

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
SIDI BEL ABBÈS

# ***THESE DE DOCTORAT***

*Présentée par*

*Melle Lamia BENNABI*

*Spécialité : chimie*

*Option : chimie organique macromoléculaire*

*Intitulée*

*« Etude de la dégradation de copolymères blends à base  
du poly  $\epsilon$ -caprolactone et d'ethylcellulose.  
Microencapsulation et étude de la libération  
de substances actives »*

*Soutenue le... 23/10/2017....Devant le jury composé de :*

**Présidente:** Mme MERINE.Houaria

**Professeur UDL (sidi bel abbés)**

Mr DEHBI Abdelkader

**Professeur**

Examineur

Univ.Tiaret

Mr YAHIAOUI Ahmed

**Professeur**

Examineur

Univ.Mascara

Mme TOUMI Fouzia

**Professeur**

Examinatrice

UDL/SBA

Mr BOUSSALEM Smail

**Professeur**

Examineur

UNIV.C.A.Temouchent

**Directeur de thèse :** Mr GUEMRA KADDOUR

**Professeur**

**UDL/SBA**

**Année universitaire :**

**2016/2017**

## *Remerciements*

Tout d'abord je remercie le bon DIEU tout puissant, qui m'a permis de mener ce travail à bien et de m'avoir donné la force de continuer ma recherche.

Une partie du travail a été effectuée au laboratoire de recherche L.C.O.P.M. et l'autre, au laboratoire de UNIV IBN KHALDOUN DE Tiaret, Je remercie donc Monsieur **A. MESLI**, Directeur du laboratoire, pour m'avoir accueilli dans sa structure, ainsi que le Doyen de la Faculté, Mr S.M. DEHBI, Professeur à l'UNIVERSITE de Tiaret de m'avoir donné la possibilité et de bonnes conditions afin de mener à bien mes recherches et d'accepter de présider le jury pour évaluer ce travail.

Ce travail a été rendu possible grâce au soutien de mon encadreur, le Professeur **K. GUEMRA (UD.L SBA)**, Je tiens à le remercier pour sa disponibilité, sa compétence, sa gentillesse, ses encouragements continus qui m'ont permis de finaliser ce travail de thèse, un grand merci pour avoir pris le risque, pour que je puisse soutenir cette thèse malgré les obstacles. Je vous témoigne avec ces mots modestes mon profond respect et ma gratitude toute ma vie.

Je tiens à remercier Mr **L.BELARBI** (MCA .C.U.N.I.V .Ain Temouchent) pour ces nombreuses orientations, sa confiance au long de cette thèse ainsi que pour les nombreux recentrages et discussions scientifiques fructueuses et l'autonomie qu'il a su m'inculquer afin de mener à bien ce travail tout en m'assistant massivement.

Mes remerciements vont tout droit à la présidente de ce jury, Professeur **H.MERINE** (UDL SBA) d'avoir répondu favorablement et d'avoir accepté de présider le jury afin d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier sincèrement les personnes qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury : le doyen de la faculté S.M, Pr **A.DEHBI**. (Professeur-UNIV de Tiaret), ainsi que le Doyen de la faculté S.M de UNIV de Mascara, Professeur **A.YAHIAOUI** (Professeur -UNIV -Mascara), la Professeur **F.TOUMI**. de l'UNIVERSITE de Sidi Bel Abbes) et Professeur **S.BOUSALEM** (C.U.N.I.V. de Ain Temouchent)

Je témoigne ma gratitude envers Le Professeur **A. Mesli** et le Professeur **M. SANTELLI**, laboratoire de recherche de la synthèse organique d'AIX MARSEILLE de l'aide considérable et les contributions qu'ils m'ont apporté pour la réalisation des caractérisations RMN de nos

produits de synthèse. je tiens à remercier les responsables des Laboratoire de Catalyse Organique de **UNIV Tiaret** ainsi que le Laboratoire de Génie Physique pour de nombreuses collaborations dont les analyses physico-chimiques apportées à cette thèse .

Je remercie aussi **Mr D.BASSOU** (MCA ;U.D.L SBA) pour son soutien et son enseignement , ses nombreux encouragements et son apprentissage, un grand merci pour Professeur **CHAFL.N** pour son apprentissage et sa formation durant tous le cursus universitaire .

**J**e tiens à témoigner toute ma reconnaissance, de près ou de loin à toute personne qui m'a assisté et encouragé pour finaliser cette thèse de Doctorat, pour tous mes Professeurs qui m'ont formés et assistés pour une vie professionnelle réussie.

Ma profonde gratitude va à mes amies et collègues pour leurs soutien moral et encouragements :Melle **CHAIBI .W** (Attachée de recherche CRAPC), Mme **ABEDELMALEK.I** (MAA .UNIV Tiaret), Melle **SEHIL.H** (MAA .UNIV Tiaret), Mr **A.ABBES** (UDL SBA) Melle **BOUMETHERD(MAA .UNIV Tiaret)**, Melle **HENNIM** (MAA .UNIV Tiaret), Melle **MEDJEBER .N(MAA .UNIV Tiaret)** et Mme **N.BAKHTI** (MAA UNIV MASCARA) et l'ensemble du personnels du laboratoire de graduation de l'université **IBN KHALDOUN** , mes amis et collègues .

A mes très chers parents qui m'ont soutenue et m'ont appris, les vraies valeurs de la vie, que Dieu les préserve.

A mes frères et sœurs

A  
ma famille de Sidi Bel Abbès

A  
ma famille de TIARET

A  
ma défunte chère amie et collègue

« HAKEM KARIMA »

**Aux amis qui m'ont aidé et soutenu le long de ce travail**

## Résumé :

Le travail de cette thèse décrit la synthèse de nouveaux poly(ester-amide)s et polymères blends, à partir de poly( $\epsilon$ -caprolactone)s à terminaisons carboxyles et la synthèse d' une bisoxazoline comme coupleur de chaîne, permettant l'augmentation des masses molaires des polyesters et l'amélioration de leurs propriétés physico-chimique et mécaniques.

Le (PCL) et les copolymères blends ont été utilisés comme matrices pour la libération contrôlée de la procaine (HCl) à partir de microsphères préparées par microencapsulation par évaporation de solvant organique. Ces microsphères ont été caractérisés par spectroscopie IR, DSC et DRX.

L'étude cinétique de la libération de la procaine a été réalisée dans deux milieux physiologiques pH=1.2 et pH=7.4 à T=37°C°, une étude comparative du relargage de la molécule active à partir des formes disques et microsphères . Une étude de dégradation chimique et enzymatique a été menée et ceci pour cibler la sensibilité de nos polymères au pH étudié et aux souches sélectionnées.

**Mots clés :** Polycaprolactone, libération contrôlée, microencapsulation, réaction de couplage

## Abstract

The work of this thesis describes the synthesis of novel poly (ester-amide) s and blends polymers, starting from carboxyl-terminated poly ( $\epsilon$ -caprolactone) s and synthesis of a bisoxazoline as chain extender, The molar masses of the polyesters and the improvement of their physicochemical and mechanical properties. (PCL) and blends copolymers were used as matrixes for the controlled release of procaine (HCl) from microspheres prepared by microencapsulation by evaporation of organic solvent. These microspheres were characterized by IR spectroscopy DSC and DRX. The kinetic study of the release of procaine was carried out in two physiological media pH = 1.2 and pH = 7.4 at T = 37°C °, a comparative study of the release of the active molecule from the disk and microsphere forms. A study of chemical and enzymatic degradation was conducted to target the sensitivity of our polymers to the pH studied and the selected strains

**Key words:** Polycaprolactone, controlled release, microencapsulation, coupling reaction

## ملخص

البحوث المنجزة في اطار هذا العمل و المسجل في هذه الاطروحة هو تحضير مجموعة من متعدد أستر أميد جديدة و خليط من بوليمرات انطلاقا من متعدد  $\epsilon$ - كبرولكتون ذو نهاية كربوكسيلية و بيزوفرازولين كمساعد في تزويج السلسلة , الذي يسمح ايضا في رفع الكتلة المولية لمتعددات الاستر و تحسين خصائصها الفيزياوكيميائية و الميكانيكية , ولكن نتائج التزويج المتحصل عليها , ليست مقنعة , لهذا.

وفي هذا الظرف استعملنا (PCL) في ميدان مراقبة التحرر للمادة الفعالة مثل البروكان (HCl) انطلاقا من مكروسفار مجهزة عن طريق مكروكابسولات و عن طريق تخير المذيب العضوي المركب اساسا من هذا البوليمار و خليط الكوبوليميرات , هذه المكروسفار تم تمييز خصائصها باشعة تحت الحمراء IR , DSC , DRX, GPC .

الدراسة الحركية لهذا التحرر للمادة الفعالة للبركان قمنا بها في وسطين فيزيولوجيين مختلفين PH=1.2 و PH=7.4 عند درجة حرارة T=37° . دراسة مقارنة لطرد الجزيئات النشطة , انطلاقا من اقراص مشكلة . دراسة التلف الكيميائي الانزيمي قد انجزت و هذا لاستهداف حساسية البوليمرات المحضرة في وسط PH مدروس و محفزات مختارة.

كلمات المفتاح: متعدد كبرولكتون, مراقبة التحرر , مكروكابسولات , تفاعل التزويج, متعدد أستر أميد

## LISTE DES SYMBOLES

AD : acide adipique  
 $\epsilon$ -CL :  $\epsilon$ - caprolactone  
PCL : polycaprolactone  
PCLs : polycaprolactones  
EA : ethanolamine  
CC : coupleur de chaîne  
OXA : oxazoline  
BOX : bisoxazoline  
CL/AC : système caprolactone avec l'acide  
PCLs/CC : système polycaprolactone / coupleur de chaîne  
PEA : polyesteramide  
PEA<sub>1</sub> : système polycaprolactone / PBO para  
PEA<sub>2</sub> : système polycaprolactone /PBO méta  
PBOpara : 1-4(Phénylène)bis(2-oxazoline)  
PBOméta : 1-3Phénylène)bis(2-oxazoline)  
PEAs : polyesteramides  
M<sub>n</sub> : masses moléculaires moyennes en nombre  
M<sub>p</sub> : masse molaire moyenne en poids  
M<sub>v</sub> : masse viscosimétrique moyenne.  
 $\eta_{rel}$  : viscosité relative  
 $\eta_{sp}$  : viscosité spécifique  
 $\eta_{red}$  : viscosité réduite  
 $\eta_{inh}$  : Viscosité inhérente  
 $\eta_{sp}$  : viscosité spécifique de la solution  
[ $\eta$ ] : viscosité intrinsèque de la solution  
t : temps d'écoulement du polymère en solution  
t<sub>0</sub> : temps d'écoulement du dioxane  
ppm : partie par million  
 $\delta$  : déplacement chimique  
ML : milieu de culture liquide  
MS : milieu de culture solide  
G.N : gélose nutritive



### *CHAPITRE 1 : Synthèse bibliographique*

**Tableau 1.1 :** définitions générales d'un polymère biodégradable proposées par les organismes de normalisation

**Tableau 1.2 :** classification des groupements chimiques en fonction de leur effet sur la biodégradation

### *CHAPITRE 2 : Synthèses et caractérisations des polymères*

**Tableau 2.1 :** caractérisations des réactifs

**Tableau 2.2 :** Propriétés thermiques du polycaprolactone

**Tableau 2.3 :** Déplacements chimiques des signaux en RMN<sup>1</sup>H du PCL

**Tableau 2.4 :** Déplacements chimique des signaux en RMN<sup>13</sup>C de l' homopolymère PCL

**Tableau 2.5 :** Résultats de la G.P.C de la PCL

**Tableau 2.6 :** Résultats de l'étude viscosimétrique du polycaprolactone :

**Tableau 2.7 :** les valeurs du temps de chute en fonction de la température.

**Tableau 2.8 :** L'absorption de l'eau avec le PCL

**Tableau 2.9:** Structure des composés hétérocycliques pouvant être utilisés dans les réactions de couplage avec les extrémités carboxyliques

**Tableau 2.10 :** Structure des oxazolines préparés à partir des nitriles

**Tableau 2.11 :** les fréquences des fonctions les plus importantes caractérisant les PEAs

**Tableau 2.12 :** les Attributions des déplacements chimiques des signaux en RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

**Tableau 2.13 :** l'étude viscosimétriques PCL/PBOpara

**Tableau 2.14 :** Attributions des fréquences infra rouge des bandes caractéristiques du PEA<sub>3</sub>

## Liste des tableaux

### *CHAPITRE 3 : Etude de dégradation chimique et enzymatiques*

**Tableau 3.1** Mécanismes de l'hydrolyse des esters (DAY et INGOLD)

**Tableau 3.2** Viscosités relatives de l'hydrolyse chimique du PCL

**Tableau 3.3** : les valeurs de La viscosité relative en fonction du temps à PH=1.2

**Tableau 3.4** : La viscosité relative en fonction du temps à PH=7.46

**Tableau 3.5**: viscosités relatives de l'hydrolyse chimique du PEA<sub>2</sub>

**Tableau 3.6** : résultats de la biodégradation

**Tableau 3.7** : variation de masse viscosimétrique du PCL avant et après biodégradation

**Tableau 3.8** : variations de l'absorbance des souches en fonction du pourcentage de perte de masses viscosimétriques

**Tableau 3.9**: Absorbances du suivi cinétique de L9

**Tableau 3.10** : conversion de la valeur de la DBO<sub>5</sub> en fonction de la prise d'essai

### *CHAPITRE 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

**Tableau 4.1** valeurs des  $\lambda$  max et  $\epsilon$  de la procaine chlorhydrate dans les différents milieux

**Tableau 4.2**: Masse disque=1/3 PR+2/3matrices

**Tableau 4.3** : **composition** des disques : Masse disque=50% PR+50%matrices

**Tableau 4.4** : Taux de relargage du principe actif (PR-HCL)à 50% dans les matrices

**Tableau 4.5** : la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

**Tableau 4.6** : résultats granulométriques microsphères 1

**Tableau 4.7** : résultats granulométriques microsphères 2

**Tableau 4.8** : les diamètres moyens et la dispersion des microsphère

## Liste des tableaux

*CHAPITRE 1 : Synthèse bibliographique*

**Figure 1.1:** structure de la cellulose

**Figure1.2:** structure d'un polypeptide

**Figure1.3:** structure du polyisoprène

**Figure 1.4 :** structure du poly(acide lactique) PLA

**Figure 1.5:** structure du poly(éthylène adipate)PEA et la poly( $\epsilon$ -caprolactone) PCL

**Figure1.6:** structure de copolymères d type polyesters aromatiques et aliphatique

**Figure1.7 :** structure d'un polyamide

**Figure1.8 :** Schéma des étapes de la dégradation des polymères en conditions aérobie et anaérobie

**Figure.1.9.** La sécrétion des enzymes extracellulaires par les micro-organismes agit sur la surface du matériau polymère.

**Figure 1.10 :** Réactions de Norrish mises à profit pour dégrader un polymère

**Figure1.11 :** mécanismes de dégradation par hydrolyse et oxydation biologique

**Figure 1.12 :** Réaction d'un alkylmétal avec une lactone en présence d'alcool comme substance protique

**Figure 1.13 :** formation de complexe de coordination entre la lactone et l'amorceur

**Figure 1.13 :** Mécanisme d'ouverture de cycle par attaque d'un anion alcoolate.

**Figure 1.14 :** Mécanisme d'ouverture de cycle par attaque d'un anion alcoolate

**Figure1. 16 :** Ouverture de  $\beta$ -propiolactone par un anion alcoolate

**Figure 1.17 :** Mécanisme d'ouverture de cycles lactones par des anions alcoolates selon Jedlinski et al.

## Listed figures

**Figure 1.18** : Mécanisme d'ouverture de cycles lactones par un ion hydroxyle selon Jedlinski et al.

**Figure 1.19** : Mécanisme d'élimination par formation

**Figure 1.20** : Mécanisme d'élimination par formation d'un ion crotonate proposé par Kricheldorf et al

**Figure 1.21** : Polymérisation de la  $\beta$ -propiolactone en présence de base de Lewis

**Figure 1.22** : Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène exocyclique

**Figure 1.23** : Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène endocyclique avec obtention d'un ion acylium.

**Figure 1.24** : Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène endocyclique avec obtention d'un ion oxonium

**Figure 1.25** : Mécanisme de trans-estérification intramoléculaire

**Figure 1.26** : Mécanisme de trans-estérification intermoléculaire

**Figure 1.27** : Structure d'Octanoate d'étain  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$

## *CHAPITRE 2 : Synthèses et caractérisations des polymères*

**Figure 2.1** : Bilan général de la réaction d'ouverture de cycle ( $\epsilon$ -CL)

**Figure 2.2** : spectre infra rouge du polycaprolactone .

**Figure 2.3**: Spectre DSC du poly(CL-A/adipique)

**Figure 2.4** : Spectre RMN<sup>1</sup>H de PCL dans  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

**Figure 2.5** : Spectre RMN<sup>13</sup>C de PCL dans  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

**Figure 2.6** : réfractogramme DRX de la PCL

**Figure 2.7** : la viscosité dynamique en fonction de la température

**Figure 2.8** : variation du % d'absorption en eau

## Listed figures

**Figure 2.9 :** effet de plastification sur une macromolécule

**Figure 2.10 :** ouverture d'hétérocycle par un groupe carboxylique

**Figure 2.11 :** Réaction de cycles iminoethers avec un acide carboxylique

**Figure 2.12:** Différents cycles oxazolines

**Figure 2.13 :** Différentes réactions d'ouverture de cycle iminoether

**Figure 2.14 :** Réaction du para phényl-bisoxazoline avec l'acide adipique

**Figure 2.15 :** Extension des chaînes de polymères par réaction de « prépolymères » à terminaison acide avec des bis-2-oxazolines, Avec  $\sim\sim\sim\sim$  = chaîne de polymères

**Figure 2.16 :** réaction bilan de la formation du coupleur de chaîne PBO<sub>PARA</sub>

**Figure 2.17 :** spectre infra rouge de la PBOpara<sup>1/3</sup>

**Figure 2.18 :** spectre RMN <sup>1</sup>H de la PBOpara

**Figure 2.19 :** schéma Réactionnel de la réaction de couplage

**Figure 2.20:** Réaction bilan de couplage du couple PCL/ PBO

**Figure 2.21 :** T2 après 5 mn de réaction PCL/PBO méta

**Figure 2.22 :** T 3 après 6mn de réaction PCL/PBO méta

**Figure 2.23 :** T4 après 8mn de réaction du PCL/PBOméta

**Figure 2.24 :** T5 après 11mn de réaction du PCL/PBOméta

**Figure 2.25 :** Spectre T1 : après 2 mn de réaction PCL/ PBO para

**Figure 2.26** spectre 2 : T2 : après 7 mn de réaction PCL/PBO para

**Figure 2.27** spectre 3 : T3 : après 10 mn de réaction PCL/PBO para

**Figure 2.28 :** variation des masses viscosimétriques des polyesteramides PEA<sub>1</sub> et PEA<sub>2</sub>

**Figure 2.29 :** Variations de la teneur en groupe carboxyles des réactions de couplages PCL+PBOpara et PCL/PBO méta

**CHAPITRE 3 : Etude de dégradation chimique et enzymatiques**

**Figure 3.1** : Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide d'un ester

**Figure 3.2**: Mécanismes réactionnels possibles de l'hydrolyse chimique d'un ester

**Figure 3.3** : Evolution de l'hydrolyse acide du PCL

**Figure 3.4** : Evolution de l'hydrolyse basique du PCL

**Figure 3.5** : variation de l'hydrolyse acide et basique du polycaprolactone

**Figure 3.6** : Évolution de l'hydrolyse du PCL à pH= 1.13

**Figure 3.7**: Évolution de l'hydrolyse du PCL à pH= 7.46.

**Figure 3.7** : Evolution de l'hydrolyse chimique acide et basique du PEA<sub>2</sub>

**Figure 3.8** : Evolution de l'hydrolyse chimique acide et basique du PEA<sub>2</sub>

**Figure 3.9** : Variation de l'hydrolyse chimique du PEA<sub>2</sub>

**Figure 3.10** : mécanisme d'hydrolyse acide par régénération de l'acide Adipique

**Figure 3.11** : mécanisme de dégradation basique du PCL

**Figure 3.12** : **Photo1 (a)** : Milieu liquide écoulé dans les erlenmeyers **Photo2 (b)** : Milieu gélosé écoulé dans les boites de pétri

**Figure 3.13** : Ensemencement à partir de souches L<sub>9</sub> revivifier dans une GN en boite de pétri

**Figure 3.14** : Ensemencement à partir de souches Pseudomonas aérogénosa revivifier dans une GN en tube à essai

**Figure 3.15** : PCL déposé dans le milieu solide

**Figure 3.16** : PCL déposé dans le milieu liquide.

**Figure 3.17** :PCL ensemencé par souche L<sub>9</sub> (M.L)

## Listed figures

**Figure 3.18** : PCL ensemencé par souche L<sub>9</sub> (M.S)

**Figure 3.19** : Zone d'hydrolyse apparaît après 48H et envahissement (PCL,PEA<sub>2</sub>) souche P<sub>4</sub>,L<sub>9</sub>

**Figure 3.20**: variation de l' absorbance par rapport du pourcentage de perte de masses en fin de la biodégradation viscosimétriques causées par les souches au cours du temps

**Figure 3.21**: Rapport de proportionnalité absorbance pourcentage de perte de masses viscosimétriques

**Figure 3.22**: Milieux de biodégradation en fin de processus de biodégradation (10jours)

**Figure 3.23** Envahissement du polycaprolactone par les souches bacteriennes choisies

**Figure 3.24** : Courbe typique de la croissance bactérienne

**Figure 3.25** suivi cinétique de la biodégradation du PCL ensemencé par L<sub>9</sub>

**Figure 3.26** courbe de croissance bactérienne du psodomonase aérogénosa

**Figure 3.27** Courbe de croissance de Pseudomonase .A avec la PCL

**Figure 3.28** : Appareil pour mesure de la DBO

**Figure 3.29** Suivi cinétique de la DBO de la PCL du PEA<sub>3</sub>

**Figure 3.30** : variation des spectres infra rouges de la PCL ensemencée par A.SP

## *CHAPITRE 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

**Figure 4.1** : Morphologie des microparticules

**Figure 4.2** : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation

(Polycondensation) interfaciale.

**Figure 4.3** : Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé

:(a) matière active dispersée dans la solution de polymères,

(b) formation des noyaux du polymère et (c) formation de microcapsule

## Listed figures

**Figure 4.4 :** Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant

**Figure 4.5 :** Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé

**Figure 4.6 :** Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif

**Figure 4.7 :** spectre UV-Vis. De la procaine HCl à pH=1.2 et 37°C

**Figure 4.8** spectre UV-Vis. De la procaine Hcl à pH=7.4 et 37°C

**Figure 4.9 : pH=1,2 :**  $\lambda_{\max} = 230\text{nm}$  et  $\epsilon = 11630 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .

**Figure 4.10 : pH=7,4 :**  $\lambda_{\max} = 289\text{nm}$  et  $\epsilon = 17760 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .

