétique.

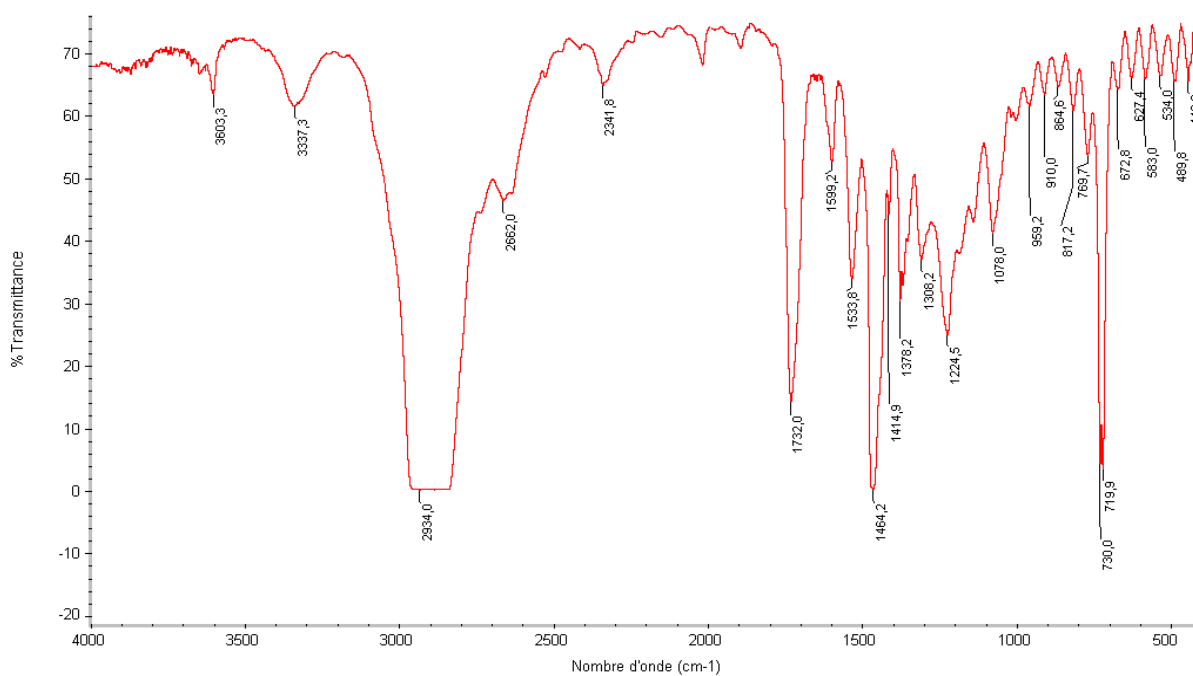


Figure C.3 : Spectre FTIR du PEhd N°2 avant l'étude cinétique.

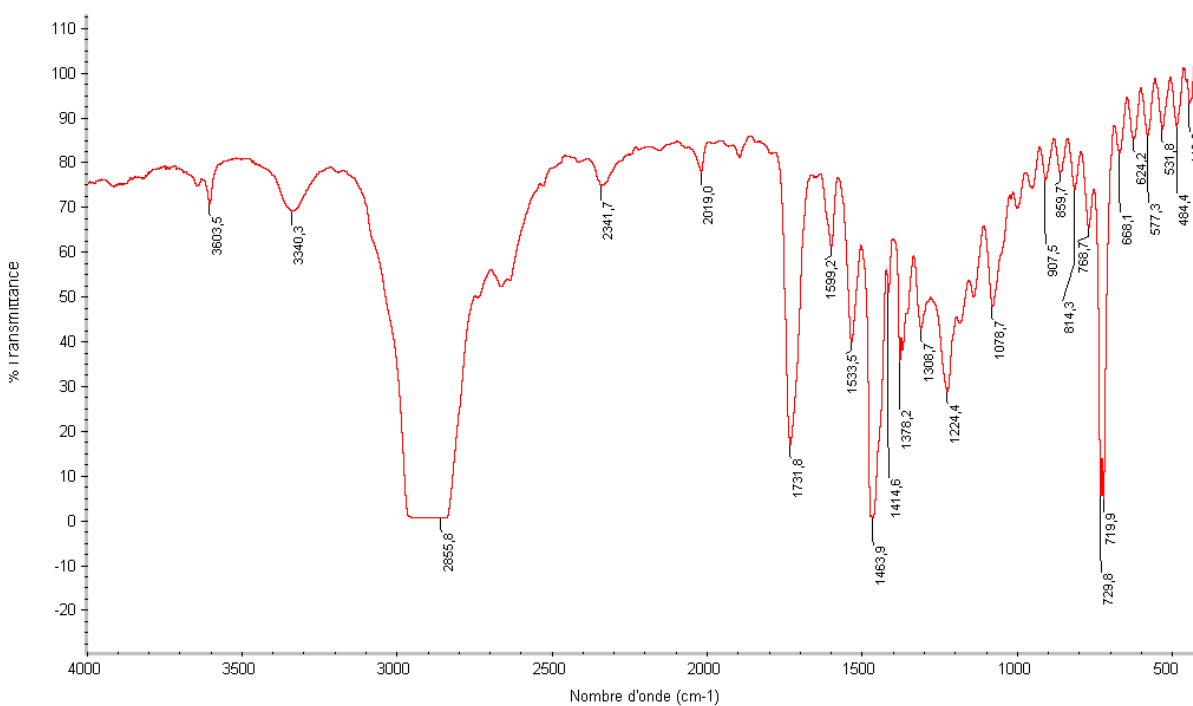


Figure C.4 : Spectre FTIR du PEhd N°2 soumis pendant (20 mn) à l'étude cinétique.

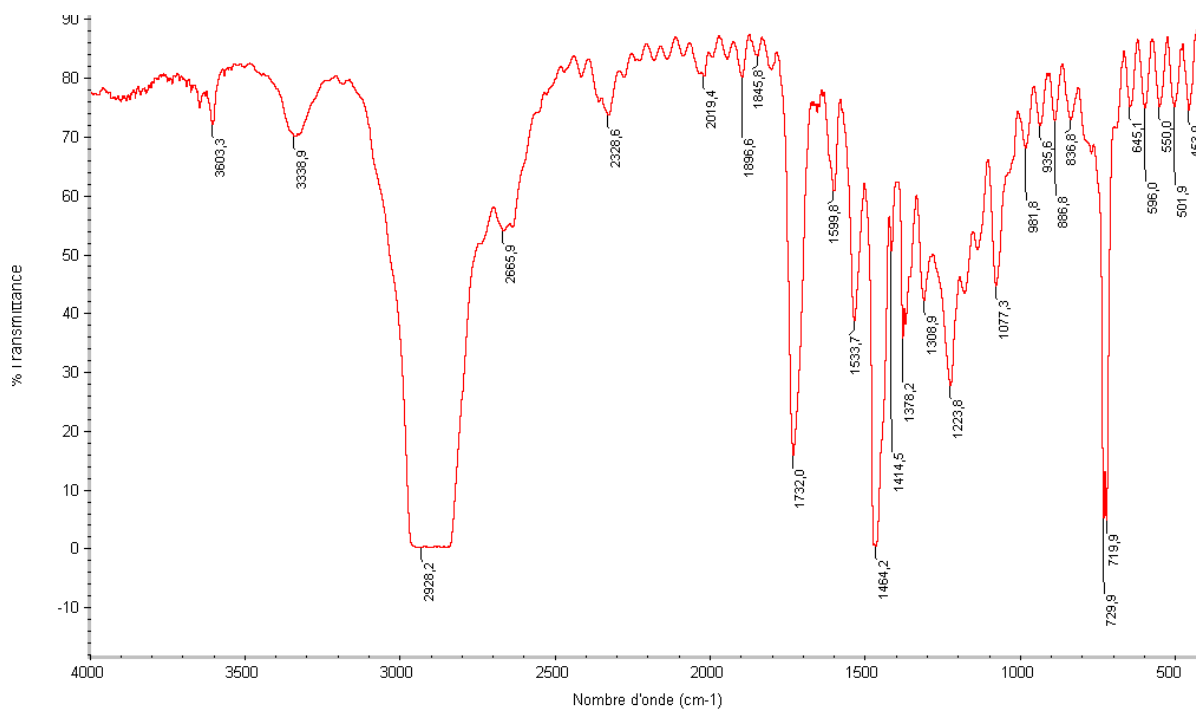


Figure C.5: Spectre FTIR PEhd N°3 avant l'étude cinétique.

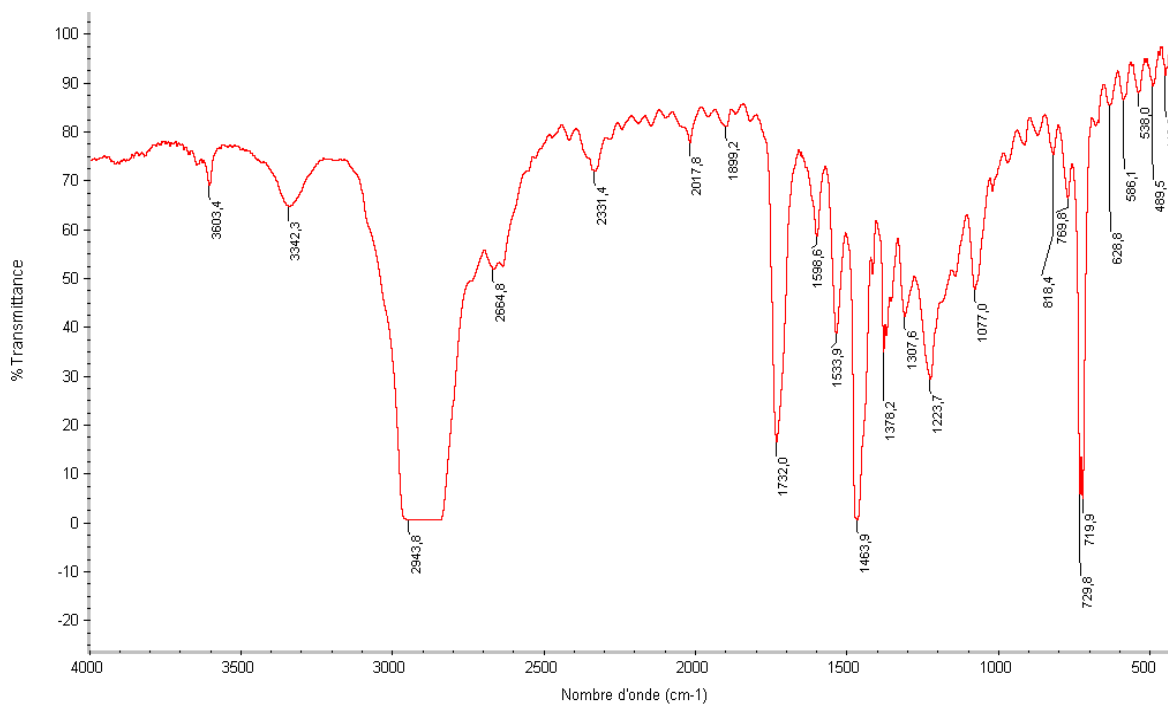


Figure C.6 : Spectre FTIR du PEhd N°3 soumis pendant 40 mn à l'étude cinétique.

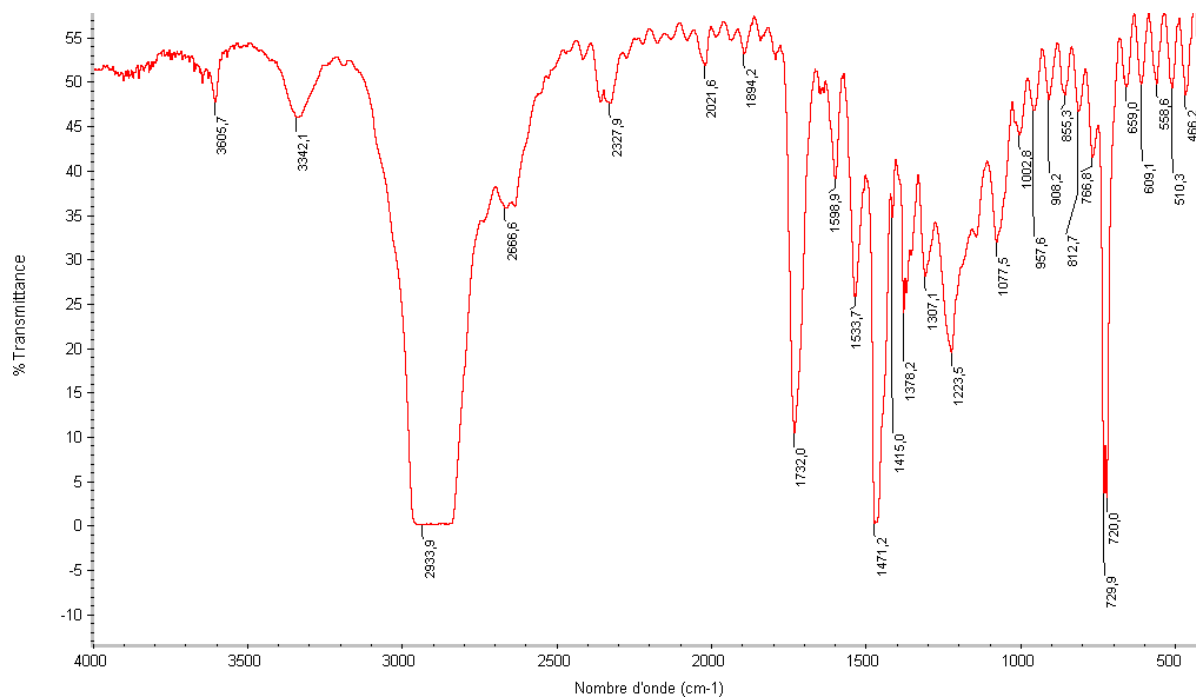


Figure C.7 : Spectre FTIR du PEhd N°4 avant l'étude cinétique.

