

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques
Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Thème

**L'application de la spectrométrie infra rouge à transformée de
Fourrier dans l'évaluation des interactions contenu-contenant :
Matières plastiques – produits pharmaceutiques**

Par

Mimouni Amel

Tinguali Khadîdja

Encadré par :

Mme : Z. Ait Mesbah

Promotion : 2020 / 2021

Résumé.

La spectrophotométrie dans le domaine de l'infra rouge est très sollicitée comme méthode d'identification des matières premières pharmaceutiques ainsi que les matières plastiques utilisées dans le conditionnement primaire. Dans cette étude, nous avons utilisé la spectrométrie FTIR pour l'analyse de deux matériaux en PVC utilisés dans la fabrication des blisters (comprimés) et des poches (solutions pour perfusion). La méthode FTIR a permis d'identifier les polymères plastiques de base ainsi que leur pureté. Son exploitation pour le suivi d'éventuels phénomènes d'interaction contenu-contenant entre ces conditionnements primaires et la forme pharmaceutique mise en contact (comprimé ou sérum) n'a montré aucune variation significative dans les spectres FTIR obtenus par analyse d'échantillons conservés en stabilité. Ainsi, la spectrométrie FTIR peut être utilisée comme méthode de choix pour donner une empreinte digitale d'une matière première mais elle peut aussi être complémentaire aux études de stabilité qui se font lors du développement de médicaments et renseigner sur les phénomènes d'interaction entre le conditionnement plastique et son contenu.

Mots clés : PVC, Interaction C/C, FTIR.

Abstract.

Spectrophotometry in the field of infra-red is in great demand as a method of identifying pharmaceutical raw materials as well as plastics used in primary packaging. In this study, we used FTIR spectrometry for the analysis of two PVC materials used in the manufacture of blisters (tablets) and bags (solution for infusion). The FTIR method made it possible to identify the basic plastic polymers as well as their purity. Its use for the monitoring of possible content-containing interaction phenomena between these primary packaging and the pharmaceutical forms brought into contact (tablet or serum) did not show any significant variation in the FTIR spectra obtained by analyzes of samples stored in stability.

Keywords. PVC, C/C Interaction, FTIR.

ملخص.

الطيف في مجال الأشعة تحت الحمراء هو في ارتفاع الطلب كوسيلة لتحديد المواد الصيدلانية وكذلك لتحليل اثنين من FTIR البلاستيك المستخدمة في التعبئة والتغليف الفوري. في هذه الدراسة، استخدمنا قياس الطيف من FTIR المواد البلاستيكية المستخدمة في تصنيع بثور (أقراص) وأكياس (حلول للتسريب). جعلت طريقة الممكن تحديد البوليمرات البلاستيكية الأساسية ونقاوتها. ولم يظهر استغلالها لرصد ظواهر التفاعل المحتملة بين المحتوى والحاويات بين هذه العبوات الأولية والشكل الصيدلاني المخاطي (التابلت أو المصل) أي تباين كبير في أطيف النقل البري الدولي البري التي تم الحصول عليها من خلال تحليل العينات المحفوظة في حالة استقرار.

الكلمات المفتاحية. بولي كلوريد فينيل - تفاعل الحاوية و المحتوي

REMERCIEMENT

Louange à Allah, salut et paix sur notre prophète

Nous remercions Dieu le tout Puissant de nous avoir permis de mener à terme ce projet.

Nous adressons tout d'abord nos remerciements les plus sincères à nos familles, qui ont su nous supporter et encourager tout au long de notre vie, ainsi que pour leur aide inestimable, leur patience et leur soutien indéfectible.

*Nos remerciements vont tout spécialement à notre promotrice **Mme : Z.AIT MESBAH**, pour avoir accepté de nous encadrer, son suivi constant, son œil critique dans la correction de ce travail, ses encouragements, et pour sa disponibilité. Ses précieux conseils nous ont été d'un grand profit. Nous avons un grand plaisir de travailler avec elle.*

Nos remerciements s'adressent à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

*Nous remercions aussi **Mme : CH. HATTAB** pour son aide et surtout pour son temps qu'elle nous a accordé pour faire notre analyse au niveau de laboratoire d'analyse de l'université.*

*Nous tenons à adresser notre gratitude à **Mme TOUZI.F/z** chef de département de laboratoire de contrôle qualité à **SAIDAL d'ELHARACH**, pour son aide et surtout de nous fournir tout ce que nous avons besoin pour réaliser notre travail.*

Nous tenons aussi, à remercier tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

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

Merci !

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère maman, celle qui représente un symbole de tendresse, celle qui a toujours fait des sacrifices pour me rendre heureuse, celle qui a un grand rôle dans tous les réussites que j'ai remportées.

A mon cher père, qui m'a toujours dit que je suis toujours derrière toi, et je mets toute ma confiance en toi, ce qui me dit que je suis satisfait de toi et tu seras parmi les meilleurs Incha-Allah.

Que dieu les garde et les protège.

A mon frère Abdelhak, ce qui m'a toujours orienté et m'aide dans toutes mes décisions et surtout au niveau de mes études, il m'a toujours dit Vas-y et ne soyez pas peur je suis là avec toi, que dieu le garde pour moi.

A mes sœurs Nedjouda et Hanane, celles qui sont toujours à côté de moi et qui me disent nous sommes très fières de toi, en leurs souhaits pleins de succès.

Et bien sûr à ma binôme Khadija, ou plutôt ma copine, avec qui j'ai eu des moments difficiles et tristes et parfois faciles et drôles, mais nous avons déifié tous ces obstacles et atteint notre objectif, Hamdoulillah.

Que dieu la protège pour sa famille.

A mes amies : Maya, Manel, Choumissa, Loubna, Meriem, Sara, Yasmine qui sont toujours me souhaité de la réussite.

A tous mes collègues de PFI, qui j'ai eu la chance de les connaître, en leurs souhaits pleins de réussites.

Amel

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. À toi
Papa.*

*A la femme la plus courageuse, celle qui m'a toujours soutenu tout au long ma vie, qui a sacrifié pour ma réussite. À toi **Mama***

*A ma chère sœur **SIHEM** et sa petite famille*

*A mon seul frère **Abdelhak***

*A notre joie ma petite sœur **Amína***

Que dieu nous garde toujours unis par cette image de fraternité accomplie dans sa totalité

A ma chère cousine Meriem

*Je suis reconnaissante à ma chère binôme **MIMOUNI AMEL**, pour les merveilleux moments de découverte et pour sa sincère amitié. Merci d'avoir décidé de faire la route avec moi.*

*A MES AMIS **MAYA, MANEL** et toute la promo de pharmacie industrielle*

A tous ceux qui me sont chers

Khadija

TABLES DES MATIERES

Résumé	
Remerciement	
Dédicaces	
Tables des matières	
Abréviations	
Listes des figures	
Listes des tableaux	
Introduction générale.	1

Partie bibliographique

Chapitre I : Conditionnement pharmaceutique

I.1. Le conditionnement pharmaceutique.	2
I.1.1. Les types de conditionnement pharmaceutique.	2
I.1.2. Les principaux rôles du conditionnement pharmaceutique.	2
I.1.3. Les matériaux de conditionnement.	3
I.1.4. Les critères de choix de matériaux de conditionnement.	4
I.2. Les matières plastiques à usage pharmaceutique.	5
I.2.1. Les principales matières plastiques utilisées dans le conditionnement pharmaceutique.	5
I.2.2. Les additifs pour les matières plastiques.	6
I.2.2. Les additifs pour les matières plastiques.	6
I.3. Le polychlorure de vinyle (PVC).	6
I.3.1. Préparation de PVC.	7
I.3.2. Les différents types du PVC.	7

I.3.3. Propriétés du PVC	8
I.3.4. Applications du PVC.....	8

Chapitre II : Phénomènes des interactions contenu-contenant

II.1. Généralités sur les phénomènes d'interaction contenu-contenant.	9
II.2. Nature des phénomènes d'interaction contenu-contenant et leurs conséquences. ...	9
II.3. Les produits pharmaceutiques et les matériaux concernés par les phénomènes d'interaction contenu-contenant :.....	10
II.4. Facteurs influençant les phénomènes d'interactions contenu-contenant.	11
II.4. Exigences réglementaires concernant le conditionnement pharmaceutique.	12

Chapitre III : Méthodologie analytique

III.1. Généralités sur la spectrométrie infra-rouge IR.....	14
III.2. Principe de la spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).	15
III.2. Informations tirées des spectres (IR)	16

Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

Introduction.....	17
I.1. Matériels.....	17
I.2. Méthodes.	18
I.2.1. Caractérisation des matières premières.	18
I.2.2. Etude de l'influence de l'épaisseur des films plastiques sur une analyse par spectrométrie IR.....	19
I.2.3. Etude de la validation de la méthode d'analyse FTIR.	19
I.2.4. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant.	20
I.2.4.1. Préparation des échantillons pour l'analyse par FTIR.	21

Chapitre II : Résultats et interprétations

II.1. Caractérisation des matières premières par FTIR.	22
---	----

II.3. Etude de la validation de la méthode d'analyse FTIR.	30
II.4. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant.	37
II.4.1. Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR.	37
II.4.1. Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR.	37
Conclusion générale	44
Appendices	
Références bibliographiques	

Liste des figures :

Partie bibliographique

Chapitre I : Conditionnement pharmaceutique

Figure I.1 : Réaction de polymérisation du CVM..... 7

Chapitre II : Phénomènes d'interaction contenu-contenant

Figure II.1 : les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire 10

Chapitre III : Méthodologie analytique

Figure III.1 : Schéma d'un spectromètre IR à transformée de Fourier..... 15

Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

Figure I.1 : Echantillons utilisés pour l'analyse par FTIR..... 21

Chapitre II : Résultats et interprétations

Figure II.1: Spectre FTIR du PVC (MP) 23

Figure II.2: Spectre FTIR du DEHP (MP) 23

Figure II.3: Spectres du PVC vierge et du PVC plastifié à 30% 25

Figure II.4 : l'influence de l'épaisseur du film sur la surface des bandes du DEHP (zoom des bandes spécifiques au DEHP)..... 27

Figure II.5: Etude de l'influence de l'épaisseur sur les surfaces des bandes du DEHP . 27

Figure II.6: Etude de l'influence de l'épaisseur sur les rapports de surfaces des bandes du DEHP 29

Figure II.7: Linéarité de la méthode FTIR (zoom des bandes spécifiques au DEHP) 30

Figure II.8: La linéarité de la méthode d'analyse FTIR..... 31

Figure II.9: l'évolution de la bande 1720 cm^{-1} en fonction des faibles concentrations .. 32

Figure II.10: Spectre FTIR de l'alvéole du blister en PVC 38

Figure II.11: Spectre FTIR du film de la poche en PVC plastifiée..... 38

Figure II.12: Spectres FTIR des alvéoles sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs)	40
Figure II.13: Spectres FTIR des films de poche sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs)	41
Figure II.14 : Evolution des bandes des additifs dans le cas de la forme sèche (alvéole)..	41
Figure II.15: Evolution des bandes des additifs dans le cas de solution pour perfusion (poche)	42

Liste des tableaux

Partie bibliographique

Chapitre I : conditionnement pharmaceutique

Tableau I.1 : Matières plastiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique.	5
---	---

Chapitre II : Les phénomènes d'interaction contenu-contenant

Tableau II.1 : Risque propre à un contenant	12
---	----

Partie expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

Tableau I.1 : Matières premières et réactifs utilisés.....	18
--	----

Chapitre II : Résultats et interprétations

Tableau II.1 : Bandes caractéristiques du PVC par FTIR.....	24
Tableau II.2: Bandes caractéristiques du DEHP par FTIR	24
Tableau II.3: Influence de l'épaisseur du film sur la surface des bandes du DEHP	26
Tableau II.4: Influence de l'épaisseur du film sur les rapports de surfaces des bandes du DEHP.	28
Tableau II.5 : Résultats de la linéarité de la méthode d'analyse FTIR pour l'analyse du DEHP.....	31
Tableau II.6 : Etude de la répétabilité de la méthode FTIR (n=10).....	33
Tableau II.7: Etude de la précision intermédiaire de la méthode FTIR (n = 3)	34
Tableau II.8: Résultats de test de la reproductibilité sur les films plastifiés à 1%	35
Tableau II.9: Résultats de test de la reproductibilité sur les films plastifiés à 20%	35
Tableau II.10: Bandes de vibration observées dans le cas des alvéoles et des poches ...	39

Abréviations

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

C/C : Contenu/ contenant

CG-MS : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

CV : Coefficient de Variation

CVM : Monomère de Chlorure de Vinyle

DEHP : Phtalate de di (2-éthylhexyl)

FTIR : Infra à Transformée de Fourier

IR : Infra Rouge

LC-MS : chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse

MP : Matières premières

Na Cl : Chlorure de Sodium

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

PVC : Polychlorure de Vinyle

THF : Tétrahydrofurane

Introduction générale.

Le conditionnement peut être défini comme l'ensemble des articles qui entourent le médicament dès sa production jusqu'à son utilisation, il fait partie intégrante du produit [1]. L'un de ses rôles essentiels est d'assurer une bonne protection du produit qu'il contient. Cependant, si l'emballage évite les pollutions, les contaminations extérieures que pourraient subir les produits emballés, s'il permet de contribuer au maintien de la qualité et de la sécurité, il est rarement inerte.

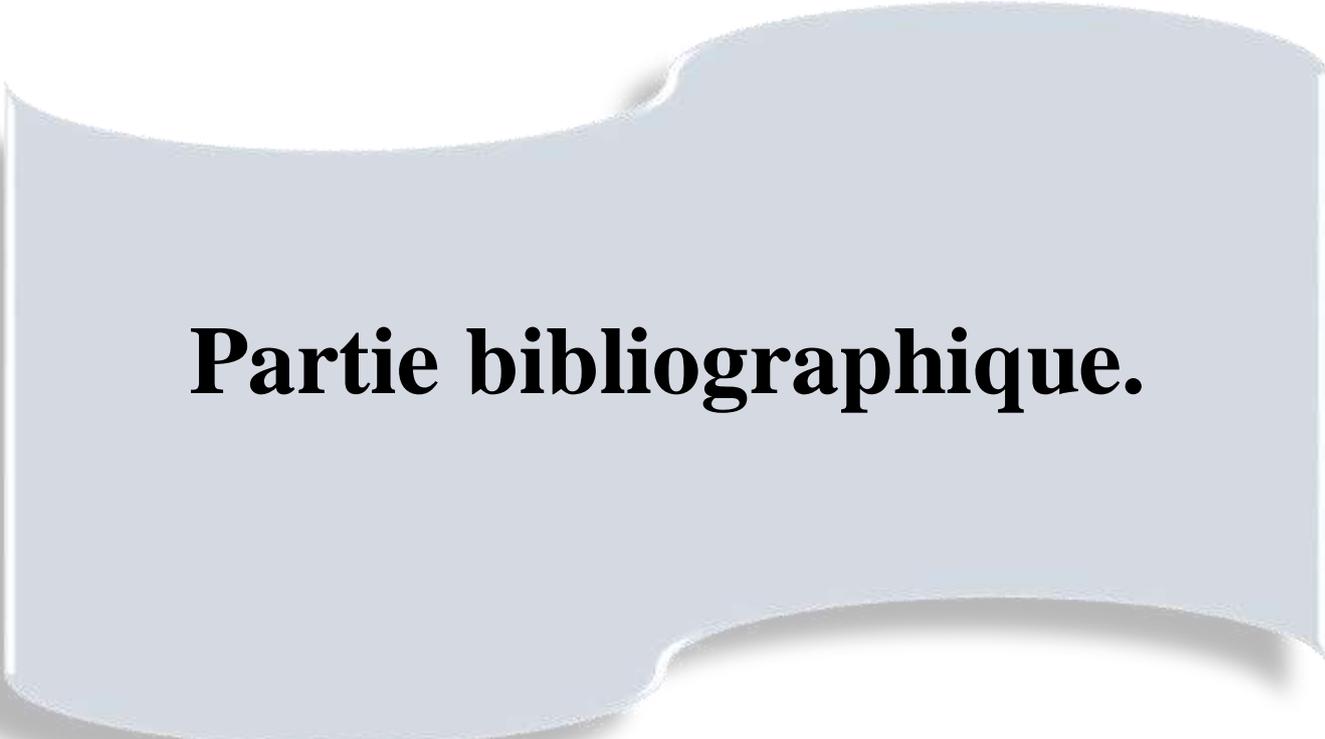
Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera au contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire, mais ce dernier est sujet à des phénomènes d'interaction contenu-contenant, dont les conséquences peuvent altérer la qualité du produit [2]. Les matières plastiques sont de plus en plus utilisés, en remplacement du verre, lourd et cassant [3], mais ils sont de plus en plus remis en cause à cause de ces phénomènes.

Les phénomènes d'interaction contenu-contenant couvrent les phénomènes de migration des additifs du matériau de conditionnement vers la forme pharmaceutique et ceux liés à la sorption ou diffusion de certains composants du médicament sur ou à travers le polymère plastique.

L'objectif de notre étude est de proposer une méthodologie analytique simple et réalisable pour évaluer les phénomènes d'interactions contenu- contenant dans le cas de deux médicaments de différentes formes, solide (comprimés) et liquide (solution pour perfusion), conditionnés dans un emballage primaire en PVC ; Il s'agit de l'application directe de méthode spectrométrique dans l'infra rouge à transformée de Fourier (FTIR) sur le matériau d'emballage.

Ce mémoire est divisé en deux parties :

- Une partie bibliographique dans laquelle sont reportées des généralités et des définitions sur conditionnement pharmaceutique, la spectrométrie infra rouge à transformée de Fourier et les phénomènes d'interactions contenu-contenant ainsi que les exigences réglementaires y afférentes ;
- Une partie expérimentale qui décrit le matériel nécessaire pour la réalisation de l'étude, la méthodologie suivie pour sa réalisation, la présentation des résultats obtenus et leur interprétation et enfin la conclusion qui en ressort.



Partie bibliographique.

Chapitre I : Conditionnement pharmaceutique

I.1. Le conditionnement pharmaceutique.