**Figure 4.11.:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de  $T_1$ ,  $T_6$

**Figure 4.12 :** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=7.4 à 37°C de  $T_1$ ,  $T_6$

**Figure 4.13** Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération .

**Figure 4.14:** cinétique d'ordre 0 du disque T1 à pH=1.2, 37°C

**Figure 4.15 :**  $\ln [(m_i^0 - m_t) / m_i^0]$  du p.a libéré par f.g en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de  $T_1$

**Figure 4.16:**  $1 / (m_i^0 - m_t) - 1 / m_i^0$  du p.a libéré par f.g en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de  $T_1$

**Figure 4.17 :** la masse du principe actif à l'instant « t » en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de  $T_6$

## Listed des figures

**Figure 4.18 :**  $\ln [(m_i^0 - m_t) / m_i^0]$  du p.a libéré par f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=1.2$  ,  $37^\circ\text{C}$  de  $T_6$

**Figure 4.20.** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction de la racine carré du temps dans  $\text{pH}=1.2$  a  $37^\circ\text{C}$  de  $T_6$

**Figure 4.21** pourcentage de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=1.2$  a  $37^\circ\text{C}$  de  $T_2, T_3, T_4$

**Figure 4.22:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=7.4$  a  $37^\circ\text{C}$  de  $T_2, T_3, T_4$

**Figure 4.23 :** pourcentage de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=1.2$  a  $37^\circ\text{C}$  de  $T_5, T_7, T_8$

**Figure 4.24:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=7.4$  a  $37^\circ\text{C}$  de  $T_5, T_7, T_8$

**Figure 4.25 :** Dynamomètre dispositif de calcul de la tension superficielle

**Figure 4.26 :** la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

**Figure 4.27 :** la tension superficielle du SDS en fonction de la concentration.

**Figure 4.28:** Observation des microsphères1 par microscope optique

**Figure 4.29:** observation des microsphères2 par microscope optique sous agrandissement

**Figure 4.30** la distribution en taille des microsphères1.

**Figure 4.31 :** la distribution en taille des microsphères2

**Figure 4.32 :** le thermogramme de la procaine HCl.

**Figure 4.33 :** le thermogramme de la PCL

**Figure 4.34 :** Le thermogramme de microsphère1

**Figure 4.35 :** le diffractogramme de la procaine HCl.

**Figure 4.36:** le diffractogramme de la PCL

## Listed figures

**Figure 4.37** : le diffractogramme de microsphère 1

**Figure 4.38** : Spectre infra rouge des microsphères 1

**Figure 4.39** : Spectre infra rouge des microsphères 2

**Figure 4.40** : le taux de libération du PA en fonction du temps à PH 1.2

**Figure 4.41** : le taux de libération du PA en fonction du temps à PH=7.4.

**Figure 4.42** : Effet de l'éthyl cellulose sur la libération de la PR.HCl à PH 1.2

**Figure 4.43** : distribution des tailles des microsphères :Ms PCL /EC

**Figure 4.44** : distribution des tailles des microsphères : Ms PCL /PEA

**Figure 4.45** : photo des Ms PEA/EC.

**Figure 4.46** : diffractogramme du polyèsteramide PEA<sub>1</sub> .

**Figure 4.47** diffractogramme Ms PEA1/EC .

## Listedes figures

# Sommaire

résumé	
Liste des figures	
Listes des tableaux	
Introduction générale .....	04
Chapitre 1 : synthèse bibliographiques.....	05
1. Partie 1 : Polymères et biodégradabilité .....	05
1.1. Définitions .....	05
1.1.1. Dégradation.....	05
1.1.2. Biodégradation.....	07
2-Les polymères biodégradables.....	08
2.1-Polymères biodégradables issus des ressources renouvelables .....	08
2.2 Les polymères naturels .....	09
2.3 Les biopolymères .....	10
2.4 Polymères biodégradables issus de la pétrochimie.....	11
2.4.1 Les polyesters.....	12
2.4.2 Les polyamides (PA).....	13
2.4.3 Les polyoléfines.....	13
3. Les polymères composables .....	14
4. Mécanisme général de la biodégradation.....	15
4.1. Processus biochimiques.....	15
4.2 Influence des paramètres abiotiques.....	15
4.3 Influence des paramètres intrinsèques.....	18
5.Influence de la nature des polymères sur la dégradation et la biodégradation	17
5.1 Effet de la composition chimique.....	18
5.2 Effet de la morphologie.....	19
5.3 Effet des radiations et des traitements chimiques.....	20
5.4. Effet de la masse molaire.....	20
6.Mécanismes de dégradation des polymères biodégradables et dits	20
Biodégradables.....	20
6.1Hydrolyse chimique.....	20
6.3.Oxydation biologique.....	22
6.4. Hydrolyse biologique.....	23
7.Relations entre structures et biodégradabilité.....	23
8. Contributions des groupes fonctionnels.....	24

# Sommaire

<b>Partie 2 : Les propriétés de la poly (<math>\epsilon</math>-caprolactone) PCL.....</b>	<b>25</b>
1. Généralités.....	25
2 . Poly( $\epsilon$ -caprolactone).....	25
<b>2.1 Préparation de Poly (<math>\epsilon</math>-caprolactone) .....</b>	<b>26</b>
2.1.1 La polymérisation dite « pseudo-anionique » .....	27
2.1.2 Amorceurs cationiques .....	28
<b>2.2 Dégradation thermique .....</b>	<b>33</b>
2.2.1 Dégradation Intramoléculaire .....	34
2.2.2 dégradation intermoléculaire .....	36
<b>3 . les amorceurs à base d'étain .....</b>	<b>47</b>
<b>Chapitre 2 : synthèse et caractérisations des polymères.....</b>	<b>57</b>
<b>1-PARTIE 1 : synthèse de la PCL.....</b>	<b>57</b>
<b>1-Partie Expérimentale .....</b>	<b>57</b>
1-1- Réactifs utilisés dans la première partie.....	57
1-2-Mode opératoire.....	59
<b>2- Méthodes analytiques .....</b>	<b>59</b>
2-1Etude par spectroscopie infrarouge .....	59
2-2Analyse calorimétrique différentielle DSC.....	60
2-3Etude de spectroscopie RMN .....	61
2.3.1Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN <sup>1</sup> H :..	61
<b>2-3-2 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de carbone RMN<sup>13</sup>C.</b>	<b>63</b>
<b>2.4 Calcul des différentes masses molaires par chromatographie d'exclusion stérique .....</b>	<b>64</b>
<b>2.5 Diffraction des rayons X de la polycaprolactone .....</b>	<b>64</b>
<b>2.6 Calcul de la masse viscosimétrique de la PCL .....</b>	<b>66</b>
<b>2-7 Etude viscosimétrique et de plastification de la polycaprolactone.....</b>	<b>66</b>
2.7.1 Détermination de la densité du PCL par la méthode au pycnomètre .....	66
2.7.2. Détermination du temps de chute par un viscosimètre a chute de bulle.....	68
2.8 Conclusion .....	73
<b>PARTIE 2 : Réactions de couplages</b>	<b>74</b>
<b>2.9 Les bisoxazolines .....</b>	<b>74</b>
2.9.1 Généralités.....	74
2.9.1.1 Composés hétérocycliques.....	74
2.9.1.2 Coupleurs de type oxazoline.....	77
<b>2.9.2 Coupleurs de type oxazoline.....</b>	<b>77</b>
<b>2.9.3 Synthèse à partir d'un nitrile .....</b>	<b>77</b>

# Sommaire

2.9.4 Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool.....	78
2.9.5 Réactions d'ouverture des oxazolines .....	79
2.9.6 Ouverture de bis –oxazoline par des diacides carboxyliques.....	79
2.9.7 partie expérimentale .....	84
2.9.7.1 Caractérisation de la PBO para (CC).....	85
2.10 Préparation des polyésteramides .....	89
2.10.1 : Partie Expérimentale.....	90
2.10.2 Etude des réactions de polycondensation (PCL+PBO para)et (PCL+PBO méta).....	80
2.10.2.1 Etude viscosimétrique des réactions couplage .....	99
2.10.2.2 Etude comparative entre les deux réactions de chaînes .....	100
2.10.2.3 Suivi des réactions de couplages par dosage de groupements carboxyles .....	101
2.10.2.4 Etude RMN <sup>1</sup> H et RMN <sup>13</sup> C du PEA 1 .....	103
2.11 Synthèse du polyesteramide :PCL/EC/PBOpara(PEA <sub>3</sub> ).....	103
2.11.1 Mode opératoire .....	103
Conclusion.....	105
<b>CHAPITRE 3 : étude de dégradation chimique et enzymatique.....</b>	<b>107</b>
<b>3.1 Dégradation chimique.....</b>	<b>107</b>
3.1.1 Hydrolyse chimique.....	107
3.1.2 Mécanisme d'hydrolyse d'un ester.....	108
<b>3.2 Dégradation chimique du polycaprolactone et le PEA<sub>2</sub>.....</b>	<b>112</b>
3.2.1 partie expérimentale .....	112
3.2.2 Etude de la réaction d'hydrolyse chimique du polycaprolactone par viscosimétrie.....	112
3.2.2.1 Discussion.....	118
<b>3.3 La biodégradation des polymères( PCL , PEA<sub>1</sub> , PEA<sub>2</sub> ,PEA<sub>3</sub> ).....</b>	<b>120</b>
3.3.1 Définition d'un polymère biodégradable.....	120
3.3.2 Dégradation enzymatique .....	120
<b>.3.3 Méthodes d'interprétation de la biodégradation d'un polymère .....</b>	<b>122</b>
3-3.3-1 Méthode des zones claires.....	122
3.3.3.2 Méthode d'envahissement .....	122
<b>3.4 Mode opératoire .....</b>	<b>123</b>
3.4.1. Etude de la biodégradation dans les deux milieux .....	123
3.4.3 Ensemencement des milieux .....	124

# Sommaire

<b>3.5 Introduction des polymères dans les milieux encemencés.....</b>	<b>125</b>
<b>3.5 Résultats et discussions.....</b>	<b>126</b>
<b>3.5 Etude viscosimétrique de la biodégradation du polycaprolactone .....</b>	<b>130</b>
3.5.1 Résultats.....	133
<b>3.6-Envaillissement du polycaprolactone par les souches testées.....</b>	<b>136</b>
<b>3.7 Suivi cinétique de la biodégradation du PCL par Bacillus Mégaterium :en milieu liquide.....</b>	<b>137</b>
3.7.1 Résultats .....	138
<b>3.8 Etude de la biodégradation de la PCL et PEA3 dans a boue activée.....</b>	<b>140</b>
3.8.1 Calcul de la demande biochimique en oxygène DBO .....	140
3.8.2 Partie expérimentale.....	141
3.8.2 Résultats et discussion .....	142
<b>CHAPITRE4 : microencapsulation et relargage de la procaineHCl.....</b>	<b>148</b>
4.1 Partie théorique : La microencapsulation .....	148
4.1.1 Définition .....	148
<b>4.2. Classification des microparticules .....</b>	<b>149</b>
<b>4.3 Techniques d'encapsulation .....</b>	<b>149</b>
<b>4.4 Procédés d'encapsulations chimiques .....</b>	<b>150</b>
4.4.1 Polymérisation interfaciale .....	151
<b>4.5 Procédés d'encapsulation physico- chimiques .....</b>	<b>151</b>
4.5.1 Coacervation .....	153
4.5.2 Evaporation de solvant.....	153
<b>4.6 Procédés d'encapsulation physico- mécaniques.....</b>	<b>154</b>
4.6.1 Enrobage en lit fluidisé .....	154
4.6.2 Extrusion .....	155
4.6.3 Procédé basé sur la technologie de CO <sub>2</sub> supercritique .....	156
4.6.4 Atomisation .....	156
<b>4.7 Les applications de l'encapsulation .....</b>	<b>157</b>
<b>4.8 Généralités sur les formes matricielles .....</b>	<b>157</b>
<b>4.9 Classification des matrices .....</b>	<b>158</b>
4.9.1 Les matrices polymériques .....	158
<b>4.10 Libération prolongée ou contrôlée.....</b>	<b>159</b>
<b>4.11 Partie expérimentale.....</b>	<b>161</b>

# Sommaire

4.11.1 Facteurs influençant les transferts de matières .....	162
4.11.2 .Les Conditions opératoires choisies.....	163
<b>4.11.3 principe actif .....</b>	<b>164</b>
4.11.3.1 Généralités sur le principe actif choisi PROCAINE .HCl .....	164
<b>4.11.3.2 Analyse du principe actif libéré par spectroscopie UV visible.....</b>	<b>164</b>
<b>4.11.3.3 Etude de l'espèce prédominante du principe actif .....</b>	<b>168</b>
<b>4.4 Mode opératoire.....</b>	<b>169</b>
4.4.1 Préparation des formes galéniques.....	169
<b>4.5 Cinétique de libération du principe actif à partir des matrices ;(T<sub>1</sub> .....T<sub>8</sub>)</b>	<b>172</b>
<b>4.6 Comparaison de la cinétique de libération de la procaïne par deux formulations : microsphères et disques.....</b>	<b>186</b>
4.6.1 Calcul de la tension superficielle de la gélatine et du SDS .....	187
4.6.2 Discussion des résultats .....	190
4.6.3 Caractérisation des microsphères obtenues .....	192
<b>4.6.4 Discussion des résultats .....</b>	<b>200</b>
4.6.5 Cinétique de libération du PA par les microsphères .....	202
<b>4.6.6 Interprétation des résultats .....</b>	<b>204</b>
<b>4.7 Détermination du taux d'encapsulation .....</b>	<b>205</b>
<b>4.8 Synthèse de microsphères a base d' étylcéllulose et de polyesteramide PEA<sub>1</sub> et PCL<sub>1</sub> synthétique .....</b>	<b>206</b>
<b>Conclusion générale</b>	

# *Introduction générale*

Les matériaux polymères biodégradables comportant des liaisons hydrolysables telles que : ester, amide, acétal, anhydride, ont aujourd'hui envahi notre quotidien, et sont hormis la chirurgie et la pharmacologie ; présents dans tous les domaines d'application, des emballages et de l'agriculture.

Leur essor fulgurant provient de leur grande diversité et de leurs nombreuses qualités qui en font des matériaux offrant une palette de propriétés quasi infinie. Ils sont en effet économiques, durables, polyvalents et d'un rapport poids performances en général exceptionnel.

Parmi les polymères dégradables/biodégradables, biocompatibles, découverts ces quarante dernières années, les polyesters aliphatiques qui sont apparus comme les plus prometteurs et sont aujourd'hui largement utilisés en tant que dispositifs dégradables en chirurgie et en pharmacologie[1].

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes des particules obtenues par microencapsulation. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

Les polymères biodégradables font partie des polymères utilisés, comme supports en libération contrôlée d'un principe actif. Ils se ramollissent petit à petit, perdent de leur résistance et finissent par être assimilés par notre corps, ils sont les plus intéressants pour des applications biomédicales. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

La recherche dans le domaine de la libération contrôlée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps contrôlée. La libération de molécules à partir d'un système polymérique de type microsphères se fait par solubilisation progressive de la matrice polymérique au contact de l'environnement aqueux.

Le concept de fabrication des systèmes de libération contrôlée ou prolongée est basé sur le traitement des matériaux polymères qui ont émergés au cours des dernières années incluant de nouvelles molécules de polymères, de nouvelles méthodes de polymérisation, et de nouveaux processus pour l'encapsulation de principe actif. La substance active pourrait physiquement

être enfermée dans la matrice de polymère par une émulsification, atomisation, ou le processus basé sur l'agitation. Les propriétés de dégagement de principe actif dépendent fortement des propriétés physiques et chimiques du polymère

Afin d'atteindre des concentrations optimales du principe actif au site d'action et d'améliorer les effets thérapeutiques, il est possible de contrôler, dans le temps, la libération du principe actif hors de sa forme galénique. Ceci peut être obtenu grâce à des systèmes matriciels utilisant des polymères de préférence biodégradables et biocompatibles tels que la poly- $\epsilon$ -caprolactone, l'ethyl cellulose, dans lesquels le principe actif est piégé dans un réseau de chaînes de l'agent d'enrobage. La libération du principe actif est alors contrôlée par diffusion à travers la matrice et/ou gonflement et/ou érosion de cette dernière.

Ce travail de thèse a pour objectif de préparer la poly- $\epsilon$ -caprolactone, un polyester biodégradable connu pour sa biodégradabilité, sa résistance mécanique et thermique, en fonction de sa masse moléculaire; vu les applications multiples de ce polymère nous avons pensé à le préparer, par ouverture de cycle de l'ester correspondant qui est le  $\epsilon$ -caprolactone avec un diacide l'acide adipique pour lui procurer des fins de chaînes carboxyliques, afin d'améliorer sa biodégradabilité, dégradabilité chimique.

Dans cette recherche, l'emploi du polycaprolactone (PCL) dans un premier temps, été destiné vers, le domaine industriel, des études de biodégradabilité dans plusieurs milieux avec différentes souches ont été réalisées, afin de cibler son utilisation ultérieure après des réactions de couplage, dans le domaine d'agriculture, comme plastique biodégradable, une alternative aux plastiques conventionnels; mais la masse moléculaire obtenue étant faible, ne permet pas de confectionner un matériau plastique répondant aux normes au point de vue résistance thermique et mécanique.

Ce résultat justifie son emploi en mélange physique tels que les copolymères blends, dans la libération de la procaine HCl, à partir de formulations différentes: disques et microsphères, ce qui a donné des résultats plus satisfaisants, par rapport à la première approche.

Cette thèse sera structurée en cinq chapitres :

- **Chapitre 1 :**

regroupe l'ensemble de la recherche bibliographique sur les différentes méthodes de préparation de la polycaprolactone, les domaines d'utilisation du polyester.

- **Chapitre 2** : Décrit la partie expérimentale, qui regroupe les protocoles utilisés pour la préparation des polymères et les copolymères blends : PCL, PEA<sub>1</sub>, PEA<sub>2</sub>, PEA<sub>3</sub>, par des réactions de coulages. Ce chapitre contient les caractérisations physiques et chimiques : DSC, RMN, DRX, SEC.
- **Chapitre 3** : Va être axé sur l'étude de dégradation chimique et enzymatique, de nos matériaux afin d'évaluer la sensibilité des polymères, aux souches utilisées
- **Chapitre 4** : Dans ce chapitre, nous ferons le point, sur les méthodes de préparation, des microsphères et la libération de la procaine HCl, à partir de deux formulations différentes : disques et microsphères. Le milieu reconstitué, utilisé simule le pH=1.2 de l'estomac et celui des intestins pH=7.4, afin d'évaluer l'effet retard du relargage du principe actif.

Les résultats issus de cette recherche ont fait l'objet de trois publications scientifiques, dans des revues de renommées faisant partie de bases de données : Thomson Reuters, SCOPUS :

- Bennabi.L., Belarbi.L., Bousalem ., S and Mesli.A .Synthesis and Characterisation of Biodegradable Polyesteramide Based on poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and Study of Degradation, ISSN: 0970-020 X; CODEN: OJCHEG, Oriental Journal of Chemistry, Vol. 27, No. (2): Pg. 537-543, **2011**
- Bennabi.L, Belarbi .L, Moulay.M and Aberas W.H. Synthesis and Characterisation of Biodegradable materials based on poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and ethylcellulose, *Int. J. Chem. Sci.*: 10(4), , 1859-1868 ISSN 0972-768X ; **2012**
- Bennabi.L, Abiras Hadjer W., Belarbi.L , Bennabi.F, Wahiba Chaibi , K. Guemra . Effect of polymer blends and evaluation from controlled release procaine hcl loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres .*Biointerface Research in Applied Chemistry*, Volume 6, Issue 5, 1483 - 1490 ISSN 2069-5837, **2016**.

[1] Chasin, M.; Langer, R. *Biodegradable polymers as drug delivery systems*, M. Dekker ed.: New York, **1990**

# *Chapitre 1*

## *Synthèse bibliographique*

## 1. Polymères et biodégradabilité :

Les polymères et plus spécifiquement les matériaux plastiques se sont largement imposés dans de nombreux secteurs tels que l'automobile, l'agriculture ou encore l'emballage où ils assurent un rôle de protection et de conservation favorisant une meilleure qualité de vie. Leurs applications étant cependant majoritairement éphémères (pour les emballages notamment), ces plastiques se sont rapidement avérés être une source de pollution considérable tant au niveau visuel que de la préservation de nos milieux naturels, cela d'autant plus que leur production mondiale annuelle est en constante progression (258 millions de tonnes prévue en 2010) [1]. Cette problématique a engendré une prise de conscience quant à la nécessité de mettre en place des matériaux plastiques plus respectueux de l'environnement -composés de matières premières renouvelables et à courte durée de vie-, les polymères biodégradables offrant une alternative très intéressante à ces matériaux conventionnels, puisque le marché des polymères biodégradables est en pleine expansion et ceci dans le monde entier passant de l'échelle pilote à l'échelle industrielle depuis 1990 [2]. Ces polymères biodégradables offrent une large palette d'utilisation ce qui touche aussi le domaine pharmaceutique par la reconstruction d'une grande partie du corps humain. Tandis que les matériaux polymères biocompatibles stables sont utilisés pour des applications thérapeutiques permanentes (Prothèses ou organes artificiels), les systèmes polymères biocompatibles, dégradables et biorésorbables ont été développés avec la notion d'aide thérapeutique temporaire. Les sutures, les dispositifs de fixation osseuse et les systèmes de libération contrôlée sont des applications largement étudiées pour ces types de polymères [3-4]. Plus récemment, les polymères synthétiques dégradables ont trouvé de nouvelles applications dans le domaine médical avec le développement de la médecine régénératrice [5].

### 1.1. Définitions

Il est nécessaire de définir avec exactitude les termes relatifs aux processus de biodégradation et de dégradation des matériaux. Certains matériaux sont dit « biodégradables » alors que les termes « photodégradables », « biofragmentables », etc..., seraient plus adaptés.

#### 1.1.1. Dégradation

La dégradation d'un matériau signifie la perte de ses propriétés physico-chimiques [6]

Dans le cas d'un matériau polymère, cette perte de propriétés peut se produire en raison de modifications physico-chimiques dans l'assemblage des macromolécules qui forment le matériau et/ou suite à une rupture de ces macromolécules. Toutefois, il existe plusieurs situations qu'il est nécessaire de distinguer en terme de dégradation :

- Le matériau est dégradé partiellement, ce qui aboutit à la formation de fragments macromoléculaires qui peuvent être plus petits mais très semblables au matériau d'origine d'un point de vue chimique.
- Le matériau est dégradé ainsi que les macromolécules, ce qui se traduit par la rupture des chaînes macromoléculaires provoquée par un procédé chimique ; comme une hydrolyse ou une oxydation, ou par des agents biologiques tels que les microorganismes, ou l'action d'enzymes, ou les deux conjugués [6]. Les produits de dégradation résultants peuvent se trouver dispersés dans l'environnement sans former d'interactions, ou peuvent être intégrés dans des cycles biologiques et transformés en eau et en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), ou être assimilés par des micro-organismes et ainsi contribuer à la formation d'une nouvelle biomasse.

Il existe différents types de dégradation : la **dégradation abiotique** causée par des facteurs physiques tels que l'oxygène, l'eau ou la lumière, et la **dégradation biotique** due à l'action de micro-organismes [7].

En conditions naturelles, ces deux types de dégradation peuvent être combinés et mener les polymères à différents degrés de dégradation (fragilisation, fragmentation, solubilisation). L'ISO (International Standards Organisation) a établi des définitions pour les termes « dégradation » et « détérioration » [6,8].

La **dégradation** d'un matériau peut être définie comme une « *modification dans la structure chimique d'un plastique entraînant des changements de propriétés* ». La **détérioration** est une « *modification permanente dans les propriétés physiques d'un plastique mise en évidence par une altération de ces propriétés* ».

De même, l'ASTM (American Society for Testing and Materials) et le CEN (Comité Européen de Normalisation) ont défini la notion de **dégradation** comme « un processus irréversible aboutissant à un changement significatif de la structure du matériau particulièrement caractérisé par la perte de propriétés (intégrité, masse molaire, structure ou résistance mécanique) et/ou une fragmentation. La dégradation est influencée par les conditions environnementales et se déroule au cours d'une période comprenant une ou plusieurs étapes ».

De nombreux travaux montrent que les polymères plastiques peuvent être dégradés selon différents mécanismes tels que la **photo-dégradation** par les rayonnements UV ou la lumière

solaire , l'**oxo-dégradation** par oxydation chimique ou enzymatique [9](Enoki *et al.*, 2003), la **thermo-dégradation** par la chaleur[10] (Lacoste et Carlsson, 1992), la **dégradation mécanique** sous l'effet de contraintes mécaniques [11] et la **biodegradation** induite par l'action de micro-organismes[12].

### 1.1.2. Biodégradation

D'après Feuilleley [13], un dictionnaire classique définit le terme **biodégradable** tel que :« *se dit d'un produit industriel qui, laissé à l'abandon, est détruit par les bactéries ou d'autres agents biologiques* ». La paraphrase de cette définition présente le matériau biodégradable comme un matériau capable de prendre en charge sa propre élimination.

**Tableau 1.1** : définitions générales d'un polymère biodégradable proposées par les organismes de normalisation[14]

Comité de normalisation	Plastiques biodégradables
<b>ISO 472-1988</b>	Plastique défini pour subir un changement significatif dans sa structure chimique sous des conditions environnementales spécifiques entraînant une perte de certaines propriétés. Cette perte peut varier en fonction du test normalisé utilisé pour mesurer la biodégradation et en fonction de la durée de l'application sur le plastique ce qui détermine sa classification. Les changements de la structure chimique résultent de l'action de micro-organismes.
<b>ASTM sous-comité D20-96</b>	Plastique dégradé dont la dégradation résulte de l'action naturelle de micro-organismes tels que les bactéries, les champignons et les algues.
<b>DIN 103.2-1993 Groupe de travail allemand</b>	Un matériau plastique est appelé biodégradable si tous ses composés organiques suivent un processus de biodégradation complète. Les conditions environnementales et les taux de biodégradation doivent être déterminés par des méthodes normalisées.
<b>C.E.N. (Mai 1993)</b>	Matériau dégradé dont la dégradation résulte de l'action de micro-organismes et dont la conversion ultime donne de l'eau, du dioxyde de carbone et/ou du méthane et une nouvelle biomasse cellulaire.
<b>Société japonaise de plastiques biodégradables (1994)</b>	Les matériaux polymères sont transformés en composés de plus petite masse molaire via au moins un procédé métabolique de dégradation en présence de micro-organismes.