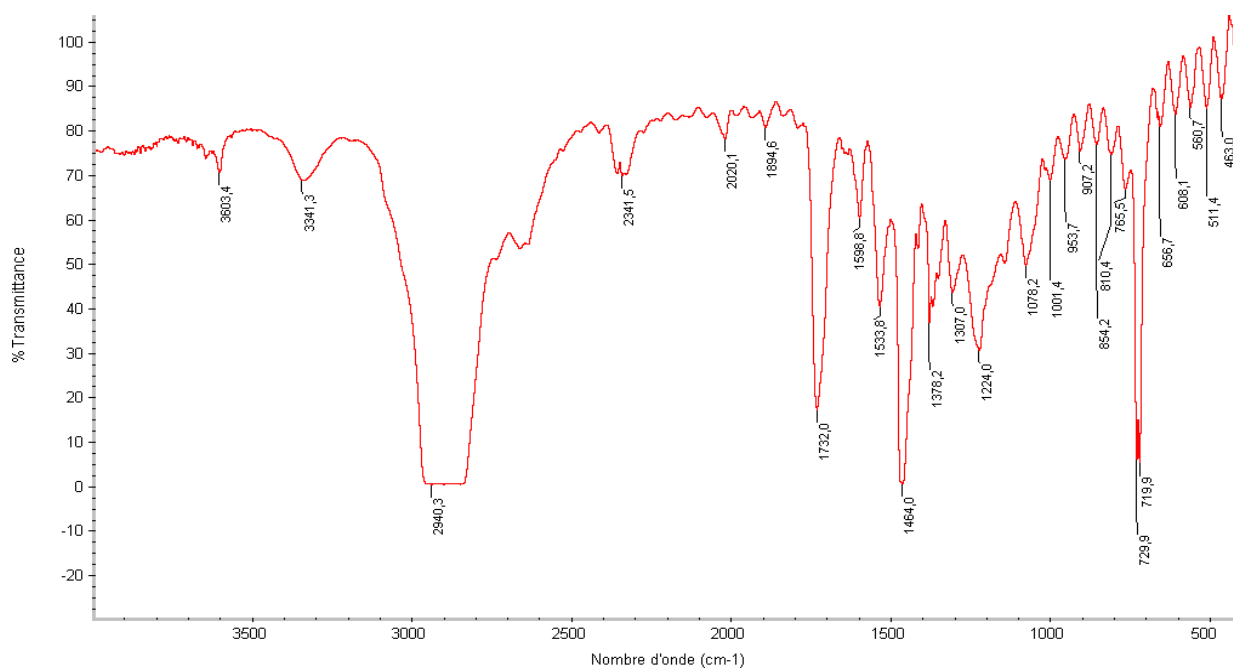


Figure C.8 : Spectre FTIR du PEhd N°4 soumis pendant 1 heure à l'étude cinétique.

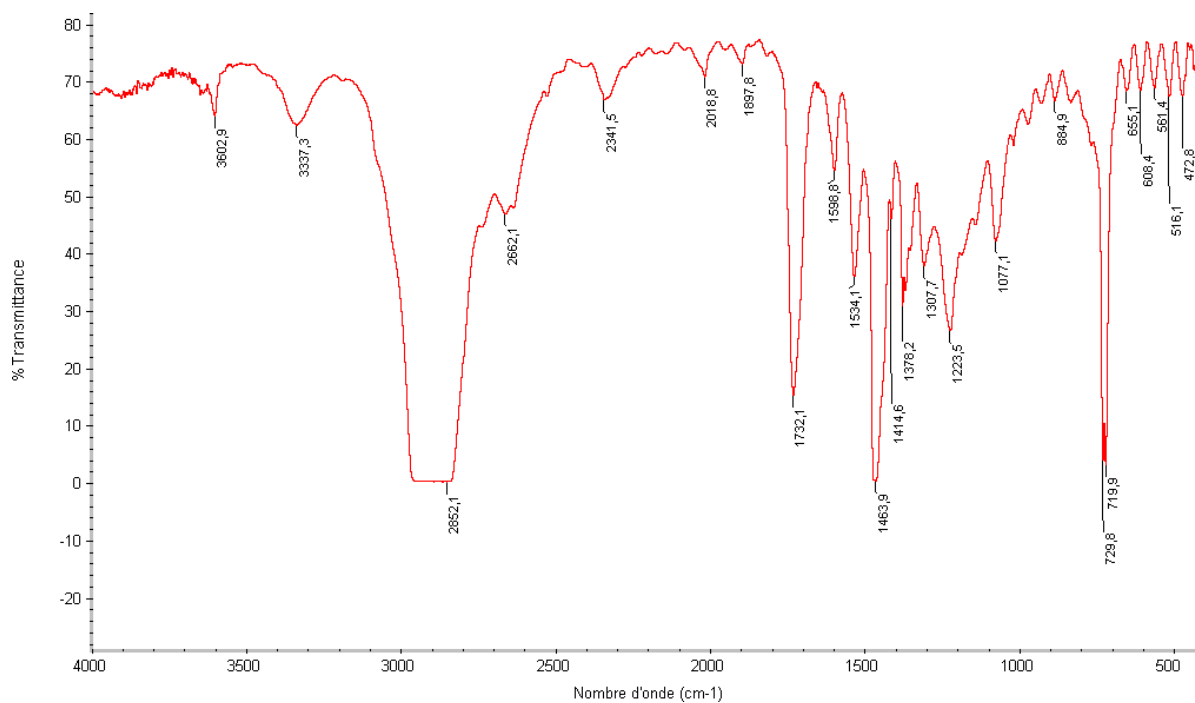


Figure C.9: Spectre FTIR du PEhd N°5 avant l'étude cinétique.

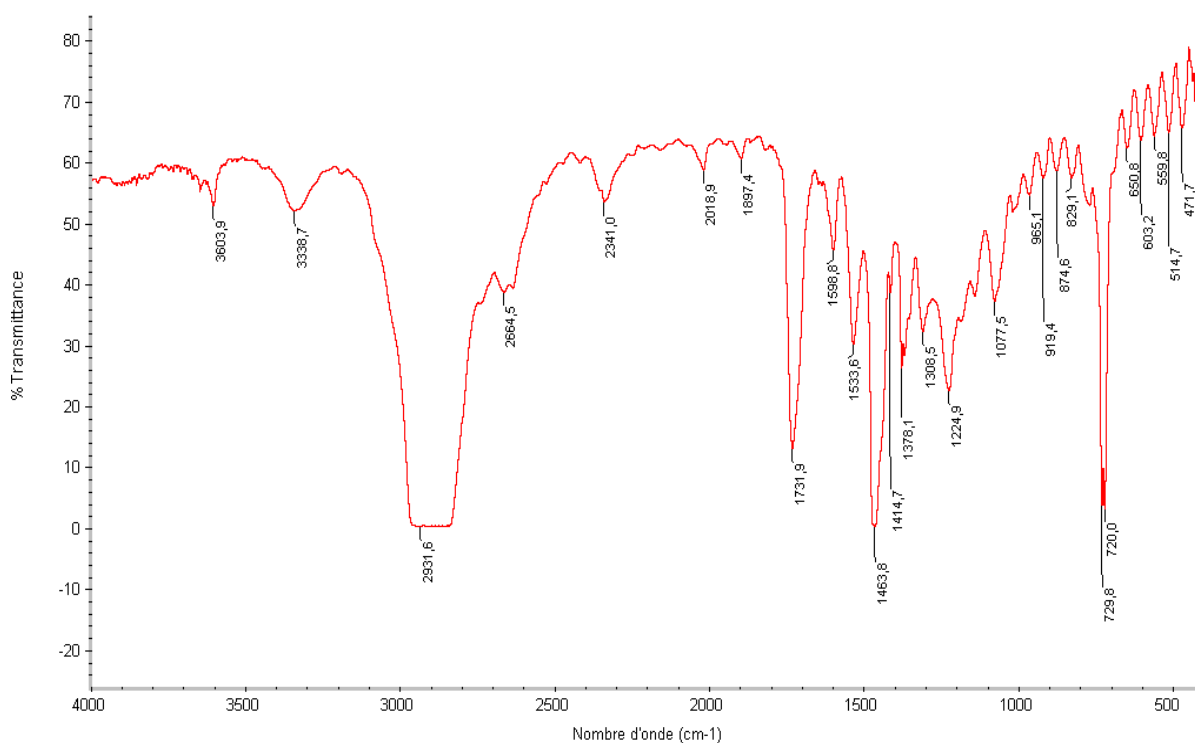


Figure C.10 : Spectre FTIR du PEhd N°5 soumis pendant (2 h) à l'étude cinétique.

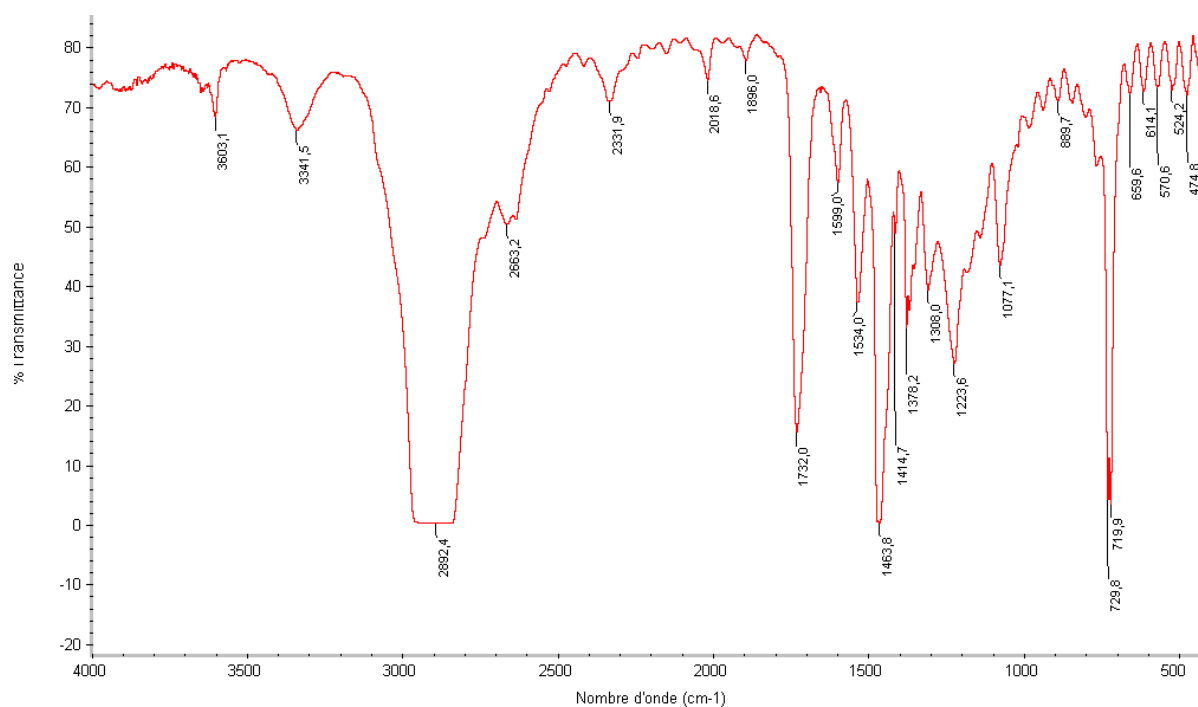


Figure C.11 : Spectre FTIR du film PEhd N°6 avant l'étude cinétique.