Le conditionnement pharmaceutique fait partie intégrante du médicament. Il assure la protection et la conservation du produit médicamenteux jusqu'à son utilisation.

I.1.1. Les types de conditionnement pharmaceutique.

Il existe trois types de conditionnements pharmaceutiques, qui sont :

Le conditionnement primaire.

Il est défini dans les BPF comme : « Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct » [4].

En d'autre terme, c'est le cas où l'emballage est en contact direct avec le produit, ex : blister, flacon, ampoule C'est la phase la plus sensible dans le conditionnement puisqu'il est encore en contact direct avec le milieu extérieur.

Le conditionnement secondaire.

Le conditionnement secondaire contient le conditionnement primaire ainsi que la notice. Il n'est donc pas en contact direct avec le médicament. Il est dans la plupart des cas sous la forme d'un étui, c'est-à-dire d'une boîte cartonnée. Même s'il participe à la protection du médicament, c'est un élément clé d'identification et d'information pharmaceutique pour le patient [5,6].

Le conditionnement tertiaire.

Le conditionnement tertiaire constitue la dernière étape d'emballage du produit avant sa mise sur le marché. Il s'agit de regrouper les étuis du conditionnement secondaire dans un emballage adapté à la logistique. Cette étape permet de favoriser le transport et de protéger le produit des chocs [7,8].

I.1.2. Les principaux rôles du conditionnement pharmaceutique. [2]

Le conditionnement a une grande importance dans le processus de production des médicaments ; celle-ci est liée aux différentes fonctions qu'il remplit :

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

I.1.3. Les matériaux de conditionnement. [9]

Le choix des matériaux d'emballage sera déterminé en fonction des produits à conditionner, de la technologie de protection utilisée, de la durée de conservation commerciale requise, des conditions de stockage, de transport et de distribution.

Parmi les matériaux utilisés dans le conditionnement pharmaceutique, on peut distinguer :

Le verre : C'est un des premiers matériaux de conditionnement qui est, actuellement, en train d'être remplacé par les matières plastiques et les élastomères. Il a pour avantages sa dureté, sa transparence, sa stabilité, et sa relative inertie chimique. Son nettoyage est facile à exécuter et sa propreté est facile à contrôler. Cependant, le verre a l'inconvénient d'être fragile, dense, encombrant et coûteux.

Les métaux : Les principaux métaux utilisés sont l'aluminium et l'acier inoxydable. L'aluminium est le métal le plus employé dans le conditionnement. En effet, il est léger, malléable, et possède une résistance chimique suffisante. Il se forme à la surface de ce métal une couche d'alumine par voie d'oxydation, qui présente l'avantage d'être protectrice. De plus, l'aluminium a l'avantage de donner des sels incolores et inoffensifs, on peut donc maintenir à son contact la plupart des denrées alimentaires et les médicaments.

Les élastomères ou caoutchoucs : Ils servent surtout à la fabrication de bouchons, de joints de fermeture, de tétines pour biberon, de préservatifs, de sonde ...

Les matières plastiques : Elles sont utilisées dans la fabrication de pilulier ou blister (comprimé), tube (pommade), poches et flacons (solution pour perfusion) et dans tout le matériel médical et chirurgical de pointe (seringues, sondes, tubulures...).

Deux grandes classes de matières plastiques sont utilisées à savoir, les thermoplastiques et les thermodurcissables. [10]

- **Les thermoplastiques:** Les polymères thermoplastiques sont constitués de molécules indépendantes, linéaires (les ramifications sont rares) et ils sont obtenus par polyaddition et polymérisation à partir d'une température donnée [11]. Ils ont la propriété de se ramollir plusieurs fois lors du chauffage au-dessus de 120°C et durcissent à nouveau par refroidissement. Ils ont un meilleur comportement aux chocs donc ils sont plus souples. Ce sont des matériaux plus ou moins inflammables [12]. Exemples : Polyéthylène PE, polypropylène, polystyrène PS, polychlorure de vinyle PVC.

- **Les thermodurcissables:** Les thermodurcissables sont des polymères obtenus par polycondensation. Ces matériaux se ramollissent sous effet d'une chaleur suffisante, puis durcissent de façon irréversible en conservant leur état solide définitif. Ils sont plus rigides. Ils sont utilisés pour des articles résistants à des températures élevées (250 à 300°C) et ils sont inflammables. Exemples : Phénoliques, époxydes ... [12].

I.1.4. Les critères de choix de matériaux de conditionnement. [2]

Les critères essentiels demandés à un matériau de conditionnement sont les suivants :

- Résistance physique suffisante tout en étant aussi léger et aussi peu encombrant que possible,
- Imperméable aux constituants du médicament,
- Isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière),
- Inerte vis-à-vis du contenu traduisant que les échanges (dissolution ou réactions chimiques) entre contenant et contenu doivent être aussi faibles que possible,
- Innocuité absolue.

I.2. Les matières plastiques à usage pharmaceutique.

Les plastiques sont des polymères de nature organique. Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voir incassables, les risques de pertes de leur contenu sont faibles. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire diffusion à travers le monde [9].

Actuellement, les conditionnements en matières plastiques sont les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique, par rapport au verre, lourd et cassant.

I.2.1. Les principales matières plastiques utilisées dans le conditionnement pharmaceutique.

Parmi les très nombreux polymères organiques utilisés dans la fabrication des matières plastiques, certaines catégories principales jouent un rôle dominant dans le conditionnement pharmaceutique [13].

Dans le tableau I.1 sont regroupées les principales familles de polymères utilisés comme emballage dans l'industrie pharmaceutique.

Tableau I.1: Matières plastiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique [14].

Polymères	Propriétés	Applications
PVC (Polychlorure de vinyle)	Transparence, légèreté, Barrière aux gaz et aux arômes	Fabrication de poches urine, poches à sang, tubes, sondes...etc.
PEBD (polyéthylène basse densité)	Transparence, Inertie chimique Barrière vapeur d'eau	Tubes, cathéters, sondes
PEHD (polyéthylène haute densité)	Opacité, rigidité et Stérilisation	Tubes et raccords, embouts, sondes, orthèses...etc.
PP (polypropylène)	Rigidité, perméabilité à la vapeur d'eau	Seringues, tubes flexibles, raccords...etc
PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène)	Transparence Inertie chimique Barrière à la vapeur d'eau	Films d'emballage très résistants

I.2.2. Les additifs pour les matières plastiques.

La fabrication des emballages plastiques nécessite l'utilisation d'additifs. Ce sont des matières qui, ajoutées au polymère, permettent de modifier ses propriétés ou ses caractéristiques.

Il existe une grande variété d'additifs pour une multitude de fonctions: développer ou étendre les propriétés des thermoplastiques, améliorer leur transformation, modifier leur aspect ou augmenter leur résistance à l'environnement extérieur.

Ils peuvent apporter une protection contre les rayons ultraviolets et l'oxygène pour étendre la durée de vie du produit, ils peuvent aussi faciliter le processus de fabrication du polymère et améliorer l'apparence de l'emballage et par extension l'attractivité du produit ect...

Deux principales classes d'additifs sont à prendre en compte: les stabilisants et les adjuvants technologiques [15, 16].

Les adjuvants peuvent être très nombreux et très divers, on distingue :

- Les plastifiants : ils ont été utilisés pour augmenter la plasticité.
- Les stabilisants permettent de retarder ou supprimer le vieillissement.
- Les charges : ce sont des substances inertes destinées soit à diminuer le prix de revient, soit à apporter des propriétés nouvelles au polymère.
- Les colorants : ils peuvent être solubles ou insolubles (pigments) et permettent de donner une couleur au matériau plastique [2].

I.3. Le polychlorure de vinyle (PVC).

Le poly (chlorure de vinyle), dont le symbole international PVC découle de l'appellation anglaise « Poly VinylChloride », est une matière thermoplastique de synthèse composée de carbone, d'hydrogène et de chlore. Le carbone et l'hydrogène proviennent du pétrole (43 %) tandis que le chlore est originaire du sel (57 %).

La production industrielle du PVC remonte au début des années 1930. C'est un plastique très présent dans notre vie quotidienne car l'ensemble de ses propriétés mécaniques et physiques et son aptitude à être modifié selon les besoins en font un matériau adapté à de multiples usages [17].

I.3.1. Préparation de PVC.

Le poly chlorure de vinyle est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle monomère (CVM) ou monochloréthylène. La découverte de cette réaction de polymérisation a été faite par le chimiste français **Regnault** en **1835** [17].

La figure ci-dessous présente la réaction de polymérisation du CVM.

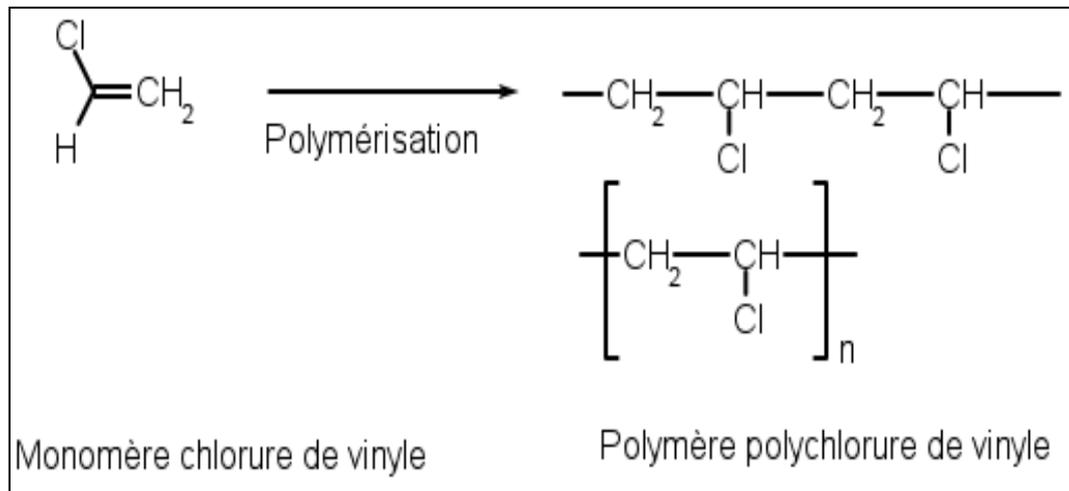


Figure I.1: Réaction de polymérisation du CVM

Les procédés de polymérisation les plus importants sont:

- Polymérisation en émulsion ;
- Polymérisation en masse ;
- Polymérisation en suspension.

I.3.2. Les différents types du PVC.

On distingue trois types du PVC :

- **Le PVC rigide (sans plastifiant) :** Il est très solide à température ordinaire mais se fragilise à froid et perd de sa rigidité au-dessus de 70°C . Il se met en œuvre par extrusion ou calandrage et aussi par injection avec des formulations spécifiques.
- **Le PVC plastifié :** Il est plus ou moins souple selon la proportion de plastifiant. Il est souvent transparent et se met en œuvre facilement par tous les procédés de transformation et se soude aisément.
- **Les films de PVC plastifié (commercialisé en bobines) :** Ils sont utilisés comme film adhésif, pour le marquage publicitaire, ou sous forme de film étirable comme emballage

I.3.3. Propriétés du PVC. [18]

- **Propriétés chimiques** : Le PVC non plastifié résiste bien (jusqu'à 60° C) aux acides et bases ainsi qu'aux huiles, alcools et hydrocarbures aliphatiques. Par contre, il est sensible aux hydrocarbures aromatiques et chlorés, aux esters et cétones qui occasionnent un gonflement. Le PVC souple est sensible aux agents atmosphériques et à la lumière solaire.
- **Propriétés physiques** : Le PVC est un polymère atactique donc essentiellement amorphe, mais il arrive que, localement, sur de courts segments de chaînes, le PVC soit syndiotactique et puisse s'organiser en phase cristalline, mais le taux de cristallinité ne dépasse jamais 10 à 15 %. La masse volumique du PVC est de 1,38 g/cm³. Le PVC amorphe est transparent et relativement perméable à la vapeur d'eau.
- **Propriétés mécaniques** : Le PVC offre une excellente rigidité jusqu'au voisinage de sa température de transition vitreuse. Les PVC offrent une excellente résistance à l'abrasion. Les PVC sont fragiles aux chocs à basses températures. L'addition de plastifiants diminue la température de transition vitreuse, ce qui permet de proposer un PVC souple à température ambiante.
- **Propriétés thermiques** : Le PVC (amorphe) a une température de transition vitreuse comprise entre 75 et 80°C, c'est à dire qu'à température ambiante, il est rigide et qu'au-dessus de 90°C, il est caoutchouteux (faible résistance, grande déformation). Le PVC se décompose dans une flamme en libérant de l'acide chlorhydrique gazeux mais il est auto-extinguible.

I.3.4. Applications du PVC.

Le PVC est une matière plastique, qui présente un certain nombre de qualités, telles que légèreté, solidité et résistance, imperméabilité aux gaz et compatibilité avec de nombreuses substances ou encore facilité d'entretien. Ces propriétés sont à l'origine de la variété de ses applications: dans le domaine domestique (revêtements muraux, maroquinerie), alimentaire (emballages de boisson) et enfin dans le domaine médical (poches de perfusion, tubulures d'appareils) [10].

Chapitre II : Phénomènes d'interaction contenu-contenant

II.1. Généralités sur les phénomènes d'interaction contenu-contenant.

Le conditionnement plastique est de plus en plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique surtout dans la fabrication de dispositifs médicaux comme les poches, les réservoirs de pompe, les perfuseurs, les seringues ect... Cependant, ces matériaux ne sont pas complètement inertes et peuvent être à l'origine de nombreuses interactions avec le contenu [18].

Ces interactions mutuelles entre le contenu et son contenant peuvent affecter aussi bien l'intégrité et la qualité du matériau utilisé pour le conditionnement que la stabilité, l'efficacité et la sécurité du contenu soit le médicament.

Finalement, c'est cette inertie (notamment chimique) qui est la caractéristique la plus importante qui caractérise le choix du matériau utilisé dans le conditionnement des produits pharmaceutiques [19, 20].

II.2. Nature des phénomènes d'interaction contenu-contenant et leurs conséquences.

Il existe plusieurs types d'interaction entre le contenu (forme pharmaceutique) et le contenant (le conditionnement) qui sont représentés dans la figure II.1 et se résument à :

- a. Migration du produit vers le contenant par :
 - Adsorption : Des molécules du contenu se fixent sur les surfaces solides du contenant.
 - Absorption: C'est un processus intégrant la pénétration puis la dispersion des substances du contenu dans la matrice du contenant.
 - Perméation: Phénomène physique consécutif à l'adsorption et l'absorption, correspondant à la traversée de la matrice du contenant par les molécules du contenu.
- b. Migration du contenant vers le contenu: Relargage
- c. Passage de gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant: Perméabilité.

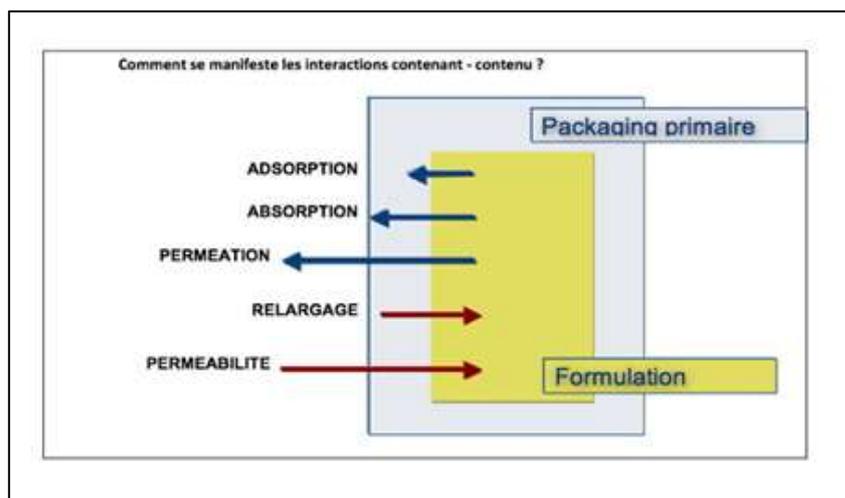


Figure II.1: les phénomènes d'interactions entre un packaging primaire et une formulation pharmaceutique

- ✓ **Phénomène de sorption:** dans le cas particulier du principe actif, ce phénomène peut engendrer une diminution de l'efficacité du médicament et la réponse aux indications prévues pour l'usage ne sera pas atteinte.
- ✓ **Phénomène de migration:** c'est le plus complexe car il peut engendrer des conséquences sur l'efficacité et/ou la sécurité du médicament ;
 - **L'efficacité** peut être altérée par la réactivité d'un migrant (du conditionnement) avec un constituant du médicament entraînant une modification et l'inactivation de la molécule active ou bien une modification des propriétés de la forme pharmaceutique comme le pH qui influence d'une manière directe ou indirecte l'efficacité du produit.
 - **La sécurité:** La migration de constituants du conditionnement plastique vers le contenu peut entraîner un risque de toxicité potentielle lié à ces migrants (monomères résiduels, catalyseurs, oligomères, lubrifiants, antioxydants, anti UV, plastifiant...) [19, 20].

II.3. Les produits pharmaceutiques et les matériaux concernés par les phénomènes d'interaction contenu-contenant :

Tous les produits pharmaceutiques peuvent faire l'objet d'interaction contenant-contenu mais avec des niveaux de criticité différents en fonction de la forme et de la voie d'administration. Une attention particulière devra être portée aux formes ophtalmiques et injectables. Parmi les différents matériaux, les plus critiques sont les plastiques et les élastomères qui ont subi des modifications et ajouts pour une utilisation industrielle, comme le PE, PP, PET, PS, PVC, PU, EVA, PC, silicone, caoutchouc... Ces matériaux

sont capables de relarguer des substances (relargables et extractibles) qui peuvent être de différentes natures comme les antioxydants, les diluants, les plastifiants, les filtres UV, les catalyseurs, les lubrifiants, les monomères résiduels, les solvants résiduels, les colles, les produits de réaction entre composants et différents produits de dégradation ect... [21].