Les définitions de « **biodégradation** » et de « **biodégradabilité** » concernant les plastiques

peuvent être qualifiées respectivement de « *procède induit par une activité biologique qui conduit à un changement de la structure chimique du matériau en produits métaboliques naturels* » et « *un plastique est biodégradable si tous ses constituants organiques sont sujets à une dégradation biologique complète. Les conditions environnementales et les taux de dégradation sont évalués par des méthodes normalisées* » [15]. En règle générale, les définitions sont établies au sens le plus large possible. Cependant, si un terme peut avoir différentes significations dans d'autres contextes ou peut être mal interprété, la définition peut être limitée à son domaine d'application [6].

## 2- Les polymères biodégradables

Différentes sources de polymères peuvent être utilisées pour produire de tels matériaux. Ainsi, selon l'origine des matières premières et des voies de synthèse, on distingue deux possibilités de production des matériaux biodégradables : la voie issue de l'industrie pétrochimique et celle issue de ressources renouvelables [16].

### 2.1- Polymères biodégradables issus des ressources renouvelables :

Les ressources renouvelables sont amenées à subir des opérations physiques ou chimiques permettant soit d'isoler des chaînes macromoléculaires, soit de nouveaux monomères, susceptibles d'être polymérisés, pour générer des matériaux présentant à la fois un caractère biodégradable, et des propriétés mécaniques appropriées pour des applications industrielles.

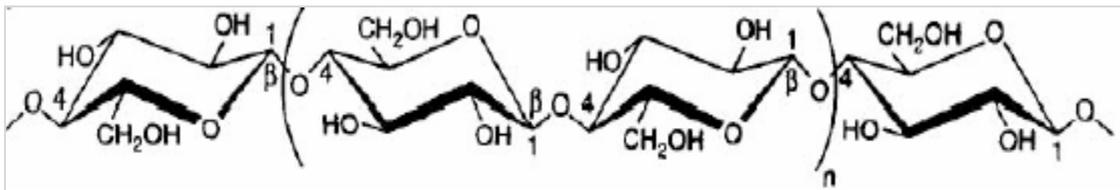
Ces interventions humaines peuvent alors altérer leur biodégradabilité. C'est pour cette raison que les plastiques issus des ressources renouvelables sont soumis, avant leur mise sur le marché, à une procédure de validation rigoureuse. L'analyse du cycle de vie d'un matériau consiste à considérer toutes les étapes comprises à partir de sa production, en passant par son utilisation et jusqu'à son élimination afin d'obtenir une vision claire des véritables conséquences environnementales [17].

### 2.2 Les polymères naturels :

Les polymères naturels sont des matériaux produits par les êtres vivants [18] : végétaux, animaux et micro-organismes. Ils possèdent des rôles structuraux ou servent de réserves en énergie. Ils peuvent être synthétisés directement au sein d'une plante au cours de sa croissance, ou être produits à partir de processus biologiques, par exemple la culture en

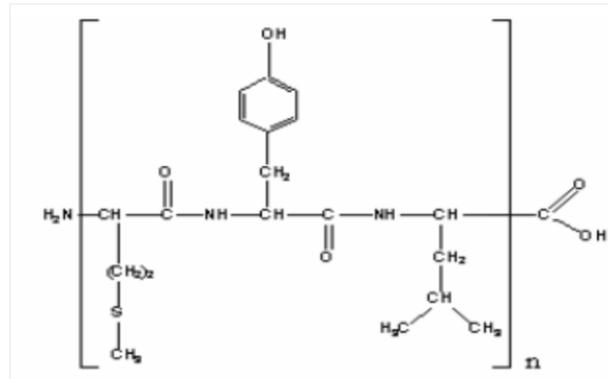
Anaérobiose de micro-organismes (champignons, bactéries) en présence de composés organiques. Leurs utilisations récentes dans la formulation de matières plastiques (polysaccharides, protéines) et dans le secteur médical, dépendent des modifications apportées à leurs propriétés physico-chimiques initiales.

Parmi les polymères naturels, la famille la plus importante est celle des polysaccharides comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé et la pomme de terre, la Cellulose (papier) (**figure 1.1**) ou le chitosane (chitine des crustacées). Les polysaccharides ont un squelette carboné incluant des hétéro-atomes (N, O, S) qui sont des points de clivage potentiels par hydrolyse enzymatique ou coupure oxydante [19]. Des formulations de matières plastiques, contenant de l'amidon sont fréquemment commercialisées. L'amidon peut être incorporé à des polymères non biodégradables ; afin de faciliter une décomposition partielle. Dans ce cas, seule une partie du matériau est réellement biodégradable ; le matériau est donc en toute rigueur fragmentable.



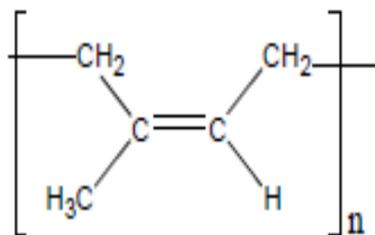
**Figure 1.1:** structure de la cellulose

Une autre famille est celle des protéines ou polypeptides issus de plantes oléagineuses (colza, tournesol, soja), de protéagineux (pois, féveroles), de son de céréales (gluten du blé) ou de Tissus animaux (collagène, gélatine) ou de produits animaux (caséines). Ces macromolécules ont une structure primaire d'enchaînement régulier de monomères : les acides aminés (AA), lesquels AA sont liés entre eux par des liaisons peptidiques. Les protéines font l'objet de nombreux travaux sur la réalisation de films plastiques, de produits extrudés ou moulés [20]. Les protéines issues de végétaux ont été utilisées pour la fabrication d'emballages et de films plastiques



**Figure 1.2:** structure d'un polypeptide

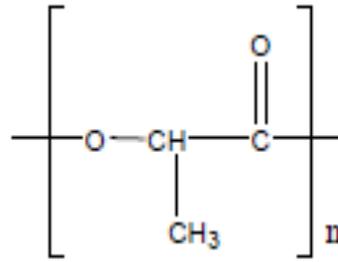
Parmi les polymères naturels, existent aussi les élastomères hydrocarbonés ; le caoutchouc naturel (natural rubber, NR), de formule chimique cis-1,4-polyisoprène, est un polymère principalement obtenu à partir d'un arbre, l'*Hevea brasiliensis*, mais également issu de certaines plantes dont le *Parthenium argentatum* et certains mycètes appartenant au genre *Lactarius* [21]. Le polyisoprène est susceptible de subir des modifications physiques sous l'action microbienne [22], sans être complètement biodégradable.



**Figure 1.3:** structure du cis polyisoprène

### 2.3 Les « biopolymères »

Les matériaux « biopolymères » ou « bioplastiques » sont produits au départ de ressources renouvelables (amidon, sucres) soit via une voie chimique ou biotechnologique et ils sont biodégradables. Deux exemples bien connus sont le poly(acide lactique) ou PLA (Amidon de maïs ou sucre de betterave transformé par fermentation) et les polyhydroxyalkanoates ou PHA (polymères microbiens).



**Figure 1.4 :** structure du poly(acide lactique) PLA

Les applications actuelles et potentielles du PLA s'étendent de l'industrie de l'emballage aux applications biomédicales. Les propriétés de biocompatibilité (selon la norme européenne EN 30993, c'est la « capacité d'un matériel à remplir sa fonction avec une réponse appropriée de l'hôte ») du matériau font que le secteur médical en est demandeur. Ainsi, des fils de suture et des vis pour résorber les fractures sont en PLA. Le PLA permet aussi la réalisation d'objets par injection ou moulage ; il est étirable sous forme de films ou de fibres (filets pour l'agriculture ou la pêche).

Les polyesters d'origine microbienne sont issus de la fermentation par des bactéries (Biotechnologie). Les matières premières fermentescibles sont principalement les sucres simples et l'amidon. Parmi ces polymères [18], les plus connus sont le poly( $\beta$ -hydroxybutyrate), PHB, le poly(hydroxyvalérate), PHV et le poly(hydroxybutyrate-3-hydroxyvalérate), PHBV. La synthèse de ces polymères peut également être réalisée par la Plante grâce à une modification génétique, d'où leur appellation de « biosynthétiques ». Ces polymères possèdent des propriétés thermoplastiques (flexibilité, élasticité). Ce sont les

Premiers polyesters biodégradables utilisés en tant que plastiques (bioplastiques).

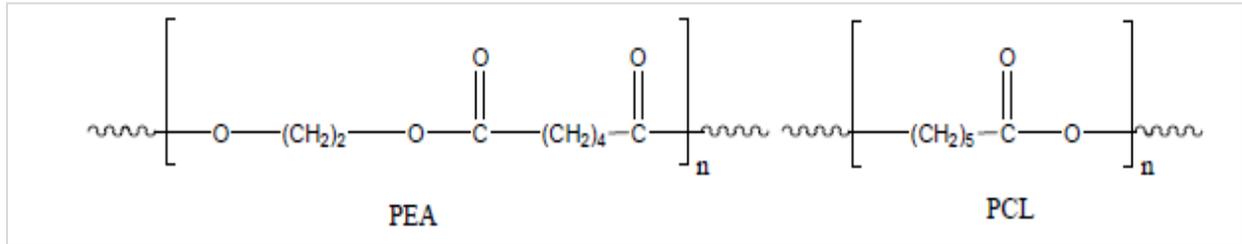
## 2.4 Polymères biodégradables issus de la pétrochimie

Il s'agit de matériaux polymères réalisés à partir de matières premières issues, de la pétrochimie. Ils combinent les bonnes propriétés mécaniques, d'usage et la capacité d'être dégradés par des micro-organismes.

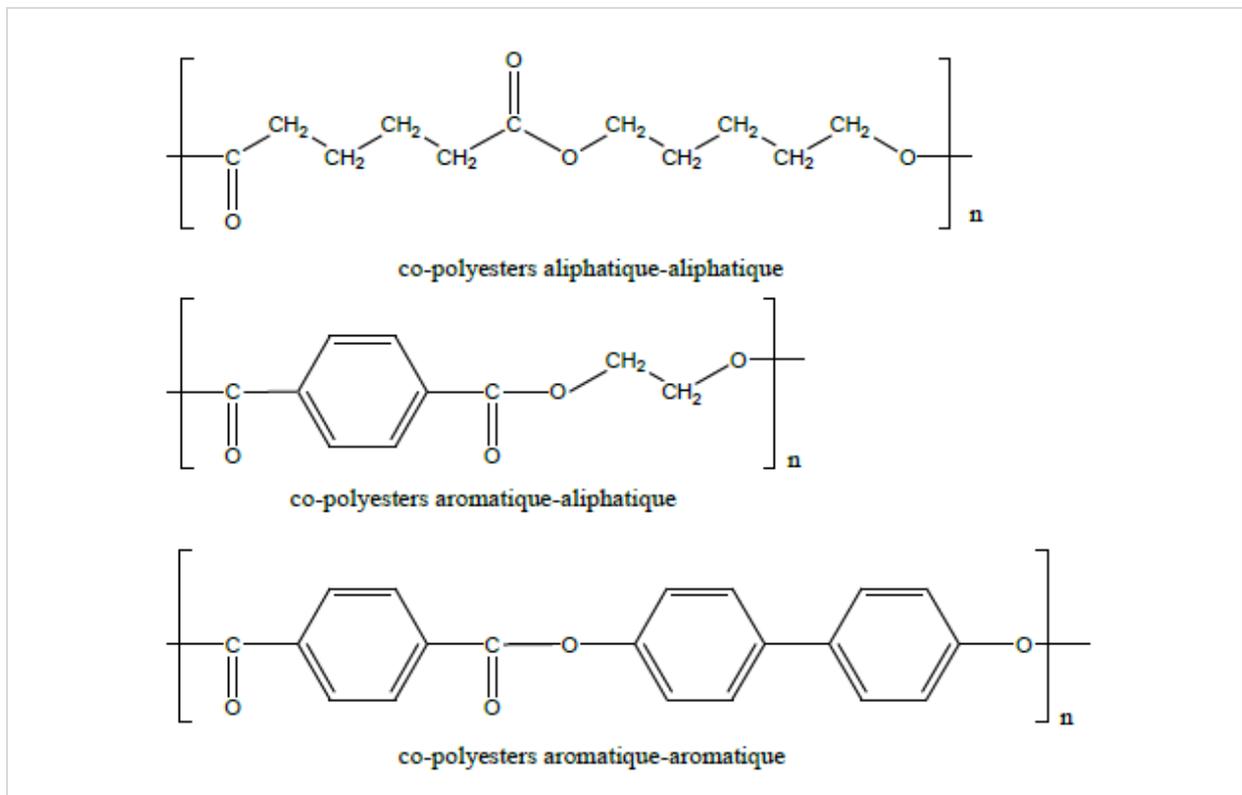
### 2.4.1 Les polyesters

Des matériaux obtenus à partir de polymères biodégradables de synthèse, notamment de polymères aliphatiques tels que la poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) et le poly(éthylène adipate)

(PEA), répondent aux normes sur la biodégradabilité et certains ont obtenu les Labels de « biodégradables ». Ces polymères renferment des liaisons hydrolysables sous l'action des micro-organismes [23].



**Figure 1.5:** structure du poly(éthylène adipate)PEA et la poly(ε-caprolactone) PCL



**Figure 1.6:** structure de copolymères d type polyesters aromatiques et aliphatique

#### 2.4.2 Les polyamides (PA)

Les PA résultent de la polycondensation d'un diacide sur une diamine ou d'un amino acide sur lui-même (figure 1.7). Les PA possèdent des liaisons potentiellement hydrolysables par attaque enzymatique, au niveau de la liaison amide, notamment avec des enzymes de type

peroxidases et protéases [24, 25].

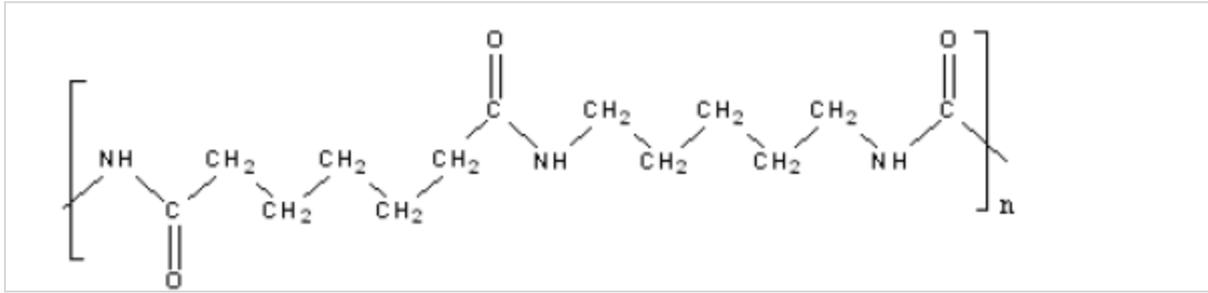


Figure 1.7 : structure d'un polyamide

### 2.4.3 Les polyoléfines

Les polyoléfines sont des polymères et des co-polymères d'hydrocarbures éthyléniques. Le poly(alcool vinylique) (PVA) est le seul polymère vinylique de haute masse molaire biodégradable [26, 27]. La biodégradabilité de ce polymère est liée à la présence des groupes hydroxyle le long de la chaîne principale qui le rendent soluble dans l'eau. Le poly(chlorure de vinyle) (PVC) est un plastique susceptible de subir une attaque fongique et non bactérienne dans certaines conditions (exemple : ajout d'additifs (phtalates et adipates)) [28].

En revanche, la dégradation microbienne du polystyrène [29], du polybutadiène et du polyacrylate [20] ont été observées. Le polyéthylène (PE), un polymère inerte aux réactions chimiques et biologiques, est sensible à la dégradation par les UV du rayonnement solaire ainsi qu'à l'exposition à la chaleur en présence de dioxygène.

Des mélanges de PE avec un composé naturel biodégradable (l'amidon ou la cellulose) ont été étudiés mais vite retirés du marché car seul l'amidon se dégradait [30]. Par la suite, une autre étude [31] a montré que l'addition au polyéthylène de pro-oxydants (catalyseurs) provoque la rupture chimique des chaînes. Cette étape s'accompagne de réactions d'oxydation avec formation de fonctions carbonylées et acides. Ceci, sous certaines conditions, favoriserait l'attaque des micro-organismes.

Ce type de matériau, abondamment utilisé pour fabriquer les films de paillage agricole, les sacs et les emballages, est aujourd'hui au cœur d'une violente polémique ; il est raisonnable de le considérer comme fragmentable et non biodégradable [32]

### 3. Les polymères compostables :

Un polymère compostable est un cas particulier de polymères biodégradables dans la mesure où il s'agit d'un polymère qui subit une biodégradation mais spécifiquement pendant un processus de compostage et avec une vitesse semblable à celle d'autres matériaux compostables, ceci sans laisser de résidus visibles et/ou toxiques [33]. Citons à titre d'exemple la cellulose, le PLA .

Le compostage consiste en un ensemble d'opérations biologiques et mécaniques conduisant à une biodégradation aérobie contrôlée d'un mélange de différentes matières organiques fermentescibles [34].

De nombreuses populations de micro-organismes aérobies (et/ou anaérobies) mésophiles et thermophiles interviennent successivement pour conduire à :

- une minéralisation des fractions organiques simples (sucres solubles, amidon, protéines) en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O impliquant des réactions exothermiques (jusqu'à 65°C). Pendant cette phase de 3 mois, les besoins en oxygène sont élevés et le dégagement de CO<sub>2</sub> intense. une stabilisation des fractions organiques complexes (lignines, lignocelluloses, glycoprotéines) en substances préhumiques ou humiques : le compost. Cette étape est une phase de maturation très lente avec la réduction des besoins en oxygène, le maintien de conditions mésophiles et la diminution de l'humidité au sein de la matière.

Un processus de compostage doit être scrupuleusement contrôlé sur différents points :

- l'atteinte d'une phase thermophile suffisamment longue pour permettre une hygiénisation du compost en formation (destruction d'adventices, de germes pathogènes et de parasites)
- une aération suffisante pour maintenir un taux d'oxygène minimum (environ 10 à 15%) indispensable au développement de la flore aérobie. Le maintien de cette condition dépend de plusieurs facteurs : la granulométrie du compost, l'humidité, la configuration du tas et la fréquence des retournements.
- un taux d'humidité d'au moins 50%
- une composition de départ adéquate permettant d'obtenir des conditions physicochimiques (rapport carbone/azote, pH, salinité, taux de solides volatils, ....) compatibles avec les exigences nutritives et vitales des micro-organismes.

Tous les polymères biodégradables ne sont pas considérés comme compostables si l'objectif est de produire un compost de qualité dans un laps de temps raisonnable. Diverses normes sont appliquées pour affiner ces notions [35-36]. La qualité du compost est évaluée en fonction de différents paramètres physico-chimiques, microbiologiques et écotoxicologiques. Si le compost obtenu est toxique pour les plantes, ou de qualité médiocre, il n'est pas commercialisable et il devient à son tour un déchet inutilisable, qui engendre les mêmes problèmes liés au stockage des polymères synthétiques non biodégradables.

#### **4. Mécanisme général de la biodégradation [37]**

Tous les matériaux polymères sont exposés aux conditions naturelles environnementales et leur surface est recouverte par des micro-organismes, excepté dans le cas de pièces stériles. Ces micro-organismes sont capables de dégrader une large gamme de polymères naturels et synthétiques.

##### **4.1. Processus biochimiques**

Le terme de « plastiques biodégradables » se rapporte à une attaque enzymatique par des micro-organismes des matériaux constitués à partir de polymères peu ou non solubles dans l'eau. La biodégradation des plastiques est un processus hétérogène qui se déroule en deux étapes. La première étape est une fragmentation du polymère, elle correspond à une rupture des chaînes. La deuxième étape correspond à une minéralisation des petits fragments bioassimilés par les microorganismes.

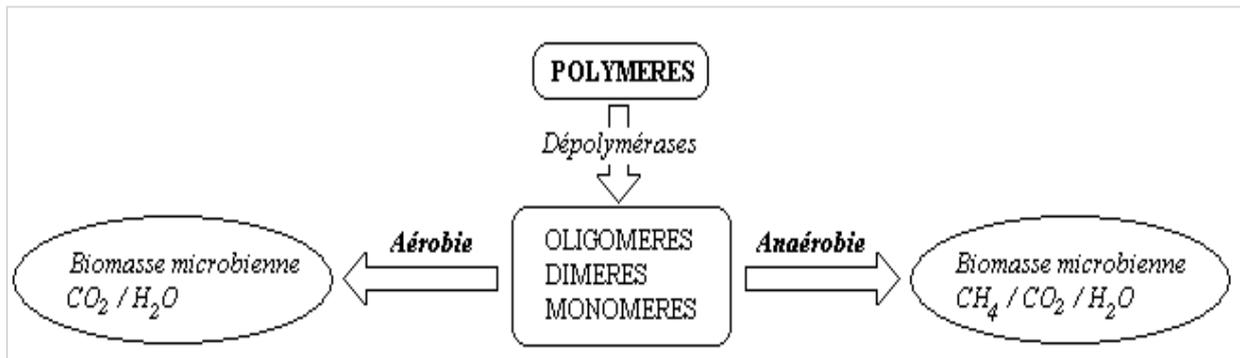
En raison d'un manque de solubilité dans l'eau et de la taille des molécules de polymères, les micro-organismes ne peuvent pas absorber directement les polymères. Ils doivent dans un premier temps excréter des enzymes extracellulaires qui vont couper les chaînes des polymères [38], cela dépendra aussi du taux de cristallinité du polymère.

Ainsi, les micro-organismes dégradent les polymères grâce à la production d'enzymes intra et extracellulaires comme les de polymérase et les hydrolases. Les polymères sont décomposés en intermédiaires hydrosolubles de plus petite masse molaire. Ceux-ci peuvent être transportés à l'intérieur des cellules, être introduits dans la ou les voie(s) métabolique(s) appropriée(s) et assimilés. [37], [39, 43].

Dans le cas d'une minéralisation complète en composés inorganiques, les produits finaux de ces processus métaboliques sont l'eau, le dioxyde de carbone et le méthane (dans le cas de la

Dégradation anaérobie), ainsi qu'une nouvelle biomasse [44,45] .

La biodégradabilité des polymères dépend de leur masse molaire et de leur aspect (film, poudre). Les monomères, les dimères et les oligomères sont plus facilement dégradés et minéralisés que les polymères correspondants [46,37]



**Figure 1.8 :** Schéma des étapes de la dégradation des polymères en conditions aérobie et anaérobie [46].

Les enzymes extracellulaires sont de grosses molécules qui agissent en surface du matériau polymère. La biodégradation des plastiques est généralement un procédé d'érosion extérieure du matériau [39, 42, 46]. Elles réduisent la longueur des chaînes de polymères par des réactions d'hydrolyses ou d'oxydations. [37]

#### 4.2 Influence des paramètres abiotiques

Parallèlement au processus de biodégradation, des processus abiotiques peuvent également intervenir dans les processus de dégradation des polymères. Ces processus abiotiques incluent l'hydrolyse chimique, la dégradation thermique, et l'oxydation ou la scission de chaînes polymères par irradiation (photodégradation). Pour certains matériaux polymères, ces effets sont utilisés directement pour induire le processus de biodégradation [46,49]

L'exposition de matériaux polymères dans le milieu naturel a de tels facteurs doit également être prise en considération dans les mécanismes de biodégradation. Lors de la coexistence de processus biotiques et abiotiques, les mécanismes de dégradation de matériaux polymères peuvent être aussi désignés sous le nom de « dégradation environnementale ».

Les facteurs environnementaux ont une influence importante sur la dégradation des polymères mais également sur les populations microbiennes présentes, dans l'écosystème et notamment sur l'activité biologique des différents micro-organismes eux-mêmes. Les paramètres abiotiques tels que l'humidité, la température, le pH, la salinité, la présence ou l'absence d'oxygène et l'approvisionnement en différents nutriments ont des effets importants sur la dégradation microbienne des polymères. Ces conditions doivent être prises en compte lorsque la biodégradabilité des plastiques est analysée.[37]

#### **4.3 Influence des paramètres intrinsèques [37]**

Un paramètre intervenant également dans l'étude de la biodégradation de matières plastiques est la complexité de leurs structures chimiques et de leurs formulations. Les plastiques sont généralement constitués de différents polymères (mélanges) et d'additifs de faibles masses molaires (par exemple : plastifiants, colorants, antioxydants, etc.). Le polymère lui-même peut contenir différents éléments structuraux (co-polymères) et ceux-ci peuvent être distribués statistiquement le long de la chaîne polymère (co-polymères statistiques) ou distribués alternativement (co-polymères alternés). La présence de longs blocs de chaque structure polymère (co-polymères à blocs) ou la formation de réseaux (polymères réticulés) est également possible. Pour une même composition globale, ces différentes structures de polymères peuvent influencer directement l'accessibilité des chaînes polymères au clivage enzymatique.