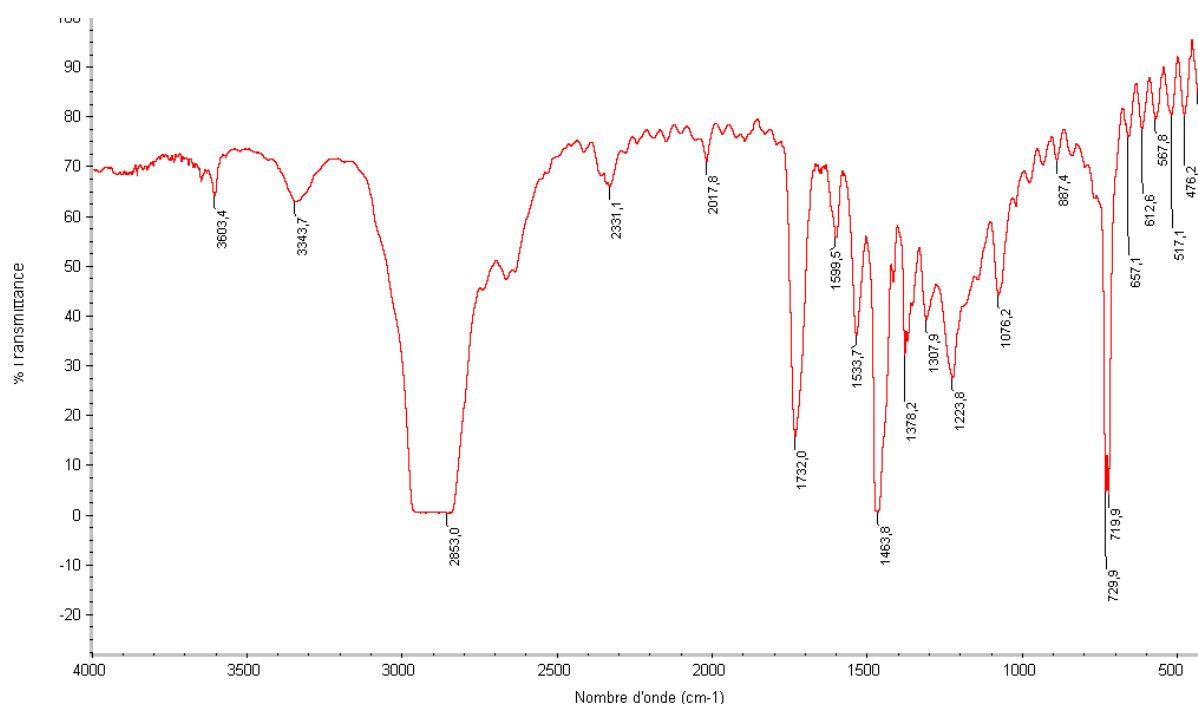


Figure C.12 : Spectre FTIR du PEhd N°6 soumis pendant (3 h) à l'étude cinétique.

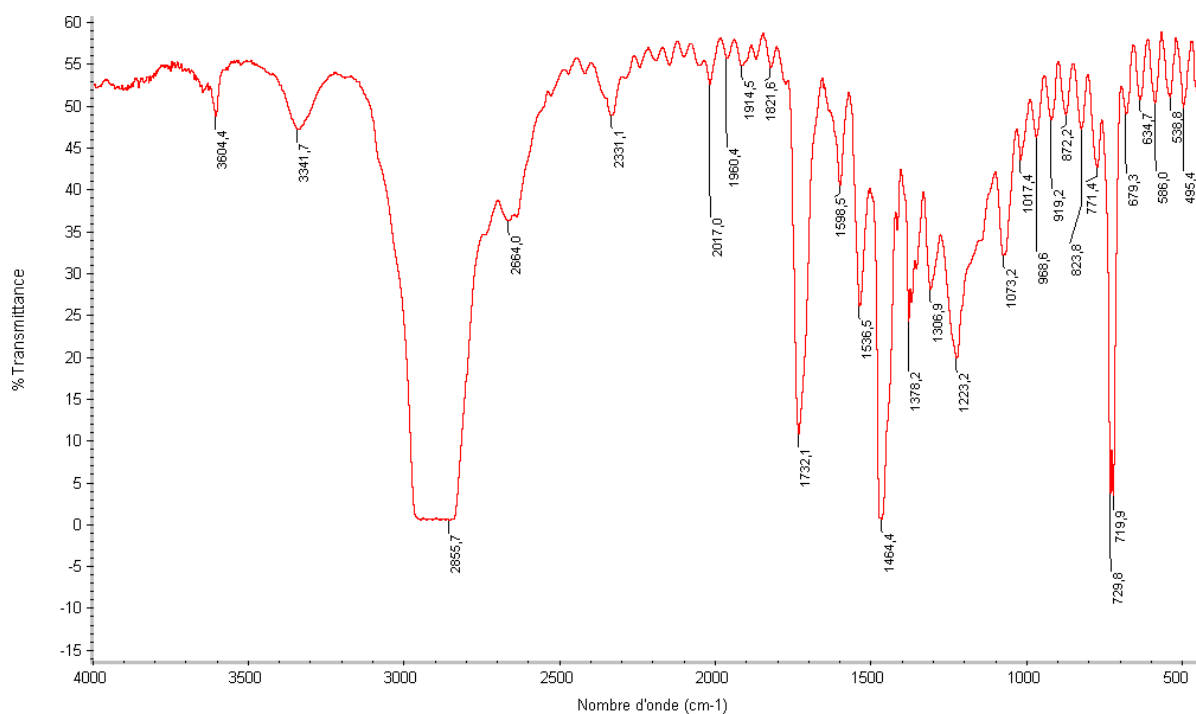


Figure C.13 : Spectre FTIR du PEhd N°7 avant l'étude cinétique..

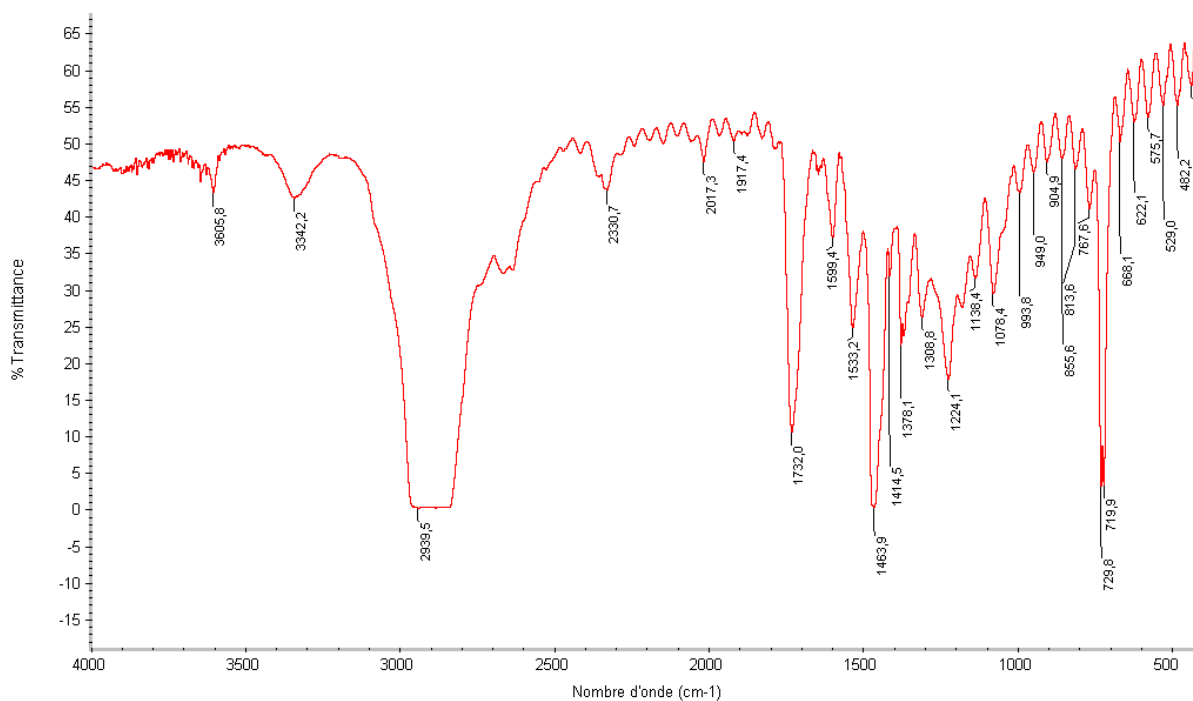


Figure C.14 : Spectre FTIR du PEhd N°7 soumis pendant (4 h) à l'étude cinétique.

APPENDICE D

LA COURBE D'ETALONNAGE POUR LES ESSAIS PAR UV-VISIBLE & HPLC

Tableau D.1 : Gamme d'étalonnage de l'IRG 1010 dans l'éthanol par UV-visible à 277 nm

C (mg/ml)	0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05
Absorbance	0	0,065	0,127	0,198	0,273	0,336

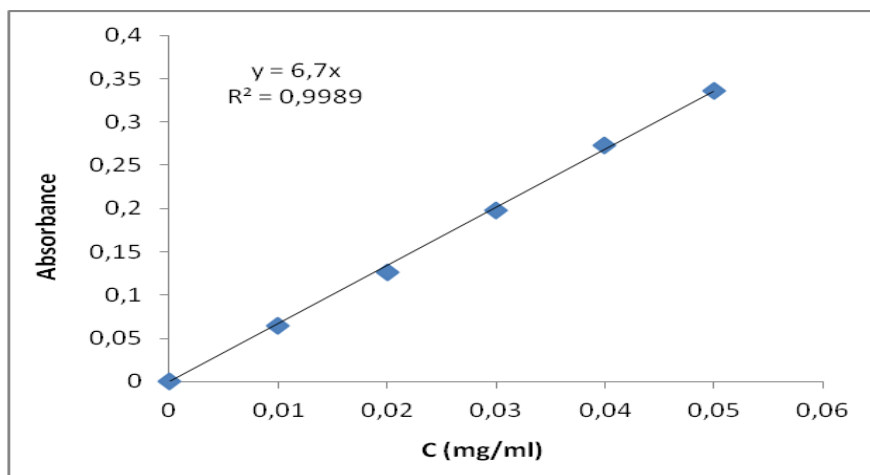


Figure D.1 : Courbe d'étalonnage de l'Irganox 1010 dans l'Ethanol par UV-visible à 277nm.

Tableau D.3 : Gamme d'étalonnage de l'Irganox 1010 dans l'éthanol par HPLC

C (mg/ml)	0	0,04	0,05	0,07	0,08
Surface	0	98037	112640	164101	185367

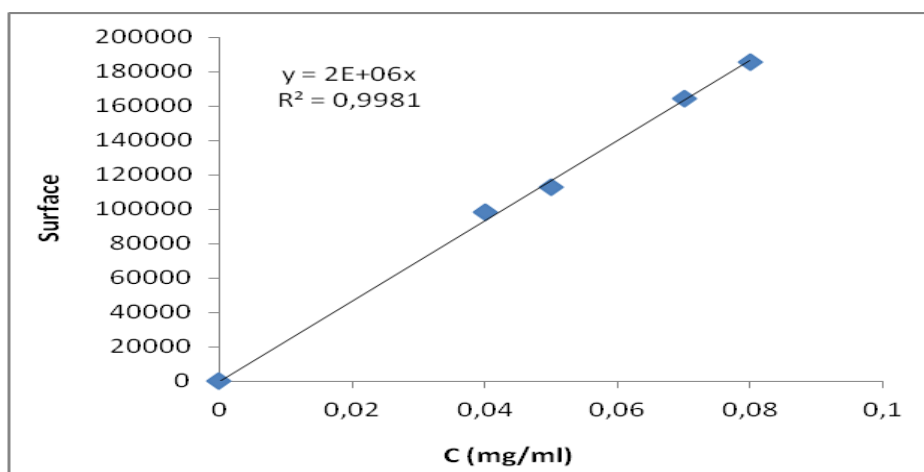


Figure D.4 : Courbe d'étalonnage de l'Irganox 1010 dans l'Ethanol par HPLC.

APPENDICE E

CHROMATOGRAMMES DES ESSAIS PAR HPLC

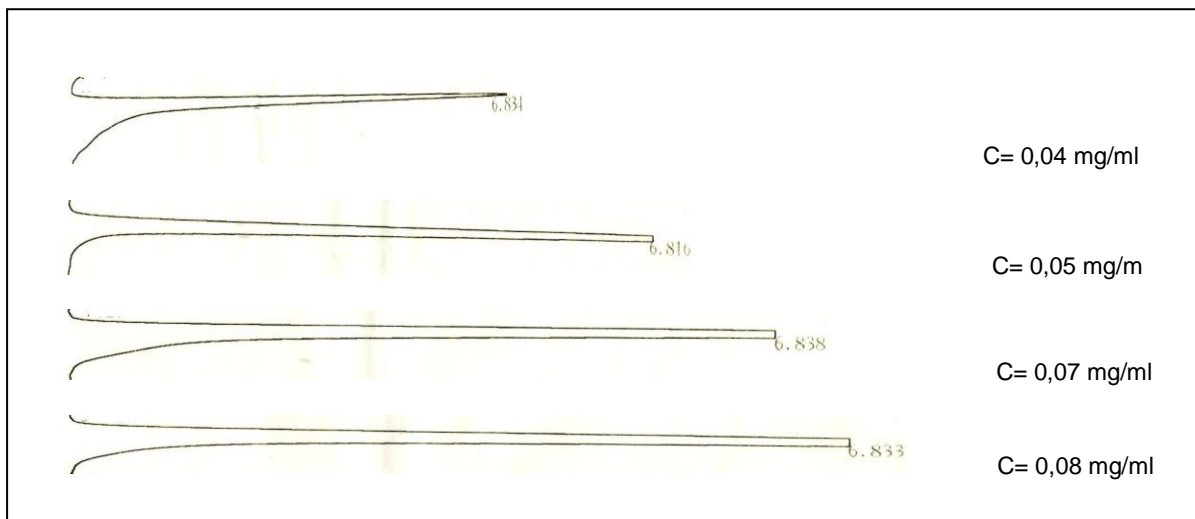


Figure E.1 : Chromatogrammes de la gamme d'étalonnage de l'IRG1010 dans l'Ethanol par HPLC.