II.4. Facteurs influençant les phénomènes d'interactions contenu-contenant.

Les phénomènes d'interaction contenu-contenant sont la conséquence de phénomènes de diffusion entre le matériau et le produit. Il y a différents facteurs qui peuvent influencer ces phénomènes, comme :

- **La morphologie et flexibilité des chaînes du polymère :** Il s'agit de l'arrangement des chaînes macromoléculaires entraînant des phases cristallines et d'autres amorphes favorisant ou non les échanges.
- **Taille et forme de la molécule qui diffuse :** La vitesse de diffusion d'une molécule dépend de sa masse molaire (qui influence sa taille) ainsi que de sa forme.
- **Nature du milieu :** qu'il soit polaire, apolaire, lipophile ou hydrophile, il peut favoriser ou défavoriser les phénomènes de migration.
- **Durée de contact :** La migration des additifs dépend de la durée de mise en contact du couple formulation/conditionnement.
- **Température de stockage :** La vitesse de diffusion est influencée par la température et cette dépendance est régie par la loi d'Arrhenius. Ainsi, la température favorise la cinétique de migration des additifs.
- **pH de la solution (contenu) :** Il peut influencer les phénomènes de migration et de sorption. En effet, quand le pH (acide ou base) de la solution favorise l'ionisation du principe actif, son absorption dans le matériau est défavorisée car les principes actifs s'absorbent sous forme moléculaire.
- **Effet de l'irradiation :** l'augmentation du phénomène de migration peut être expliquée, en partie, par la scission des chaînes macromoléculaires du polymère induit par l'irradiation aux doses indiquées. Une telle dégradation du polymère provoque l'augmentation de son volume libre, ce qui favorise la migration. A des doses plus élevées, une réticulation de la structure de polymère est observée, ce qui aboutit à diminuer le taux de migration des additifs en raison de la diminution du volume libre dans le polymère. [19]

II.4. Exigences réglementaires concernant le conditionnement pharmaceutique .

Elles sont de deux types :

Informationnel: Des informations sur le matériau en contact avec le produit, tels que le nom chimique de la matière et des monomères, la composition qualitative du matériau (incluant les additifs, antioxydants, stabilisants, plastifiants, lubrifiants...), les coordonnées du fournisseur, les certificats de conformité aux pharmacopées ou à la réglementation alimentaire.

Expérimental: Il s'agit d'études spécifiques justifiant le choix du matériau en contact avec le produit. Le type et l'étendue des études sont liés aux risques potentiels d'altération de la qualité et de l'innocuité du médicament. Il s'agit des études d'interaction contenu-contenant appelées aussi études des extractibles et des relargables.

Les études d'interactions contenu-contenant présentent des grandes difficultés liées à :

- La composition du contenant qui est souvent confidentielle,
- La présence de migrants à l'état de traces nécessitant des méthodes très performantes pour leur détection,
- La variabilité de la préparation pharmaceutique qui dépend des conditions de stress auxquelles elle est soumise au cours de son cycle de vie (fabrication, transport, stockage).

Tous ces paramètres rendent l'élaboration d'une démarche unique et harmonisée pour l'évaluation de ces phénomènes impossible, ainsi la réglementation pour l'analyse des relargables est limitée [21].

Ainsi, les contraintes réglementaires liées à l'industrie pharmaceutique ont conduit à proposer une approche scientifique pour évaluer la compatibilité entre contenant et contenu. Elle implique une considération du contexte d'utilisation du médicament par le patient et des risques encourus en termes de sécurité et de qualité comme c'est indiqué dans le tableau II.1.

La méthodologie est axée sur la forme pharmaceutique et la voie d'administration, le type de matériau et les éléments disponibles (information sur le contenant, caractéristiques du produit fini, résultats de stabilité) mais elles ne donnent pas de précisions sur la manière dont ces études sont menées ni sur les critères d'acceptation [22].

Tableau II.1: Risque propre à un contenant [22].

Niveau de risque en fonction de la voie d'administration	Probabilité d'interactions contenant-contenu		
	Haut	Moyen	Bas
Le plus haut	Solutions inhalées et aérosols inhalés, solutions injectables et suspensions injectables	Poudres stériles pour injection, poudres pour inhalation	
Haut	Solutions et suspensions ophtalmiques, patchs transdermiques, aérosols et sprays nasaux		
Bas	Solutions et aérosols à application topique, solutions et suspensions orales	Poudres à application topique ou orale	Comprimés ou gélules

En général, les études d'interaction C/C sont initiées au début de la conception d'une nouvelle préparation pharmaceutique, surtout pour les préparations à haut risque. Ceci permet de choisir le contenant le plus favorable pour conditionner et stocker la préparation. Les études sur les relargables sont ensuite poursuivies pendant les études de stabilité sur un échantillon du lot de la préparation pharmaceutique prête à être commercialisée.

C'est l'aspect toxicologique qui est déterminant pour se prononcer sur la compatibilité d'un contenant avec son contenu et l'élaboration des limites maximales admissibles de substances relargables en fonction de leur pouvoir cancérigène (ou CMR, Cancérigène, Mutagène, toxique pour la Reproduction).

Chapitre III : Méthodologie analytique

Les différents procédés de fabrication des polymères plastiques ainsi que les adjuvants incorporés pour leur amélioration permettent d'obtenir une large gamme d'articles de conditionnement ; cette variabilité dans la composition entraîne une difficulté dans l'évaluation des phénomènes qui peuvent se produire lors de leur avec la forme pharmaceutique. Cette difficulté est plus accentuée devant tous les facteurs qui régissent ces phénomènes comme la structure du polymère (cristalline ou amorphe), la forme pharmaceutique (solide, liquide, pâteuse...), les caractéristiques physico-chimiques (pH, polarité, ...) et les conditions de stockage (temps, surface, température ...).

Pour le contrôle qualité des matériaux de conditionnement plastiques, la spectrométrie dans l'infra rouge IR permet d'identifier le polymère de base et peut renseigner sur sa pureté mais identifier ses additifs et évaluer leur migration éventuelle dans le contenu lors de sa conservation nécessite un plus grand arsenal méthodologique comme des méthodes d'extraction de pointe et des méthodes de séparation performantes et sensibles comme la CG-MS ou la LC-MS.

III.1. Généralités sur la spectrométrie infra-rouge IR.

La technique infrarouge est l'un des outils spectroscopiques les plus utilisés pour caractériser des composés organiques et inorganiques. Cette technique est utilisée pour obtenir les spectres d'absorption, d'émission, la photoconductivité ou la diffusion Raman dans l'infrarouge, d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. Elle permet de caractériser les liaisons entre atomes et leur mode de vibration. On peut ainsi faire l'analyse fonctionnelle d'une molécule en déterminant l'ensemble des groupements chimiques qui la constituent. Chaque espèce moléculaire a un spectre d'absorption IR unique (à l'exception de molécules chirales à l'état cristallin) et de ce fait, cette méthode trouve son utilité la plus évidente pour l'identification de molécules très variées.

La région de l'infrarouge peut être décomposée en trois parties, le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm soit 12500- 4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000- 400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400- 10 cm^{-1}), le domaine le plus exploité en analyse étant le moyen infra rouge [23].

III.2. Principe de la spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

L'étude infrarouge de poudre solides pure et des espèces adsorbées sur les solides, remonte aux années 1960 mais vers 1980, la spectroscopie a été profondément renouvelée par l'introduction de la transformée de Fourier, qui a augmenté considérablement la sensibilité de la technique et la qualité des spectres, et a donné naissance à la spectrométrie infrarouge par transformation de Fourier (FTIR).

Les spectromètres anciens analysaient la lumière à l'aide d'un monochromateur. On procédait par analyse séquentielle des longueurs d'ondes, en dispersant la lumière par un prisme ou un réseau. Les appareils modernes comme le spectromètre à transformée de Fourier sont basés sur un interféromètre de Michelson. Dans celui-ci, la lumière est divisée sur une séparatrice avant d'aller frapper l'échantillon. Les deux faisceaux sont recombinaés par deux miroirs qui les renvoient vers l'échantillon, mais un des deux miroirs est mobile et permet de créer une différence de marche entre les deux faisceaux. Quand les deux faisceaux se recombinaent, des interférences destructives ou constructives apparaissent en fonction de la position du miroir mobile. Le faisceau modulé est alors réfléchi des deux miroirs vers l'échantillon, où des absorptions interviennent. Le faisceau arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique qui apparaît comme un interférogramme [23].

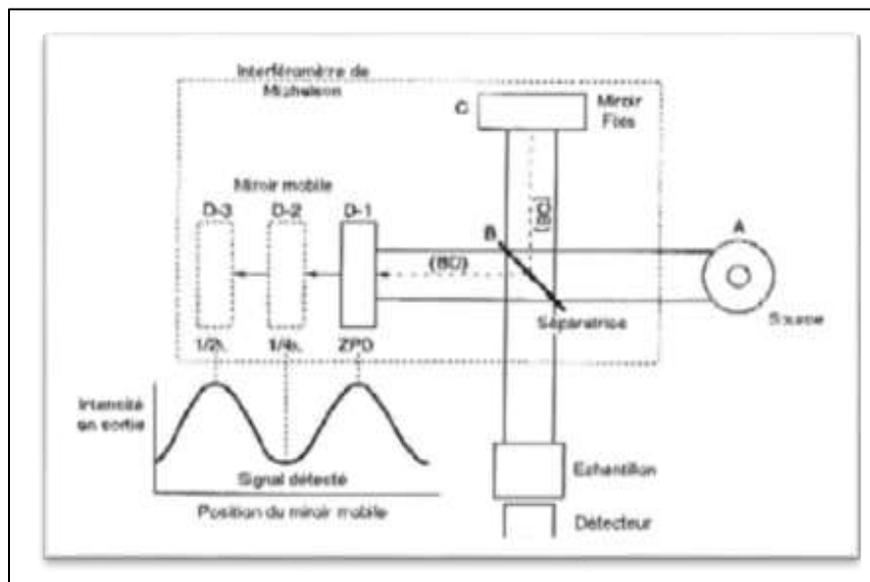


Figure III.1 : Schéma d'un spectromètre IR à transformée de Fourier

III.2. Informations tirées des spectres (IR)

Les informations tirées des spectres sont de deux types :

- **Informations qualitatives:** Les longueurs d'onde auxquelles l'échantillon absorbe la radiation, sont caractéristiques des groupes fonctionnels présents dans le matériau analysé. Des tables permettent d'attribuer les absorptions aux différents groupes chimiques présents.
- **Informations quantitatives:** L'intensité de l'absorption à la longueur d'onde caractéristique est reliée à la concentration du groupe chimique responsable de l'absorption (selon la loi de Beer-Lambert). En mesurant l'aire du signal caractéristique on peut, si on connaît l'épaisseur de la couche, comparer la proportion d'un groupement chimique donné dans plusieurs échantillons ou, si on a une composition constante, avoir une idée de l'épaisseur des films les uns par rapport aux autres [23].



Partie expérimentale.

Chapitre I : Matériels et méthodes

Introduction.

Notre étude expérimentale a porté sur l'application de la spectrométrie infra rouge dans l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant de deux produits pharmaceutiques de formes différentes, conditionnés dans un emballage primaire en PVC ; Pour sa réalisation, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Vérification de la fiabilité de la méthode FTIR en évaluant quelques paramètres de validation ;
- Application de la méthode FTIR proposée pour vérifier les phénomènes éventuels d'interaction contenu/contenant dans les cas :
 - D'une forme sèche comme les comprimés conditionnés dans un blister en PVC,
 - D'une forme liquide comme les poches en PVC plastifié contenant du sérum Na Cl à 0.9%.

I.1. Matériels.

Pour la réalisation de cette étude, nous avons eu besoin de :

➤ Verrerie usuelle de laboratoire :

Béchers, boîtes de pétrie, éprouvettes de 50ml et 10 ml, pipette graduée de 5 ml).

➤ Matériel et Equipements:

Etuve (Mettler) ;

Pieds à coulisse (STAINLESS HARDENED) ;

Spectrophotomètre IR de transformée à Fourier FTIR de type SHIMADZU FTIR-8900 (Logiciel IRsolution) (FTIR 1 : disponible au niveau du département de génie des procédés) ;

Spectrophotomètre IR de type SHIMADZU RAffinity-1S. (Logiciel LabSolution) (FTIR 2 : équipement de SAIDAL).

➤ **Matières premières et réactifs:**

Ils sont résumés dans le Tableau I.1, ci-dessous avec leurs spécifications.

Tableau I.2 : Matières premières et réactifs utilisés

Produits	Formule chimique	Marque	Aspect
Polychlorure de vinyle (PVC)	$-(CH_2-CHCl)_n-$	SHINTECH	Poudre blanche
Phtalate de di (2 éthylhexyl) (DEHP)	$C_{24}H_{38}O_4$	LG- CHIMICAL	Liquide incolore visqueux
Tétrahydrofurane (THF)	C_4H_8O	MERCK	liquide incolore, très volatil, d'odeur éthérée.

➤ **Produits pharmaceutiques utilisés:**

Deux produits pharmaceutiques ont fait l'objet de cette étude à savoir :

- **Dexchlorphéniramine 2 mg :** Comprimé sécable de couleur blanche conditionné dans un blister en PVC de 30 comprimés.
- **Sérum de chlorure de sodium Na Cl 0.9% :** Solution limpide et incolore conditionnée dans des poches en PVC de 500 ml.

I.2. Méthodes.

I.2.1. Caractérisation des matières premières [24, 25, 26, 27, 28].

La spectrométrie IR est une méthode très sollicitée pour la caractérisation des matières plastiques utilisées dans le conditionnement pharmaceutique; pour ce et avant d'entamer notre étude sur les interactions contenu-contenant, une analyse des MP utilisées, à savoir le PVC et le DEHP, a été réalisée par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier FTIR dans le domaine des nombres d'ondes allant de 4000cm^{-1} à 400cm^{-1} , muni du logiciel de traitement des spectres, IR Solution. Les spectres obtenus ont été comparés à ceux des références correspondantes.

I.2.2. Etude de l'influence de l'épaisseur des films plastiques sur une analyse par spectrométrie IR.

Les lois d'absorption ou d'émission en spectrophotométrie dépendent de la nature et la concentration de l'espèce absorbante mais aussi du trajet optique selon la loi de Beer Lambert; c'est pour cela qu'il faut s'assurer de la constance de l'épaisseur des films analysés (correspondant au trajet optique) afin de relier directement l'absorbance à la concentration.

Pour cela, nous avons évalué l'impact de l'épaisseur du film sur la surface des bandes d'absorption. Nous avons pour cela, préparé des films en PVC plastifié au DEHP au niveau du laboratoire. Nous avons suivi le protocole suivant:

Dans un bécher, nous avons préparé 100ml d'une solution de PVC plastifié au DEHP à 5% dans du THF. A l'aide d'une éprouvette graduée, des volumes de 10ml de la solution sont prélevés et versés dans des boîtes de pétrie de différents diamètres. Après évaporation complète du solvant, les films plastiques obtenus sont récupérés et analysés par FTIR.

I.2.3. Etude de la validation de la méthode d'analyse FTIR.

Afin de s'assurer de la fiabilité de la méthode proposée dans cette étude, nous avons jugé intéressant de vérifier quelques paramètres de validation à savoir la linéarité, la précision et la sensibilité [29, 30, 31, 32]. La méthode d'analyse a été appliquée sur des films plastiques en PVC plastifié au DEHP préparés au niveau du laboratoire.

- **La linéarité de la méthode.**

Pour vérifier la linéarité de la méthode FTIR proposée dans le cadre de cette étude, nous avons préparé des films en PVC plastifié au DEHP à différentes concentrations de 1%, 5%, 10%, 20%, 30% et 40%. Cet intervalle englobe les limites d'utilisation du DEHP dans les matières plastiques à usage pharmaceutique. [33, 34, 35]

Pour chacune des concentrations, les quantités correspondantes en PVC et en DEHP ont été soigneusement pesées et solubilisées dans du THF; après dissolution complète et obtention d'un mélange homogène, ce dernier est versé dans une boîte de pétrie et placé dans une étuve à une température de 60°C pendant toute une journée pour permettre l'évaporation complète du solvant.

Une fois sec, le plastique est récupéré et découpé en petits carrés. Pour chaque concentration, les échantillons à épaisseurs proches (environ 3 échantillons) ont été sélectionnés pour effectuer l'analyse par FTIR.

- **La précision de la méthode.**

Les critères évalués sont la répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité.

- **Répétabilité:** Elle a été évaluée sur des films en PVC plastifié au DEHP à 1% et 20% ; de chaque préparation, nous avons prélevé 10 échantillons que nous avons analysé dans la même journée et dans les mêmes conditions.
- **Précision intermédiaire:** La précision intermédiaire a été évaluée sur des films en PVC plastifié au DEHP à 5% préparés par deux opérateurs et analysés sur une durée de temps de 3 jours avec le même appareillage.
- **Reproductibilité:** Il s'agit de vérifier la répétabilité inter-laboratoires et pour sa réalisation, nous avons analysé des films à 1%, 20% avec deux équipements différents appartenant à deux laboratoires, celui du département et celui de SAIDAL.

- **Sensibilité de la détection.**

Ce paramètre permet d'évaluer la limite de détection de la méthode correspondant à la plus petite quantité de DEHP qui peut être détectée par l'appareillage; Elle a été estimée pendant l'étude des autres paramètres de validation de la méthode.

I.2.4. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant.

La spectrométrie IR reste la meilleure méthode d'identification des matières premières pharmaceutiques et même des articles de conditionnement plastiques [36, 37, 38], mais sera t'elle aussi performante pour l'évaluation de la stabilité de ces matières plastiques lorsqu'elles sont mises en contact avec le produit pharmaceutique?

En effet, étudier la stabilité d'un conditionnement plastique impliquerait la vérification de son inertie vis-à-vis de son contenu pour confirmer que les phénomènes d'interaction contenu-contenant sont quasi nuls.