### **5. Influence de la nature des polymères sur la dégradation et la biodégradation [2]**

Etant donné que les structures moléculaires doivent d'abord se dégrader puis être métabolisées après avoir traversé la membrane cellulaire des micro-organismes, les propriétés intrinsèques du matériau influencent fortement sa biodégradabilité [50, 51].

#### **5.1 Effet de la composition chimique[2]**

Les polymères naturels, comme les protéines, la cellulose, l'amidon, etc, sont généralement dégradés dans les systèmes biologiques par hydrolyse puis oxydation [18]. Lors de la dégradation de copolyesters comme le poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) (PHBV), une certaine sélectivité de la part des enzymes est observée.

L'augmentation de la proportion d'unité HB dans le polymère favorise le taux de dégradation

des copolymères PHBV dans le compost ou dans des conditions hydrolytiques [52]. Le rapport sites hydrophobes/sites hydrophiles des polymères synthétiques affecte fortement leur biodégradabilité [53]. Les enzymes sont peu ou pas actives dans les parties hydrophobes des polymères. De même le développement de biofilm et l'absorption des micro-organismes à la surface du polymère seront favorisés par les matrices hydrophiles.

La développement de biofilm à la surface du polymère favorise la biodégradation. L'absorption d'eau dans la matrice des poly( $\alpha$ -hydroxyacides) est un processus important, voire indispensable dans le processus de bioassimilation de ce type de polymères biodegradables [54].

Un polymère synthétique est dégradé par catalyse enzymatique s'il est assez flexible pour favoriser l'accès au site actif de l'enzyme. Ainsi, les polyesters aliphatiques flexibles sont dégradés biologiquement et les polyesters aliphatiques/aromatiques rigides sont généralement considérés comme inertes.

## 5.2 Effet de la morphologie[2]

Une des principales différences entre protéines et polymères synthétiques concerne leurs unités constitutives. En effet, contrairement aux polymères, les protéines ne possèdent pas d'unités se répétant régulièrement le long des chaînes polypeptidiques. Cette irrégularité rend les chaînes macromoléculaires protéiques moins cristallisables et fort probablement biodégradables. Au contraire, les polymères synthétiques sont formés généralement d'unités de répétition courtes d'où une régularité favorisant la cristallisation et rendant les groupes hydrolysables moins accessibles aux enzymes [18, 55]. L'effet de la morphologie sur la dégradation microbienne et enzymatique de la polycaprolactone (PCL), polymère biodégradable, a été étudié [56].

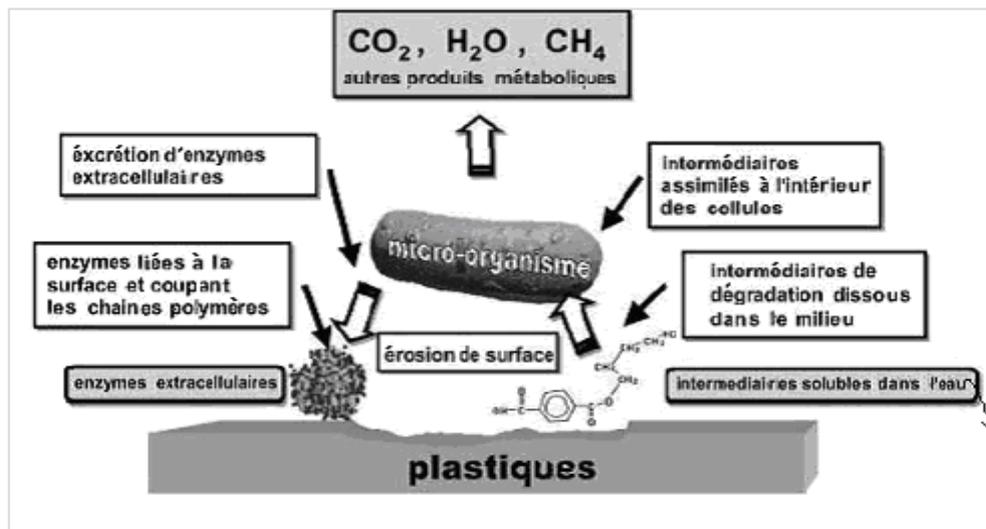
De nombreux auteurs, sur d'autres polymères, ont observé que ce sont les parties amorphes d'un polymère qui sont dégradées en premier [57, 58]. Cette dégradation sélective engendre une augmentation du taux de cristallinité du résidu non dégradé. Les micro-organismes produisent des enzymes extracellulaires responsables dans la dégradation sélective. Cette sélectivité est attribuée au désordre dans les zones amorphes permettant l'accès des enzymes aux chaînes macromoléculaires. La taille, la forme et le nombre de toutes les cristallites influence fortement la mobilité des chaînes dans les zones amorphes et ceci affecte la dégradation.

### 5.3 Effet des radiations et des traitements chimiques [2]

Une photolyse sous UV et l'irradiation par rayonnement  $\gamma$  d'un polymère génèrent la formation de radicaux et/ou d'ions qui conduisent souvent à la rupture des chaînes [59]. Une oxydation se produit car l'exposition à la lumière est rarement effectuée en absence de dioxygène. Généralement, ces modifications au sein du polymère le rendent susceptible à la dégradation. La formation de groupements carbonyle et ester est responsable de la dégradation.

### 5.4. Effet de la masse molaire [2]

Les micro-organismes peuvent produire deux types d'enzymes : des exo et des endo-enzymes. Les exo-enzymes hydrolysent spécifiquement les liaisons ester situées en bout de chaîne, libérant ainsi des monomères (dépolymérisation) ; la masse molaire moyenne du polymère varie lentement avec une perte de masse globale. Les endo-enzymes provoquent la rupture statistique des liaisons ester de la chaîne carbonée du polyester libérant ainsi des polymères de masse molaire plus faible ; cela se traduit par une diminution significative de la masse molaire moyenne du polymère résiduel [60] (figure 1.9). La dégradation du polymère par des exo-enzymes est plus affectée par la masse molaire que celle engendrée par des endo-enzymes. Les polymères restent relativement peu sensibles aux attaques microbiennes lorsque leur masse molaire est élevée [53].



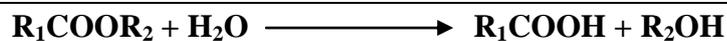
**Figure.1.9.** La sécrétion des enzymes extracellulaires par les micro-organismes agit sur la surface du matériau polymère. D'après Marten et al. [60].

## 6. Mécanismes de dégradation des polymères biodégradables et dits « biodégradables » [2]

Les deux principaux mécanismes mis en jeu lors de la dégradation d'un matériau sont l'oxydation et l'hydrolyse. L'oxydation chimique est généralement provoquée par le Rayonnement UV subi par le matériau lors d'une exposition à la lumière du soleil. L'hydrolyse peut être d'origine chimique ou biologique.

### 6.1 Hydrolyse chimique

D'une manière générale, l'hydrolyse d'un polyester est caractérisée par l'équation bilan suivante :



Cette réaction est catalysée par un acide ou une base. Les polyesters sont les plus sensibles à l'hydrolyse. L'hydrolyse basique du poly(acide lactique) (PLA) engendre une rupture statistique de la chaîne alors que l'hydrolyse acide engendre une dégradation en bout de chaîne [61]. Dans le cas du PLA (et des poly( $\alpha$ -esters) de manière générale), le mécanisme d'hydrolyse est clairement désigné comme une étape prédominante de la dégradation [62].

Le pourcentage de rupture de liaisons ester déterminé par FTIR est peu différent en présence ou en absence de micro-organismes [57]. L'hydrolyse conduit à la libération de fragments moléculaires de plus petites tailles. Ces fragments peuvent catalyser l'hydrolyse et diffuser dans le milieu extérieur où ils pourront être assimilés par les micro-organismes.

### 6.2 Photo-dégradation

Les polyoléfines comme le polyéthylène, le polypropylène ou encore le polystyrène sont connus pour être particulièrement résistants à toutes sortes d'altérations provoquées par leur environnement et, notamment, aux attaques enzymatiques ou aux réactions d'hydrolyse.

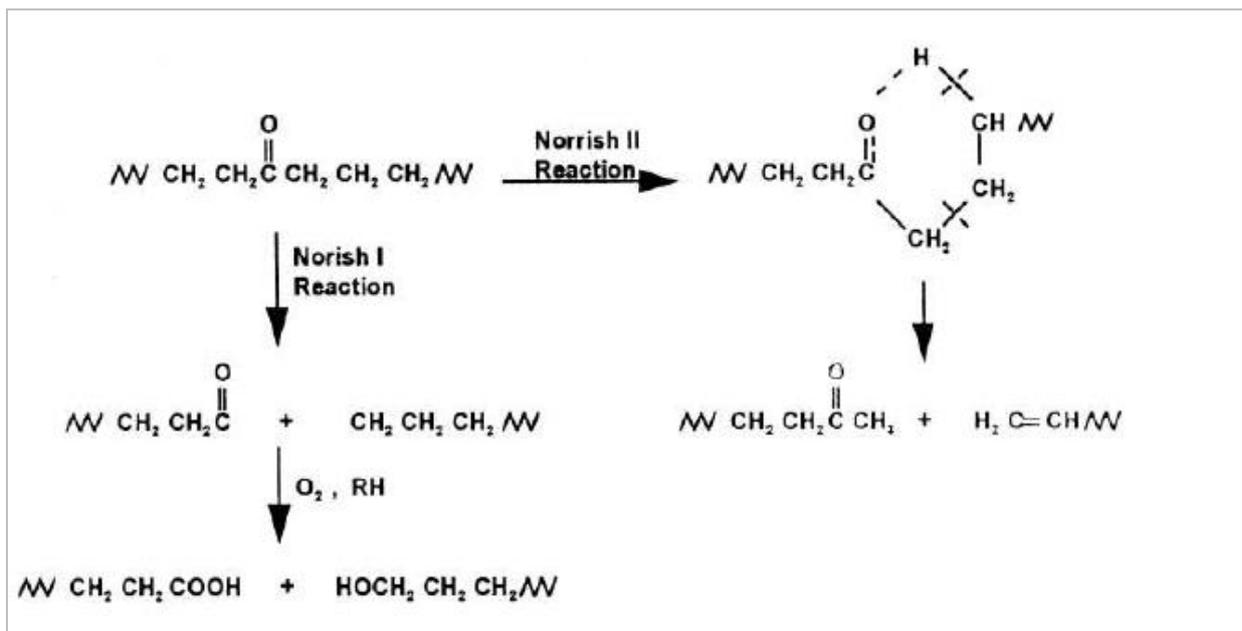
Cependant, pour amorcer leur dégradation, il est nécessaire d'augmenter leur sensibilité au rayonnement UV. Certains fabricants introduisent soit des groupements photoactifs dans la chaîne du polymère, soit un additif amorceur de la photodégradation.

Les groupements actifs utilisés peuvent être des carbonyles ; ils sont incorporés dans le squelette du polymère par le biais d'une copolymérisation avec des cétones vinyliques ou du

Monoxyde de carbone [63]. Le rayonnement UV provoque la dégradation radicalaire et engendre la formation des esters, des alcènes, des cétones suivant la réaction de Norrish de type I ou II [18] (figure 1.10). [64,65]

Les additifs utilisés sont, en général, des sels ou des coordinats de transition. La photodégradation conduit à la formation de divers groupements (carbonyle, hydroperoxyde, aldéhyde). La décomposition de ces groupements conduit principalement à la formation de produits de faibles masses molaires souvent assimilables par des micro-organismes [66].

Parmi les additifs déjà utilisés pour favoriser la formation de doubles liaisons ou de fonctions oxydées, citons l'acétylacétonate de cobalt, les stéarates de cobalt et de manganèse, les dithiocarbamates de fer III ou de nickel et le stéarate (ou des carboxylates) de magnésium [67,68].



**Figure 1.10** : Réactions de Norrish mises à profit pour dégrader un polymère [18].

Ainsi, certains travaux viennent confirmer qu'un prétraitement oxydatif des films favorise leur dégradation [31] et que l'assimilation des produits d'oxydation par les micro-organismes devient possible en raison de l'apparition de courtes chaînes [69]. Le stade ultime est la formation d'eau et de dioxyde de carbone. Un taux de 60% de dégradation au bout de 180 jours d'un PE thermo-oxydé peut-être atteint [70]. D'autres auteurs démontrent que de telles valeurs de biodégradation sont totalement impossibles en conditions "raisonnables", réelles[32].

Les polymères dits « oxo-biodégradables » ou « additivés » proposés sur le marché et contenant un agent oxydant ne répondent pas aux normes ni aux labels de biodégradabilité des matériaux [35-70, 71]. Il serait plus rigoureux de les appeler « matériaux fragmentables ». Ils peuvent de plus présenter une certaine écotoxicité pour l'environnement.

### 6.3. Oxydation biologique

L'oxydation biologique est catalysée par des enzymes appelées oxydoréductases. Les réactions pouvant être catalysées par ces enzymes sont les suivantes [18] (figure 1.11.1, 2, 3 et 4)

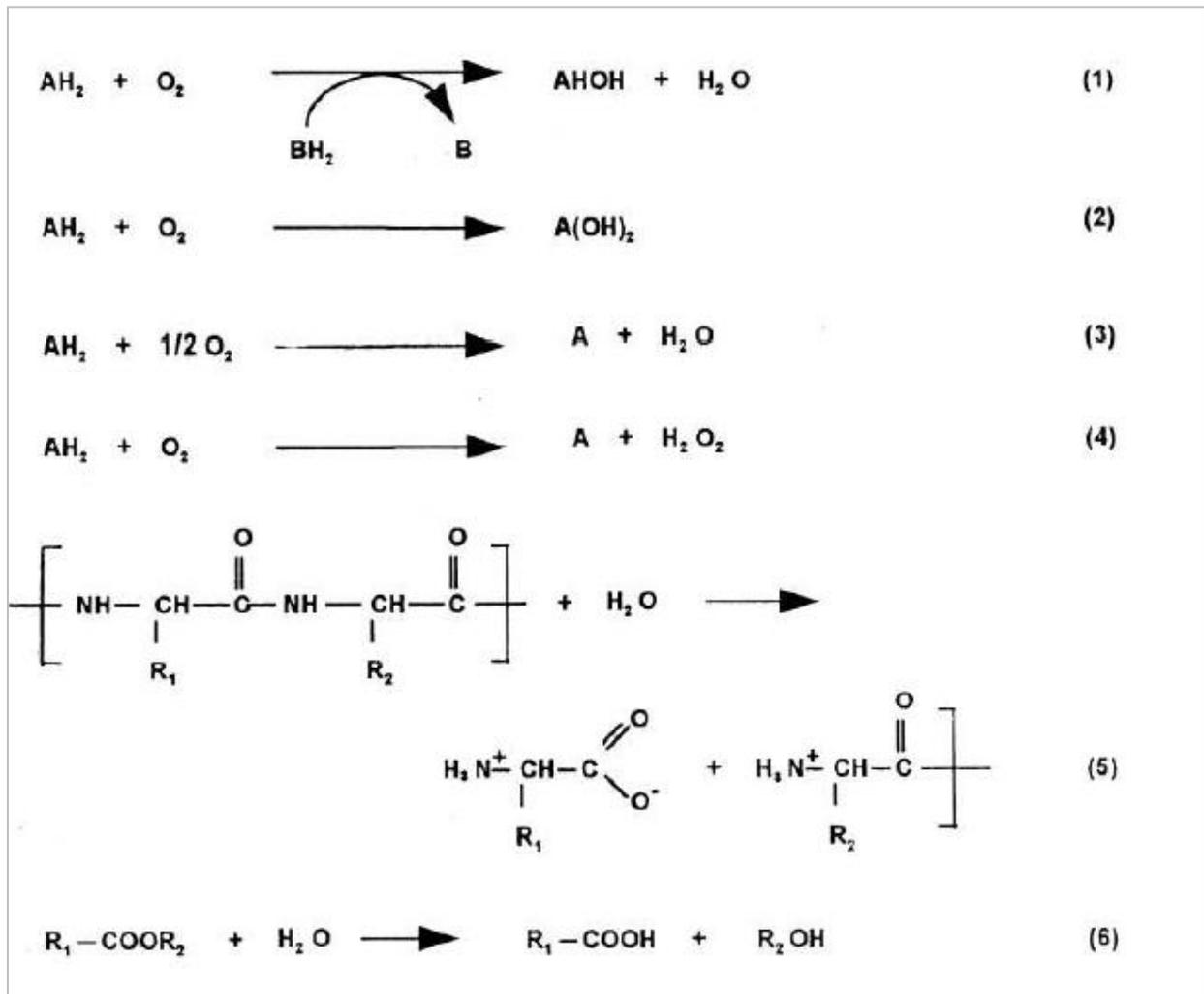


Figure 1.11 : mécanismes de dégradation par hydrolyse et oxydation biologique [18]

#### 6.4. Hydrolyse biologique [2]

Contrairement à l'hydrolyse chimique, l'hydrolyse biologique est catalysée par des enzymes. En fonction du type de liaison à hydrolyser, un nombre important d'enzymes est utilisé. En général, ce sont des dépolymérase (hydrolases par exemple) [18]. Les liaisons glycosidiques, peptidiques et ester sont affectées par ce type de réaction. Diverses enzymes pouvant hydrolyser la poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) [71] et d'autres copolyesters comme le poly(butylène succinate-co-butylène adipate) (PBSA) ou encore certains polyester amide commerciaux.

#### 7. Relations entre structures et biodégradabilité [37]

Lors de la synthèse de nouveaux composés, la prédiction des propriétés physico-chimiques et de l'activité biologique des micro-organismes est indispensable afin d'évaluer les risques de toxicité environnementale, notamment si aucune donnée expérimentale n'est disponible. Les relations entre structures chimiques et biodégradabilité ont été établies et sont utilisées lors de l'élaboration de composés biodégradables. Ces corrélations ont été définies comme « Quantitative Structure Biodegradability Relationship » (QSBRs). Ces modèles prévoient la biodégradabilité des composés possédant une grande variété de structures chimiques [72]. Les QSBRs ont pour objectif principal de définir la biodégradabilité potentielle du nouveau matériau.

#### 8. Contributions des groupes fonctionnels [37]

Les premières investigations concernant les relations structure-biodégradabilité ont été conduites sur un nombre limité de composés chimiques et sous différentes conditions environnementales [73]. Les résultats obtenus ont montré que la biodégradabilité de composés chimiques dépend de facteurs tels que la source et la densité cellulaire de l'inoculum microbien, la concentration en matériau teste et la durée d'exposition. Ces différents paramètres ont limité l'usage des informations recueillies au cours de tests en raison du manque de reproductibilité. Les principaux modèles de prévision qualitative de la biodégradabilité établis mettent en évidence que la contribution des groupements à la biodégradabilité des composés dépend également du mode de biodégradation employé (milieu environnant, nature de l'inoculum, température) [74, 77].

Résume les principes (conditions de tests, structures chimiques) pour prévoir Qualitativement la biodégradabilité des produits organiques. Montre que certains groupes fonctionnels augmentent et d'autres diminuent la biodégradabilité des composés. Par exemple, la biodégradabilité des composés acycliques dépend de la longueur de la chaîne, du degré de réticulation, du niveau de saturation de la chaîne carbonée, de l'état d'oxydation des groupes terminaux, alors que pour les composés aromatiques, elle dépend du type, du nombre et de la position des substituants [77].

## 9. Classification des groupes fonctionnels

Les QSBRs ont pour objectif d'établir les mécanismes de la biodégradation, de classer les Composés chimiques en fonction de leur biodégradabilité relative et de développer des méthodes fiables d'évaluation de biodégradation pour de nouveaux composés. Afin de prévoir la biodégradabilité des composés chimiques, une classification des groupements fonctionnels et des liaisons a été établie en deux grandes catégories : les dérivés de mono-benzène et les composés acycliques. Ces deux catégories sont réparties selon trois groupes en fonction des effets : négatif, neutre ou positif sur la biodégradation (Tableau 1.2).

Les groupements de type  $\text{NO}_2$ , halogène,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$  et carbones quaternaires font chuter les taux de biodégradation, tandis que les groupements  $\text{COOH}$  et  $\text{OH}$  accroissent la biodégradabilité indépendamment de la structure moléculaire du composé. Les groupes ester et amide favorisent la biodégradation. Ils sont facilement hydrolysés dans l'environnement pour donner des acides Carboxyliques et des amines [77].

**Tableau 1.2 :** classification des groupements chimiques en fonction de leur effet sur la biodégradation

	Groupe « négatif »	groupe « neutre »	groupe « positif »
<b>Dérivé mono Benzène</b>	$\text{NO}_2$ , Halogène, $\text{SO}_3\text{H}$ , carbone Quaternaire, $\text{CF}_3$ , amine tertiaire	$\text{CH}_3$ , $\text{NH}_2$ , $\text{OCH}_3$ éther, aldéhyde	$\text{COOH}$ , $\text{OH}$ , ester, amide
	$\text{CN}$ , 2 substitutions (méta) et 3-6 substitutions sur le cycle	2 substitutions (ortho) 2 substitutions (para)	
<b>Composés acryliques</b>	$\text{NO}_2$ , halogène, $\text{SO}_3\text{H}$ , carbone Quaternaire, $\text{CF}_3$ Polysubstitution	$\text{CH}_3$ , $\text{NH}_2$ , $\text{OCH}_3$ , éther amine tertiaire, $\text{CN}$	$\text{COOH}$ , $\text{OH}$ , ester, amide aldéhyde

## Partie 2 : Les propriétés de la poly ( $\epsilon$ -caprolactone) PCL

### 1. Généralités

La profusion d'unités structurales pouvant conduire aux polyesters est telle que ces polymères possèdent un très vaste éventail de propriétés qui explique leur succès dans des domaines aussi divers que les applications temporaires biomédicales, les cristaux liquides, les fibres textiles (Dacron™, Terylene™) ou encore les matériaux à haute résistance thermique (polyarylates). Le domaine environnemental n'est pas exclu avec en particulier un grand nombre de sacs dégradables à base de polyesters aliphatiques

Ils sont théoriquement dégradables par hydrolyse du fait de la réversibilité thermodynamique qui caractérise l'estérification. Mais en pratique la grande hydrophobie et parfois la cristallinité élevée de ces composés, en particulier dans le cas des polyesters aromatiques, empêche tout contact intime entre le milieu aqueux et le polymère rendant leur dégradation impossible ou trop lente. Ce n'est cependant pas le cas pour les composés aliphatiques possédant les plus courtes chaînes carbonées tels que les PGA, PLA, et dans une moindre mesure la PCL principalement biodégradable en présence de microorganismes. Cette dégradabilité explique l'utilisation importante de ces polymères dans les domaines agricole et biomédical. On se limitera dans ce qui suit à la description particulièrement de la PCL, le mode d'obtention du polyester, les caractérisations de ce polymère et son utilisation qui ne cesse de progresser grâce à sa particularité d'être un polyester synthétique biodégradable et biocompatible ce qui élargit son domaine d'utilisation

### 2. Poly( $\epsilon$ -caprolactone)

La PCL, tout comme les polymères à base de lactide et glycolide, fait partie de la famille des polyesters aliphatiques. Elle est produite industriellement (Tone®, Capa®) et trouve de nombreuses applications. Elle est, par exemple, utilisée en tant que thermoplastique, sans lien avec sa dégradabilité, pour des semelles de chaussures ou des adhésifs à base de polyuréthanes où ce sont sa bonne compatibilité avec les autres polymères, sa pigmentation aisée, et ses propriétés physicochimiques (Tg basse, semi-cristallinité, température de fusion modérée) qui la rendent attractive.

Sa dégradabilité est variable en fonction des conditions de dégradation avec une dégradation relativement rapide en présence de microorganismes mais lente par hydrolyse. Ces variations

sont mises à profit dans la fabrication de sacs dégradables (Bioplast®) ou de films de paillages, rapidement dégradés dans l'environnement, et des applications dans le domaine biomédical où c'est cette fois-ci sa dégradation hydrolytique lente et ses propriétés mécaniques qui sont intéressantes. Elle est par exemple utilisée sous forme d'implant permettant la libération prolongée d'un contraceptif sur une période d'un an (Capronor®), sous forme de fils de sutures PGA/PCL (Monocryl®, Monosyn®), sous forme de substitut de dure-mère en PLA et PCL [78].