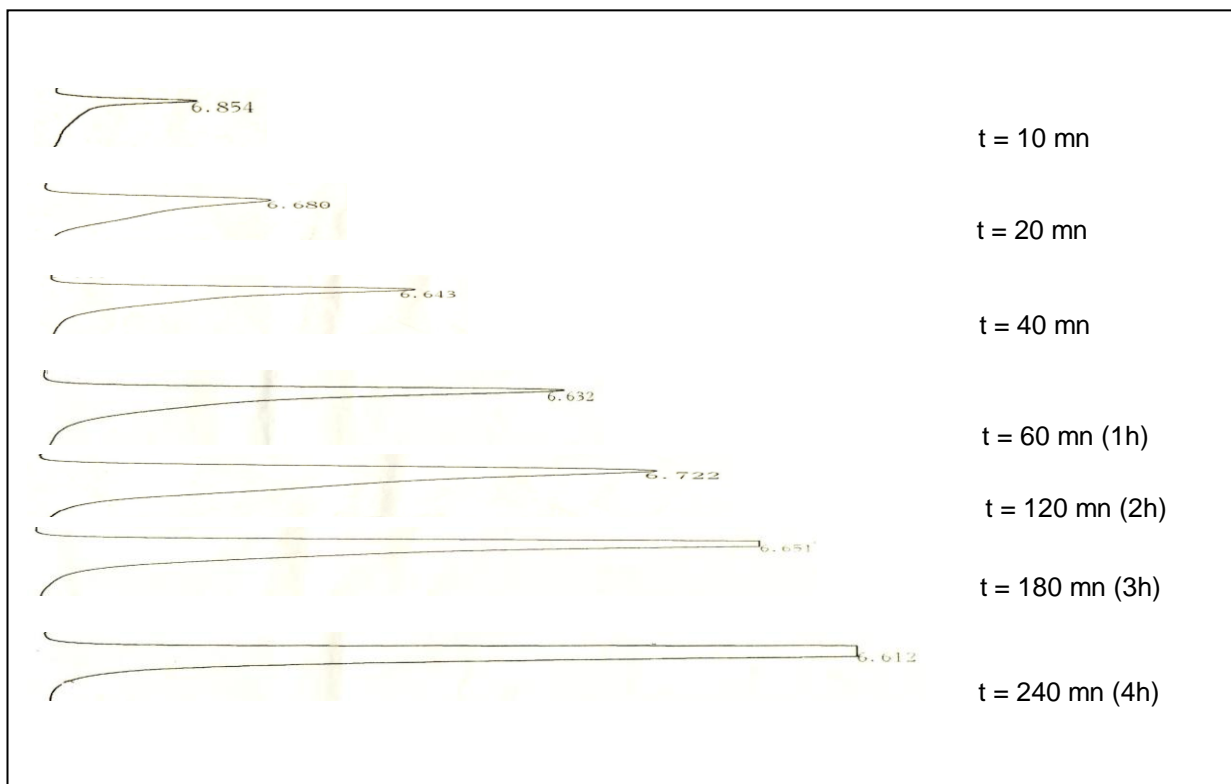


Figure E.2 : Chromatogrammes des essais de migration de l'IRG1010 du PEhd vers l'Ethanol.

APPENDICE F

LE % DE MASSE DE MIGRATION DE L'IRGANOX 1010 DU PEHD PAR (FTIR, UV-VISIBLE, HPLC)

Tableau F.1 : Résultats du % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé à partir du PEhd au temps (t) à 80°C par FTIR.

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
Xt (%)	9,48	18,48	28,44	41,71	53,55	70,14	75,35

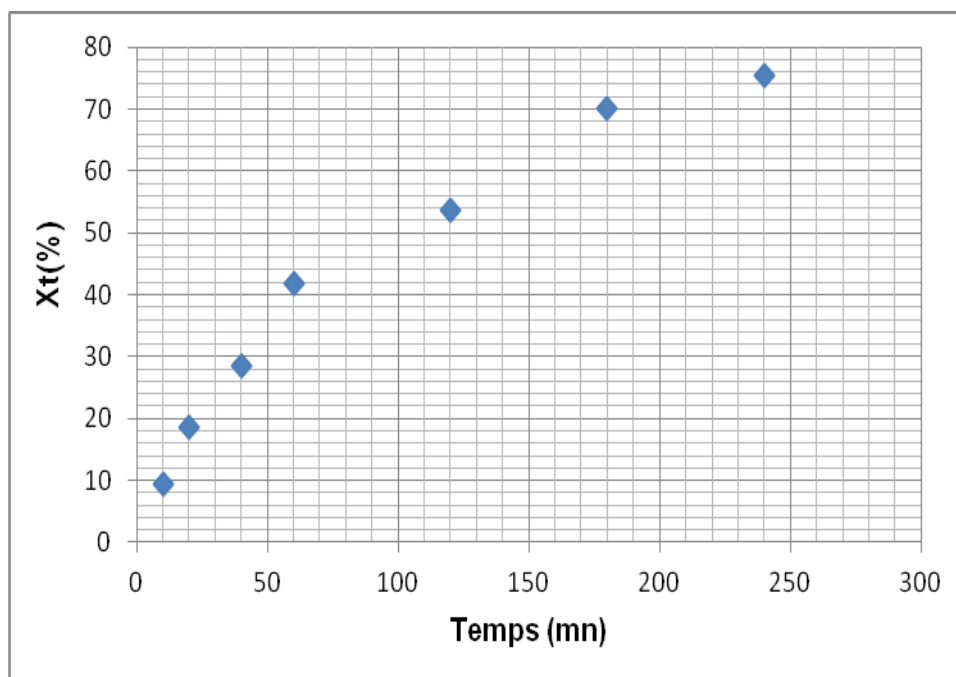


Figure F.1 : Courbe % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé au temps (t) à partir du PEhd à 80°C par FTIR.

Tableau F.2 : Résultats % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé à partir du PEhd au temps (t) à 80°C par UV-visible à 277 nm

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
Xt (%)	9,72	18,40	28,58	41,89	53,11	69,81	75,19

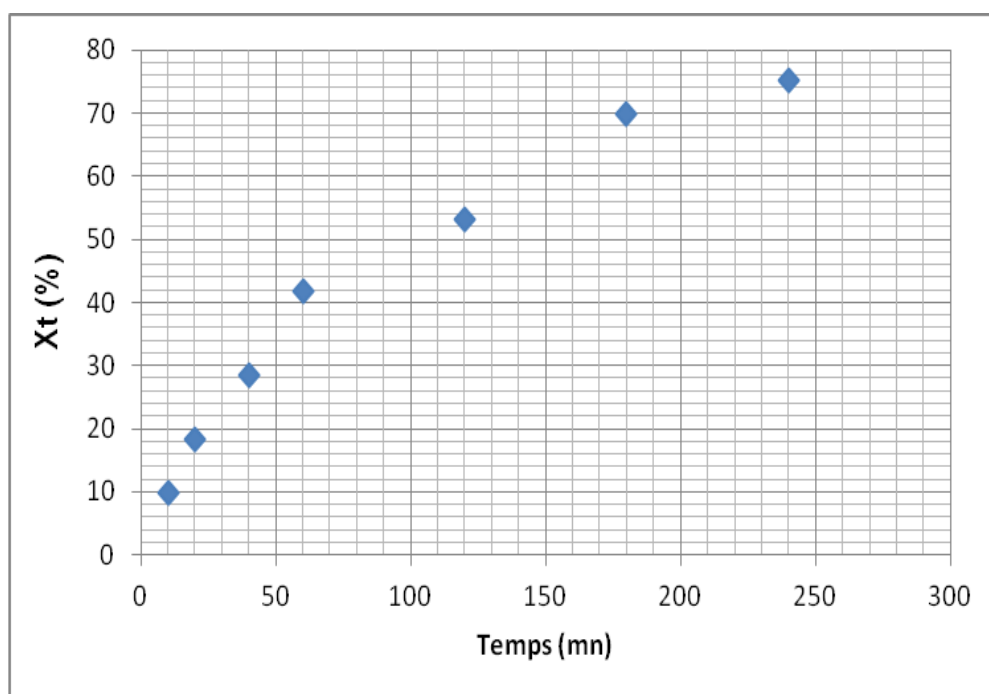


Figure F.2 : Courbe % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé à partir du PEhd au temps (t) à 80°C par UV-visible à 277 nm

Tableau F.3 : Résultats % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé à partir du PEhd au temps (t) à 80°C par HPLC.

t(mn)	10	20	40	60 (1H)	120 (2H)	180 (3H)	240 (4H)
Xt (%)	9,62	18,30	28,11	41,51	52,92	69,53	75,09

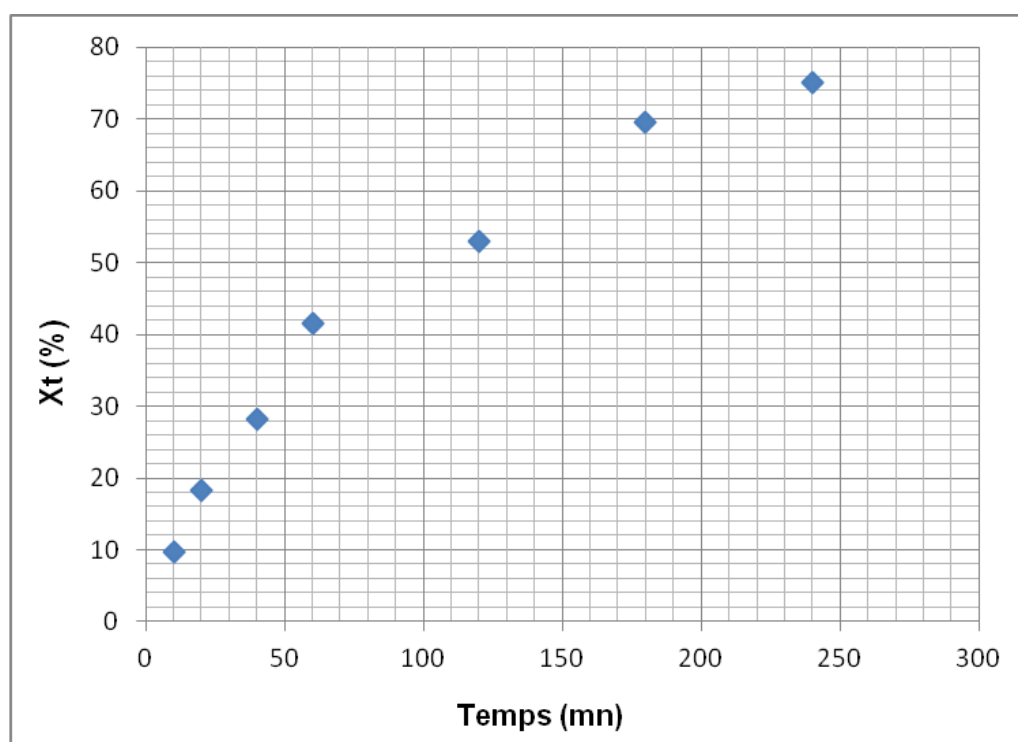


Figure F.3 : Courbe % de masse d'Irganox 1010 qui a diffusé à partir du PEhd au temps (t) à 80°C par HPLC.