L'objectif de cette étude est d'exploiter la spectrométrie FTIR pour vérifier la stabilité :

- Du PVC non plastifié utilisé dans le blister pour le conditionnement d'une forme sèche en l'occurrence des comprimés ; Il s'agit d'un film rigide, transparent de couleur légèrement bleue.
- Du PVC plastifié utilisé dans les poches pour le conditionnement d'une solution de sérum en Na Cl. C'est un film souple, transparent et incolore.

Pour les deux produits, nous avons récupéré des échantillons, représentés par la figure I.1 et qui étaient en stabilité sous différentes conditions de conservation réelles ou de stress.

I.2.4.1. Préparation des échantillons pour l'analyse par FTIR.

➤ Cas des blisters en PVC rigide.

Après avoir retiré les comprimés du blister, nous l'avons découpé pour récupérer juste les alvéoles (partie qui est en contact direct avec le produit) que nous avons nettoyées avec du papier filtre. Celles-ci ont été placées sur le support de l'appareil FTIR en prenant la précaution de fixer le faisceau bien au centre d'alvéole.

➤ Cas des poches pour perfusion en PVC souple.

Les poches ont été vidées de leur contenu puis découpées en petits carrés. Ces derniers ont été lavés à l'eau distillée, séchés avec du papier filtre puis placés sur le support de l'appareil FTIR pour une analyse.

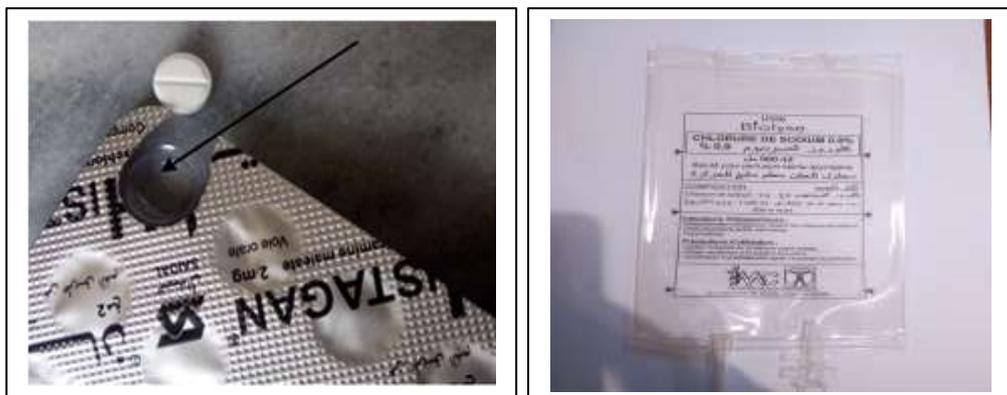


Figure I.1 : Echantillons utilisés pour l'analyse par FTIR

Chapitre II : Résultats et interprétations

Dans cette partie sont présentés les résultats de notre étude portant sur les phénomènes d'interaction contenu-contenant, entre le conditionnement plastique et la forme pharmaceutique mise en contact avec leurs interprétations, la première partie étant consacrée à la caractérisation des matières premières utilisées.

II.1. Caractérisation des matières premières par FTIR.

La caractérisation a été effectuée sur la poudre de PVC et le liquide visqueux de DEHP. Les analyses ont permis d'obtenir les spectres IR représentés par les figures II.1 et II.2 et les principales bandes d'absorption et les groupements fonctionnels correspondants sont regroupés dans les tableaux II.1 et II.2.

Les spectres obtenus pour les deux MP sont comparables à ceux des proposés par bases de données (Aldrich, SciFinder) et les bandes d'absorption observées dans le cas de nos MP sont en accord avec celles mentionnées dans les références bibliographiques [35, 36, 37].

Les mêmes bandes d'absorption IR ont aussi été proposées dans différents travaux de recherche, ce qui confirme avec certitude, l'identité et la bonne qualité de nos deux MP [10, 38].

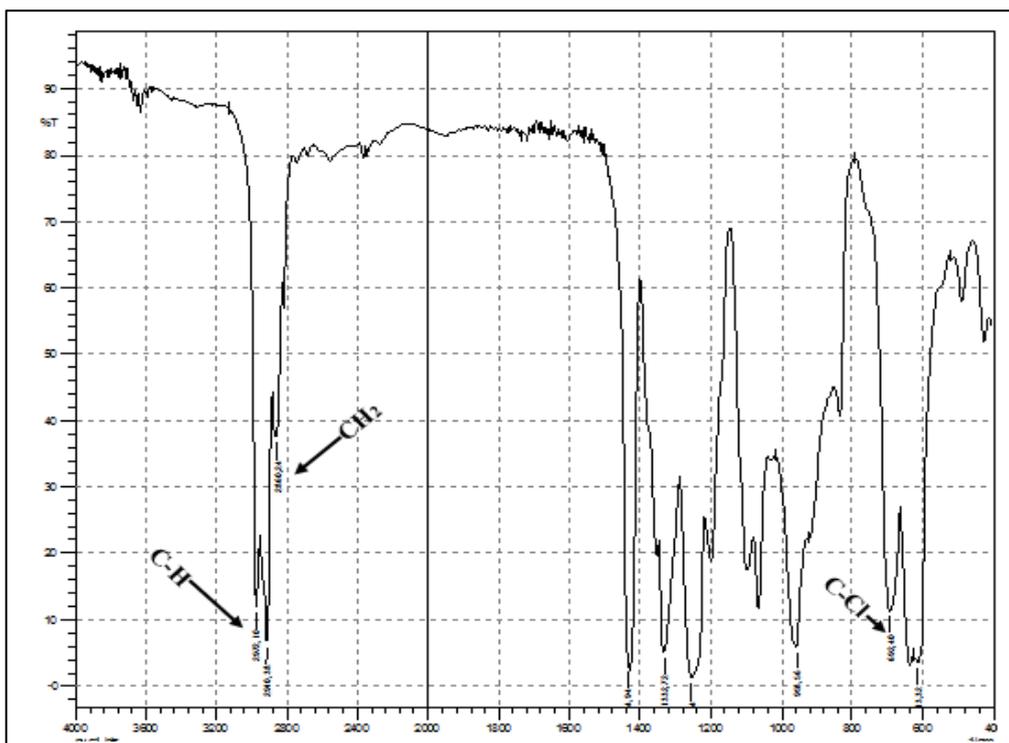


Figure II.1: Spectre FTIR du PVC (MP)

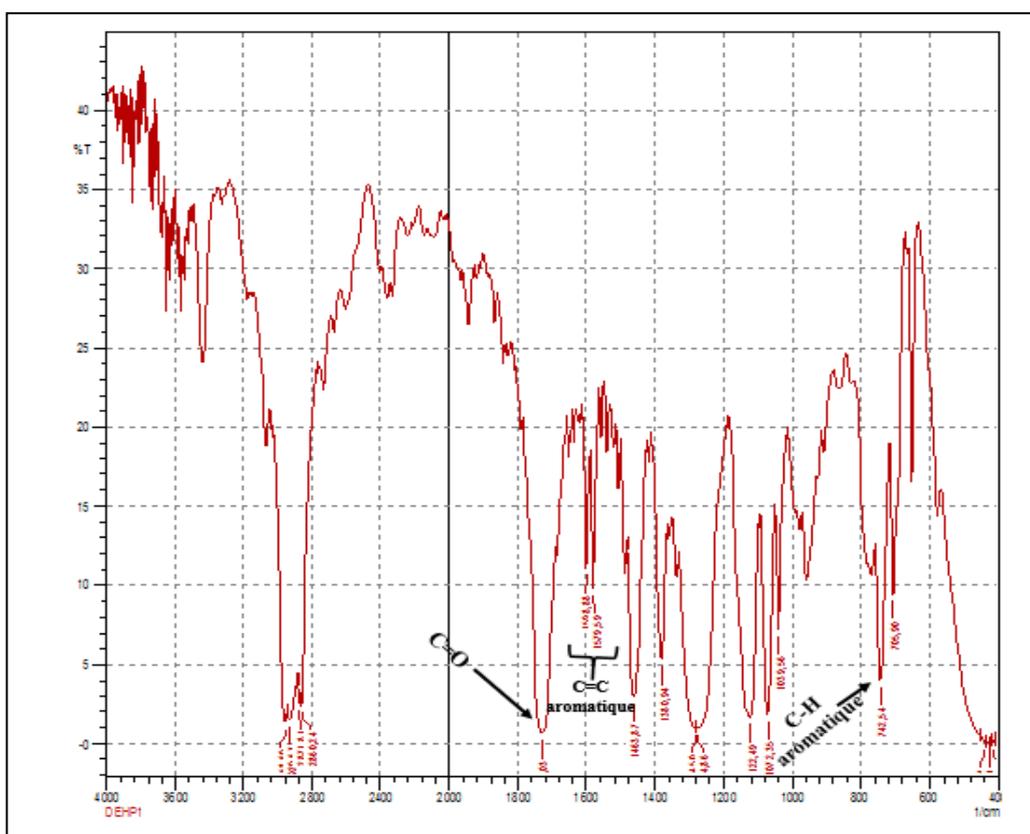


Figure II.2: Spectre FTIR du DEHP (MP)

Tableau II.1: Bandes caractéristiques du PVC par FTIR

Nombre d'onde (cm⁻¹) (Selon la Ph. Eur)	Nombre d'onde (cm⁻¹) de la MP utilisée	Groupe fonctionnel correspondant
2975	2972.1	C-H
2865, 1430	2860.24, 1434.94	CH ₂
1330	1332.72	CH ₃
1255	1250.52	C-H
690, 615	692.40, 613.32	C-Cl

Tableau II.2: Bandes caractéristiques du DEHP par FTIR

Nombres d'ondes (cm⁻¹) (selon bibliographie)	Nombres d'ondes (cm⁻¹) de la MP utilisée	Groupe fonctionnel correspondant
2800 – 3000	2929.67	CH
2860	2860.24	CH ₂
1710 -1730	1728.10	C=O
1580 -1600	1579.59 - 1600.81	C=C aromatique
1100 – 1200	1122.49	C-O
735-770	742.54	C-H aromatique

Pour la suite du travail et afin de suivre l'analyse du DEHP dans le PVC, nous avons sélectionnés, à partir des spectres correspondants aux deux composés, quelques bandes spécifiques au DEHP non interférées par celles du PVC afin de suivre leur évolution. Celles-ci ont été bien observées par superposition de deux spectres, celui du PVC vierge et celui du PVC plastifié à 30% représentés par la figure II.3.

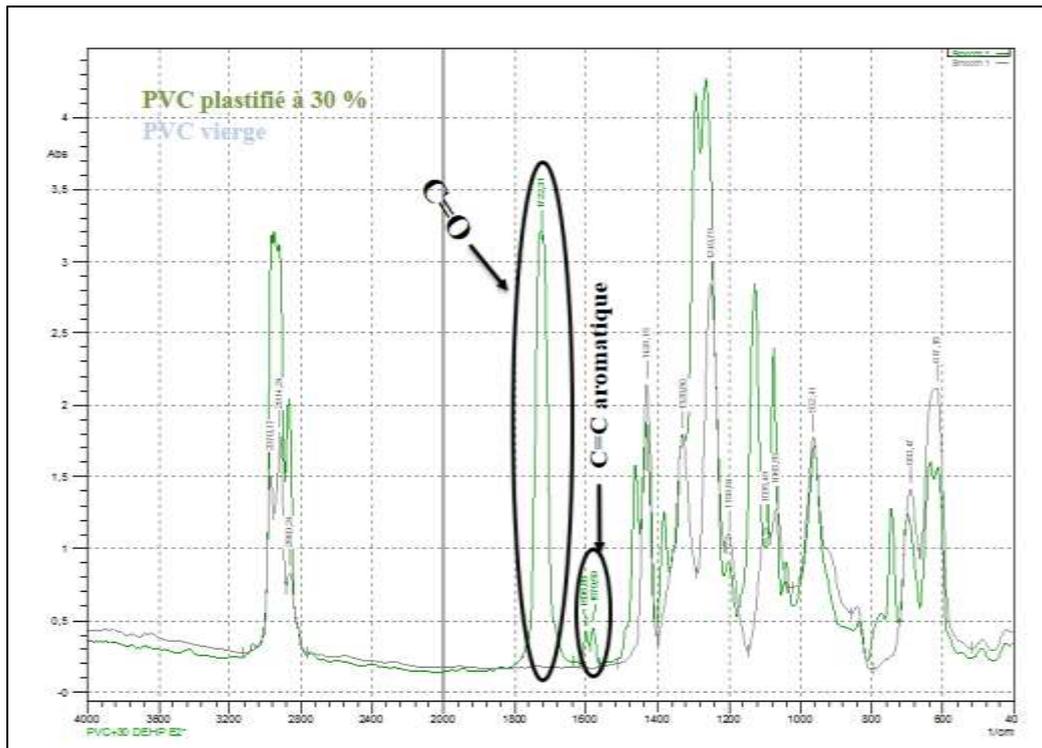


Figure II.3: Spectres du PVC vierge et du PVC plastifié à 30%

Il en ressort de cette superposition trois bandes claires attribuées au DEHP représentées par les groupements carbonyle $C=O$ à 1720 cm^{-1} et la liaison $C=C$ (aromatique) à 1600 et 1580 cm^{-1} .

Nous retrouvons dans certains travaux l'utilisation la bande carbonyle aux environs de 1720 cm^{-1} pour l'identification du DEHP dans le PVC et aussi le suivi de sa migration dans certains milieux mis en contact [39, 40, 10].

Nous avons remarqué que dans certains travaux, l'identification des additifs dans les matières plastiques ou l'étude de leur migration n'a pas été réalisée par le suivi de l'évolution de la surface des bandes spécifiques à ces derniers mais plutôt par le suivi des rapports de surfaces de bandes spécifiques à l'additif sur celle du polymère plastique et ceci, dans un but de pallier à certaines erreurs de manipulation. Il s'agit en quelque sorte d'un étalonnage interne en vue d'améliorer les résultats.

La bande du PVC qui ressort le plus en littérature est celle du groupement CH_2 et qui se retrouve aux environs de 1430 cm^{-1} , mais dans notre étude, nous avons remarqué une autre bande, attribuée au PVC soit le groupement CH à 1250 cm^{-1} , était plus claire et mieux résolue que la 1430 cm^{-1} et c'est celle-là que nous avons retenue dans notre étude pour la suite du travail [41, 42].

II.2. Etude de l'influence de l'épaisseur des films plastiques sur une analyse par spectrométrie IR.

Pour une analyse quantitative en spectrophotométrie, l'intensité de l'absorbance de l'entité absorbante est directement proportionnelle à sa concentration selon la loi de Beer Lambert ; ceci n'est vrai que dans le cas où certaines conditions sont vérifiées à savoir, la lumière doit être monochromatique à λ donnée, les concentrations doivent être suffisamment faibles et les solutions doivent être limpides.

Selon la loi d'absorption, le coefficient d'absorption étant fixe pour un composé donné, il est nécessaire de vérifier le trajet optique qui influence aussi l'absorbance.

Ce trajet optique dans notre cas est représenté par l'épaisseur du film plastique préparé au niveau du laboratoire.

L'évaluation de l'influence de ce paramètre sur notre méthode FTIR a été réalisée sur des films en PVC plastifié au DEHP à 5%.

Nous avons suivi l'évolution des bandes spécifiques du DEHP (dans le PVC) en fonction de l'épaisseur des films; les spectres obtenus, avec un zoom sur la partie concernée, sont représentés par la figure II.4 et les surfaces des bandes obtenues en fonction de l'épaisseur sont reportées dans le tableau II.3.

Tableau II.3: Influence de l'épaisseur du film sur la surface des bandes du DEHP

Bandes spécifiques au DEHP(cm^{-1}) Epaisseur des films (μm)	1720	1600	1580
20	25.585	1.164	0.936
50	35.005	2.766	2.489
90	38.117	4.151	3.451
250	88.998	8.104	7.465
300	125.925	8.001	7.383

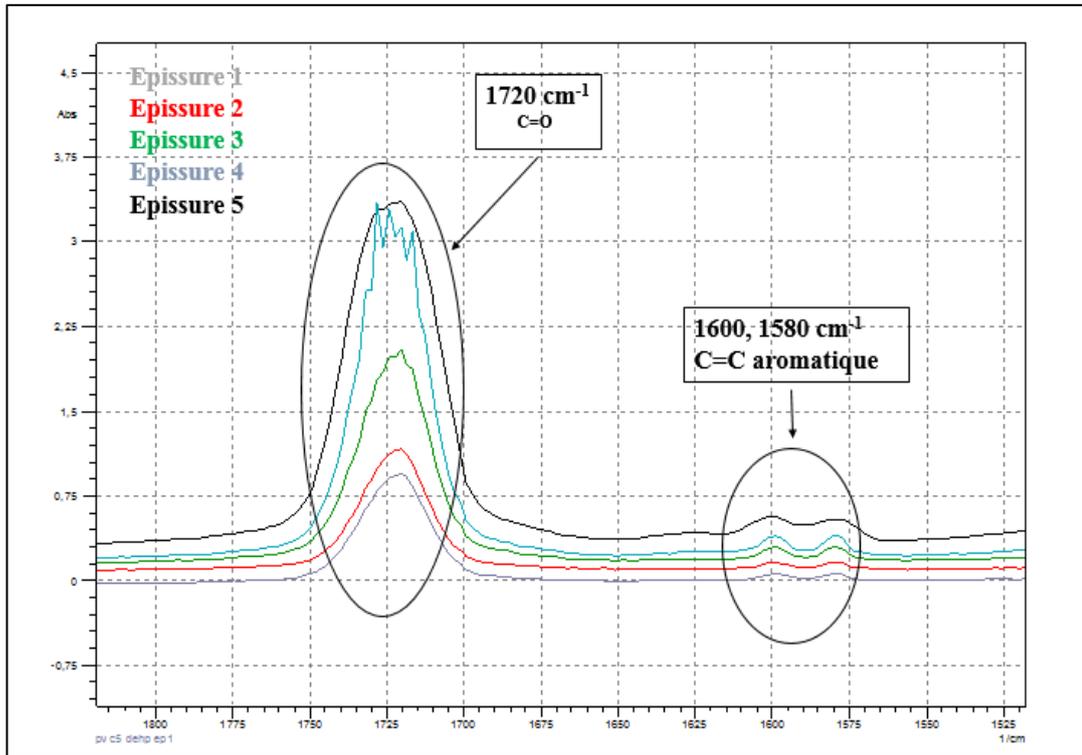


Figure II.4 : l'influence de l'épaisseur du film sur la surface des bandes du DEHP (Zoom des bandes spécifiques au DEHP)

Les résultats du tableau II.3 montrent une augmentation des surfaces des bandes du DEHP quand l'épaisseur augmente, nous avons tracé les graphes correspond à cette évolution qui sont représentés par la figure II.5.