Des études sont également en cours en vue de son utilisation en tant que matrice en ingénierie tissulaire [79] et en tant que cœur hydrophobe dans la préparation de micelles, applications pour lesquelles sa résistance à la dégradation est un facteur limitant.

## 2.1 Préparation de Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)

La méthode de choix pour la synthèse de PCL est la polymérisation par ouverture de cycle de l' $\epsilon$ -CL, lactone issue de l'oxydation de la cyclohexanone.

Trois types de mécanismes sont décrits dans la littérature : anionique qui donne de faibles masses molaires, cationique ( $M_n = 15$  à  $50 \cdot 10^3$  g/mol) et par coordination [80]. Cette dernière est la plus utilisée.

Les amorceurs utilisés sont alors le di-n-butyl zinc <sup>(24)</sup>, les chlorures et octanoate d'étain <sup>(25,26)</sup>, les alkylates et halogénures d'Al, Mg, Sn, Ti, Zr et Zn [81,82] et les lanthanides [83]. Le 2-éthylhexanoate d'étain, ou octanoate d'étain, est le plus largement utilisé.

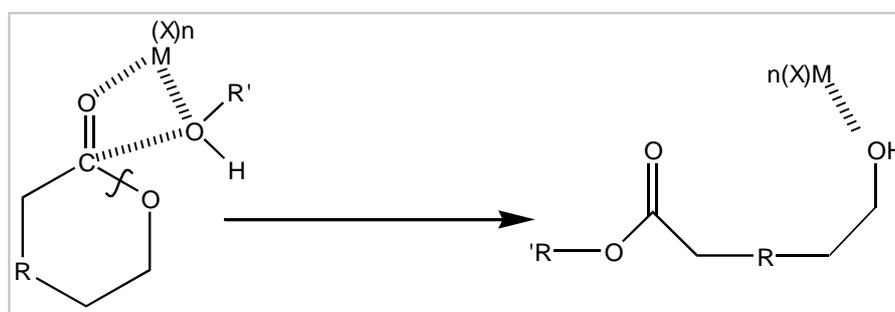
Généralement, la polymérisation a lieu sous courant d'un gaz inerte (azote ou argon) à 120°C et conduit à des polymères ayant une faible polymolécularité et des masses molaires supérieures à  $50 \cdot 10^3$  g/mol.

Il est également possible d'obtenir la PCL par polymérisation radicalaire de 2-méthylène-1,3-dioxepane comme l'ont montré Bailey *et al* [84] ou par d'autres méthodes alternatives comme celle utilisant des radiations micro-onde décrite par Song *et coll.*

Cependant, la réaction est mal contrôlée à cause de l'existence des réactions secondaires de trans-estérification intra et intermoléculaires.

## 2.1.1 La polymérisation dite « pseudo-anionique »

Les composés organométalliques tels que les alkylmétaux, les halogénures, les oxydes, les carboxylates et les alcoolates métalliques sont des amorceurs très efficaces utilisés dans la polymérisation par ouverture de cycle des lactones. Ces composés métalliques étaient d'abord utilisés comme amorceurs ioniques, bien qu'il soit clair maintenant que la polymérisation est amorcée par une activation des liaisons covalentes. Ainsi, il est admis que la polymérisation procède par un mécanisme d'insertion dépendant de la nature du composé métallique. Par exemple, les alkyles [85,86], les oxydes [87,88], les halogénures [86],[89,91] et les carboxylates [87],[92,94] métalliques agissent comme des catalyseurs acides de Lewis, nécessitant parfois la présence de substances portiques (eau, alcools, amines) (Figure 1.12)



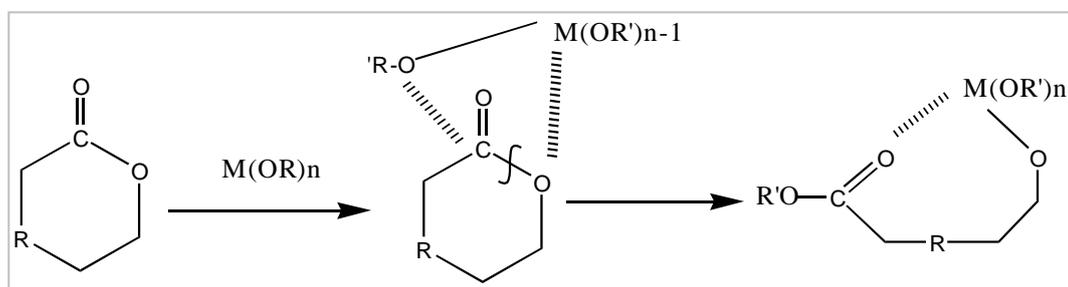
**Figure 1.12** : Réaction d'un alkylmétal avec une lactone en présence d'alcool comme substance protique

L'ouverture du cycle de la lactone est localisée au niveau de la liaison acyle oxygène. Cette polymérisation est très sensible à la présence d'impuretés hydroxydes conduisant à un mauvais contrôle.

Dans le cas d'une polymérisation amorcée par des carboxylates et des halogénures métalliques, la présence d'un composé hydroxylé n'est pas nécessaire bien que ce dernier rende l'amorceur plus efficace. Sans co-amorceur, le mécanisme de polymérisation est alors de type « coordination-insertion » présenté ci-après.

Ce mécanisme de « coordination-insertion » en deux étapes est rencontré lorsque les alcoolates métalliques, contenant des orbitales « p » et « d » d'énergies favorables, sont utilisés comme amorceurs. La première étape de la réaction correspond à la formation d'un complexe de

coordination entre la lactone et l'amorceur par le biais des interactions entre le groupement carbonyle de l'atome métallique (Figure 1.13). Cette première étape de la réaction est suivie de l'ouverture du cycle par rupture sélective de la liaison acyle-oxygène.



**Figure 1.13** : formation de complexe de coordination entre la lactone et l'amorceur

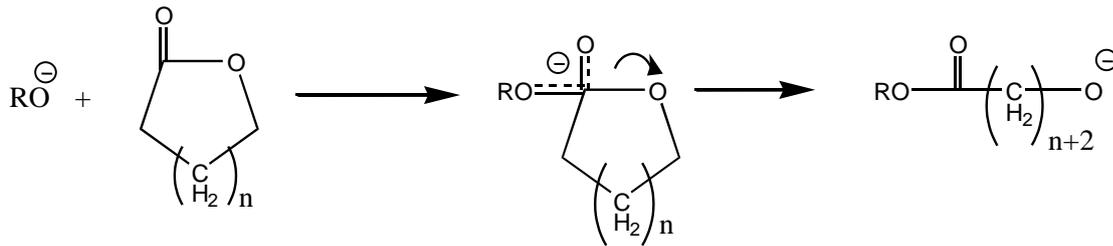
Parmi les alcoolates métalliques généralement utilisés, on retrouve les composés à base de magnésium [91], d'étain [90,95], de titane [90], [96,99], de Zirconium [90,97] et d'aluminium [100,101]. Les réactions de terminaison de la polymérisation sont obtenues par ajout d'un composé hydroxylé entraînant grâce à une réaction d'échange, la séparation de la molécule de l'atome métallique au niveau de la liaison titane. Les chaînes polymères obtenues sont alors fonctionnalisées en bout de chaînes par des groupements hydroxyles.

## 2-1-2 La polymérisation ionique

### 2-1-2-1 Amorceurs anioniques

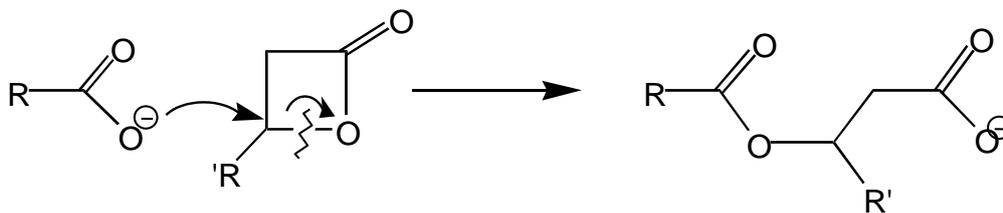
La polymérisation anionique des lactones est généralement amorcée par les anions alcoolates et carboxylates. L'amorçage se fait exclusivement par des anions alcoolates ou par des anions carboxylates en fonction de la taille de cycle et de la nature des substituants de la lactone.

Ainsi pour l' $\epsilon$ -caprolactone, la polymérisation peut uniquement être amorcée par des ions alcoolates à caractère basique (ainsi que nucléophile) fort [102,103]. Ce caractère basique fort conduit préférentiellement à l'attaque du groupement carbonyle de la lactone, donnant une rupture de la liaison acyle-oxygène du cycle (Fig. 10). L'espèce active ainsi engendrée est un ion alcoolate.

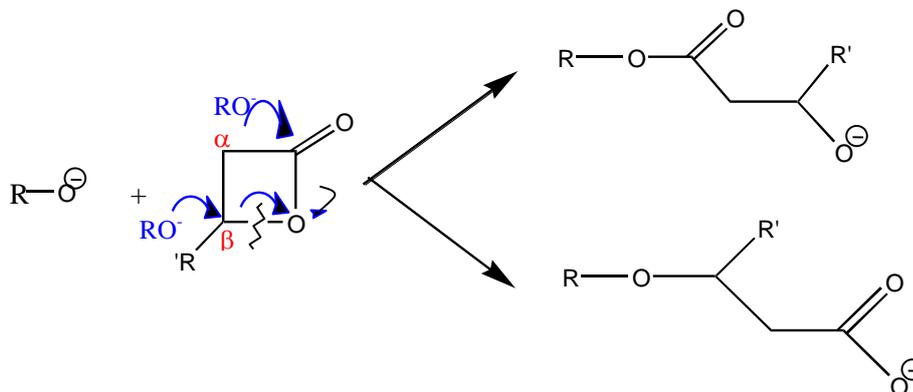


**Figure 1.14** : Mécanisme d'ouverture de cycle par attaque d'un anion alcoolate.

Dans le cas de la  $\beta$ -propiolactone ( $\beta$ -PL), les deux amorceurs sont efficace[104]. L'ion carboxylate à caractère basique faible ne peut attaquer le cycle qu'au niveau du carbone  $\beta$  de la lactone avec une rupture du cycle alkyle-oxygène conduisant uniquement à une espèce active ion carboxylate (Figure 1.15). Par contre, l'ion alcoolate à caractère basique fort peut attaquer le cycle au niveau du groupement carbonyle et du carbone  $\beta$ . Ainsi il produit en quantités égales les deux espèces actives, l'ion alcoolate et l'ion carboxylate, après ouverture respective du cycle au niveau de la liaison acyle-oxygène et de la liaison alkyle-oxygène (Figure 1.16)



**Figure 1.15** : Ouverture de la  $\beta$ -propiolactone par un anion carboxylate

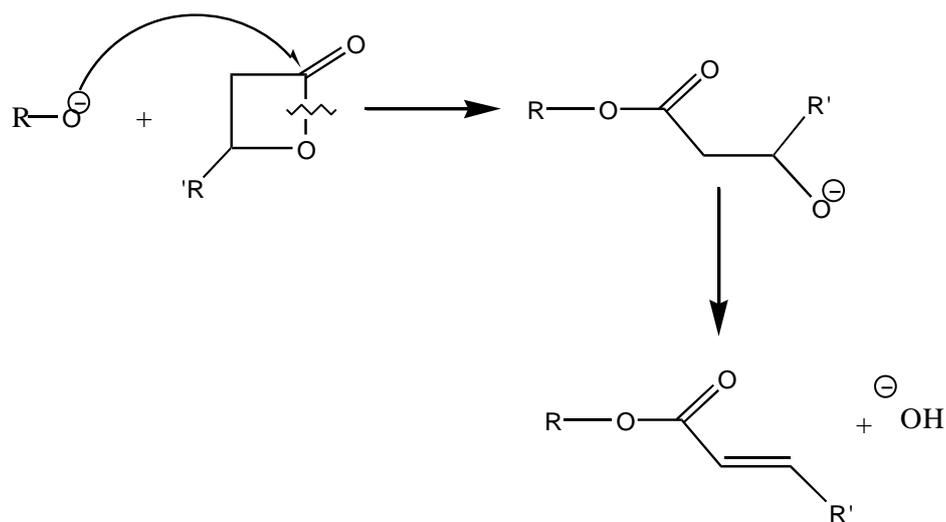


**Figure 1.16** : Ouverture de  $\beta$ -propiolactone par un anion alcoolate

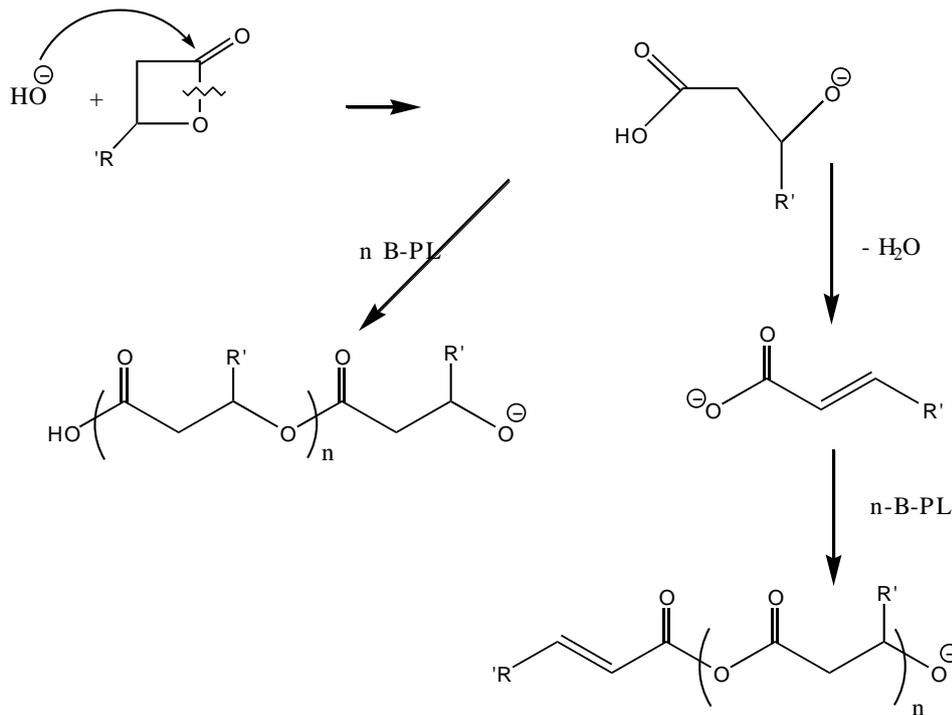
A chaque étape de la polymérisation, la quantité de l'espèce active alcoolate diminue donc de moitié. Ainsi à partir d'un certain degré de polymérisation, la propagation de chaîne se fait via un ion carboxylate, que l'amorceur de départ soit un ion carboxylate ou alcoolate.

Lorsque l'amorceur est un ion alcoolate, la différence de comportement entre la  $\beta$ -propiolactone et l' $\epsilon$ -caprolactone polymérisant grâce à une espèce active alcoolate, s'explique par une énergie de conformation de l' $\epsilon$ -caprolactone plus favorable à une attaque du groupement carbonyle par un réactif nucléophile. De façon générale, les  $\beta$ -lactones réagissent comme des agents alkylants (rupture alkyle-oxygène) et non comme des agents acylants tels que les lactones de cycle plus large[105].

Dans le cas d'un amorceur alcoolate, Jedlinski et al.[107] propose un mécanisme de réaction différent de celui proposé par Hofman et al.[108]. Le véritable amorceur de la polymérisation n'est pas l'ion alcoolate lui-même mais un ion hydroxyle généré au cours d'une première étape de la réaction (Fig. 13 et 14)

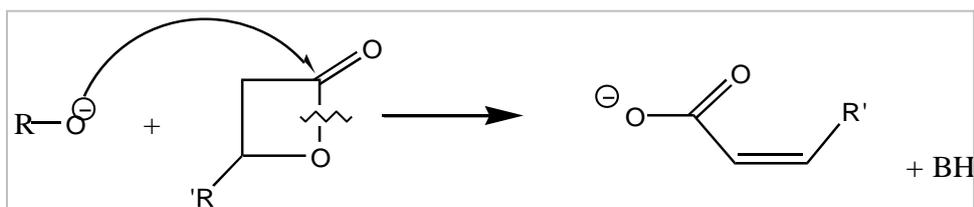


**Figure 1.17** : Mécanisme d'ouverture de cycles lactones par des anions alcoolates selon Jedlinski et al.[107]



**Figure 1.18** : Mécanisme d'ouverture de cycles lactones par un ion hydroxyle selon Jedlinski et al.[107]

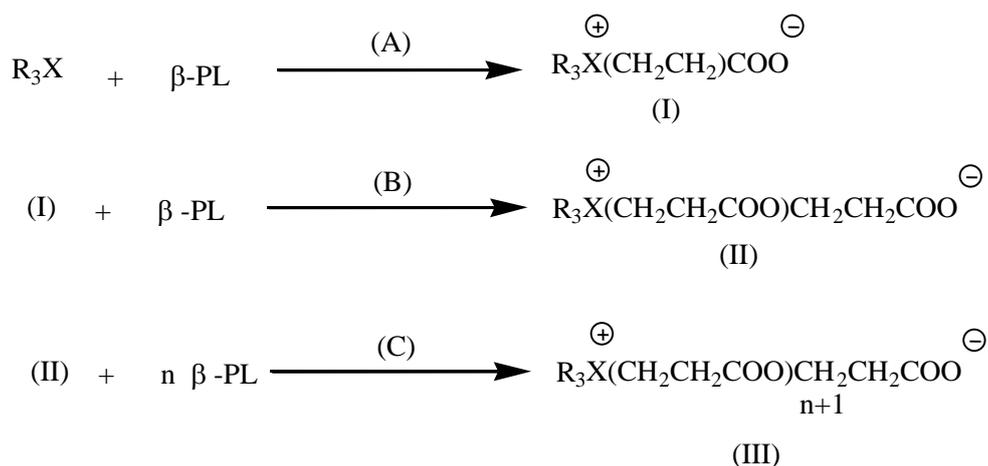
Kricheldorf [109] propose un mécanisme d'élimination sensiblement proche avec formation d'une espèce active de type ion crotonate lorsque la polymérisation de la  $\beta$ -butyrolactone est amorcée par des sels de potassium (alcoolates, phénolates et carboxylates) (Figure 1. 19)



**Figure 1. 20** : Mécanisme d'élimination par formation d'un ion crotonate proposé par Kricheldorf et al[109]

En définitive Sosnowski et al[110] ont montré que les différents mécanismes coexistent et dépendent fortement des conditions expérimentales (température, solvant...).

A part les ions alcoolates et carboxylates, il existe d'autres amorceurs pouvant engendrer des polymérisations par un mécanisme anionique. Par exemple la  $\beta$ -propiolactone polymérise en présence de base de Lewis (amines tertiaires et phosphines). L'espèce active permettant la propagation de chaîne étant alors un macro zwitterium [111-112]. (Figure 1.21)



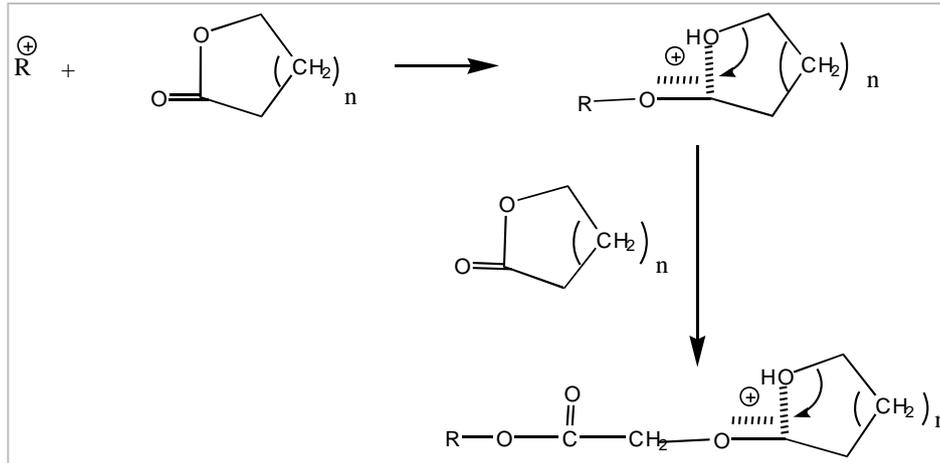
**Figure 1.21** : Polymérisation de la  $\beta$ -propiolactone en présence de base de Lewis

L'étape cinétique déterminante est la réaction (B) [113]. Le composé (I) possède une nucléophilie relativement faible à cause de l'effet inductif du groupement ammonium voisin du groupement carboxyle. De plus l'énergie de séparation de charge est plus importante dans l'étape (B) que dans l'étape de propagation (C).

### 2.1.2 Amorceurs cationiques :

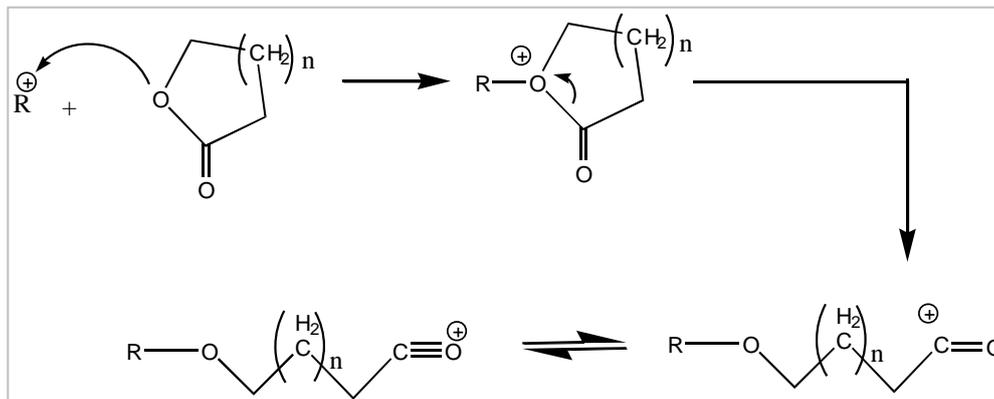
Les amorceurs cationiques sont les acides protiques, les acides de Lewis, les agents d'acylation (ex : sels d'acylium) et les agents d'alkylation (ex : sels d'halonium). Ces deux derniers, conduisant à des groupements de fin de chaîne plus stables sont généralement les plus utilisés.

Une molécule de lactone possède deux centres nucléophiles correspondant aux deux atomes d'oxygène. Ainsi, au cours de la polymérisation cationique, deux espèces actives peuvent être formées en fonction du centre nucléophile attaqué par l'amorceur : les cations oxoniums et les cations acyliums. L'attaque de l'oxygène exocyclique (oxygène de la fonction carbonyle) conduit exclusivement à une rupture du cycle au niveau de la liaison alkyle oxygène et donne un ion oxonium (Figure 1.22) :

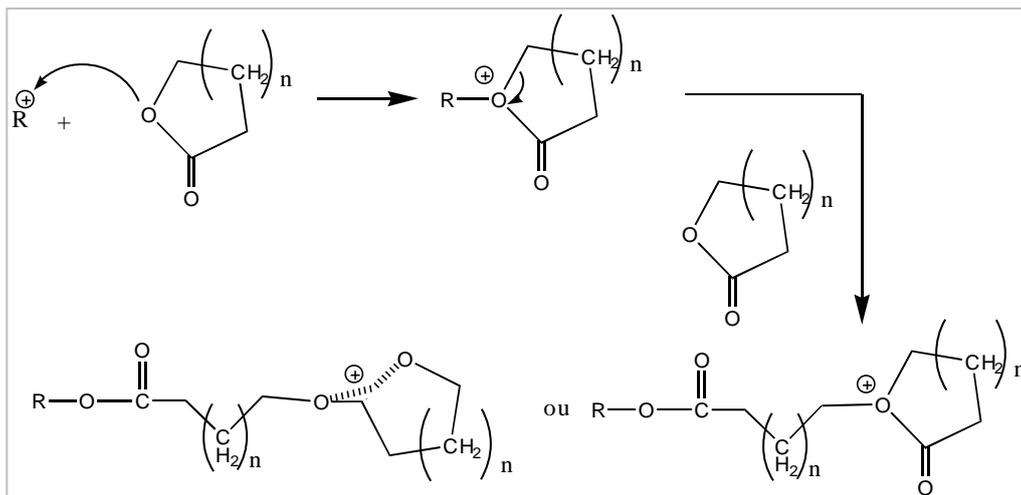


**Figure 1.22 :** Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène exocyclique

L'attaque de l'oxygène endocyclique conduit aux deux types de cations, oxoniums et acyliums, en fonction de la rupture du cycle. Une rupture de cycle au niveau de la liaison acyle-oxygène donne un ion acylium (Fig. 18) tandis qu'une rupture de cycle au niveau de la liaison alkyle-oxygène donne un anion oxonium (Figure 1.23)



**Figure 1.23 :** Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène endocyclique avec obtention d'un ion acylium.



**Figure 1.24** : Mécanisme d'ouverture de cycle Lactone par attaque cationique de l'oxygène endocyclique avec obtention d'un ion oxonium.