APPENDICE G

RESULTATS RELATIFS AUX ETUDES DE DEGRADATION

➤ SPECTRE INFRAROUGE RELATIFS AU FILM CLEARFLEX :

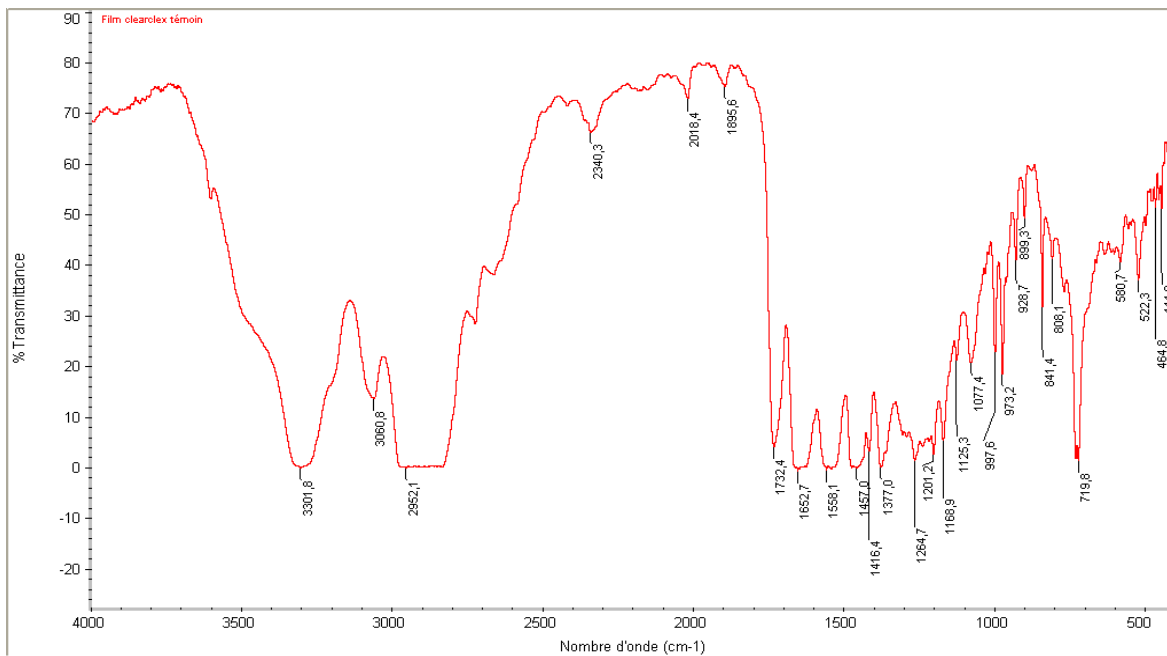


Figure G.1: Spectre FTIR du film clearflex témoin (non exposé à la lumière du jour)

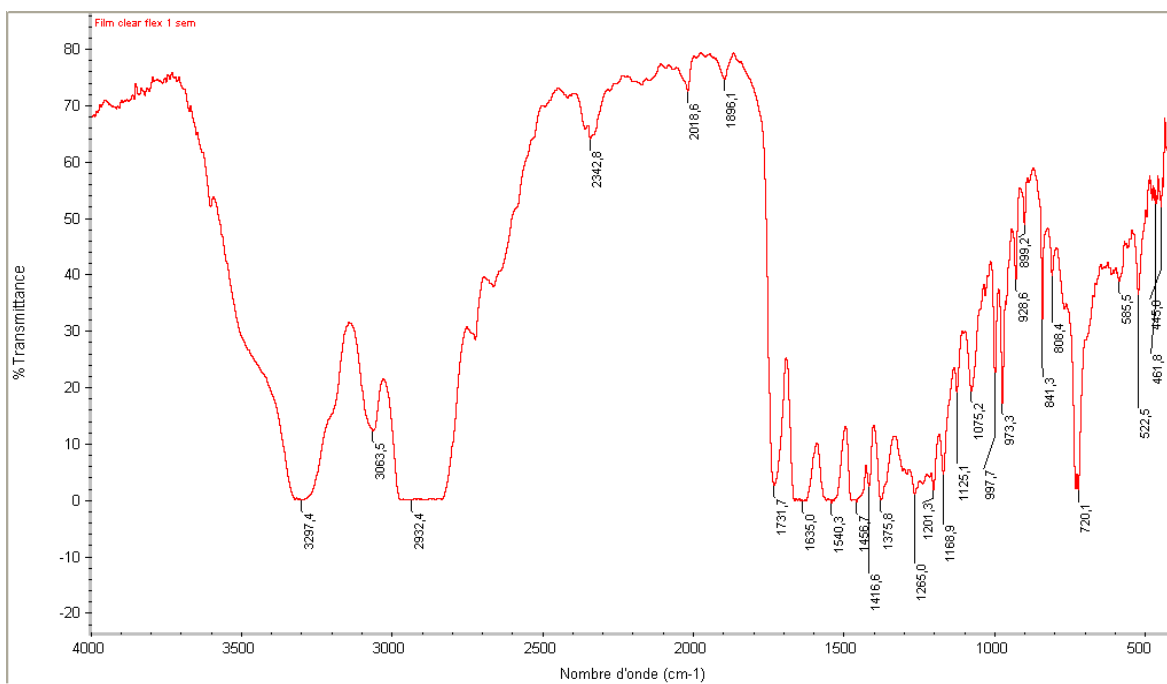


Figure G.2 : Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 1 semaine.

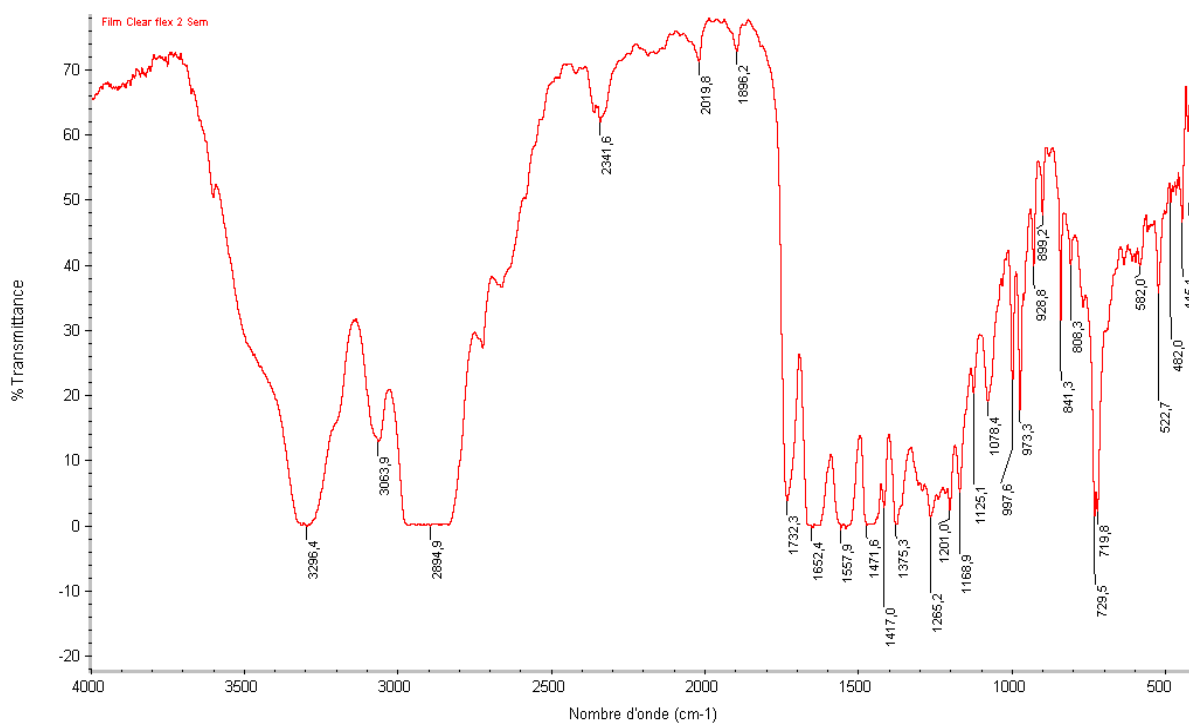


Figure G.3: Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 2 semaines.

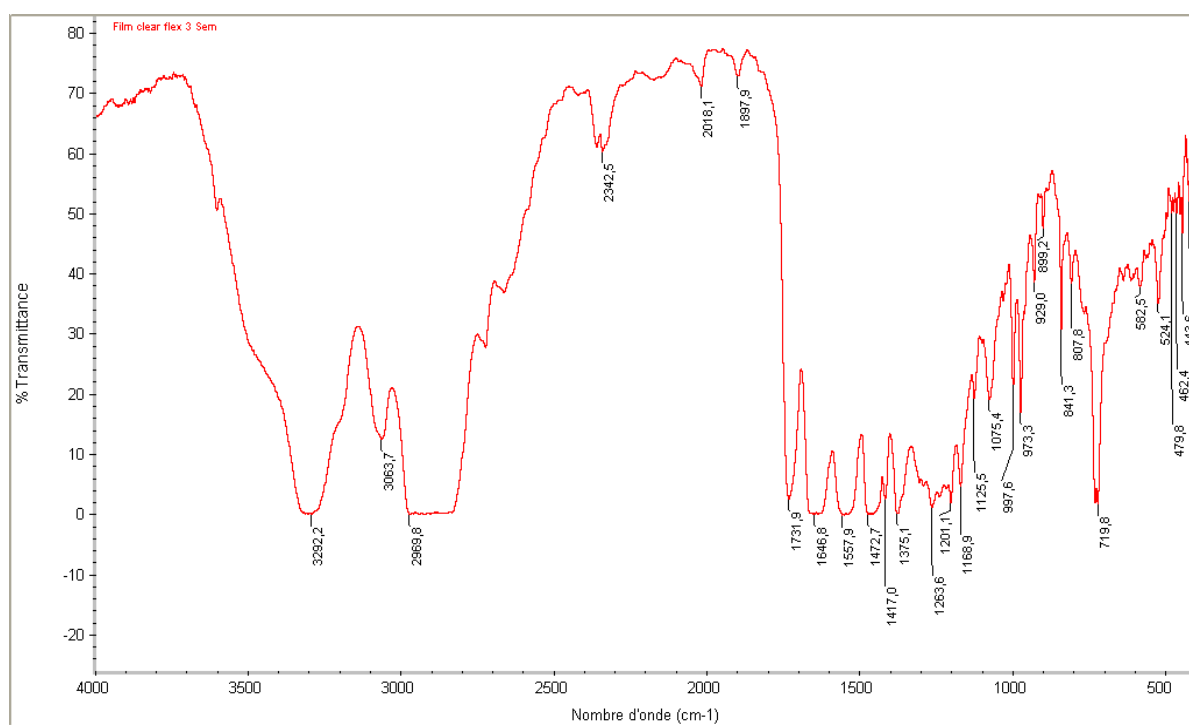


Figure G.4: Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 3 semaines.

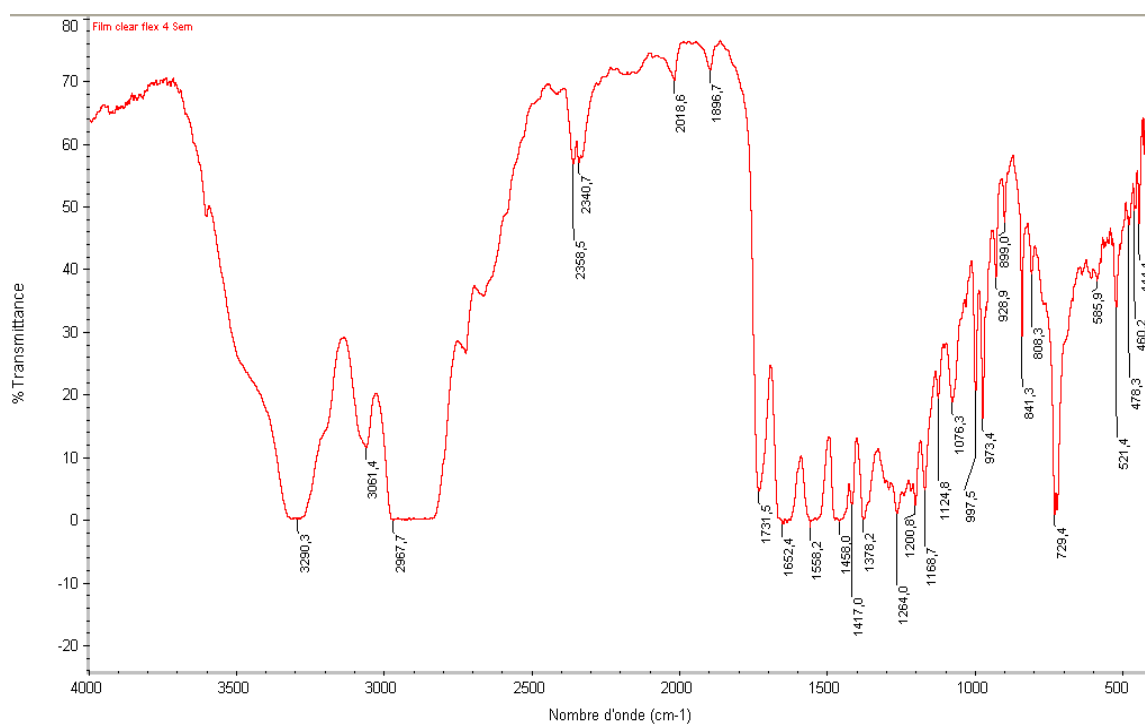


Figure G.5 : Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 4 semaines.