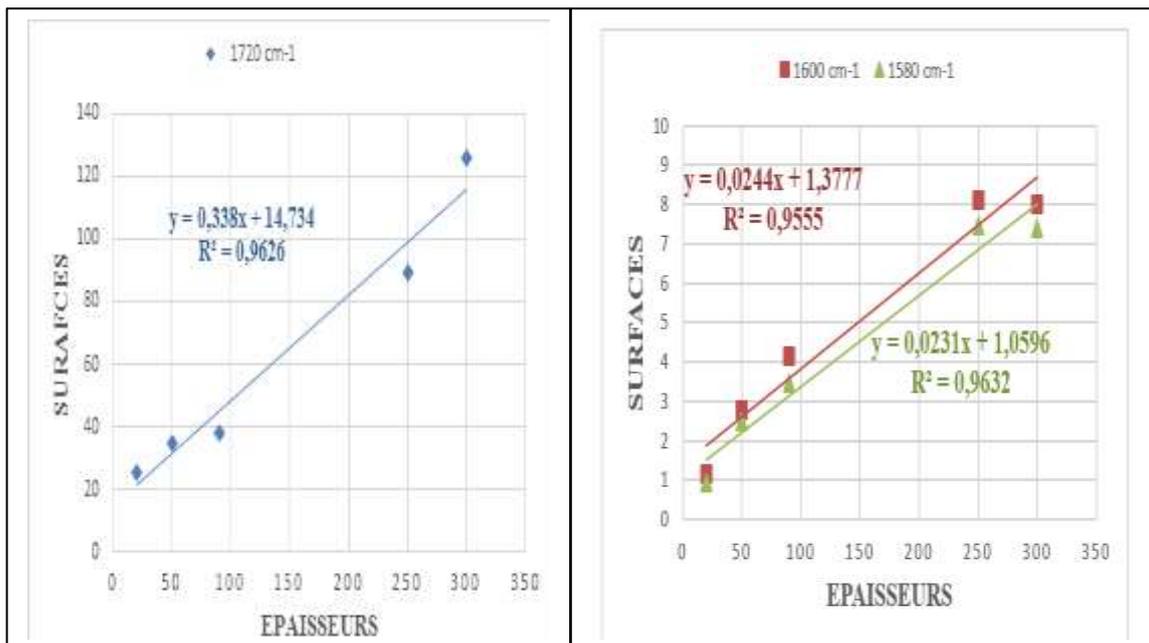


Figure II.5: Etude de l'influence de l'épaisseur sur les surfaces des bandes du DEHP

Nous remarquons à partir des graphes obtenus que, l'évolution des 3 surfaces des bandes correspondant au DEHP, est linéaire en fonction de l'épaisseur du film, soit le trajet optique. En effet, nous avons obtenu des droites avec des coefficients de corrélation de 0.96 qui est proche de 1, ceci est très en accord avec la loi de Beer Lambert.

Nous avons par ailleurs, refais les calculs en utilisant les rapports de surfaces des bandes de DEHP / PVC (1250cm^{-1}) en fonction de l'épaisseur des films pour vérifier s'il y a une éventuelle amélioration des résultats. Ces derniers sont reportés dans le tableau II.4 et représentés par la figure II.6.

Tableau II.4: Influence de l'épaisseur du film sur les rapports de surfaces des bandes du DEHP

Bandes spécifiques au DEHP(cm^{-1}) Epaisseur des films (μm)	1720	1600	1580
20	0.220	0.011	0.006
50	0.272	0.023	0.017
90	0.486	0.027	0.024
250	0.742	0.045	0.039
300	0.760	0.050	0.054

Nous remarquons à partir des graphes obtenus, qu'il y a une augmentation des rapports de surfaces pour les 3 bandes du DEHP en fonction de l'épaisseur des films, ceci démontre que l'évolution linéaire que nous avons observée dans la figure II.4, pour les surfaces des bandes spécifiques au DEHP en fonction de l'épaisseur des films ne se fait pas de la même façon que celle observée pour la bande spécifique du PVC, sinon nous aurions obtenu des droites horizontales indiquant des rapports constants, ce qui n'est pas le cas. De ce fait, nous ne pouvons pas considérer dans notre cas, que la bande du PVC reste constante pour l'utiliser dans un étalonnage interne.

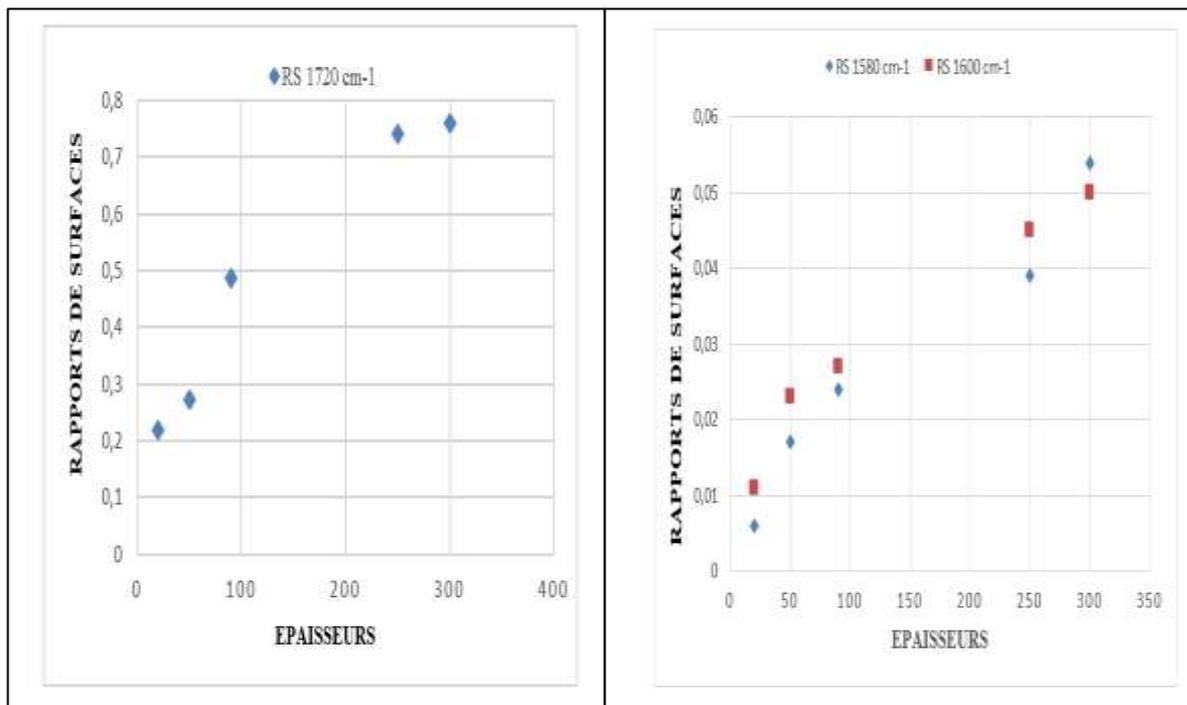


Figure II.6: Etude de l'influence de l'épaisseur des films sur les rapports de surfaces des bandes du DEHP

Pour la suite du travail, ce sera uniquement les surfaces des bandes du DEHP qui seront utilisées.

Il est à signaler que :

- La variation de l'épaisseur dont il est sujet dans cette partie du travail, est de l'ordre du micromètre μm , ceci démontre la grande influence de ce paramètre sur l'intensité des bandes d'absorption dans l'IR.
- Avec toutes les précautions de manipulations, nous ne sommes pas parvenues à préparer des films de même épaisseur au niveau du laboratoire ; pour cela, nous nous sommes contentées de sélectionner ceux dont les épaisseurs étaient proches.

II.3. Etude de la validation de la méthode d'analyse FTIR.

L'analyse des additifs dans les matières plastiques nécessite des méthodes de séparation performantes précédées souvent par des extractions. En ce qui concerne l'analyse du DEHP dans le PVC par la méthode FTIR, la validation a été souvent réalisée directement sur la matière première de DEHP mais dans la matrice polymérique, les études sont souvent limitées au paramètre de linéarité dans un but semi-quantitatif car les interférences sont importantes liées essentiellement aux composants de la matrice mais aussi à la méthode FTIR elle-même qui est exploitée généralement pour des caractérisations [43, 44, 45, 46].

Dans notre étude, nous avons évalué quelques paramètres de validation dont les résultats sont présentés comme suit :

- **La linéarité.**

L'analyse des films en PVC plastifié à 1%, 5%, 10%, 20%, 30% et 40% a permis d'avoir les spectres représentés par la figure II.7 (avec un zoom sur les bandes spécifiques au DEHP).

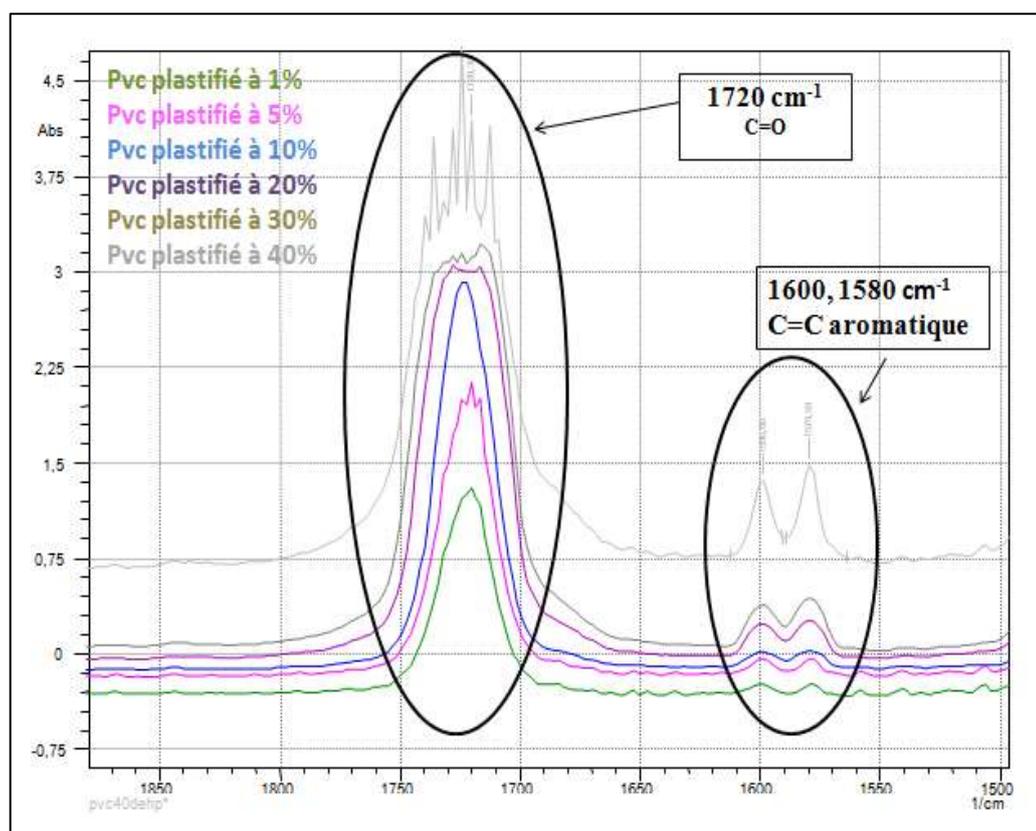


Figure II.7: Linéarité de la méthode FTIR (zoom des bandes spécifiques au DEHP)

Le suivi de l'évolution des surfaces des bandes du DEHP en fonction des différentes concentrations en DEHP a donné les résultats qui sont reportés dans le tableau II.5.

Tableau II.5 : Résultats de la linéarité de la méthode FTIR pour l'analyse du DEHP

% DEHP	1720 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	1580 cm ⁻¹
1%	75,592	9,507	5,597
5%	83,657	10,4965	9,524
10%	130,34	11,632	11,469
20%	192,29	14,707	16,475
30%	218,19	17,963	18,609
40%	235,88	22,599	26,474

En traçant les surfaces de bandes spécifiques au DEHP en fonction des concentrations, nous avons obtenu le graphe représenté par la figure II.8.

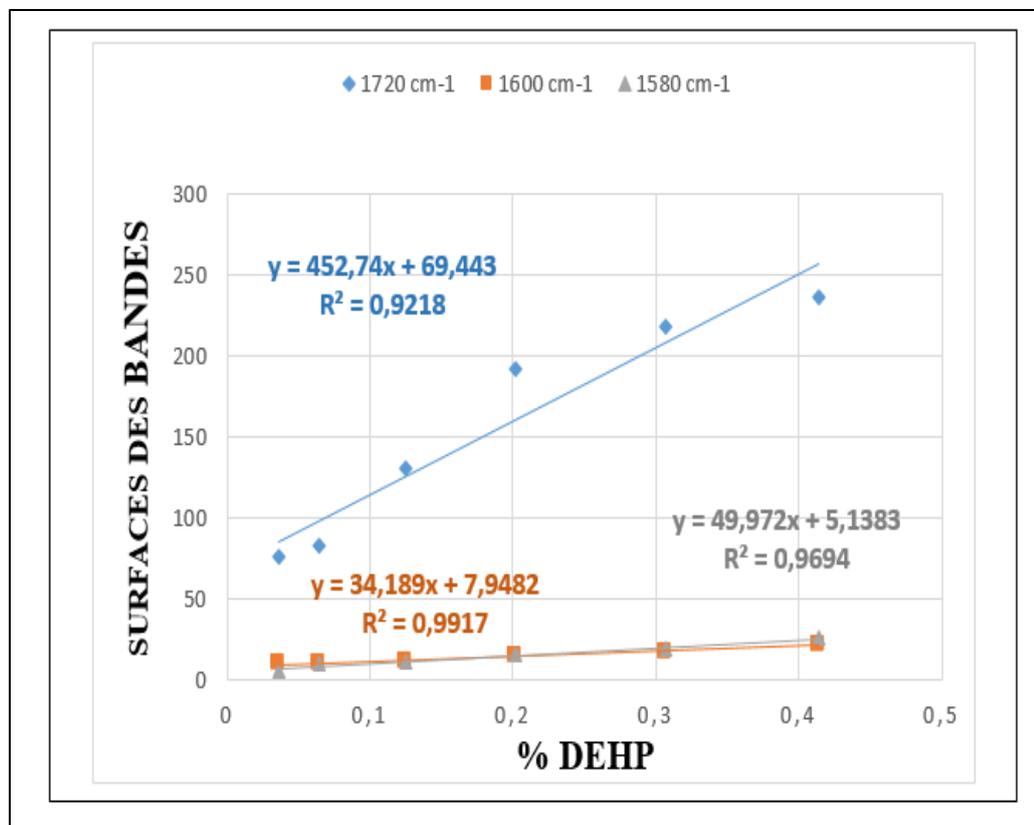


Figure II.8: La linéarité de la méthode d'analyse FTIR

Les résultats de la figure II.7 ainsi que ceux du tableau II.5 montrent une augmentation des bandes spécifiques du DEHP lorsque la concentration de ce dernier augmente, ce qui est en corrélation avec les lois d'absorption en spectrophotométrie.

Par ailleurs, le graphe issu de ces résultats démontre une évolution plus ou moins linéaire de la surface des bandes en fonction des concentrations pour les trois bandes spécifiques au DEHP avec des coefficients de détermination de 0.99, 0.96 et 0.92 correspondant respectivement aux bandes 1600cm^{-1} , 1580cm^{-1} et 1720cm^{-1} .

La méthode semble être plus linéaire pour les 2 bandes se trouvant à 1600 cm^{-1} et 1580 cm^{-1} , avec des coefficients de détermination qui sont proches de 1, par rapport à la 1720cm^{-1} . Ceci peut être attribué à l'allure des bandes obtenues aux grandes concentrations qui sont plutôt fractionnées en petites bandes (forme de dents) et pour lesquelles nous étions obligées de faire la somme des surfaces et augmente les erreurs.

Aussi, ce faible coefficient peut être attribué à la concentration même du DEHP. Nous avons pour cela retracé les graphes des surfaces de bandes en fonction des concentrations mais en se limitant à des concentrations plus faibles et le graphe obtenu est représenté par la figure II.9.

Nous remarquons une nette amélioration du coefficient de détermination pour de faibles concentrations ce qui est en accord avec la validité de la loi de Beer Lambert dans le domaine des concentrations faibles.

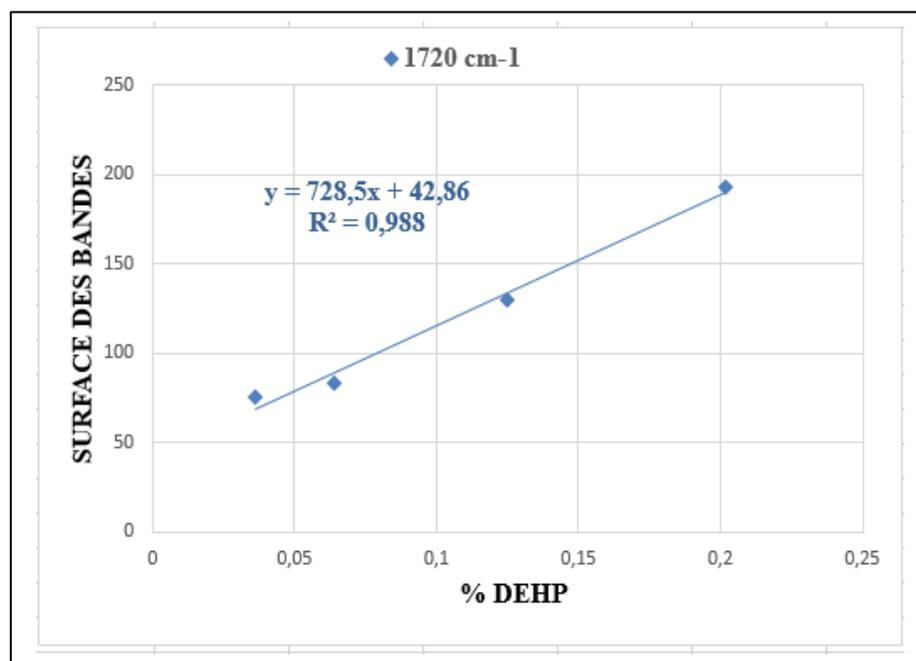


Figure II.9: Evolution des surfaces de la bande à 1720 cm^{-1} aux faibles concentrations

Remarques:

Dans certains spectres, nous avons remarqué l'absence d'une ou des deux bandes à 1600cm^{-1} et 1580cm^{-1} à la concentration de 1% en DEHP ; ceci peut être liée à sa faible quantité qui n'a pas été détectée par le spectromètre FTIR et qui est liée à sa sensibilité.