Les études réalisées par Kricheldorf et al. [90-91] et Penezek et al [104] ont montré que les amorceurs de type agent alkylant ( $R^+$  avec  $R$  groupe alkyle), à caractère électrophile faible, conduisent uniquement à des coupures alkyle-oxygène avec une attaque préférentielle de l'oxygène exocyclique, générant ainsi des cations oxoniums. Par contre, les amorceurs de type agent acylant ( $R-CO^+$ ), à caractère électrophile plus fort, attaquent les deux oxygènes. L'attaque de l'oxygène exocyclique donne comme pour les agents alkylants une coupure alkyle-oxygène et génère des ions oxoniums. L'attaque de l'oxygène endocyclique donne en position égale les deux types de rupture et génère ainsi des ions oxoniums et acyliums. Ainsi dans les deux cas, l'espèce active prédominante après un certain degré de conversion est de type oxonium puisque la population d'espèce active ion acylium diminue de moitié à chaque étape de la polymérisation.

## 2.2 Dégradation thermique :

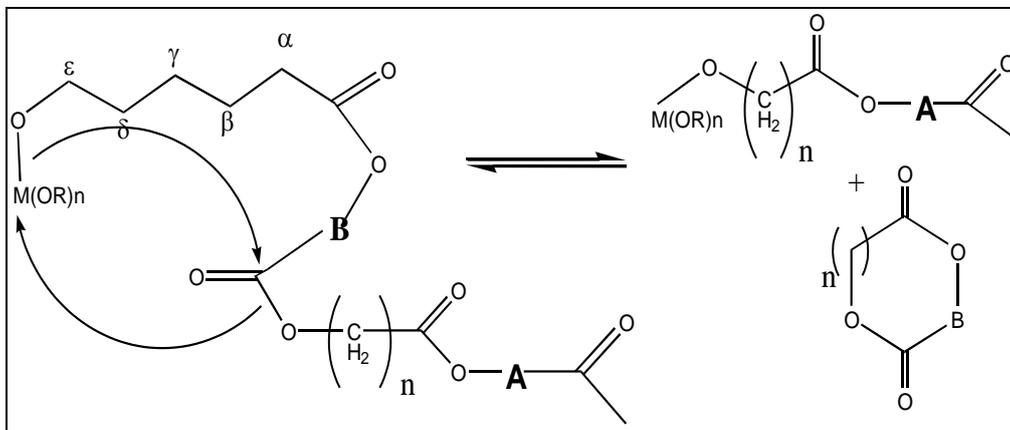
Les amorceurs cités précédemment sont utilisés pour la polymérisation en masse et en solution des lactones et des lactides. Cependant, quelque soit la nature de l'amorceur, donc quelque soit le mécanisme mis en jeu, la réaction de propagation est perturbée par des réactions de trans-estérification inter et intramoléculaires [87, 96, 97, 103].

Ces réactions conduisent à l'élargissement de la distribution des masses molaires ainsi qu'à la formation de macrocycles de faibles masses donnant une distribution dissymétrique avec une traînée vers les basses masses molaires.

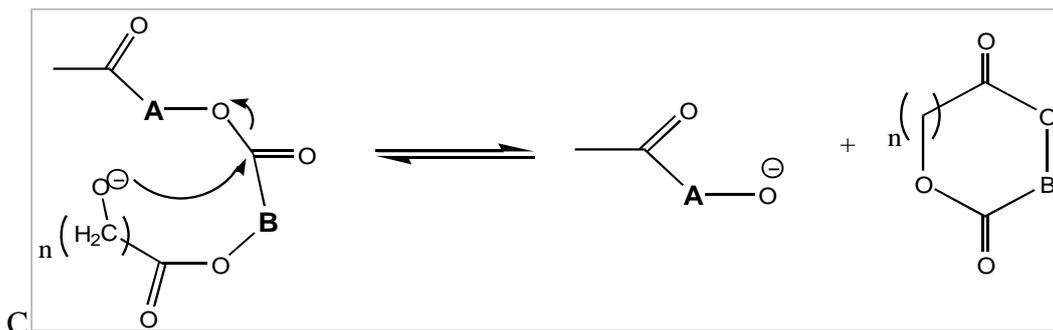
En suivant l'évolution des masses molaires en nombre au cours du temps lors de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone amorcée par les composés organométalliques, Rafler et Dulhmann [96] ont montré que  $M_n$  augmente, passe par un maximum avant de diminuer. Les mécanismes de réactions sont présentés en (Figure.1.24 et 1.25) :

### 2.2.1 dégradation intramoléculaire :

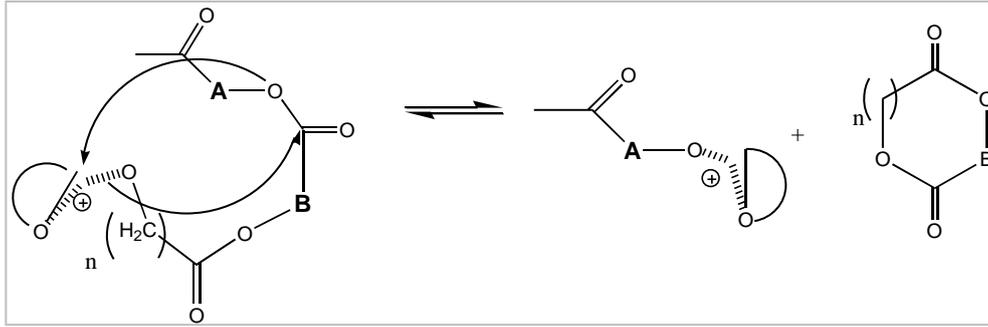
- *Organométallique :*



### Anionique :



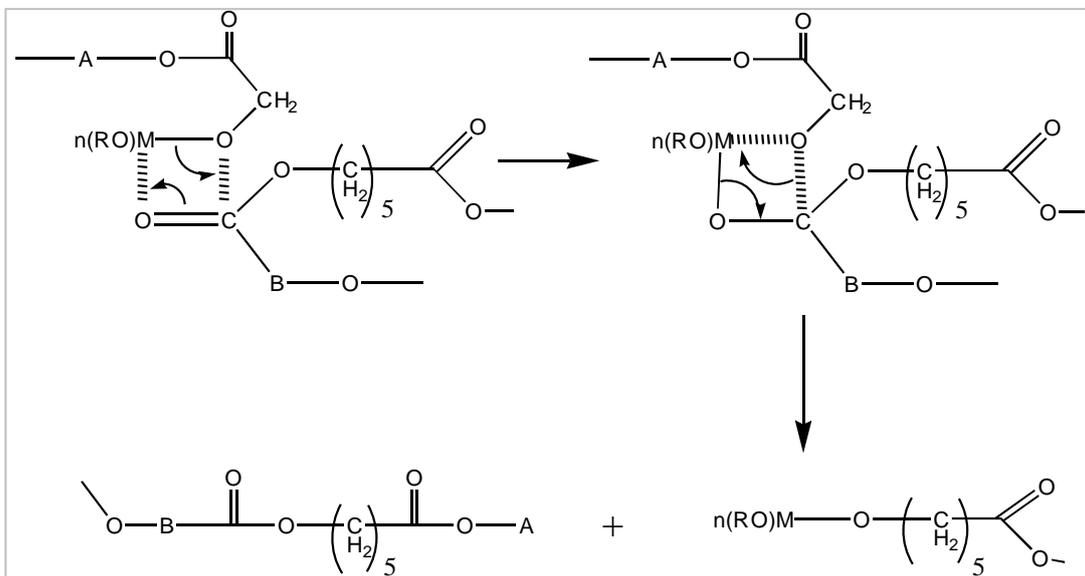
### Cationique :



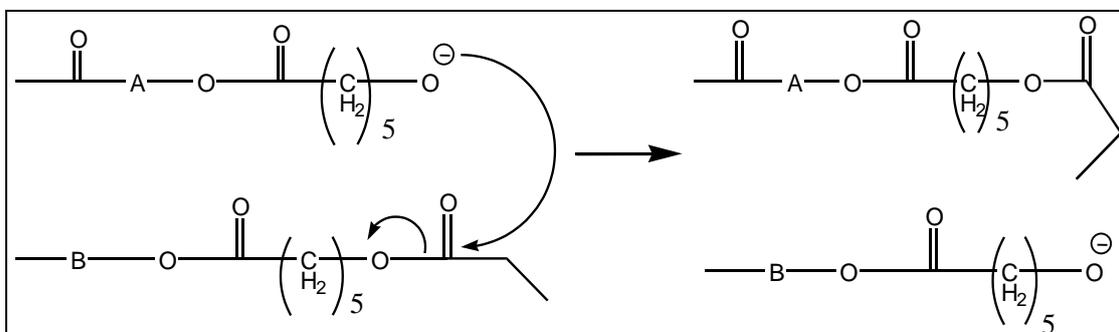
**Figure 1.25** : Mécanisme de trans-estérification intramoléculaire

### 2.2.2 Dégradation intermoléculaire :

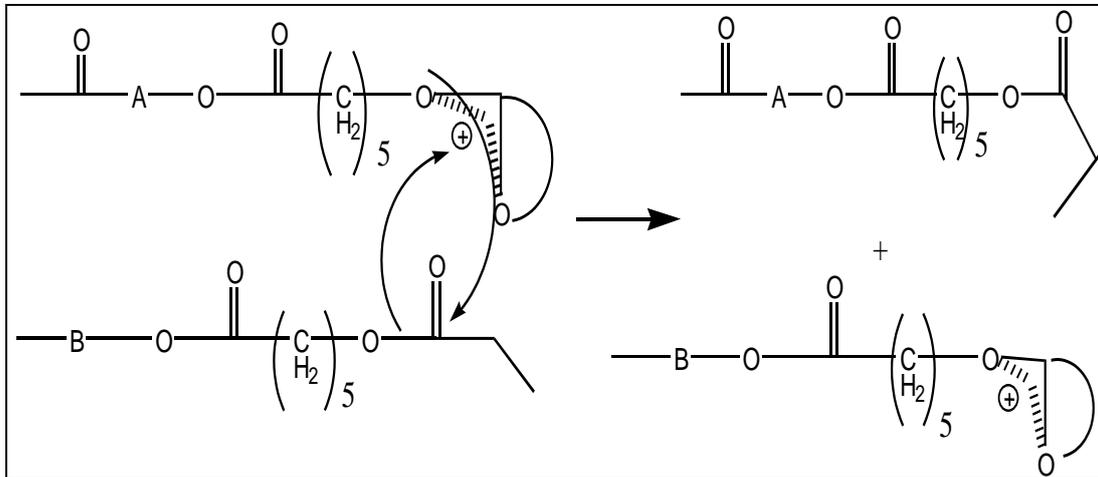
- *Organométallique*



- *Anionique* :



- Cationique



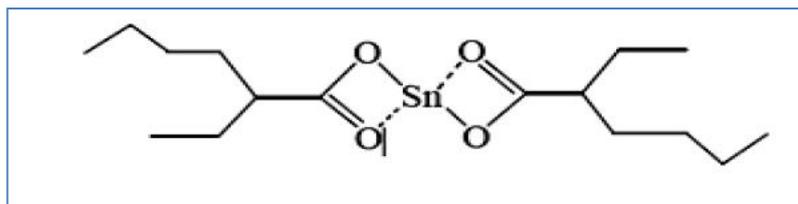
**Figure 1.26** : Mécanisme de trans-estérification intermoléculaire

La préparation aisée des polyesters linéaires à terminaisons carboxyles, nous a incitées à préparer différents polycaprolactones en utilisant des diacides carboxyliques comme amorceurs. Bien que déstabilisant les comportements thermique et hydrolytique des chaînes, les groupes carboxyles terminaux offrent de nombreuses possibilités de modifications chimiques ultérieures utiles.

### 3 . les amorceurs à base d'étain : [114]

Pendant les 10 dernières années, le mécanisme de la polymérisation d'ouverture d'anneau des esters cycliques employant le  $\text{Sn(Oct)}_2/\text{ROH}$  conventionnel a été le sujet de beaucoup de discussions dans la littérature [115,116].

L'octanoate d'étain (2-éthyl hexanoate d'étain) est l'amorceur le plus employé et sûrement le plus étudié. La préférence qu'il lui a été accordée réside dans ses nombreuses qualités : il est en effet soluble dans la majorité des lactones (utilisation dans la polymérisation en masse), il ne présente qu'une faible toxicité (il a été approuvé par FDA américaine) et il a une activité catalytique très importante qui permet de synthétiser des polymères de très forte masse molaire[117,118].



**Figure 1.27 :** Structure d'Octanoate d'étain  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$

En vue de l'obtention de (PCL) à terminaison diacide, il a été testé par Belarbi [119] et al trois amorceurs (acide succinique:AS,acide adipique AD et acide sébacique ASB) à fin de déterminer le plus performant d'un point de vue cinétique afin d'obtenir des masses molaires les plus élevées, l'amorceur le plus efficace est avéré l'acide adipique puisque la distribution de masse molaire la plus importante notée a été celle issue de la polymérisation du monomère  $\epsilon$ -caprolactone avec l'acide adipique

[1]Bioplastics Technology and trends. **2006.**

[2]Zoubida SAADI ,Etude de la dégradation fongique des polymères :cinétique de dégradation des polymères et caractérisation des sous-produits de dégradation- Etude de l'écotoxicité de ces polymères. **Université du Maine.193P**

[3] Kroschwitz, J. I. Polymers : biomaterials and medical applications, J. Wiley ed.: New York, **1989**

[4] Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. Biomacromolecules,4, 1466-1486. **2003**

[5] Kroschwitz, J. I. Polymers : biomaterials and medical applications, J. Wiley ed.: New York, **1989**

[6]Vert M., Feijen J., Albertsson A., Scott G., Chiellini E.Biodegradable Polymers andPlastics, The Royal Society of Chemistry, Cambridge. **1992.**

[7]Calmon-Decriaud A., Bellon-Maurel V., Silvestre F.,Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials. Review and perspectives, Advances in polymer science, volume 135, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.207-226. **1998.**

[8]ISO (International Standard Organisation) 472, Plastics - Vocabulary, Bilingual edition, Geneva. **1988.**

[9] Enoki M., Doi Y., Iwata T., Oxidative degradation of cis- and trans-1,4-polyisoprenes and vulcanized natural rubber with enzyme-mediator systems, Biomacromolecules 4 (2), p. 314-320. **2003.**

- [10] Lacoste J., Carlsson D. J., Gamma-, photo-, and thermally-initiated oxidation of linear low density polyethylene: a quantitative comparison of oxidation products. *Journal of polymer science* 30, p. 493–500.208. **1992.**
- [11] Fare S., Petrini P., Motta A., Cigada A., Tanzi M.C., Synergistic effects of oxidative environments and mechanical stress on in vitro stability of polyetherurethanes and polycarbonateurethanes, *Journal of biomedical materials research* 45 (1), p. 62-74. **1999.**
- [12] Bode H. B., Kerkhoff K., Jendrossek D., Bacterial degradation of natural and synthetic rubber, *Biomacromolecules* 2 (1), p. 295-303. **2001.**
- [13] Feuilloy P., Un label européen de biodégradabilité, *Biofutur* n°193, p. 19-21. **1999.**
- [14] Calmon-Decriaud A., Bellon-Maurel V., Silvestre F., Standard methods for testing the aerobic biodegradation of polymeric materials. Review and perspectives, *Advances in polymer science*, volume 135, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.207-226. **1998.**
- [15] Muller R. J., Augusta J., Walter T., Widdecke H., The development and modification of some special test methods and the progress in standardisation of test methods in Germany. *In: Doi, Y. and Fukuda, K. (eds.) Biodegradable plastics and polymers.* Elsevier, New York, p. 237-249. **1994.**
- [16]. Davis, G., Characterization and characteristics of degradable polymer sacks. *Materials Characterization*, **51**(2-3): p. 147-157. **2003.**
- [17]. [www.omnexus.com](http://www.omnexus.com), Global Bioplastics Legislative Drivers Recap. **2007.**
- [18]. Chandra, R. and R. Rustgi, *Biodegradable polymers.* Progress in Polymer Science, 1998. **23**(7): p. 1219. Muller, R.J., I. Kleeberg, and W.D. Deckwer, *Biodegradation of polyesters containing aromatic constituents.* *Journal of Biotechnology*, **86**(2): p. 87-95. 73-1335. **2001.**
- [20]. Kawai, F., *Bacterial degradation of glycol ethers.* *Applied Microbiology and Biotechnology*, **44**(3-4): p. 532-538. **1995.**
- [21]. Steinbuchel, A., *Production of rubber-like polymers by microorganisms.* *Current Opinion in Microbiology*, **6**(3): p. 261-270. **2003.**
- [22]. Linos, A., et al., A Gram-negative bacterium, identified as *Pseudomonas aeruginosa* AL98, is a potent degrader of natural rubber and synthetic cis-1,4-polyisoprene. *Fems Microbiology Letters*, **182**(1): p. 155-161. **2000.**
- [23]. Kim, D.Y. and Y.H. Rhee, Biodegradation of microbial and synthetic polyesters by fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **61**(4): p. 300-308. **2003.**

- [24]. Klun, U., J. Friedrich, and A. Krzan, Polyamide-6 fibre degradation by a lignolytic fungus. *Polymer Degradation and Stability*, **79**(1): p. 99-104. **2003**.
- [25]. Gubitz, G.M. and A.C. Paulo, *New substrates for reliable enzymes: enzymatic modification of polymers*. *Current Opinion in Biotechnology*, **14**(6): p. 577-582. **2003**.
- [26]. Hoffmann, J., et al., *Assessing biodegradability of plastics based on poly(vinyl alcohol) and protein wastes*. *Polymer Degradation and Stability*, **79**(3): p. 511-519. **2003**.
- [27]. Shimao, M., *Biodegradation of plastics*. *Current Opinion in Biotechnology*, **12**(3): p. 242-247. **2001**.
- [28]. Webb, J.S., et al., Fungal colonization and biodeterioration of plasticized polyvinyl chloride. *Applied and Environmental Microbiology*, **66**(8): p. 3194-3200. **2000**.
- [29]. Nakamiya, K., et al., Enzymatic degradation of polystyrene by hydroquinone peroxidase of *Azotobacter beijerinckii* *HMI21*. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, **84**(5): p. 480-482. **1997**.
- [30]. Psomiadou, E., et al., Biodegradable films made from low density polyethylene (LDPE), wheat starch and soluble starch for food packaging applications. Part 2. *Carbohydrate Polymers*, **33**(4): p. 227-242. **1997**.
- [31]. Bonhomme, S., et al., Environmental biodegradation of polyethylene. *Polymer Degradation and Stability*, **81**(3): p. 441-452. **2003**.
- [32]. Feuilloley, P., et al., Degradation of polyethylene designed for agricultural purposes. *Journal of Polymers and the Environment*, **13**(4): p. 349-355. **2005**.
- [33]. Clarinval, A.M. and F. Montfort Windels, *Les polymères biodégradables*. CRIF Centre de recherche collective des secteurs, **2003**.
- [34]. Belloy, C., *Le compostage de matériaux*. Journée technique SERAIL "Les matériaux dégradables", **2002**.
- [35]. AFNOR, *Emballage: Exigences relatives aux emballages valorisables par compostage et biodégradation*. Association Française de Normalisation, **NF EN 13432**. **2000**.
- [36]. AFNOR, *Emballage: Evaluation de la biodégradabilité aérobie ultime des matériaux d'emballage dans des conditions contrôlées de compostage - Méthode par analyse du dioxyde de carbone libéré*. Association Française de Normalisation, **NF EN 14046**. **2003**.

[37]UNIVERSITE DU MAINE - U.F.R. Sciences et Techniques ,these : Sandra LEFAUX « Biodegradation de films polymeres a usage agricole :Caracterisation physico-chimique des residus et identification biomoleculaire des bacteries actives ».288pages

[38]Muller R.-J., Chapitre 12-Biodegradability of Polymers: Regulations and Methods for testing, General aspects and special applications, Biopolymers, Volume 10, Volume Editor:Alexander Steinbuchel, Wiley-VCH, p. 365-374. **2004.**

[39]Ratajska M., Boryniec S.Physical and chemical aspects of biodegradation of natural polymers, Reactive and functional polymers 38 (1), p. 35-49. **1998.**

[40]Gu J.-D., Microbial deterioration of synthetic and biological polymers used in engineering and construction, In: A. Steinbuchel, ed. Biopolymers, volume 10: general aspects and special applications, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, p. 97-138. b **2003.**

[41]Gu J.-D., Ford T. E., Mitchell R., 21: Microbial degradation of materials : general processes, Uhlig's corrosion handbook, second edition, R. Winston Revie editor, p. 349-365. 204. **2000.**

[42]Muller R.-J.,Chapitre 12-Biodegradability of Polymers: Regulations and Methods for testing, general aspects and special applications, Biopolymers, Volume 10, Volume Editor:Alexander Steinbuchel, Wiley-VCH, p. 365-374. **2004.**

[43]Muller R. J., Kleeberg I., Deckwer W.-D.Biodegradation of polyesters containing aromatic constituents, Journal of biotechnology 86, p. 87-95. **2001.**

[44]Feuilloley P.Un label europeen de biodegradabilite , Biofutur n°193, p. 19-21. **1999.**

[45]Gu J.-D., Microbial deterioration of synthetic and biological polymers used in engineering and construction, In: A. Steinbuchel, ed. Biopolymers, volume 10: general aspects and special applications, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, p. 97-138. **2003 b.**

[46]Gu J.-D., Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials: recent research advances, International biodeterioration & biodegradation 52 (2), p. 69-91. **2003 a.**

[47]Weiland M., Daro A., David C,Biodegradation of thermally oxidized polyethylene,polymer degradation and stability 48 (2), p. 275-289. **1995.**

[48]Chiellini E., Corti A., Swift G.Biodegradation of thermally-oxidized, fragmented low-density polyethylenes, Polymer degradation and stability 81, p. 341-351. **2003 a.**

[48]Abd El-Rehim H. A., Hegazy El-Sayed A., Ali A. M., Rabie A. M., Synergistic effect of combining UV-sunlight–soil burial treatment on the biodegradation rate of

LDPE/starch blends, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, Volume 163 (3), p. 547-556. **2004.**

[49] Kaczmarek H., Świątek M., Kamińska A., 2004. Modification of polystyrene and poly(vinyl chloride) for the purpose of obtaining packaging materials degradable in the natural environment, *Polymer degradation and stability* 83 (1), p. 35-45

[50]. Eldsater, C., et al., The biodegradation of amorphous and crystalline regions in filmblown poly(epsilon-caprolactone). *Polymer*, **41**(4): p. 1297-1304. **2000.**

[51]. Saha, S.K. and H. Tsuji, Effects of molecular weight and small amounts of D-lactide units on hydrolytic degradation of poly(L-lactic acid)s. *Polymer Degradation and Stability*, **91**(8): p. 1665-1673. 2006.

[52]. Eldsater, C., S. Karlsson, and A.C. Albertsson, Effect of abiotic factors on the degradation of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) in simulated and natural composting environments. *Polymer Degradation and Stability*, **64**(2): p. 177-183. **1999.**

[53]. Saha, S.K. and H. Tsuji, Hydrolytic degradation of amorphous films of L-lactide copolymers with glycolide and D-lactide. *Macromolecular Materials and Engineering*, **291**(4): p. 357-368. **2006.**

[54]. Hakkarainen, M., Aliphatic polyesters: Abiotic and biotic degradation and degradation products, in *Degradable Aliphatic Polyesters*, p. 113-138. . 2002.

[55]. Cai, H., et al., Effects of physical aging, crystallinity, and orientation on the enzymatic degradation of poly(lactic acid). *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics*, **34**(16): p. 2701-2708. **1996.**

[56]. Liu, L.J., et al., Selective enzymatic degradations of poly(L-lactide) and poly(epsilon-caprolactone) blend films. *Biomacromolecules*, **1**(3): p. 350-359. **2000.**

[57]. Agarwal, M., K.W. Koelling, and J.J. Chalmers, Characterization of the degradation of polylactic acid polymer in a solid substrate environment. *Biotechnology Progress*, **14**(3): p. 517-526. 1998.