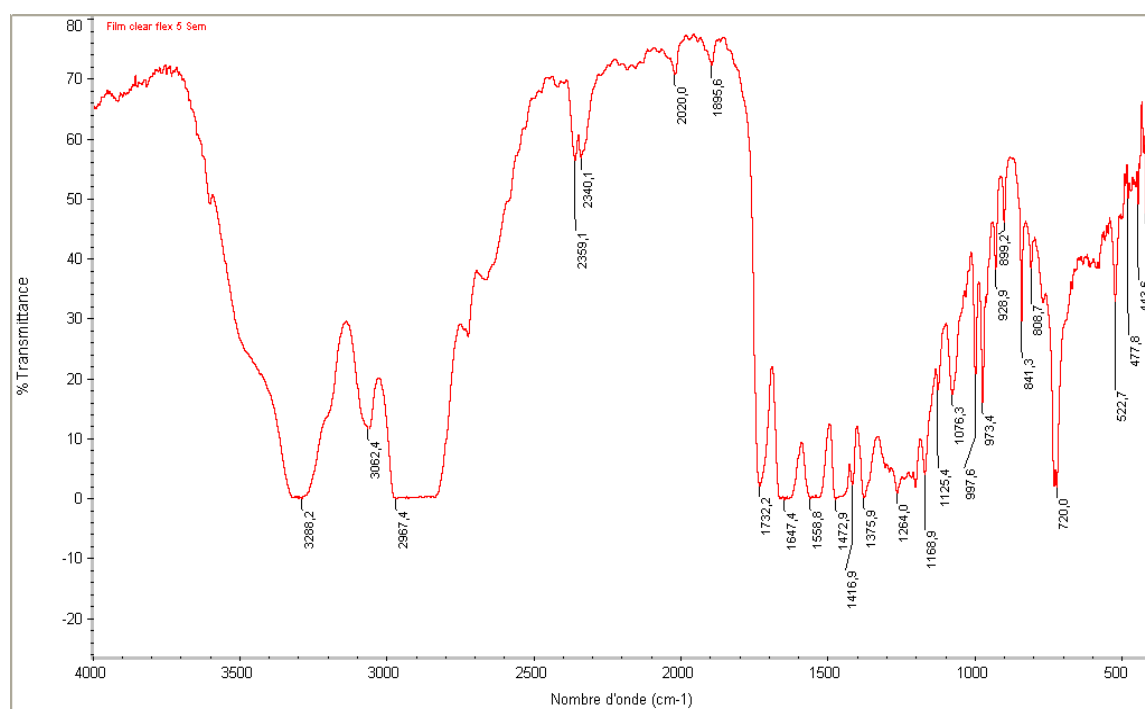


Figure G.6: Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 5 semaines.

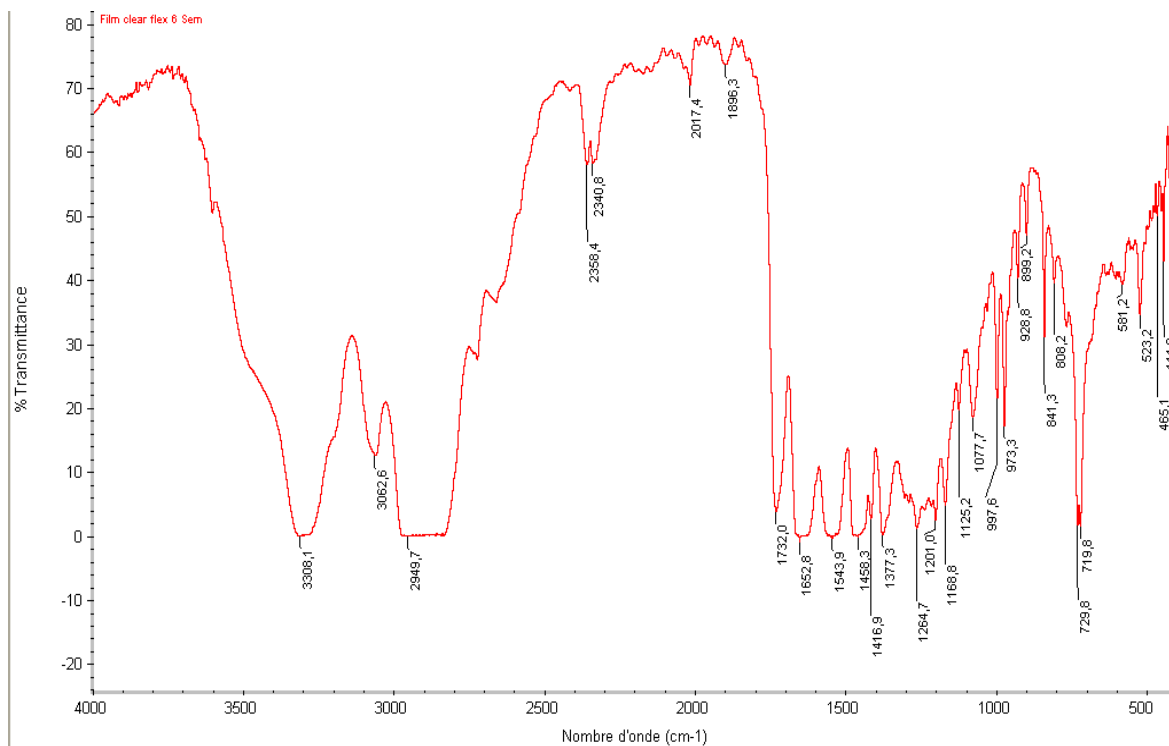


Figure G.7: Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 6 semaines.

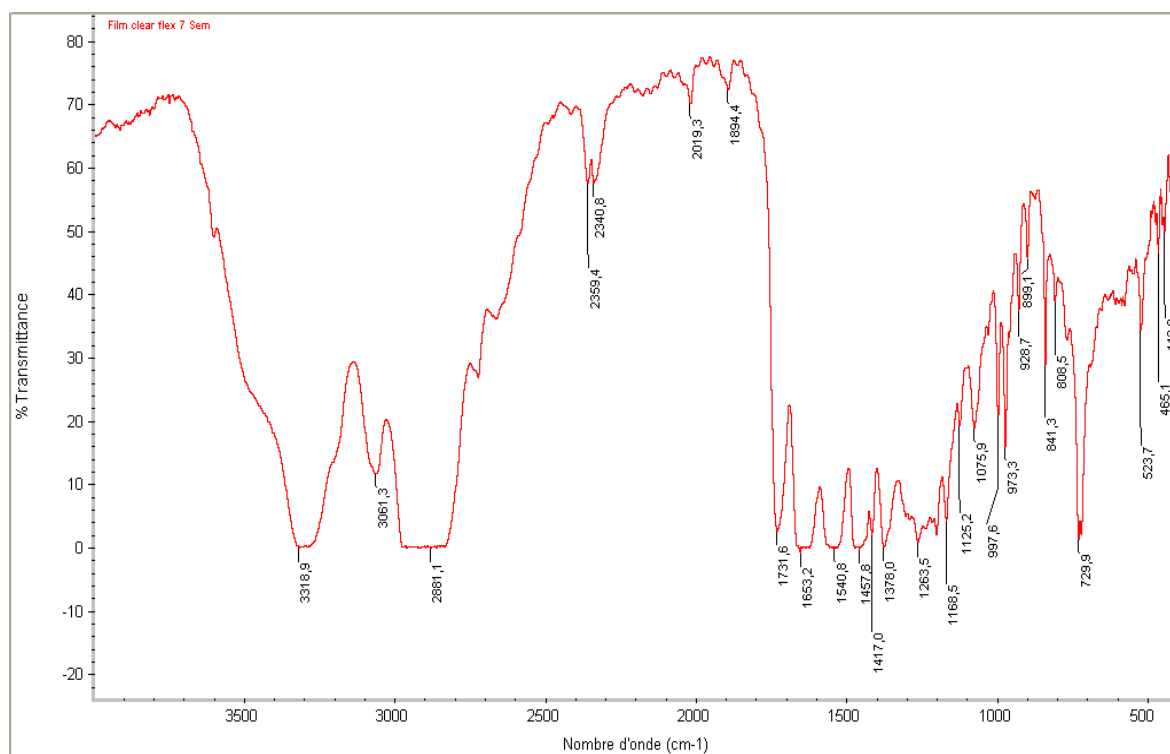


Figure G.8 : Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 7 semaines.

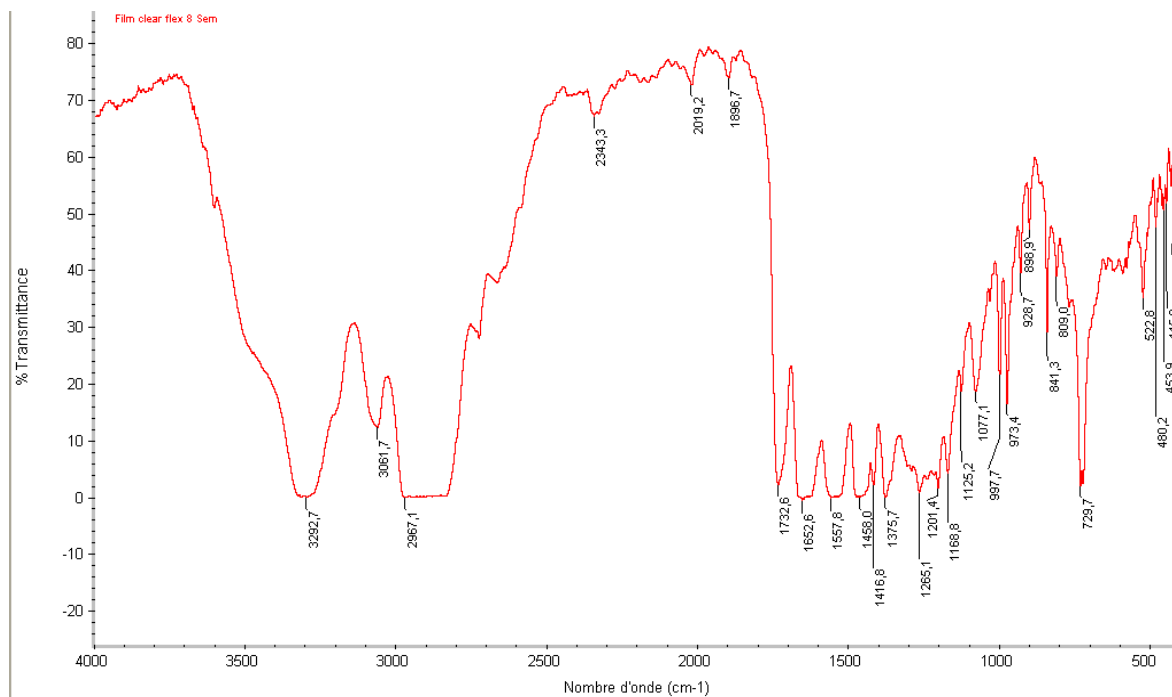


Figure G.9 : Spectre FTIR du film clearflex exposé à la lumière du jour pendant 8 semaines.