Ainsi, nous avons démontré dans cette partie la bonne linéarité de la méthode FTIR pour l'analyse du DEHP dans la matrice du polymère PVC mais dans des domaines de concentrations qu'il faut définir avec précision dépendant de la sensibilité de la méthode (pour les faibles concentrations) et de la bonne résolution des bandes (aux concentrations élevées) pour permettre une bonne intégration de leurs surfaces.

Dans notre cas, nous retenons un domaine de linéarité pour des concentrations $>$ à 1% et $<$ à 30%.

- **La précision de la méthode.**

Cette étude a été effectuée sur des films en PVC plastifié au DEHP ; Nous avons pour cela évalué la répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité inter-laboratoire.

➤ **Etude de la répétabilité de la méthode:** Elle a été évaluée sur des films en PVC plastifié au DEHP à 1% et 20%. Les résultats de la moyenne des surfaces des bandes spécifiques au DEHP ainsi que l'écart type et le coefficient de variation correspondants sont reportés dans le tableau 6.

Tableau II.6 : Etude de la répétabilité de la méthode FTIR (n=10)

Echantillons	PVC plastifié à 1%			PVC plastifié à 20%		
	1720	1600	1580	1720	1600	1580
Les bandes de vibrations (cm^{-1})						
Moyenne	20.526	3.739	/	190.361	11.837	14.473
Ecart-type	1.221	0.191	/	10.235	0.6714	0.779
CV (%)	5.949	5.117	/	5.37	5.672	5.385

➤ **Etude de la précision intermédiaire de la méthode.**

Ce critère a été évalué sur des films de PVC plastifié au DEHP à 5% préparés par deux opérateurs et analysés sur 3 jours successifs. Les résultats de l'étude sont consignés dans le tableau II.7.

Tableau II.7: Etude de la précision intermédiaire de la méthode FTIR (n = 3)

Echantillons	PVC plastifié à 5%		
	1720	1600	1580
Les bandes de vibrations (cm⁻¹)			
Jour 1	76,44	3,529	3,515
Jour2	91,116	3,243	3,086
Jour3	83,657	3,175	3,37
Moyenne	83,737	3,315	3,323
CV(%)	8,763	5,665	6,565

➤ **Etude de la reproductibilité de la méthode.**

Celle-ci a été évaluée en utilisant deux appareillages FTIR se trouvant dans deux laboratoires différents, un au niveau du département de génie des procédés de l'université de Blida et l'autre à SAIDAL, unité de production EL Harrach. Les résultats de l'étude sont résumés dans les tableaux II.8 et II.9.

Tableau II.8: Etude de la reproductibilité sur les films plastifiés à 1%

Echantillons	PVC plastifié à 1%					
	1720		1600		1580	
Les bandes de vibrations (cm ⁻¹)						
Laboratoires	Labo 1	Labo 2	Labo 1	Labo 2	Labo 1	Labo 2
Ech 1	9,648	9,860	3,765	/	/	/
Ech 2	8,289	13,470	3,732	/	/	/
Ech 3	5,587	8,167	3,823	/	/	/
Moyenne	7,841	8,701	3,773	/	/	/
CV (%)	29.955	9.448	1.221			
Moyenne	9,038		/		/	
Cv (%)	18,722		/		/	

Tableau II.9: Etude de la reproductibilité sur les films plastifiés à 20%

Echantillons	PVC plastifié à 20%					
	1720 cm ⁻¹		1600 cm ⁻¹		1580 cm ⁻¹	
Les bandes de vibrations (cm ⁻¹)						
Laboratoires	Labo 1	Labo 2	Labo 1	Labo 2	Labo 1	Labo 2
Ech 1	163,631	140,526	14,535	15,517	15,65	15,881
Ech 2	162,288	156,374	14,526	15,339	15,648	16,643
Ech 3	150,297	131,136	13,416	15,006	14,718	17,485
Moyenne	158,738	142,678	14,159	15,287	15,338	16,669
Cv (%)	4,625	8,940	4,545	1,697	3,504	4,813
Moyenne	150,708		14,723		16,004	
Cv (%)	7,5352		5,4190		5,881	

Les résultats obtenus dans cette étude nous indiquent que:

- Les bandes à 1580cm-1 et 1600cm-1 ne sont pas observées dans tous les films en PVC plastifié au DEHP à 1% surtout pour ceux analysés à SAIDAL ; ceci donne une indication sur la sensibilité de la méthode d'analyse FTIR et sa limite de quantification qui est $>$ à 1%;
- Les plus faibles CV sont obtenus pour l'étude de la répétabilité (env. 5%), ce qui est normal puisque nous avons maintenu les mêmes conditions opératoires;
- En ce qui concerne la précision intermédiaire, les CV sont restés faibles (env. 5%, 6% et 8%) du fait que la variabilité n'a touché que des facteurs à faible influence sur les résultats comme la périodicité des analyses. Cette faible valeur du CV indique aussi une maîtrise des opérations de préparation et de manipulation des films plastiques destinés pour l'étude ;
- La variabilité pour la reproductibilité étant liée au matériel de mesure, de marques différentes avec des logiciels de traitement différents, il était tout à fait prévisible de trouver des CV importants (env. 18%, 7% et 5%) mais cette variation reste satisfaisante du fait que l'analyse du DEHP se fait dans la matrice du PVC, ce qui entraîne des interférences importantes au niveau des bandes d'absorption et aussi les interférences liées à l'équipement de mesure lui-même.

Nous n'avons pas retrouvé de normes pour apprécier les résultats de notre étude puisque celles-ci sont spécifiques à des méthodes d'analyse ainsi qu'au domaine d'application.

Nos résultats restent satisfaisants pour notre méthode qui est la spectrométrie FTIR et notre domaine d'application qui est les additifs dans les matières plastiques (DEHP/PVC).

- **Sensibilité de la détection.**

D'après les résultats retrouvés dans les critères de validation étudiés précédemment, nous avons remarqué que les films plastifiés à 1% ne permettaient pas de mettre en évidence les bandes de vibration se trouvant à 1580cm-1 et 1600cm-1 qui sont caractéristique au DEHP, ce qui nous permet de dire que cette concentration (1%) est inférieure à la limite de détection de la méthode FTIR. Cette limite de détection reste intéressante dans notre cas d'étude mais elle ne peut être comparée à celles retrouvées par d'autres méthodes plus performantes comme la CG-MS et la LC-MS qui sont très exploitées dans le domaine des additifs de matières plastiques.

En finalité, nous retenons que la méthode FTIR est fiable pour une analyse quantitative du DEHP dans le PVC mais dans un domaine bien délimité en concentrations en gardant une attention particulière sur l'épaisseur du film plastique analysé.

Les résultats de validation étant satisfaisants, nous avons appliqué la méthode à l'analyse de deux articles de conditionnement en PVC, rigide pour blister et souple pour poche.

II.4. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant.

La méthode FTIR proposée dans cette étude a été appliquée pour l'analyse de films plastiques utilisés dans le conditionnement pharmaceutique, l'objectif étant la caractérisation du matériau et éventuellement le suivi de sa stabilité pendant la période de conservation de la forme pharmaceutique incluant ainsi les phénomènes d'interaction contenu-contenant.

Deux conditionnements ont fait l'objet de cette étude, le PVC rigide pour blister et le PVC souple utilisé pour la fabrication de poche pour perfusion. Nous avons sélectionné deux formes pharmaceutiques différentes, une solide et une autre liquide pour mieux apprécier les échanges avec le matériau plastique.

II.4.1. Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR.

Après avoir vérifié que la méthode FTIR était fiable dans certaines conditions, nous l'avons appliquée pour l'analyse de films plastiques utilisés dans le conditionnement pharmaceutique, l'objectif étant la caractérisation du matériau et éventuellement le suivi de sa stabilité pendant la période de conservation de la forme pharmaceutique incluant ainsi les phénomènes d'interaction contenu-contenant.

Deux conditionnements ont fait l'objet de cette étude, du PVC rigide pour blister et du PVC souple pour poche pour perfusion. Nous avons sélectionné deux formes pharmaceutiques différentes, une solide et une autre liquide pour mieux apprécier les échanges avec le matériau plastique.

II.4.1. Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR.

L'analyse directe des alvéoles découpées des blisters et des films récupérés à partir des poches par FTIR a permis d'avoir les spectres représentés par les figures II.10 et II.11.

Leur comparaison à un spectre de référence du PVC a permis de retrouver les bandes spécifiques à ce dernier et qui sont résumées dans le tableau II.10.

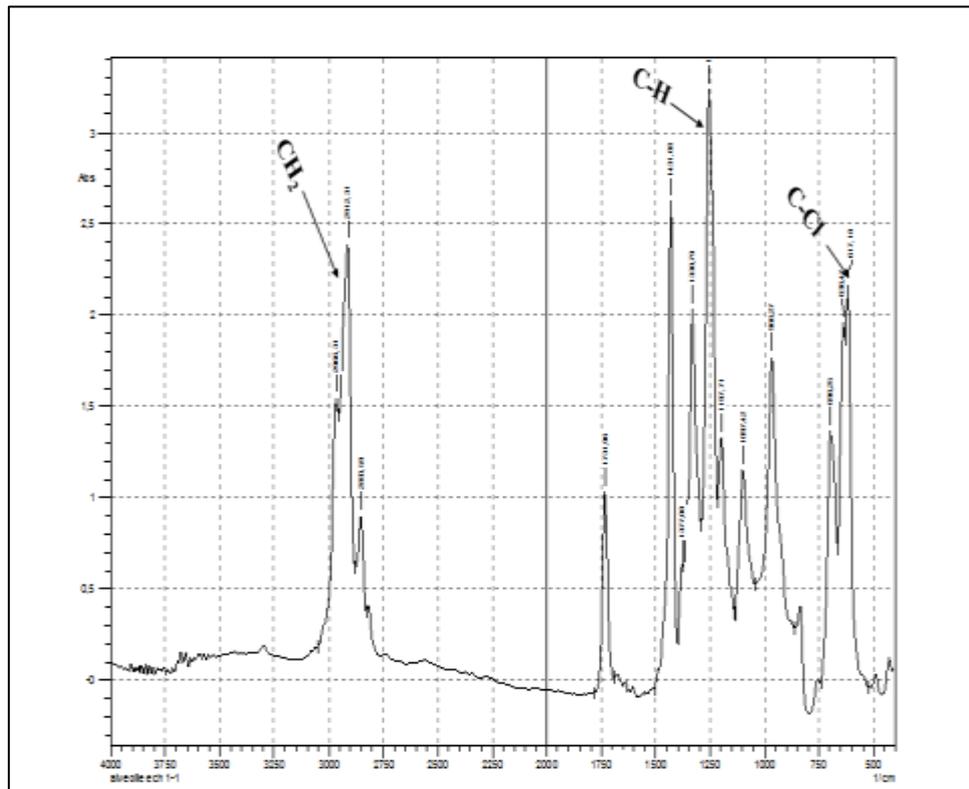


Figure II.10: Spectre FTIR de l'alvéole du blister en PVC

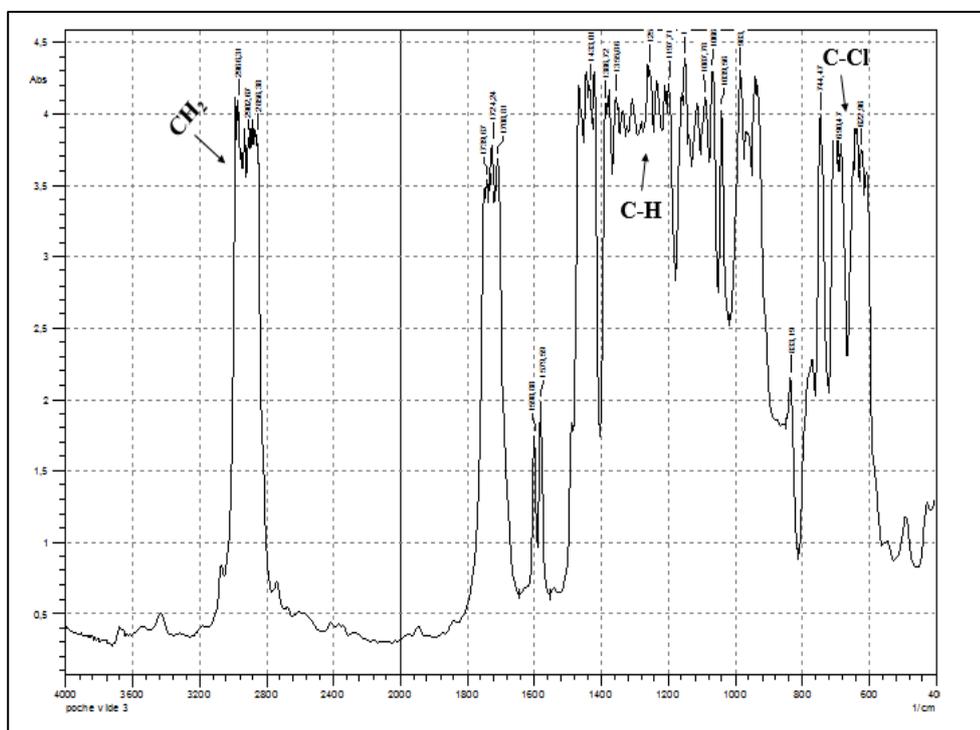


Figure II.11: Spectre FTIR du film de la poche en PVC plastifiée

Tableau II.10: Bandes de vibration observées dans le cas des alvéoles et des poches

Nombre d'onde (selon Ph. Eur) (cm ⁻¹)	Nombre d'onde observées dans les échantillons (cm ⁻¹)		Groupement fonctionnel correspondant
	Alvéole	Poches	
2975	2966.31	2966.31	C-H
2910, 2865, 1430, 13330	2912.31, 2850.59, 1431.08, 1330.79	2902.61, 2856.38, 1433.01, 1350.56	CH ₂
1255	1255.57	1255.57	CH
690, 615	617.18, 696.25	622.96, 690.47	C-Cl

A partir des résultats obtenus, nous remarquons que :

- Les bandes spécifiques au PVC sont bien présentes dans les deux matériaux confirmant ainsi leur identité;
- En plus des bandes spécifiques au PVC, les spectres ont présenté d'autres bandes de vibration ce qui confirme que les matériaux ne sont pas purs et contiennent des additifs ;

En effet, les monographies de la pharmacopée européenne correspondant aux deux matériaux stipulent l'autorisation d'adjonction d'additifs aux polymères de base afin d'optimiser leurs propriétés chimiques, physiques et mécaniques et ainsi de les adapter au mieux à l'usage qui en sera fait ; ainsi, le PVC pour forme sèche peut contenir différentes huiles comme l'huile de soja époxydée, des acides ou des esters d'acides gras aliphatiques, des cires, de la paraffine, des esters de macrogol, du sorbitol, du phosphite de 2,4-dinonylphényle, du phosphite de di(4-nonylphényle) ou du phosphite de tris (nonylphényle), des stabilisants et des opacifiants alors que, dans le PVC souple pour solution parentérale, peut se retrouver le phtalate de di(2-éthylhexyle), l'octanoate de zinc, du stéarate de calcium ou de stéarate de zinc, du *N, N'*-diacyléthylènediamines, les huiles époxydées de soja et de lin, des antioxydants... [47, 48].

- Le spectre de l'alvéole paraît moins condensé que celui de la poche, ceci peut être lié au nombre limité d'additifs qui sont présents dans le PVC pour blister ;
- L'intensité des bandes d'absorption observées dans le cas de la poche est très importante, ceci peut être attribué à la concentration des additifs qui s'y trouvent (comme le cas du DEHP qui est autorisé à environ 40% dans le polymère de base).

- Ainsi, la méthode FTIR nous a permis d'identifier les deux matériaux de conditionnement et de nous renseigner sur leur pureté.

II.4.2. Suivi des phénomènes d'interaction contenu-contenant par FTIR.

Après identification des matériaux de conditionnement par FTIR, nous avons utilisé cette technique pour le suivi de la stabilité de ces derniers quand ils sont mis en contact avec la forme pharmaceutique pendant la durée de conservation.

Nous avons pour cela, sélectionné les bandes secondaires que nous avons attribuées aux additifs sans les préciser par manque d'informations, et nous avons suivi leur évolution dans le temps sous différentes conditions de stress. Les spectres obtenus en analysant les échantillons sous différentes conditions de stockage sont représentés par les figures II.12 et II.13 et les résultats des surfaces des bandes attribuées aux additifs sont résumés dans l'appendice C (tableau C1 et tableau C2).