[58] Eldsater, C., et al., *The biodegradation of amorphous and crystalline regions in filmblown poly(epsilon-caprolactone)*. *Polymer*, **41**(4): p. 1297-1304. **2000.**

[59] Copinet, A., et al., Effects of ultraviolet light (315 nm), temperature and relative humidity on the degradation of polylactic acid plastic films. *Chemosphere*, **55**(5): p. 763-773. **2004.**

- [60]. Marten, E., R.J. Muller, and W.D. Deckwer, Studies on the enzymatic hydrolysis of polyesters I. Low molecular mass model esters and aliphatic polyesters. *Polymer Degradation and Stability*, **80**(3): p. 485-501. **2003**.
- [61]. Amass, W., A. Amass, and B. Tighe, A review of biodegradable polymers: Uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies. *Polymer International*, **47**(2): p. 89-144. **1998**.
- [62]. Li, S.M. and S. McCarthy, Further investigations on the hydrolytic degradation of poly(DL-lactide). *Biomaterials*, **20**(1): p. 35-44. **1999**.
- [63]. Scott, G., 'Green' polymers. *Polymer Degradation and Stability*, **68**(1): p. 1-7. **2000**.
- [64]. Commereuc, S., et al., Photo and thermal decomposition of iPP hydroperoxides. *Polymer Degradation and Stability*, **57**(2): p. 175-182. **1997**.
- [65]. Arnaud, R., et al., Photooxidation and Biodegradation of Commercial photodegradable Polyethylenes. *Polymer Degradation and Stability*, **46**(2): p.211-224. **1994**.
- [66]. Karlsson, S., M. Hakkarainen, and A.C. Albertsson, Dicarboxylic acids and ketoacids formed in degradable polyethylenes by zip depolymerization through a cyclic transition state. *Macromolecules*, **30**(25): p. 7721-7728. **1997**.
- [67]. Albertsson, A.C., S.O. Andersson, and S. Karlsson, The Mechanism of Biodegradation of Polyethylene. *Polymer Degradation and Stability*, 1987. **18**(1): p. 73-87.
- [68]. Jakubowicz, I., Evaluation of degradability of biodegradable polyethylene (PE). *Polymer Degradation and Stability*, **80**(1): p. 39-43. **2003**.
- [69]. ISO, Evaluation de la biodégradabilité aérobie ultime et de la désintégration des matériaux plastiques dans des conditions contrôlées de compostage - Méthode par analyse du dioxyde de carbone libéré. Organisation internationale de normalisation,
- [70]. ISO, Plastics - Determination of the ultimate aerobic biodegradability in soil by measuring the oxygen demand in a respirometer or the amount of carbon dioxide evolved. Internationale Organization for Standardization, **Draft Internationale Standard ISO/DIS 17556-2.2001**.
- [71]. Tokiwa, Y. and T. Suzuki, Hydrolysis of Polyesters by Lipases. *Nature*, **270**(5632): p. 76-78. **1977**.

- [72] Raymond J. W., Rogers T. N., Shonnard D. R., Kline A. A., A review of structurebased biodegradation estimation methods, *Journal of hazardous materials* 84 (2-3), p. 189-215. **2001.**
- [73] Boethling R. S., Howard P. H., Beauman J. A., Larosch M. E., Factors for intermedia extrapolation in biodegradability assessment, *Chemosphere* 30 (4), p. 741-752. **1995.**
- [74] Rorije E., Loonen H., Muller M., Klopman G., Peijnenburg W. J. G. M., Evaluation and application of models for the prediction of ready biodegradability in the MITII test, *Chemosphere* 38 (6), p. 1409-1417. 214. **1999.**
- [75] Hiromatsu K., Yakabe Y., Katagiri K., Nishihara T., Prediction for biodegradability of chemicals by an empirical flowchart, *Chemosphere* 41 (11), p. 1749-1754. **2000.**
- [76] Raymond J. W., Rogers T. N., Shonnard D. R., Kline A. A., A review of structurebased biodegradation estimation methods, *Journal of hazardous materials* 84 (2-3), p. 189-215. **2001.**
- [77] Scow K. M., Rate of biodegradation, In: W.J. Lyman, W.F. Reehl, and D.H. Rosenblatt (ed.) *Handbook of chemical property estimation methods*. McGraw Hill Book Co., New York p. 9-1. **1982.**
- [78] Ueda, H. Tabata, Y., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 501-518. **2003.**
- [79] Huang, M.H., *Université Montpellier I Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé* **2004.**
- [80] Pitt, C.G., "Poly- $\epsilon$ -caprolactone and its copolymers" in: *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, (M. Chasin, R. Langer, Eds., Marcel Dekker, New York. **1990.**
- [81] Liu, Y.C. Ko, B.T., et Lin, C.C., *Macromolecules*, 2001, 34, 6196-6201..
- [82] Kricheldorf, H.R., et Eggerstedt, S., *Macromolecular Chemistry and Physics*, 199, 283-290. **1998.**
- [83] Deng, X. Yuan, M. Xiong, C. et Li, X., *J. Appl. Polym. Sci.*, 73, 1401-1408. **1999.**
- [84] Wailey, W. J., Ni, Z. et Wu, S. R., *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer*. **1999 .**
- [85] Leborgne, N. Passky. *Polymer*, 30, 2312-2319. **1989.**
- [86] H.R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, *Polymer*, 35(19), 4175-4180. **1994.**
- [87] Hans R. Kricheldorf, Björn Fechner, *Polylactones. 51. Resorbable Networks by Combined Ring-Expansion Polymerization and Ring-Opening Polycondensation of  $\epsilon$ -Caprolactone or DL-Lactide*; *Macromolecules*, 34 (11), pp 3517–3521. **2001.**

- [88] U.S. Patent, 1959, 2, 890,208, Union Carbide, *Lactone Polyesters*
- [89] Y. Hori, M. Suzuki, A. Yamagushi, T. Nischishita, *Macromolecules*, 26(20)5533-5534. **1993.**
- [90] H.R. Kricheldorf, J.M. Jonté, M. Beri, *Makromol. Chem., Suppl.* 12,25-38. **1985.**
- [91] H.R. Kricheldorf, M. Sumbéle, *Polylactones 18*, *Eur. Polym. J.*, 25(6), 585-591. **1989.**
- [42] H.R. Kricheldorf, C. Boettcher, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, A30(6 & 7), 441-448. **1989.**
- [93] J. Dahlmann, G. Rafler, *Acta Polym.*, 44, 103. **1993.**
- [94] H.R. Kricheldorf, L. Kreizer-Saunders et Caroline Boettcher, *Polymer*, 36(6), 1253-1259. **1995.**
- [95] H.R. Kricheldorf et K. Hauser, *Macromolecules*, 31,614-620. **1998.**
- [96] G. Rafler et J. Dahlmann, *Acta Polym.*, 43(2),91-95. **1992.**
- [97] H.R. Kricheldorf, Martin Beri et Nico Scharnagl, *Macromolecules*, 21, 286-293. **1988.**
- [98] J. Okuda, T. Kleinhenn, P. König, I. Taden, *Macromol, Symp.*, 95,195-202. **1995.**
- [99] P. Albert, H. Warth, R. Mülhaupt, R. Janda, *Macromol. Chem. Phys.*, 197(5). 1633-1641. **1996.**
- [100] Ph. Dubois, C. Jacobs, R. Jérôme, Ph. Teyasié, *Macromolecules*, 24, 2266-2270. **1991.**
- [101] S. Sosnowski, S. Gadzinowski, S. Slomkowski et S. Penezek, *J. Bioactive and compatible, Polymers.*, 9, 345-366. **1994.**
- [102] K. Ito, Y. Hahizuka et Y. Yamashita, *Makromol. Chem.*, 10(4).821-824. **1977.**
- [103] A. Dida, P. Kuhiba et S. Penezek, *Indian. J. Tech.*, 31, 222-223. **1993.**
- [104] A. Hofman, S. Slomkowski, S. Penezek, *Makromol. Chem.*, 185, 91-101. **1984.**
- [105] H.R. Kricheldorf, I. Kreizer-Saunders et N. Schamagl, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, 2, 285-298. **1990.**
- [106] S. Sosnowski, S. Slomkowski et S. Penezek, *Macromolecules*, 26, 5526-5527. **1993.**
- [107] Z. Jedlinski, M. Kowalezuk, P. Kurcok, *Macromolecules*, 24(5), 1218-1219. **1991.**
- [108] A. Hofman, S. Slomkowski, S. Penezek, *Makromol. Chem.*, 185, 91-101. **1984.**
- [109] H.R. Kricheldorf, N. Scharnagl, *J. Macromol. Sci. Chem.*, A 26(7), 951-968. **1989.**
- [110] S. Sosnowski, S. Slomkowski et S. Penezek, *Macromolecules*, 26, 5526-5527. **1993.**
- [111] J. Belleney, R. Blottiau, F.J. Carrière, *Polymer Bulletin*, 27, 185-191. **1991.**
- [112] L.S. Corley, O. Vogl, T. Biela, J. Michalski, S. Penezek, S. Slombowski, *Makromol. Chem. Rapid Com.*, 1, 715-718. **1980.**

- [113] N. Mathes, V. Jaaks, Makromol. Chem., 142, 209-225. **1971**.
- [114] Guirous Houria, Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone, p109. **2011**
- [115] Manita Dumklang, Nilobon Pattawong, Winita Punyodom, Puttinan Meepowpan, Robert Molloy, and Mark Hoffman, Novel Tin(II) Butoxides for Use as Initiators in the ring-Opening Polymerisation of  $\epsilon$ -Caprolactone, Chiang Mai J. Sci; 36(2): 136-148, **2009**.
- [116] Yodthong Baimark and Robert Molloy, Synthesis and Characterization of Poly(Lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) Copolymers: Effects of Stannous Octoate Initiator and diethylene Glycol Coinitiator Concentrations, Science Asia 30: 327-334, **2004**
- [117] Christine Jérôme, Philippe Lecomte, Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization, Article 20, **2008**.
- [118] Achara Klewkla, Wallika Suksomran, Anodar Charuchinda, Robert Molly, Wimol Naksata and Winita Punyodom, Kinetic studies of the ring opening bulk polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone using novel Tin (II) alcoxide initiator, Journal of solid mechanics and materials engineering, Vol 1, N°4, **2007**.
- [119] A Kleawla, R Molly, W Naksata, and W Punyodom, Ring-Opening Polymerization of  $\epsilon$ -Caprolactone Using Novel Tin (II) Alcoxide Initiators, Advanced Materials Research Vols 55-56, 757-760, **2008**.
- [120] Javaid Hasan Khan, Synthesis and characterization of poly( $\epsilon$ -caprolactone) on functionalized silica substrates, these de doctorat, university of Montpellier II, France, **2008**
- [121] H.N. Rabetafika, M. Paquot – FUSAGx, L. Janssens, A. Castiaux – FUNDP, H.N. Rabetafika, Ph. Dubois - UMH, Développement Durable et Ressources Renouvelables, Projet CP/45, Janvier **2006**
- [122] Cui Ping Yu, Li Fang Zhang, Zhi Quan Shen, Ring-Opening Polymerization of  $\epsilon$ -Caprolactone Using Lanthanide Tris (4-*tert*-butylphenolate)s as a Single-component initiator, Chinese Chemical Letters Vol. 14, N° 10, pp 1021 –1023, **2003**.
- [123] Lifang Zhang, Yanhui Niu, Yan Wang, Pei Wang, Lijuan Shen, Tri(2,4,6 -*tert*-butylphenolate)s : Characterisation, Kinetics and mechanism, Avril **2007**.
- [124] Chao Zhang, Liqiong Liao and Shaoqin (Sarah) Gong, Recent developments in microwave-assisted polymerization with a focus on ring-opening polymerization, Green Chem., Vol N° 9, 303–314, **2007**.
- [125] D. Barbier-baudry-L.Brachais.A. Cretu, R.Gattin.A.Loupy.D.Stuerga, Synthesis of polycaprolactone by microwave irradiation an interesting route to synthesize this polymer via green chemistry, Environ Chem Lett 1: 19-23, **2003**.
- [126] Ying Song, Li Jian Liu, Ren Xi Zhuo, Microwave-assisted polymerization of  $\epsilon$ -

caprolactone with maleic acid as initiator and drug release behavior of ibuprofen-poly( $\epsilon$ -caprolactone) system, Vol 14, N°1, 32-34, **2003**.

[127] Ferruti, P. dans *Reactions on Polymers* (eds. Moore, J. A. et Reidel, D.) 73-101 ASI, **1973**.

[128] Degirmenci, M., Oner, I. et Yusuf, Y. Synthesis and characterization of cyclohexene oxide functional poly( $\epsilon$ -caprolactone) macromonomers and their use in photoinitiated cationic homo- and copolymerization *Journal of polymer science Part A Polymer chemistry* 42, 3365-3372. **2004**.

[129] Kricheldorf, H.R. et Hachmann-Thiessen, H. Telechelic and star-shaped poly( $\epsilon$ -caprolactone) functionalized with triethoxysilyl groups-new biodegradable coatings and adhesives. *Macromolecular*. **2001**

[130] Ponsart, S. Modification chimique de polyesters aliphatiques biorésorbables par voie anionique: une nouvelle voie d'accès à des copolyesters fonctionnalisés Université de Montpellier I Sciences chimiques et biologiques pour la santé (**2001**)

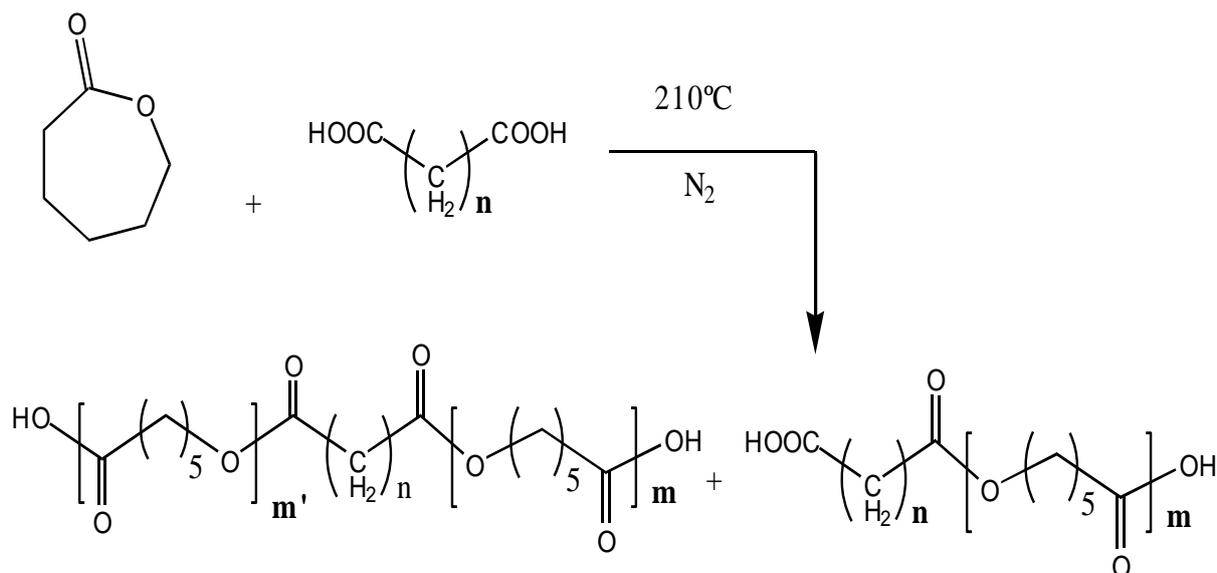
# ***CHAPITRE 2***

## ***Synthèses et caractérisations des polymères***

**PARTIE 1 : synthèse de la poly ( $\epsilon$ -caprolactone)****-Introduction :**

Dans notre étude nous avons testé l'ouverture du cycle de  $\epsilon$  caprolactone par un diacide tel que l'acide adipique où au part avant il a été démontré que les masses moléculaires des polymères obtenus par cet amorceur sont assez élevées en les comparant avec ceux obtenus par l'acide succinique et l'acide sébacique[1]. Les polyesters obtenus sont des polymères voire des oligomères avec des chaînes à terminaisons carboxyliques pouvant réagir plus facilement dans les réactions de couplage avec des bisoxazolines qui peuvent donner lieu à des polymères à bloc. Nous décrivons dans cette première la synthèse et caractérisations physico chimiques de la polycaprolactone ; l'étude réalisée dans ce travail de thèse va définir l'application appropriée de ce polymère dans l'industrie ou le domaine médicale comme support matrice d'enrobage ou en microparticules d'agent actif.

Bilan général :

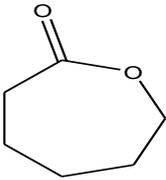


**Figure 2.1** : Bilan général de la réaction d'ouverture de cycle ( $\epsilon$ -CL)

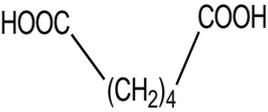
**1-Partie Expérimentale :****1-1- Réactifs utilisés dans la première partie :**

les principales caractéristiques des réactifs utilisés sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

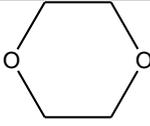
Tableau 2.1 : caractérisations des réactifs

Formule chimique	Structure chimique	Caractéristiques et références
$C_6H_{10}O_2$ $\epsilon$ caprolactone		-densité= 1.076 -Masse molaire : 114.15 gr/mole -Point d'ébullition : 98-99°C° -Référence : FLUKA-Chemica -Solubilité : soluble dans l'eau à toute proportion Et dans la majorité des solvants organiques

-L'acide Adipique :

Formule chimique	Structure chimique	Caractéristiques et références
$C_6H_{10}O_4$		Masse molaire : 146.14g/mol Point de fusion : 151-154°C° Référence : Prolabo ,99.9% Solubilité : 1gr/10ml de méthanol

Les solvants :

Formules chimiques	Références
Ethanol absolu : $CH_3CH_2OH$	Fluka ,chemica
Tetra hydro furane(THF) $C_4H_8O$	Biochem,Chemopharma, masse molaire : 72,17gr /mole ,densité : 0 ,886g /mole Point d' ébullition : 65-66,5 C°
Méthanol : $CH_3OH$ (méthylalcohol)	Techanal ,masse molaire : 32g /mole
1,4 Dioxane : $C_4H_8O_2$	 Fluka ,Chemika Masse molaire : 88,11 gr /mole Densité : 1,0333
Heptane : $C_7H_{16}$	Fluka ,Chemica , masse molaire : 100,21 Densité : 0,684 gr /mole Point d' ébullition : 97- 99C°
Acétone : $C_3H_6O$	Janssen (Chemica) ,densité 0,786 Point d' ébullition : 55 ,6 –56,6C°

## 1-2-Mode opératoire :

la polymérisation de l'ε caprolactone a été réalisée par ouverture de cycle en présence de l'acide adipique sous agitation magnétique, ou l'ε caprolactone et le diacide sont mélangés respectivement dans un rapport molaire de ¼ et le mélange réactionnel est porté à une température de 190°C sous atmosphère inerte d'azote.

La réaction a été arrêtée au bout de 40 mn et le polymère obtenu a été solubilisé dans le T.H.F puis purifié par précipitation dans le méthanol, une filtration et un séchage sous vide a donné un produit d'aspect poudreux et de couleur blanche

## 2- Méthodes analytiques :

## 2-1 Etude par spectroscopie infrarouge :

Principe de la méthode (annexe1)

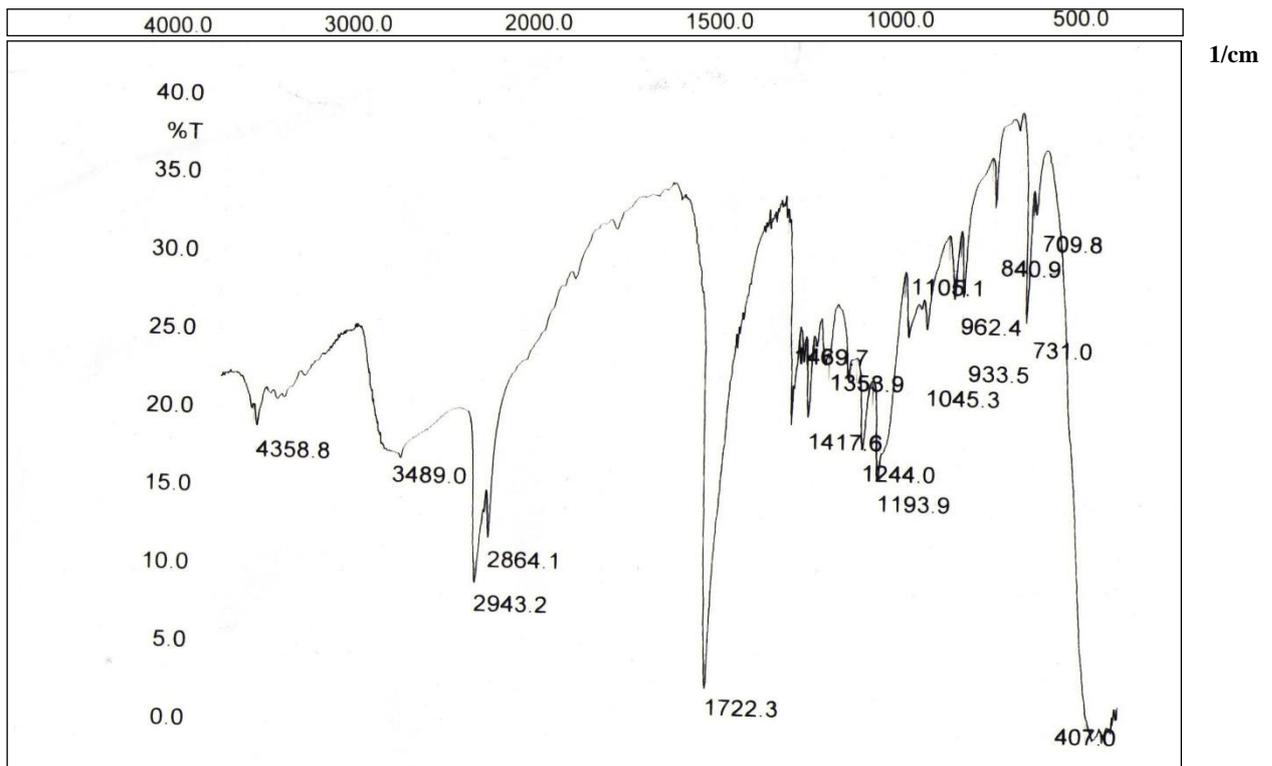


Figure 2.2 : spectre infra rouge du polycaprolactone .

La polycaprolactone a été examinée en mode FTIR. L'analyse infrarouge montre la présence d'une bande d'absorption de vibration à  $1722\text{ cm}^{-1}$  caractérisant le groupement  $\text{C}=\text{O}$  de la fonction ester linéaire, en ce qui concerne les fonctions OH des groupements

carboxyles du polycaprolactone sont apparus au alentours de  $3489\text{cm}^{-1}$ , on remarque aussi une bande fine à une fréquence de  $1430\text{ cm}^{-1}$ ; confirmant l'existence de la fonction carboxyle terminale dans la structure chimique du polycaprolactone .

On constate l'apparition respective de deux bandes de déformations hors plan à  $933,5\text{ cm}^{-1}$  de la fonction acide et à  $1105,1\text{ cm}^{-1}$  de la fonction  $\text{C}=\text{O}$  du groupements carboxyles ,les deux bandes à  $2864,2943\text{ cm}^{-1}$  correspondant taux élongations sym et asym des  $\text{CH}_2$  .Le spectre infra rouge reproduit exactement la structure du polycaprolactone .

## 2-2Analyse calorimétrique différentielle DSC:

La calorimétrie permet de mesurer des variations de flux de chaleur entre une capsule contenant l'échantillon et une capsule vide, servant de référence. Cette technique permet donc de mesurer les variations de capacité calorifique associées aux changements d'état de l'échantillon lorsqu' il est soumis à un cycle de température. Les analyses sont faites sur un appareil DSC-7 PERKIN-ELMER .