SPECTRE INFRAROUGE RELATIFS AU FILM PEHD :

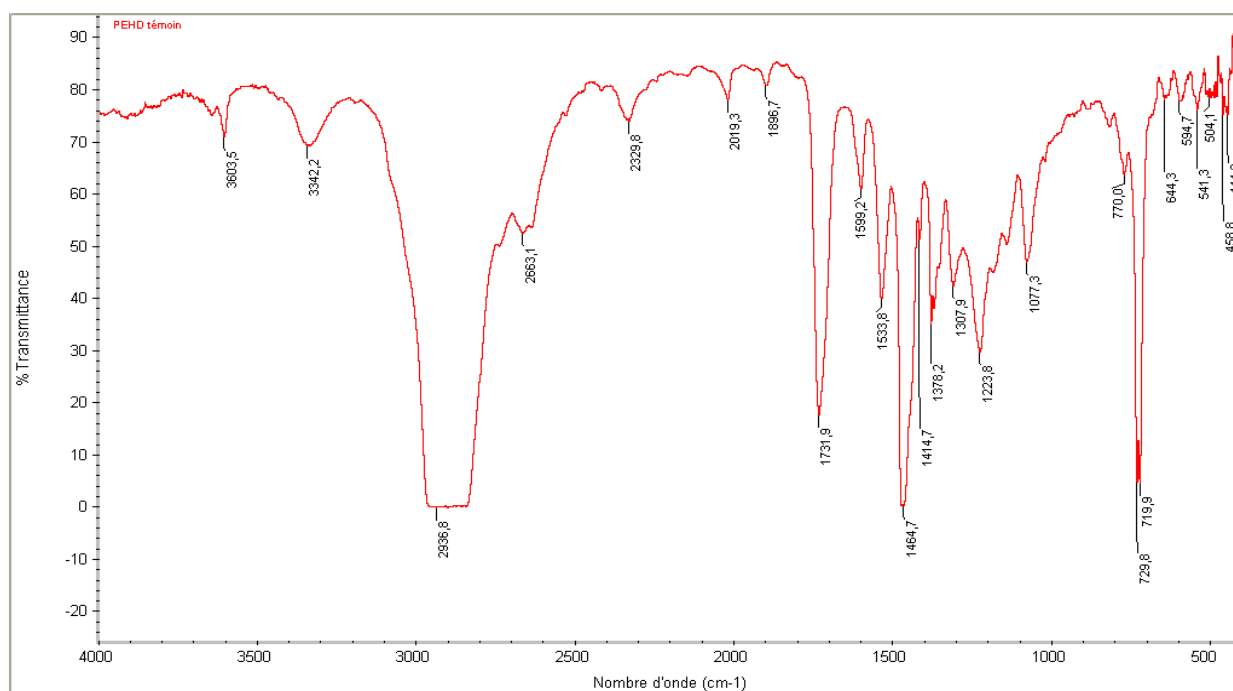


Figure G.10 : Spectre FTIR du PEhd (non exposé à la lumière du jour)

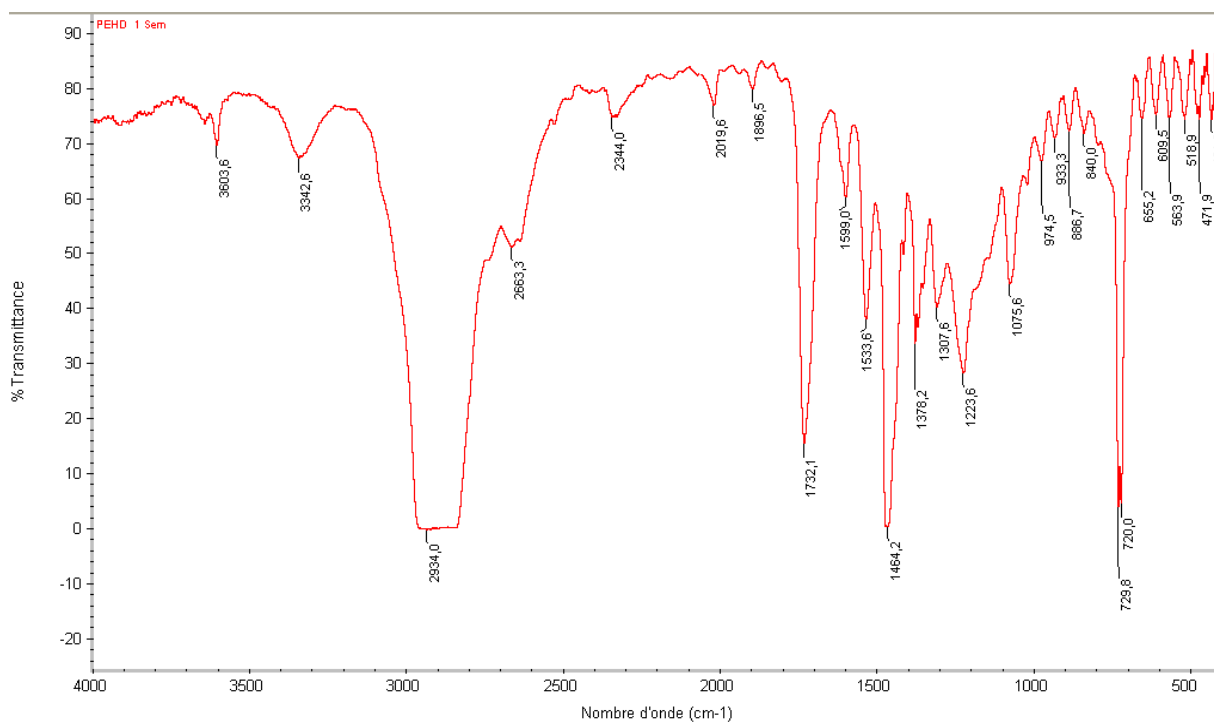


Figure G.11: Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 1 semaine.

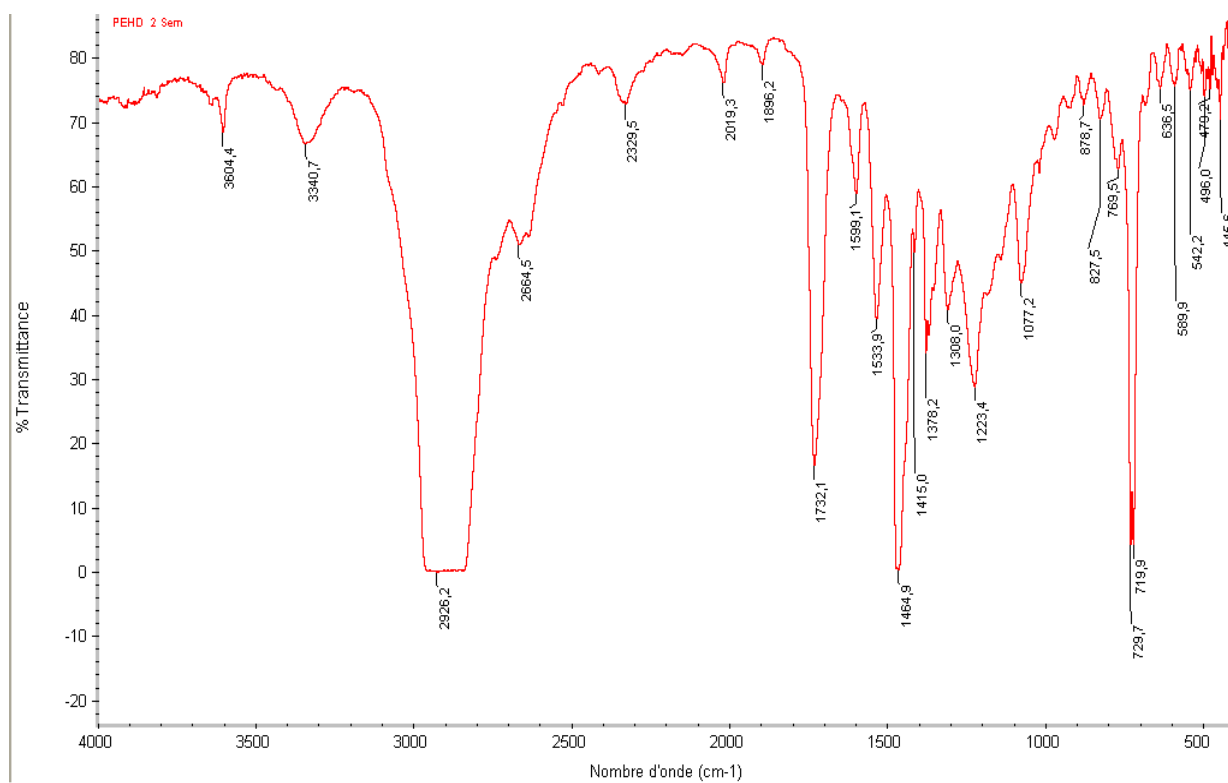


Figure G.12 : Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 2 semaines.

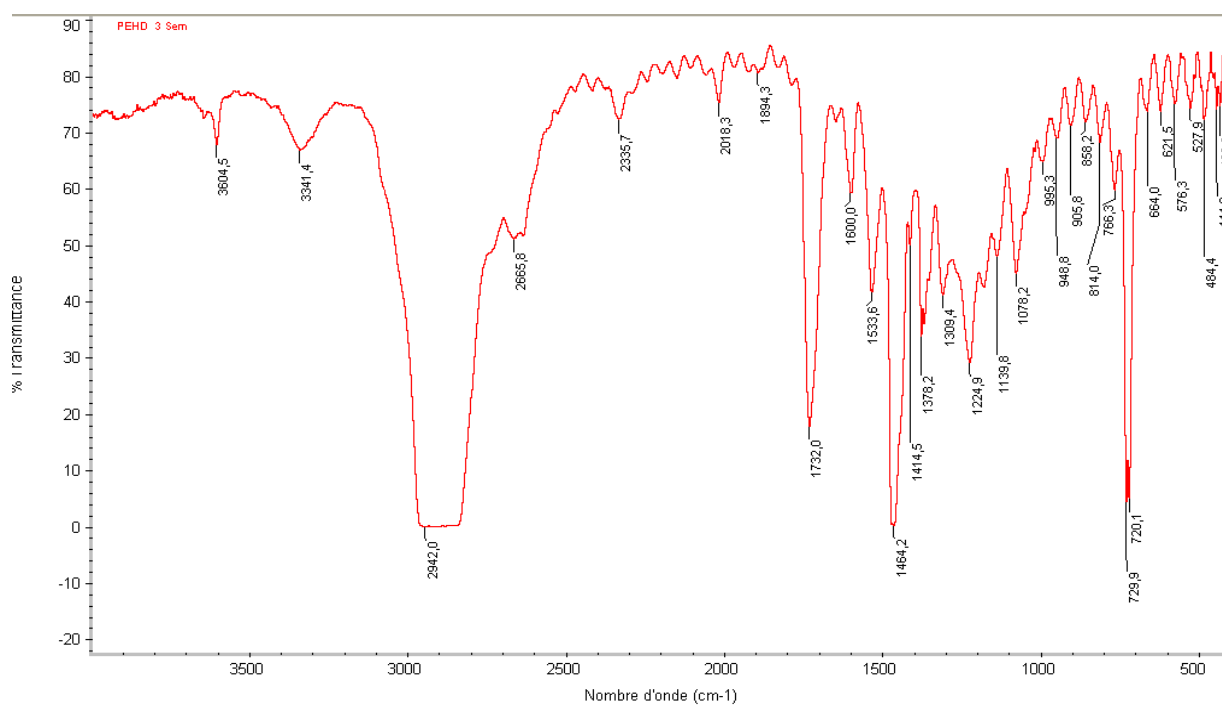


Figure G.13: Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 3 semaines.

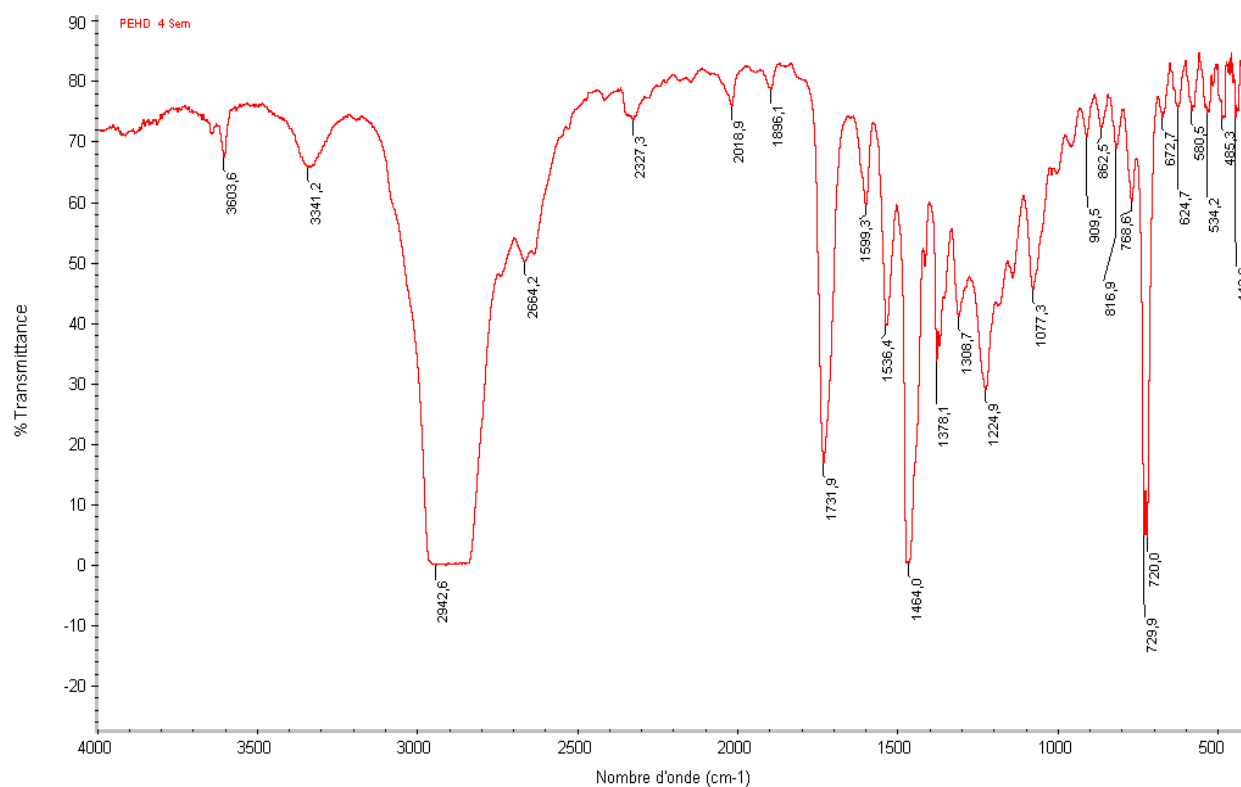


Figure G.14 : Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 4 semaines.