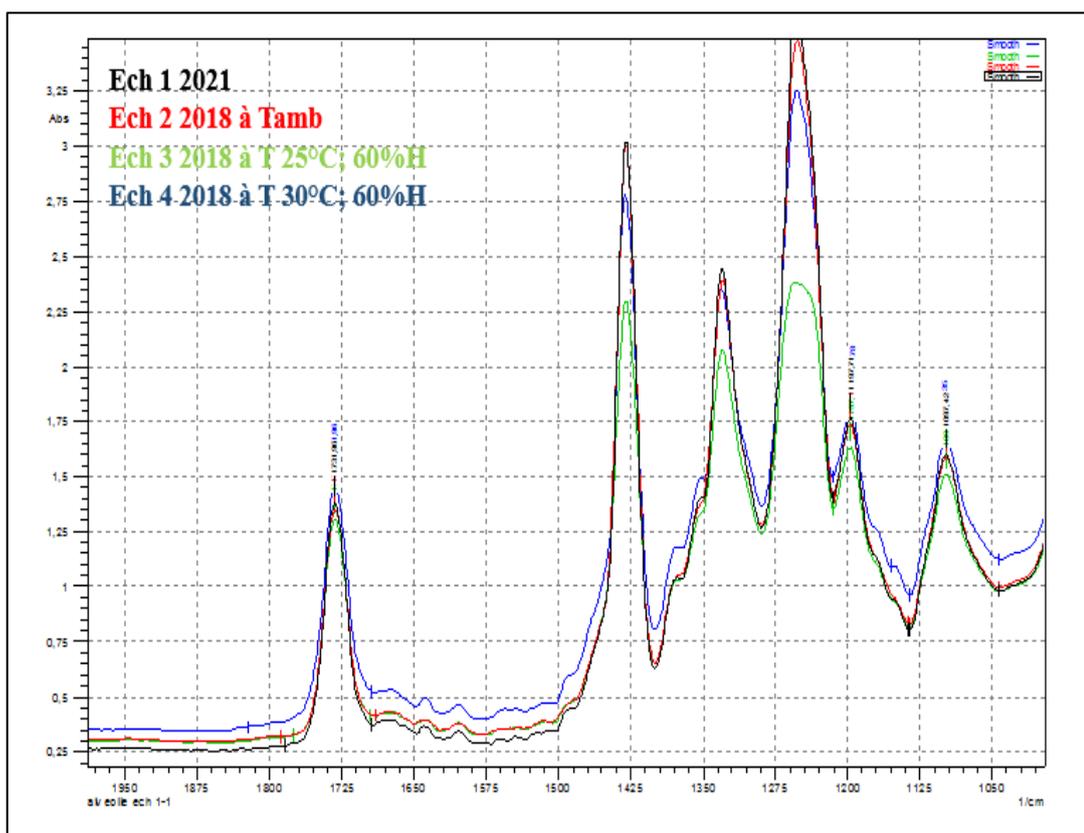


Figure II.12: Spectres FTIR des alvéoles sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs)

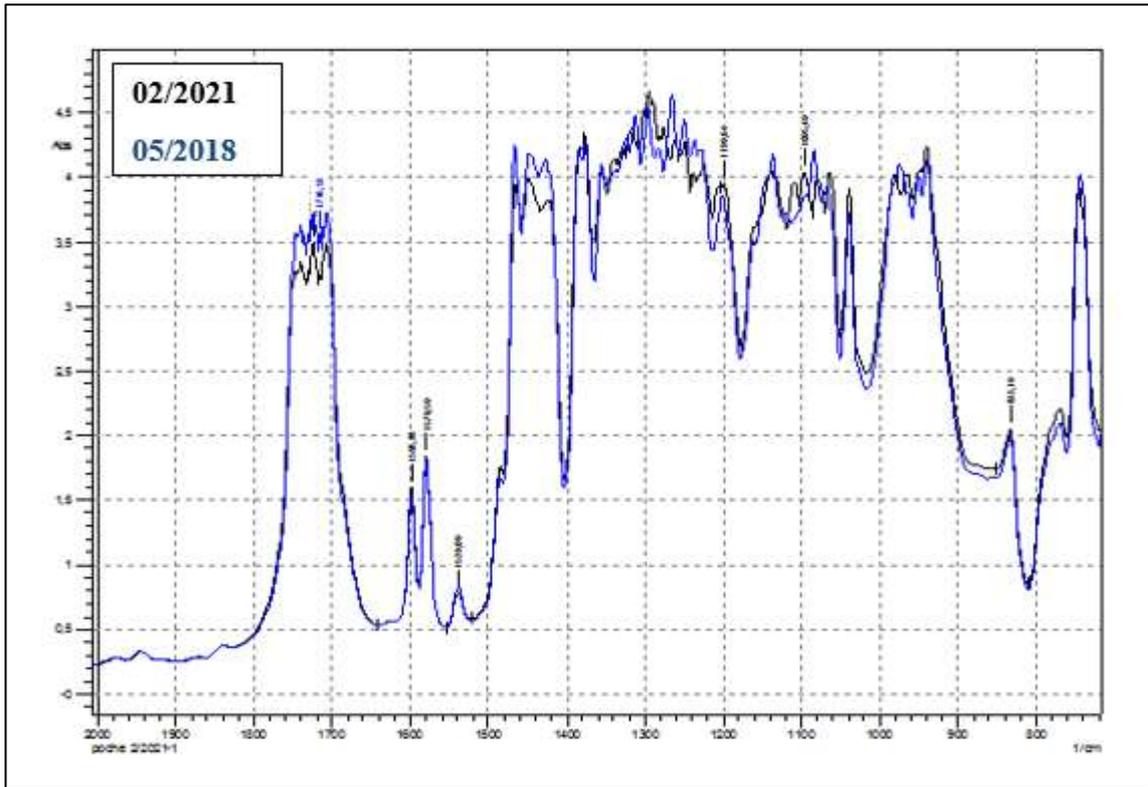


Figure II.13: Spectres FTIR des films de poche sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs)

Nous avons fait une représentation graphique avec des histogrammes pour mettre en évidence les évolutions des surfaces des bandes des additifs en fonction des conditions de conservation pour chaque matériau, représentée par les figures II.14 et II.15.

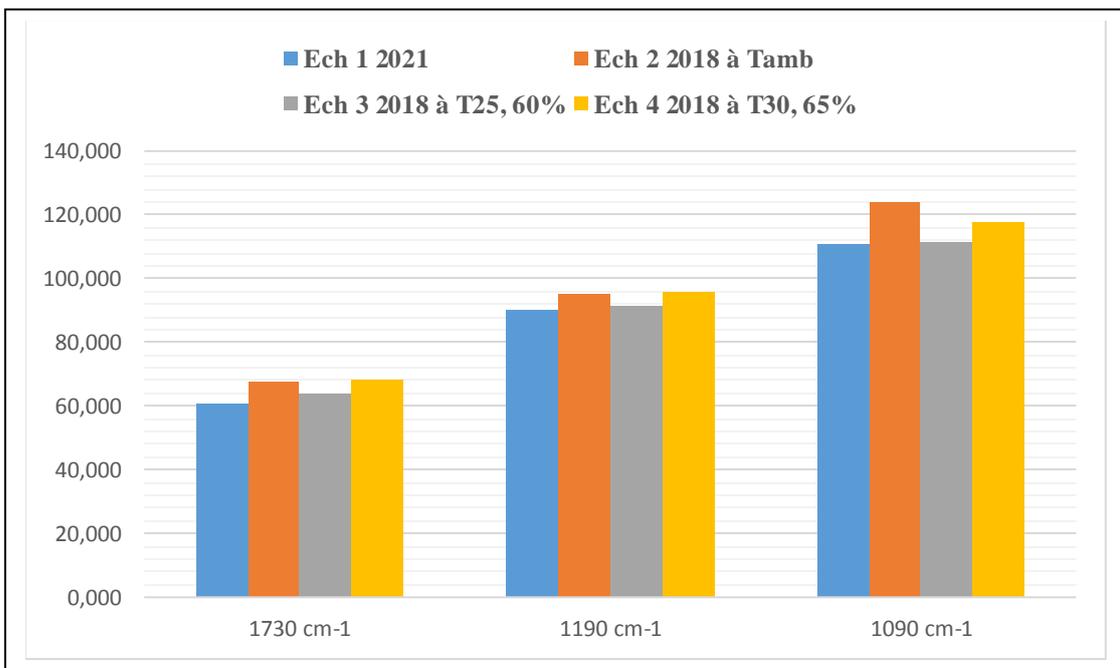


Figure II.14 : Evolution des surfaces des bandes des additifs dans le cas de la forme sèche (alvéole).

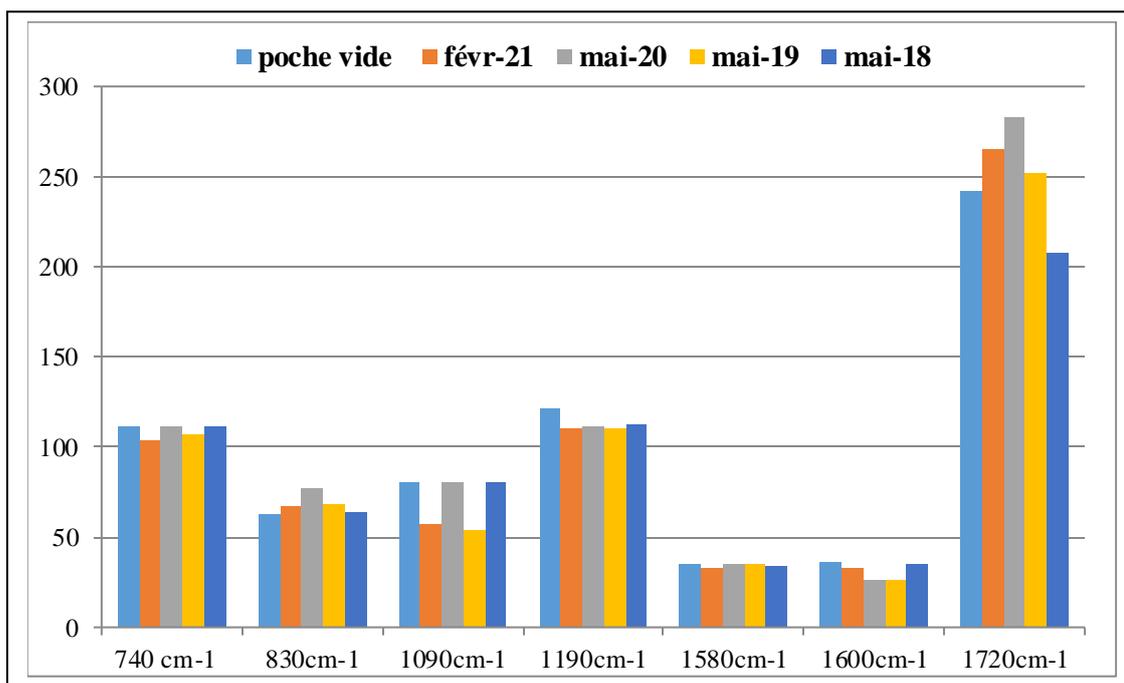


Figure II.15: Evolution des bandes des additifs dans le cas de solution pour perfusion (poche).

Les interprétations qui ressortent des différents résultats obtenus peuvent être présentées comme suit :

La superposition des spectres obtenus aux différentes conditions de conservation dans les cas des blisters et des poches ne montrent pas une grande variation dans l'intensité des bandes attribuées aux additifs respectifs à chaque matériau ;

Aussi, les histogrammes représentant les surfaces des bandes attribuées aux additifs aux différentes conditions de conservation montrent une légère variation entre les surfaces obtenues mais celle-ci reste non significative comparée à la variation des surfaces observée au sein même d'un échantillon prélevé dans les mêmes conditions représentée par l'écart type (n=6) reportés dans les tableaux C1 et C2 (APPENDICE C), elles peuvent aussi être issues d'une variation d'épaisseur, aussi minime soit-elle, entre les films utilisés.

Cette variation insignifiante renseigne sur la stabilité des matériaux en PVC pour un usage comme blister pour le conditionnement d'une forme sèche (comprimé) ou comme poche pour le conditionnement d'une forme liquide (solution pour perfusion) ; Cette stabilité reflète des phénomènes d'interaction contenu-contenant avec les formes médicamenteuses négligeables voir nuls.

En effet, dans le cas des formes sèches, la réglementation n'exige pas les études d'interaction contenu-contenant du fait que les échanges entre les deux sont faibles [49, 21]. En général, les phénomènes de migration des additifs sont provoqués par la pénétration de solvants du contenu dans le polymère, la solubilisation de l'additif et son extraction de la résine polymérique et dans le cas de comprimé (ou une forme sèche en général) il n'y a pas de solvant.

Aussi, dans la forme liquide, nous n'avons pas observé d'échange entre le PVC plastifié et le contenu malgré qu'il s'agit d'un solvant (solution pour perfusion en Na Cl); ceci revient au fait que les additifs dans l'ensemble, ont un caractère lipophile et ne sont pas solubles dans les solutions aqueuses.

En effet, des études très variées portant sur les phénomènes de migration des additifs de matières plastiques n'ont pas détecté leurs traces dans l'eau ou les milieux purement hydrophiles, même avec des techniques performantes, et très sensibles, ce qui est en accord avec notre résultat [50, 51, 52, 10].

Contrairement aux milieux lipophiles qui sont présentés comme des milieux très favorables à la migration des additifs des matières plastiques dans de nombreux travaux [53, 54, 55, 56]. Ainsi, la spectrométrie FTIR a été exploitée dans le domaine du conditionnement plastique à usage pharmaceutique pour identifier le matériau de base et renseigner sur sa pureté cette étude.

Cette méthode d'analyse ne peut être utilisée dans un but quantitatif (par exemple déterminer la quantité d'additif dans le polymère ou celle qui a migré dans le contenu) que si, nous avons une connaissance de l'identité de l'additif recherché comme dans le cas du DEHP dans le PVC [57], et même dans un tel cas, nous avons démontré que certains paramètres doivent être vérifiés pour assurer la fiabilité des résultats liés à la concentration de l'additif, à l'épaisseur du matériau, au choix de la bandes à suivre ect... Mais elle peut permettre une évaluation semi-quantitative d'éventuels phénomènes qui peuvent se produire entre le conditionnement et son contenu (la forme pharmaceutique).

Conclusion générale

La spectrométrie dans l'infra rouge à Transformée de Fourier FTIR est très utilisée comme méthode qualitative pour l'identification des matières premières pharmaceutiques et des articles de conditionnement plastiques ; elle a aussi été exploitée dans le domaine de la dégradation des polymères et de la migration des additifs des matières plastiques.

L'objectif de notre étude est d'élargir les applications de cette méthode analytique au domaine des interactions contenu-contenant entre le conditionnement plastique et la forme pharmaceutique.

Les résultats de la caractérisation par FTIR des matières premières utilisées à savoir le PVC et le DEHP ont confirmé leur identité.

L'étude de la fiabilité de la méthode FTIR, appliquée aux films en PVC plastifié au DEHP, a été vérifiée par l'évaluation de quelques paramètres de validation. Des résultats satisfaisants sont obtenus avec un coefficient de détermination de 0.96 pour l'étude de la linéarité dans une gamme d'étalonnage de 1% à 30% et des coefficients de variation de 5 % et entre 5 % et 8% pour l'étude de la répétabilité et la précision intermédiaire respectivement mais la limite de détection obtenue (<1%) paraît élevée.

L'application de la méthode FTIR a été réalisée pour la caractérisation d'échantillons de deux types de PVC utilisés dans la fabrication de blisters et de poches pour perfusion; la méthode a permis d'une part, de confirmer l'identité des deux matériaux de base grâce à leurs bandes spécifiques mais elle a aussi mis en évidence, la présence de bandes supplémentaires qui pourraient être attribuées aux additifs ou impuretés.

Le suivi de ces bandes supplémentaires, par la méthode FTIR appliquée pour l'analyse d'échantillons mis en stabilité accélérée et réelle n'a pas démontré de variation significative de leur intensité; ce qui nous permet de déduire que les deux conditionnements analysés sont restés stables quand ils sont mis en contact avec leurs contenus respectifs. Ces interactions contenu-contenant quasi nulles sont attribuées à la forme pharmaceutique qui est défavorable aux phénomènes de migration, la forme sèche et le milieu aqueux.

Cette méthode peut être exploitée comme un outil pour surveiller les propriétés d'échanges entre le conditionnement plastique et son contenu, et donner une estimation semi-quantitative

d'éventuelle migration des additifs, mais elle ne peut être utilisée comme méthode quantitative que dans le cas d'un additif spécifique connu et dans des conditions de travail optimales (appareil qualifié, interférences réduites, échantillon représentatif...).

Cette méthode présente de multiples avantages, elle peut être appliquée directement sur une petite quantité de matériau, elle est non destructive et de mise en œuvre facile avec une durée d'analyse très courte.

En perspectives, il serait intéressant :

- D'appliquer cette méthode à des conditionnements plastiques dont le contenu est lipophile et favorable à la migration des additifs pour mieux observer les phénomènes d'interactions contenu-contenant;
- D'appliquer la méthode de réflectance totale atténuée (ATR) dans le cas de films présentant une épaisseur importante et pour lesquels les spectres FTIR sont trop saturés ou bien des films multicouches.

Références bibliographiques :

1. Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? » Les essentiels du médicament, janv-2013.
2. A. Le Hir, J. C. (2009). Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Matériaux de conditionnement (éd. 9e). MASSON.
3. Lachi, A., et al., Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2009. 63(4): p. 285-293.
4. ANSM, AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE. Bonnes Pratiques de Fabrication. BO N°2014/1 bis. Mars 2014
5. LEVACHER E. Pharmacotechnie industrielle Phi 41. 2ème édition. IMT Ed. 2006, 673 p.
6. WEHRLE P. Pharmacie galénique. 2ème édition. Maloine Ed. 2012, 360 p.
7. DEDEWANOU B. Le conditionnement pharmaceutique. Techniques de l'ingénieur, 1994, A9860, pp. 1-19.
8. SEGEON T. Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henri Poincaré-Nancy 1, 2005, 81 p.
9. S. MAMADOU. Problématique du changement de conditionnement (pilulier/blister) des produits pharmaceutiques ; Cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. Thèse de doctorat en pharmacie, UNIVERSITE DE BAMAKO, 2006.
10. Ait Mesbah. Z. Etude des interactions contenu-contenant : Matières plastiques-produits pharmaceutiques. Thèse de doctorat en Chimie industrielle, Université SAAD DAHLEB BLIDA 1, 2019.
11. E. POSTAIRE. Les Matières Plastiques à Usage Pharmaceutique, Editions Médicales Internationales, 1991.
12. C.A. NAUDIN. Techniques de L'ingénieur, Nomenclature, Classification Et Formules Chimiques Des Polymères ; Plastiques Et Composites. ISSN 1762-8776.
13. J. COOPER. Récipients en Matière Plastique pour les Préparations Pharmaceutiques : Essai et contrôle ; Organisation Mondiale de Santé (OMS), Genève, 1974.
14. L. DJENDI, S. HIDOUR ; Etude d'Interaction Contenant-contenu d'une Solution Antiseptique Polytéraphthalate d'éthylène (PET) ; Thèse de DEUA, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USHB)-ALGERIE, 1997.