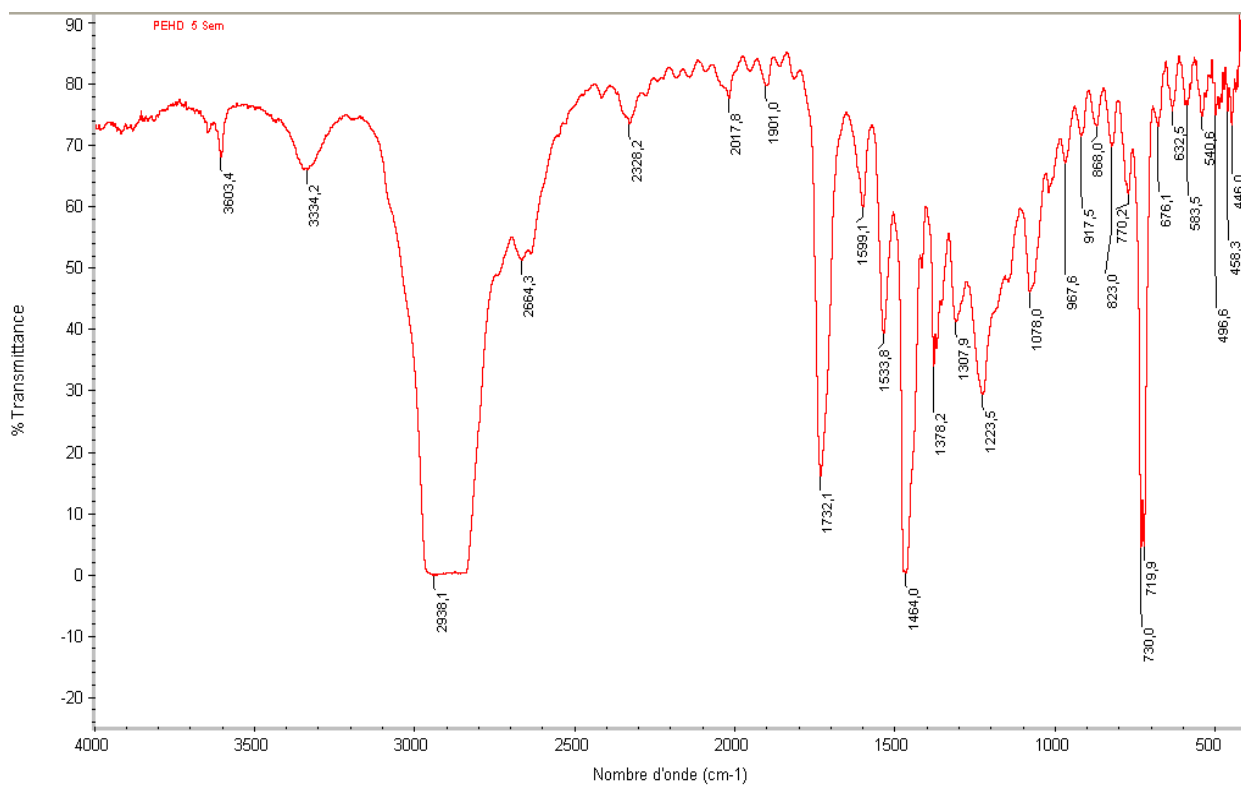


Figure G.15: Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 5 semaines.

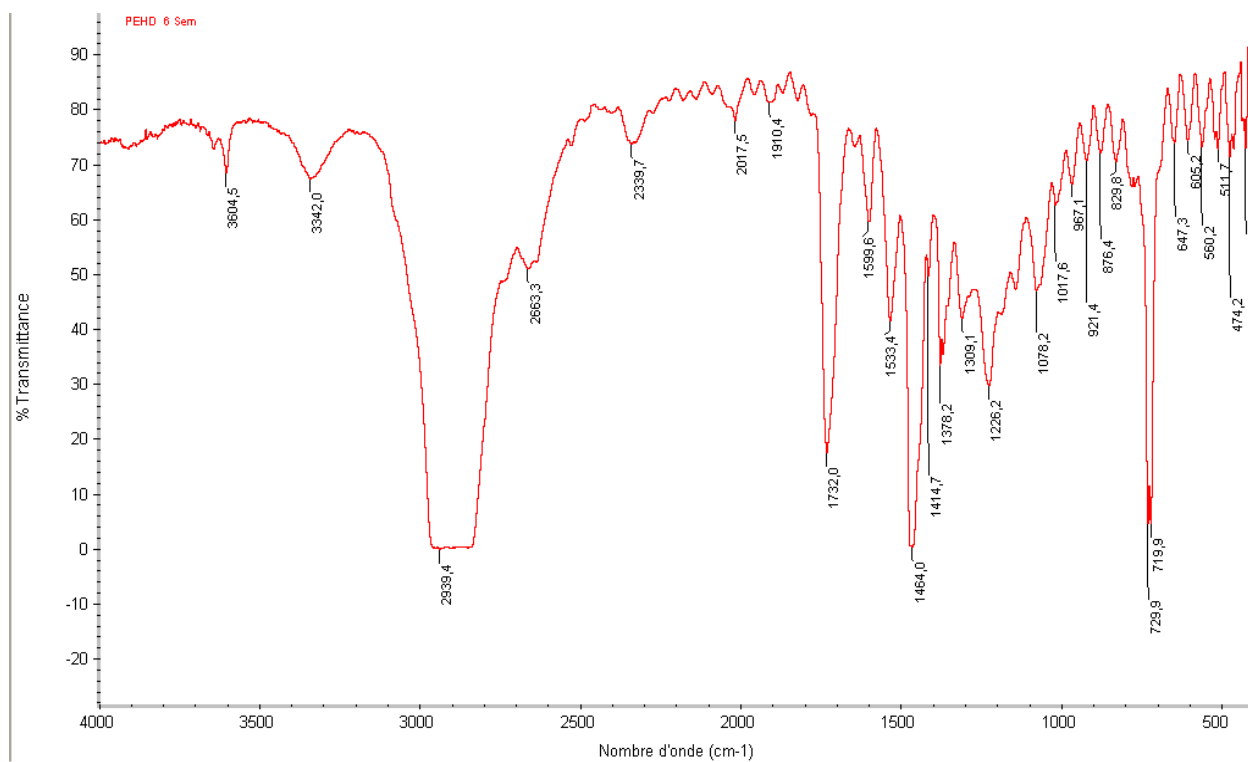


Figure G.16 : Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 6 semaines.

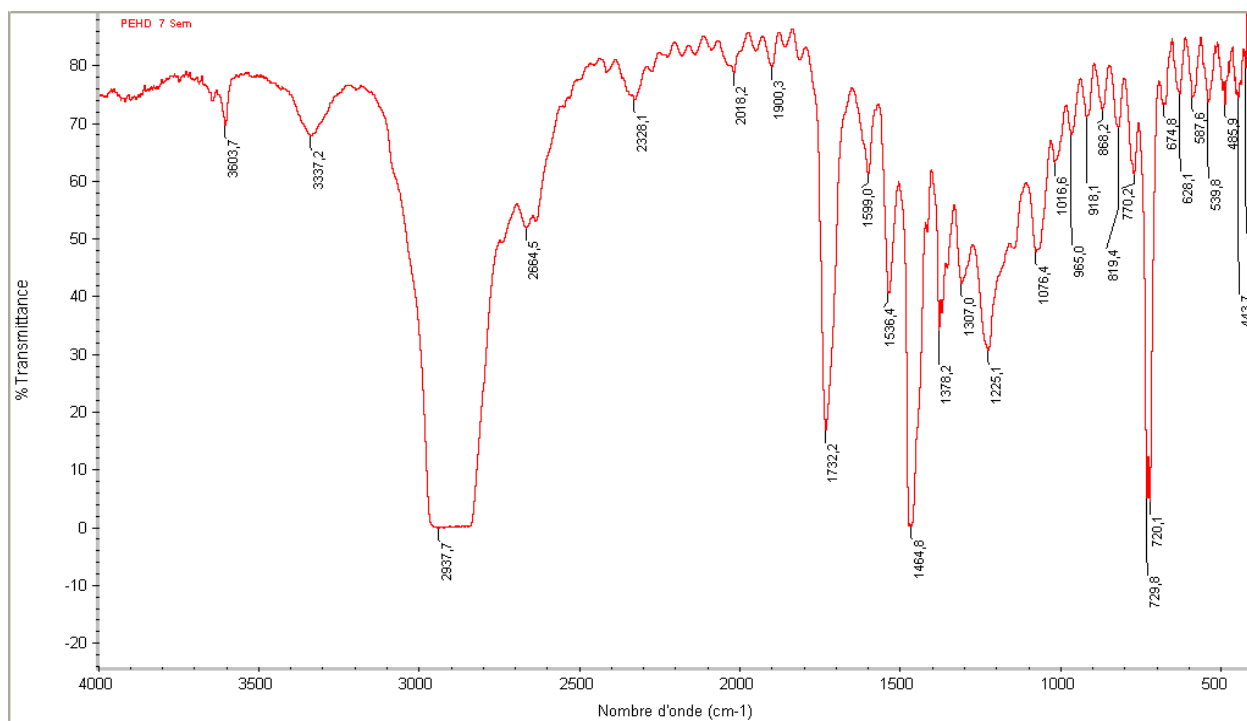


Figure G.17: Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 7 semaines.

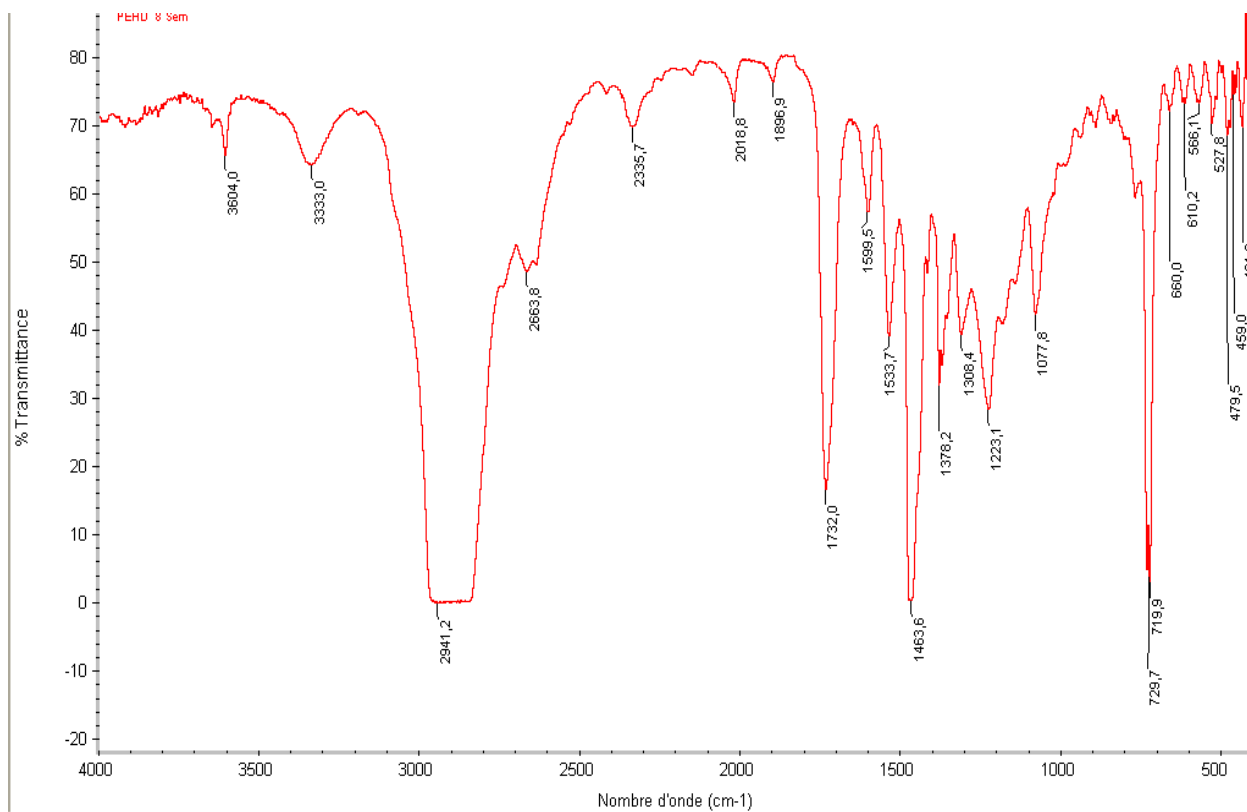


Figure G.18 : Spectre FTIR du PEhd exposé à la lumière du jour pendant 8 semaines.