15. I.Mkacher. (2012). Vieillessement thermique des gaines PE et PVC. Thèse de doctorat. ParisTech. 17-146.
16. LAU, O., WONG, S. Contamination in food from packaging material. *Journal of Chromatography A*, 2000, Vol. 882, 255-270.
17. Z. HRUSKA, P. GUSNET, Ch. SALIN, JJ. COUCHOUD, poly (chlorure de vinyle) ou PVC, *Technique de l'ingénieur*, AM3325, V2, p39,40.
18. A. Lachi, et al. Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2009. 63(4): p. 285-293
19. G. Piringer Otto, Baner Albert L. "Plastic Packaging, Interactions with Food and Pharmaceuticals", 2nd Ed., WILEY-VCH, (2008).
20. Dennis Jenke, "Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials", John Wiley & Sons, (2009).
21. A. Laschi, et al. "Interaction contenant-contenu. I. Réglementation", *S.T.P. Pharma Pratiques*, V.17, n°3, (2007).
22. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials, European Medicines Agency, EMEA/CVMP/CHMP/205/04, London, (19 May 2005).
23. S. Mehadjebi. La synthèse des nano poudres du Cu O avec la méthode précipitation Sol. Gel en utilisant le précurseur CuSO_4 et l'étude de leurs propriétés structurales et optiques. Mémoire de magister. Université Mentouri; Constantine, 2015.
24. S. Thomas, Y. Grohens, P. Jyotishkumar. «Characterization of Polymer Blends» Wiley VCH (2014).
25. M. Bolgar, J. Hubball, J. Groeger, S. Meronek. « Handbook for the Chemical Analysis of Plastic and Polymer Additives » Ed.1, CRC Press, Taylor and Francis Group (2008).
26. Hummel, Dieter. « Atlas of plastics additives, analysis by spectrometric methods » (2002).
27. Standard Practice for General Techniques for Obtaining Infrared Spectra for Qualitative Analysis. ASTM International: E1252-98 (2013).
28. REACH for Polymers; Guide des meilleures méthodes d'essai et techniques disponibles (2011).
29. EMEA 2006. Note for guidance on validation of analytical procedures: Text and methodology (CPMP/ICH/381/95).
30. Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry; « Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics » (2015).

31. ICH Q2(R1) : Validation des méthodes d'analyse/ texte et méthodologie (2015).
32. L. Amalric, P. Rados, S. Lardy-Fontan. « Identification des caractéristiques des méthodes multi résidus par l'analyse des substances organiques dans les eaux et leurs exigences métrologiques ». Programme scientifique et technique AQUA-REF (2012).
33. Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition « Matériaux utilisés pour la fabrication des récipients » (2017).
34. MW. Alsopp, G. Vianello; Vinyl Chloride Polymers in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 4th Edition, New York (2014).
35. pharmacopée Européenne 6^{ème} édition.
36. Spectre de référence de PVC Aldrich
37. <http://www.astratech.se>, Astra Tech, 2010
38. S. Raouti ; A. Yedjer. Contrôle qualité des matériaux à base de PVC entrant dans la fabrication des dispositifs médicaux à l'IMC ; mémoire de fin d'étude ; Université SAAD DAHLEB, Blida 1, 2017.
39. Afssaps - fiche technique (FDCQ02); Identification des matières premières à réception par proche infra-rouge ; version1 du (2007).
40. Pharmacopée Européenne, 6^{ème} éd. ; « Matériaux PVC non plastifié pour formes sèches (orales) ».
41. ISO 1043-1; Plastics - Symbols and abbreviated terms - Part 1: Basic polymers and their special characteristics (2011).
42. F. Seshimo, et al, "Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices", Int. J. of Pharm., 303, (2005),
43. MC. Lahimer, N. Ayed, J. Horriche, S. Belgaied, "Characterization of plastic packaging additives: Food contact, stability and toxicity", Arabian Journal of Chemistry (2013).
44. D. Atek, N. Belhaneche-Bensemra; FTIR investigation of the specific migration of additives from rigid poly (vinyl chloride); European Polymer Journal 41 (2005).
45. C.Massard L.Bernard R.Cueff V.Raspal E.Feschet-Chassot Y.Sibaud V.Sautou K.O.Awitor ; Photopolymerizable hybrid sol gel coating as a barrier against plasticizer release; Progress in Organic Coatings Volume 75, Issues 1–2, , Pages 116-123 September–October 2012.
46. He´ctor Gallart-Ayala, Oscar Nu´ñez, Paolo Lucci ; Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants; Trends in Analytical Chemistry, Vol. 42,(2013).

47. E Monroy, N Wolff, V Ducruet, A Feigenbaum ; A FTIR method for the determination of total specific migration of aromatic plasticizers from poly (vinyl chloride) ; *Analysis*, (1993),
48. LISETTE T. LEIKVOLL; Development of FTIR and HPLC Methods for Analysis of Substances Extracted from Hydrophilic Urinary Catheters; *Master of Science Thesis in Chemical and Biological Engineering, KBT X05*, Department of Chemical and Biological Engineering; CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, Göteborg, Sweden, 2011.
49. L. Bernard, D. Bourdeaux, et al.; Analysis of plasticizers in PVC medical devices: Performance comparison of eight analytical methods; *Talanta*, Volume 162, Pages 604-6111 January 2017.
50. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials, European Medicines Agency, EMEA/CVMP/CHMP/205/04, London, (19 May 2005).
51. B. Demoré, J. Vigneron, A. Perrin, M.A. Hoffman, M. Hoffman, “Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous Etoposide solution”, *J. Clinical Pharm. Therap.* 27 (2002), 139-142
52. Wong M.D., Firor R.L., “Analysis of Extractable/Leachable Compounds from Transdermal Patches Using GC/MSD Systems”, Agilent Technologies, Inc. USA. (2015), www.agilent.com/chem
53. M. Thilen, R. Shishoo, Optimization of experimental parameters for the quantification of polymer additives using SFE /HPLC, *Journal of Applied Polymer Science*, 76 (2000) 938 – 946
54. K. Inoue , M. Kawaguchi, F. Okada, Y. Yoshimura, H. Nakazawa, “Column-switching high-performance liquid chromatography electrospray mass spectrometry coupled with on-line of extraction for the determination of mono- and di-(2-ethylhexyl) phthalate in blood samples”, *Anal. Bioanal. Chem.* 375, (2003).
55. C. Zeddani, N. Belhaneche-Bensemra; Kinetic Study of the Specific Migration of an Organotin Heat Stabilizer from Rigid Poly(vinyl chloride) into Food Simulants by FTIR Spectroscopy ; *International Journal of Polymeric Materials*, 59:318–329, 2010.
56. Gotardo M.A., Monteiro M., “Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions”, *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38(4), (2005).
57. Qiukai Zheng, Wang Fang , Jingjing Fan; Determination of Antioxidant Irganox 1010 in Polypropylene by Infrared Spectrometry ; 4th International Symposium on Resource Exploration and Environmental Science; Conf. Series: Earth and Environmental Science 514 (2020).

APPENDICE A

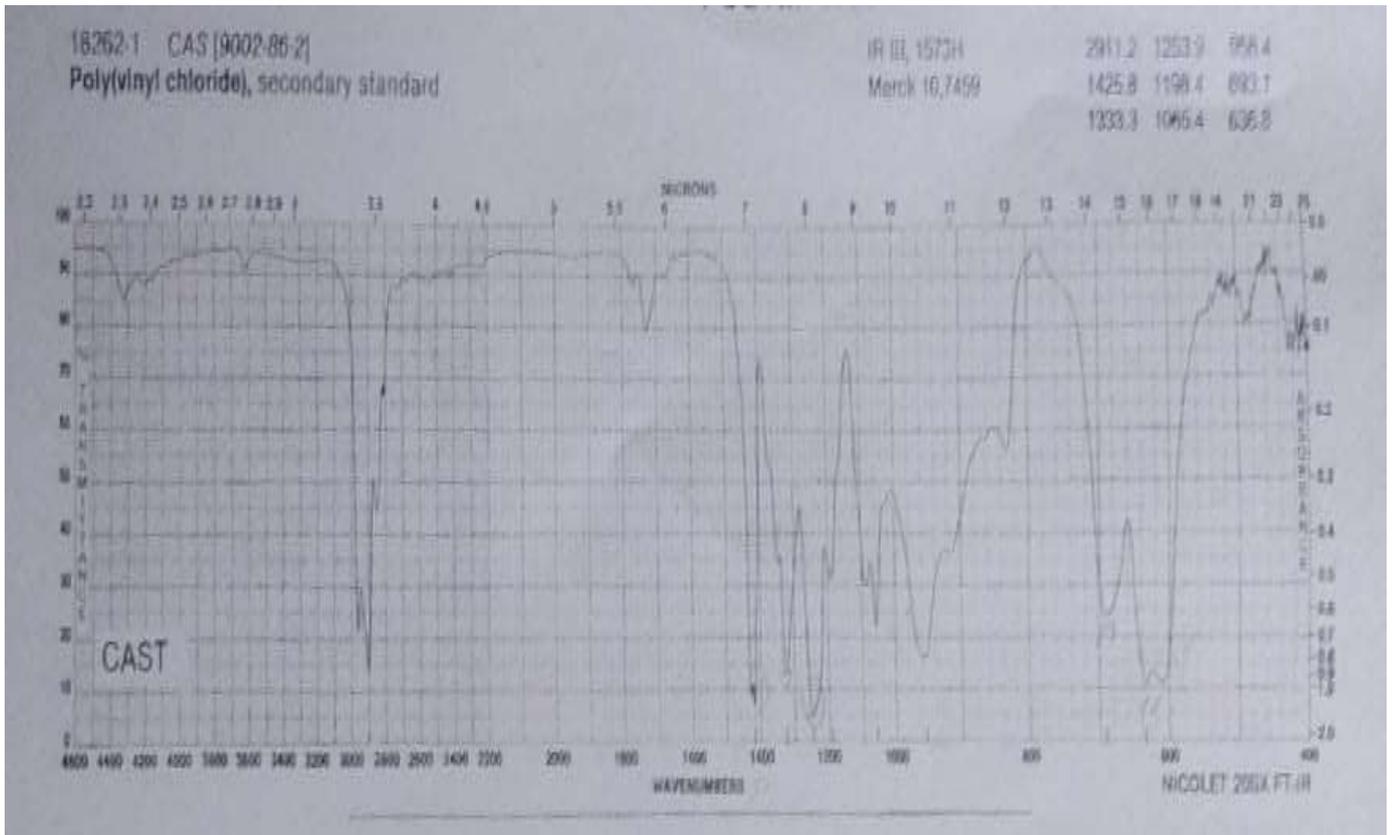


Figure A-1 : Spectre IR du PVC (Aldrich)

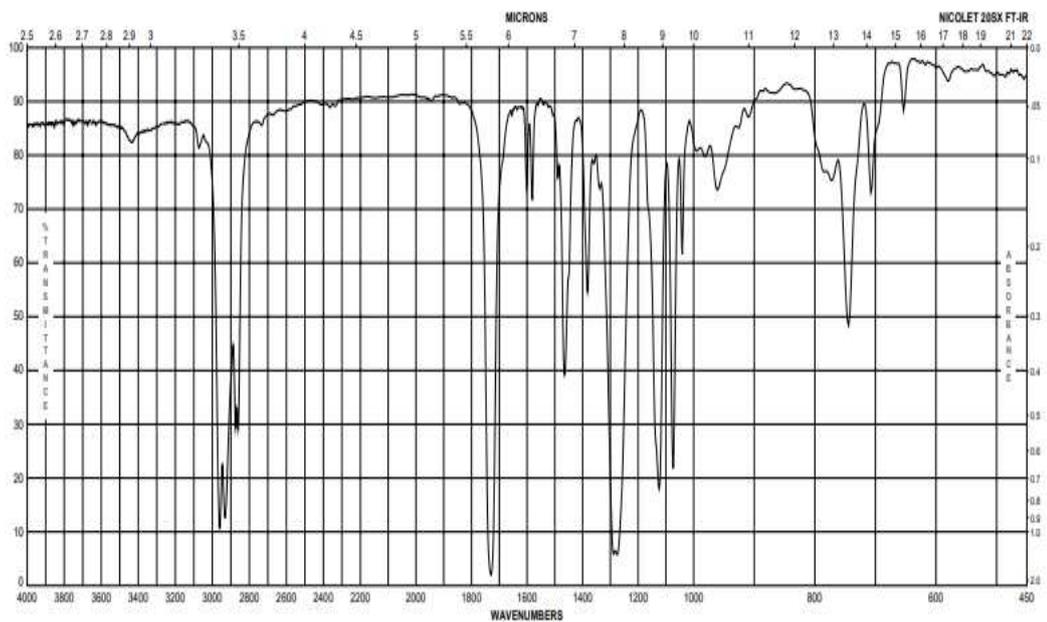


Figure A-2 : Spectre IR du DEHP (Aldrich)

APPENDICE B

Tableau B-1 : Liste des bandes données par IR et leurs surfaces des poches

Bandes cm⁻¹	poche vide	2021	2020	2019	2018
623	41,229	60,8976	94,523	42,109	87,392
744	105,374	117,1163	111,582	110,674	112,225
835	61,564	61,9338	66,613	59,065	62,238
972	36,388	53,3279	47,194	77,536	153,65
1040	90,745	94,3787	86,24	90,268	96,361
1068	101,272	52,7731	184,212	103,496	127,913
1092	82,652	60,4016	30,403	123,291	72,102
1190	115,757	91,7273	113,693	41,733	121,641
1250	68,887	48,2398	172,176	121,422	57,804
1352	90,318	60,2131	123,807	63,075	66,968
1423	78,288	89,2102	98,187	33,349	80,23
1580	34,504	33,508	34,299	27,114	34,522
1599	25,486	40,4663	20,894	118,672	39,612
1709	111,186	111,6678	121,795	54,96	113,682
1720	53,508	38,9826	13,629	104,785	54,128
1744	111,825	31,4923	122,065	38,364	12,803
2949	74,828	71,4639	48,101	71,216	102,5
2964	81,491	142,4004	136,67	113,559	52,949

Tableau B-2 : Liste des bandes données par IR et leurs surfaces des alvéoles

Bandes cm⁻¹	2021	2018 à T° amb	2018 25°60%	2018 30°60%
426	26,5051	30,6253	28,0443	31,9447
490	23,8651	25,8208	26,5729	29,0398
517	25,7436	5,1763	6,167	7,8728
615	112,3765	125,4694	105,6186	118,247
636	69,9447	127,2842	62,8004	72,3872
694	97,1202	98,305	93,9261	103,0208
754	20,5214	22,3037	21,9288	24,2475
835	39,5466	41,8297	41,1459	44,7084
966	222,5458	224,4752	214,4401	234,2363
1097	111,5616	112,2676	108,6539	117,5894
1190	96,5854	94,0973	93,112	101,1127
1254	179,1102	178,0586	141,1238	166,7411
1331	134,2323	158,9699	126,1115	138,0333
1331	23,9725	159,6334	127,8971	25,7383
1431	117,9877	122,3935	106,8354	111,5497
1732	58,6229	63,5363	55,7786	63,9461
2818	25,9124	26,7024	27,844	26,9461
2912	135,343	133,1911	112,9192	129,6444
2966	81,636	113,9155	77,723	79,5444

APPENDICE C

Tableau C-1: Surfaces des bandes des additifs aux différentes conditions de conservation dans le cas des alvéoles (écart type pour n = 6)

Années	1730 cm ⁻¹	1190 cm ⁻¹	1090 cm ⁻¹
Ech 1 2021	60,701 ± 3.580	90,395 ± 7.855	110,657 ± 3.506
Ech 2 2018 à Tamb	67,694 ± 9.859	95,505 ± 6.805	123,774 ± 10.694
Ech 3 2018 à T25, 60%	63,915 ± 9.859	91,238 ± 6.805	111,546 ± 10.694
Ech 4 2018 à T30, 65%	68,467 ± 9.843	95,666 ± 9.384	118,041 ± 5.784

Tableau C-2: Surfaces des bandes des additifs aux différentes conditions de conservation dans des poches (Ecart type pour n = 6)

Année	740 cm ⁻¹	830 cm ⁻¹	1090 cm ⁻¹	1190 cm ⁻¹	1580 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	1720 cm ⁻¹
poche vide	111,62 ± 4,96	62,892 ± 3,44	80,209 ± 24,694	121,567 ± 4,749	35,152 ± 3,14	36,361 ± 26,591	241,914 ± 2,005
févr-21	103,258 ± 22,44	67,142 ± 13,89	57,783 ± 49,67	110,84 ± 19,277	33,056 ± 2,41	32,422 ± 24,058	265,105 ± 15,48
mai-20	111,162 ± 2,93	77,747 ± 7,50	79,977 ± 72,923	111,009 ± 5,11	34,773 ± 5,457	25,987 ± 11,092	283,539 ± 6,377
mai-19	106,9925 ± 6,225	67,952 ± 11,52	54,418 ± 47,699	110,015 ± 14,929	34,801 ± 2,719	26,867 ± 8,320	251,675 ± 16,791
mai-18	111,403 ± 0,79	63,5781 ± 11,73	80,274 ± 23,51	112,082 ± 10,665	33,684 ± 1,464	35,003 ± 21,376	207,219 ± 23,371