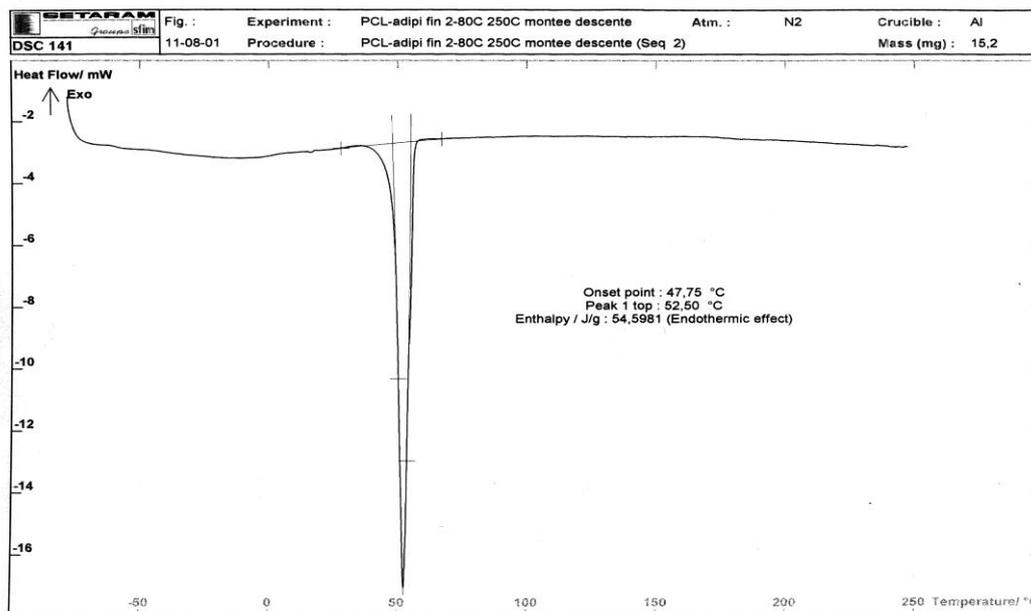
Les échantillons sont soumis au cycle de température suivant : le produit est pesé (environ 15 mg ) puis il est introduit dans une capsule DSC de  $40\mu\text{l}$ .

Un flux d' argon balaie l' enceinte de la DSC pour éviter toute oxydation , puis il est refroidit jusqu'à la température de  $-60\text{C}^\circ$  et chauffé lentement avec une vitesse de chauffe  $20\text{C}^\circ/\text{min}$  jusqu' à  $200\text{C}^\circ$  .Le tableau suivant résume les propriétés du comportement thermique du polycaprolactone obtenu après 40min de réaction .

**Tableau2.2** : Propriétés thermiques du polycaprolactone

Homopolymère	Température de fusion $T_f(\text{C}^\circ)$	Température de transition vitreuse $T_g(\text{C}^\circ)$	Enthalpie de fusion ( $\Delta H_f$ ) J/g
PCL (littérature)[2]	60	-63	66,2
PCL	55.77	-62.74	77.75

Le thermogramme DSC du polycaprolactone :PCL obtenu est représentée sur la figure



**Figure 2.3:** Spectre DSC du poly(PCL à partir -A/adipique)

Le polymère conçu présente un domaine de fusion important, la température de transition vitreuse proche de  $-62,74$  qui est en accord avec la littérature [3] est difficilement détectable, l'enthalpie de fusion est largement supérieure que celui rapporté [3] ce qui nous mène à dire que le PCL issu de l'acide adipique est relativement, cristallin par rapport à celui de l'homopolymère de référence ..

## 2-3 Etude de spectroscopie RMN :

### 2-3.1 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN<sup>1</sup>H :

Les études RMN<sup>1</sup>H faites sur le produit récupéré après 40 min de réaction du diacide (AD) sur l' $\epsilon$ -caprolactone nous montrent que cette réaction se fait par ouverture de l'hétérocycle selon le schéma réactionnel décrit ci-dessus (figure 2.4).

Les signaux présentés par nos homopolymères (PCL) sont attribués par comparaison avec les spectres RMN<sup>1</sup>H de nos réactifs de départ (AD), (CL)) et de celui d'un autre (PCL) obtenu par une autre méthode décrit dans la littérature [4]

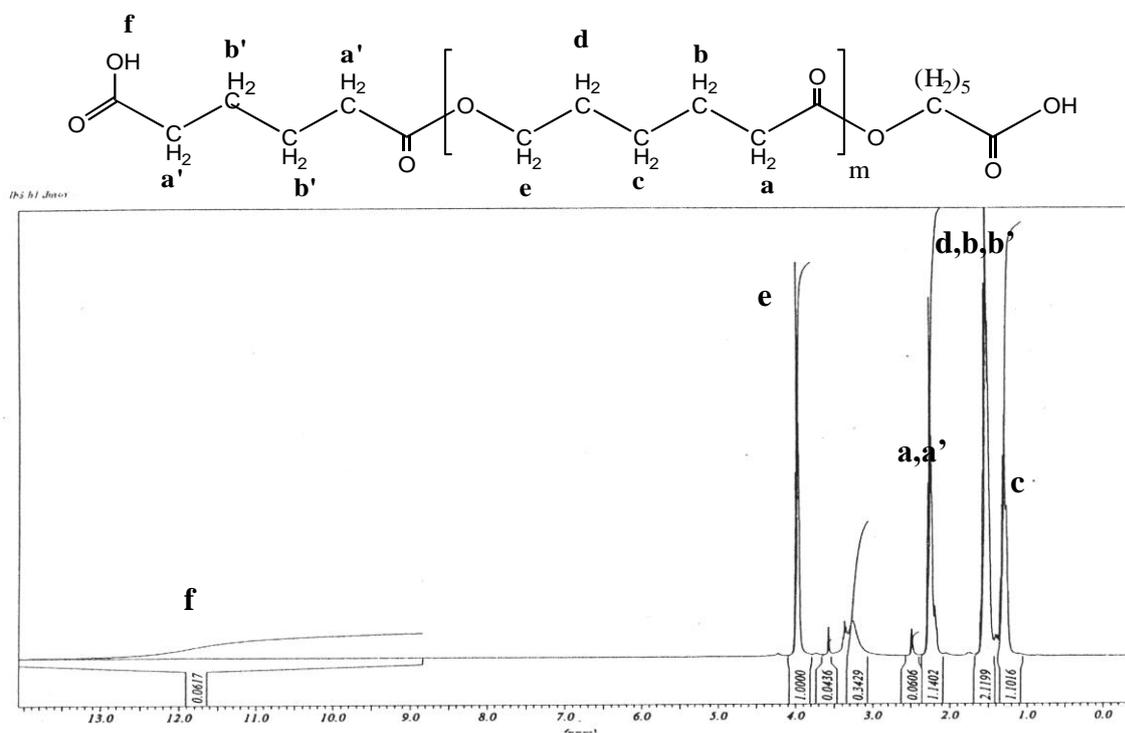


Figure 2.4 : Spectre RMN<sup>1</sup>H de PCL dans CDCl<sub>3</sub> à 25°C.

Les attributions des différents signaux sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 2.3: Déplacements chimiques des signaux en RMN<sup>1</sup>H du PCL

Protons	Déplacements chimiques en ppm		Allure des signaux
	PCL2		
<sup>c</sup> CH <sub>2</sub>	1.25		Multiplet
<sup>c'</sup> CH <sub>2</sub>	-		Multiplet
<sup>d</sup> CH <sub>2</sub>	1.47		Multiplet
<sup>b</sup> CH <sub>2</sub>	1.47		Multiplet
<sup>b'</sup> CH <sub>2</sub>	1.50		Multiplet
<sup>a</sup> CH <sub>2</sub>	2.14		Triplet
<sup>a'</sup> CH <sub>2</sub>	2.21		Triplet
<sup>e</sup> CH <sub>2</sub>	4.00		Triplet
<sup>f</sup> OH	11.80		Singulet

L'analyse des spectres RMN<sup>1</sup>H du polycaprolactone montre la présence d'un triplet vers 4 ppm caractérisant les protons méthylènes <sup>e</sup>CH<sub>2</sub> du cycle caprolactone ouvert.

L'oxygène étant plus électro-attracteur que le groupe carbonyle, les hydrogènes proches de l'oxygène ( $^{\epsilon}\text{CH}_2$ ) seront plus déblindés que les hydrogènes proches de carbonyle  $^{\alpha,\alpha'}\text{CH}_2$  vers 2,2 ppm.

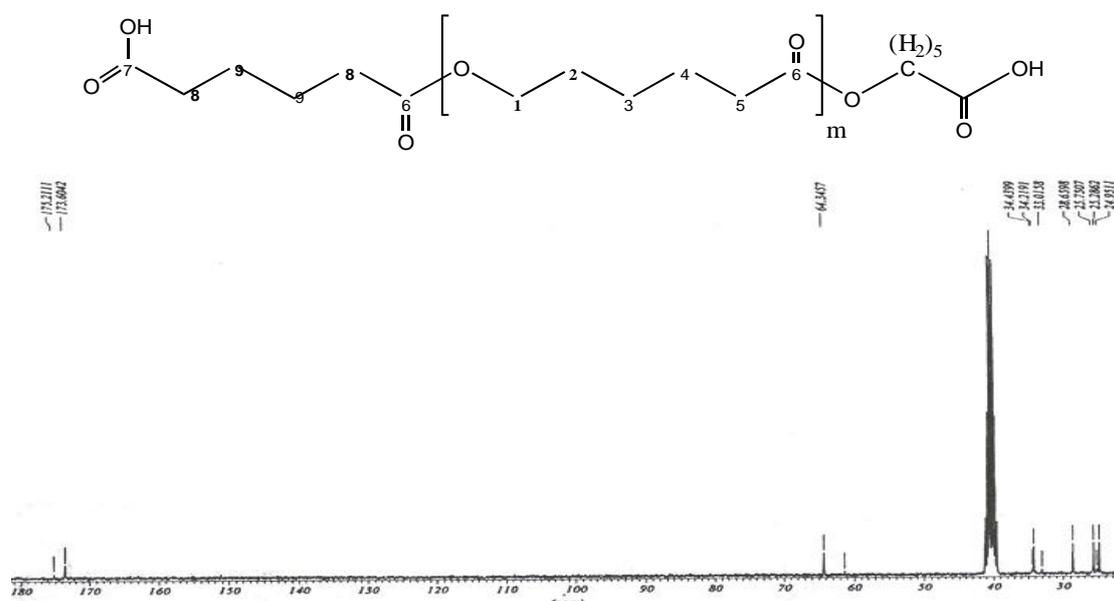
Quant aux autres groupes  $\text{CH}_2$  restants, ils ne subissent que très peu d'influence de l'oxygène ou du groupe carbonyle.

Enfin on note l'apparition d'un singulet à 12 ppm caractérisant le proton OH carboxylique.

### 2-3-2 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de carbone RMN<sup>13</sup>C.

L'étude RMN<sup>13</sup>C faite sur les produits récupérés après 40 min de réaction de l' $\epsilon$ -caprolactone avec l'acide adipique à 210°C nous confirme que ces réactions se font par ouverture de caprolactone selon le mécanisme décrit plus haut.

Les attributions des signaux aux différents carbones ont été faites de la même manière que pour la RMN<sup>1</sup>H c'est-à-dire, par comparaison avec les spectres RMN<sup>13</sup>C de nos réactifs de départ et celui de PCL de référence



**Figure 2.5 :** Spectre RMN<sup>13</sup>C de PCL dans  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

Le tableau suivant résume les attributions des signaux aux carbones correspondants.

**Tableau 2.4** : Déplacements chimiques des signaux en RMN<sup>13</sup>C de l' homopolymère PCL.

<i>Protons</i>	Déplacements chimiques en ppm
	<i>PCL2</i>
<sup>3</sup> CH <sub>2</sub>	26
<sup>4</sup> CH <sub>2</sub>	25.5
<sup>2</sup> CH <sub>2</sub>	28.9
<sup>5</sup> CH <sub>2</sub>	34.5
<sup>8</sup> CH <sub>2</sub>	33
<sup>9</sup> CH <sub>2</sub>	24.8
<sup>1</sup> CH <sub>2</sub>	64.5
<sup>6</sup> CO(ester)	173.3
<sup>7</sup> CO(Acide)	175.4

Il faut noter que tous les signaux observés sont des singulets, puisque aucun effet de la tacticité ne peut être détecté pour les PCL, en effet, les unités monomères de ce polymère, ne possèdent pas de carbone asymétrique.

Nous remarquons aussi la présence de pic à 175 ppm confirmant la présence des fonctions carboxyliques.

#### 2.4 Calcul des différentes masses molaires par chromatographie d'exclusion stérique :

Les mesures des masses molaires de la polycprolactone ont été effectuées lors d'un stage au Laboratoire de recherche à l'université de Montpellier 1 :

Le tableau résume l'ensemble des résultats obtenus à partir de la chromatographie d'exclusion stérique : G.P.C du polyester PCL .

Les masses calculées montre que le polymère se présente sous forme d' oligomères , d'où intérêt d' augmenter les masses par couplage des groupements terminaux du PCL . Le

polyester a un indice de polymolécularité supérieur à l'unité  $I=1.47$  ce qui prouve que le système est polydispersé.

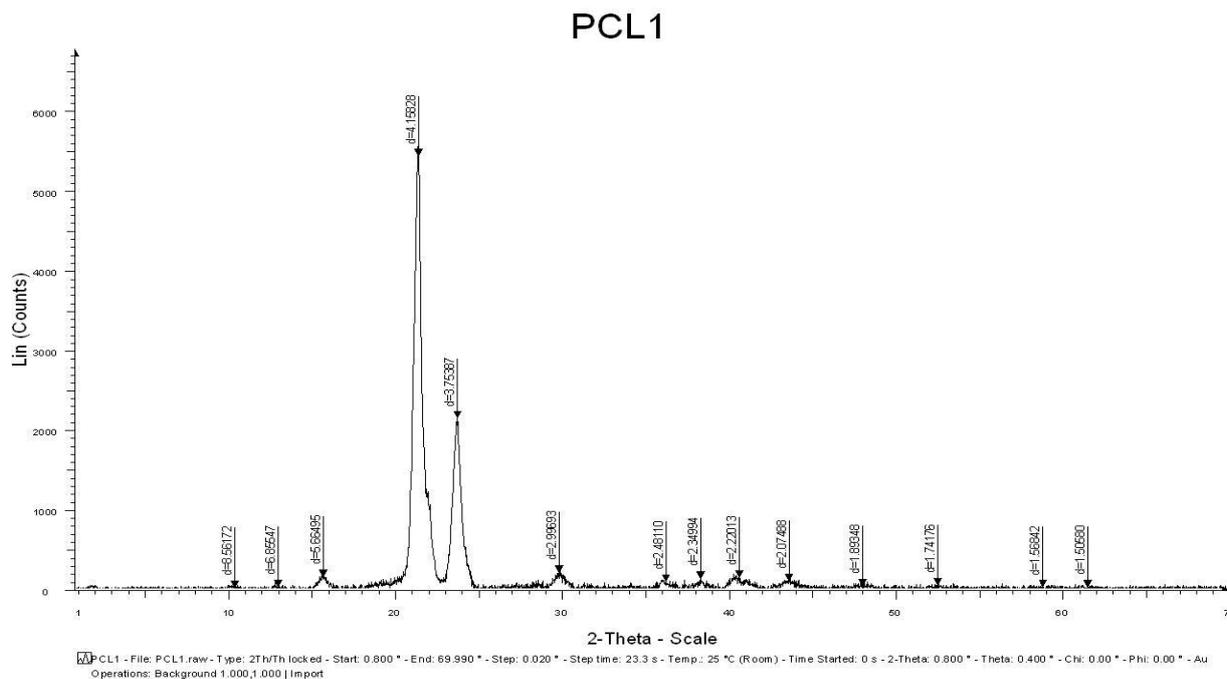
**Tableau 2.5** : Résultats de la G.P.C de la PCL

Conventional Calibration - Homopolymers : Results

Peak RV - (ml)	18,867
Mn - (Daltons)	2 952
Mw - (Daltons)	4 339
Mz - (Daltons)	6 090
Mp - (Daltons)	4 527
Mw / Mn	1,470
Percent Above Mw: 0	0,000
Percent Below Mw: 0	0,000
Mw 10.0% Low	1 231
Mw 10.0% High	10 004
RI Area - (mvml)	55,88
UV Area - (mvml)	0,00

### 2.5 Diffraction des rayons X de la polycaprolactone :

Cette technique, est une technique, qui caractérise les polymères cristallins en littérature, la PCL est reconnue comme un polymère relativement cristallin, le diffractomètre, ci-dessous représente l'intensité des pics en fonction de  $2\theta$ , il montre des pics caractéristiques, du polyester très fins, et très étroits, qui montre la cristallinité du polyester, la PCL est un polymère très cristallin



**Figure 2.6** : réfractogramme DRX de la PCL

L'absence des tables 1 attribution des pics en fonction des atomes , nest pas possible ,le choix de caracteriser le polyester par DRX se justifiera dans le chapitr4

### 2.6 Calcul de la masse viscosimétrique de la PCL :

Nous avons déterminé aussi la masse viscosimétrique de la PCL ,par un viscosimètre de type Heblhod , en préparant des solutions du polyester diluées (0.005-0.0013gr/ml) par simple calcul de temps de chute des solutions et en s' aidant du temps de chute du solvant  $t_0=52.01$ sec

La masse viscosimétrique peut être déduite par la relation de Mark-Houwink :

$[\eta] = KM_v^a$  dans laquelle les constantes de Mark-Houwink K et a déterminées dans le dioxane à 30°C sont  $17 \cdot 10^{-3}$ ml/g et 0,71 respectivement<sup>[1]</sup>

, le resultat est donné par le tableau cidessous .La méthode utilisée est clairement décrite dans l' annexe 1

**Tableau 2.6** : Résultats de l'étude viscosimétrique du polycaprolactone :

Concentrations (PCL)(g/ml)	Temps de chute des solutions(sec)	Temps de chute du dioxane(sec)	Viscosité intrinseque (ml /g)	Masse viscosimétrique (g/mol)
0.005-0.0013	53.55-52.93	52.01	17.62	16829

## 2-7 Etude viscosimétrique et de plastification de la polycaprolactone

Nous avons voulu étudier le comportement du polyester, en fonction de la température par viscosimètre à chute de bille, pour cela nous avons calculé la densité du polyester par pycnometrie . En second lieu nous avons réalisée une étude d'adsorption de l'eau par la polycaprolactone , puisque elle va être utilisée comme matrice pour la libération de principe actif qui est la procaine H Cl . L'effet de la libération de ce principe actif dépend directement de sa solubilisation, et donc de la plastification et la pénétration du liquide a l'intérieur du polymère.

### 2.7.1 Détermination de la densité du PCL par la méthode au pycnomètre :

La masse volumique  $\rho(t)$  d'un corps homogène, est le quotient de sa masse  $m$  et de son volume  $V(t)$ , exprime l'arrangement de la matière de ce corps à la température  $t$  :

$$\rho(t) = \frac{m}{V(t)}$$

La densité d'un corps  $d_{t_0}^t$  est le rapport entre sa masse volumique et la masse volumique de l'eau, prise généralement à  $t_0 = 4^\circ\text{C}$  :

$$d_{t_0}^t = \rho_{\text{eau}} / \rho_{\text{polymère}}$$

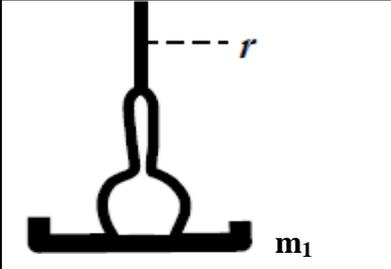
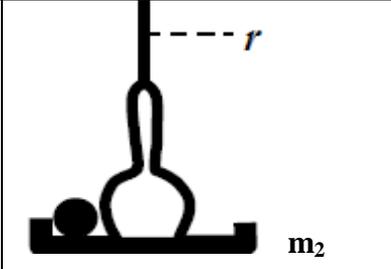
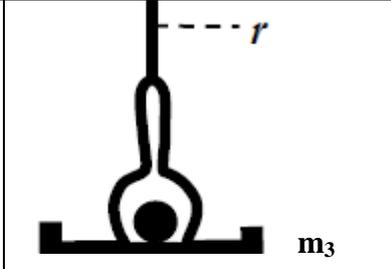
➤ Mode opératoire :

1-le pycnomètre est remplie de méthanol jusqu'au repère  $r$  sa pesée est notée  $m_1$ .

2-le pycnomètre est remplie avec du solvant est pesé avec une masse de PCL  $m=0.3\text{g}$  cette masse on l'a notera  $m_2$ .

3-le pycnomètre contenant la solution avec le polymère immergé , est pesé cette masse est notée  $m_3$  ,selon le schéma ci-dessous.

dans toutes les manipulations le pycnomètre doit être rempli avec soin en évitant les bulles d'air.

		
$m_1=45.557\text{g}$	$m_2=45.907\text{g}$	$m_3=45.666\text{g}$

➤ *Calcul de la densité :*

La densité de la PCL est calculée selon la formule suivante :

$$\rho_{PCL} = \frac{m_2 - m_1}{m_2 - m_3} \rho_{\text{méthanol}}$$

*a) Calcul de la densité du solvant ( $\rho_{\text{méthanol}}$ ) :*

$$\rho = \frac{m_1 - m_0}{v} = \frac{45.557 - 25.505}{25} = 0.802 \text{ g/cm}^3$$

$m_0$  : la masse du pycnomètre vide.

$v$  : le volume du pycnomètre.

$\rho = 0.8028 \text{ g/cm}^3$  et la densité théorique  $d = 0,7915 \text{ g/cm}^3$

En faisant la comparaison entre la densité selon la littérature avec la densité expérimentale déjà calculée on retrouve une densité dans les normes, l'écart retrouvé et du à l'erreur de pesé.

*b) calcul de la densité du polyester ( $\rho_{PCL}$ ) :*

$$\rho_{PCL} = \frac{45.907 - 45.557}{45.907 - 45.666} * 0.802 = 1.164 \text{ g/cm}^3$$

$d = 1.164 \text{ g/cm}^3$  et la densité théorique  $d = 1.14 \text{ g/cm}^3$

En faisant la comparaison entre la densité théorique avec la densité expérimentale déjà calculée on retrouve une densité dans les normes, l'écart retrouvé et du à l'erreur de pesé ou aux impuretés se trouvant le méthanol.

2.7.2. Détermination du temps de chute par un viscosimètre à chute de bulle :

➤ *Mode opératoire :*

Une masse de 0.5g du PCL a été solubilisé dans 200ml de chloroforme la solution a été maintenue sous agitation rigoureuse ensuite on a mesuré la viscosité dynamique à plusieurs température, la bille 2 a été choisie pour la mesure de la viscosité dynamique.

**Tableau2.7** : les valeurs du temps de chute en fonction de la température.

<b>Le temps de chute moyen(s)</b>	11.3276	11.1866	10.235	9.4925	8.9666
<b>La température (°c)</b>	18.5°	19	26	40	55

Le temps de chute de la bille a été calculé après plusieurs mesures.

➤ **Calcul de la viscosité dynamique:**

La viscosité dynamique  $\eta$  (en mPa·s) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\eta = K (\rho_1 - \rho_2) \cdot t$$

Où : K = constante de bille mPa·s·cm<sup>3</sup>/g·s

$\rho_1$  = densité de la bille en g/cm<sup>3</sup>

$\rho_2$  = densité du liquide à mesurer à la température de mesure en g/cm<sup>3</sup>

t = temps de chute de la bille en secondes

On a:

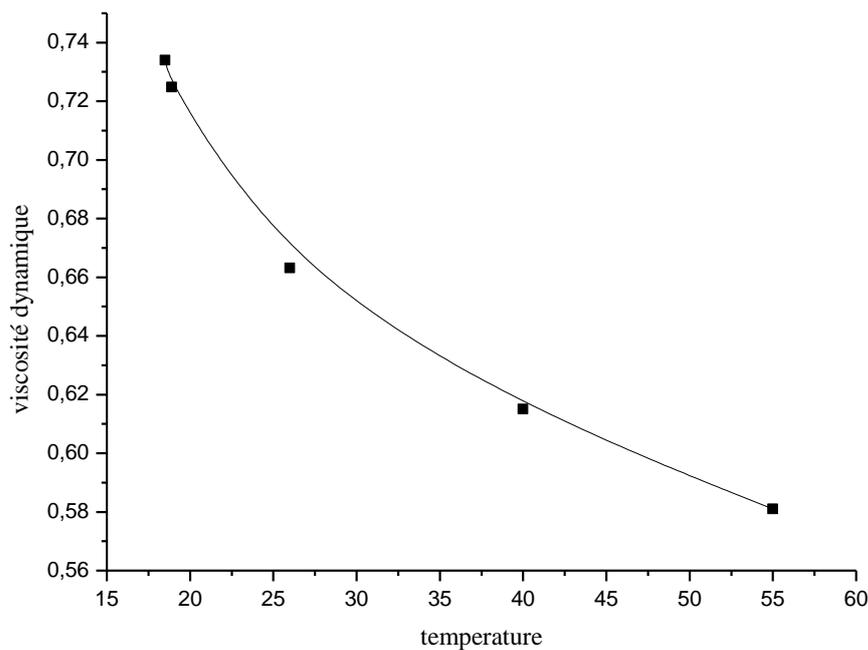
$$k=0,09 \text{ mPa}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^3/\text{g}\cdot\text{s}$$

$$\rho_1=2,2 \text{ g/cm}^3$$

$$\rho_2= 1.48\text{g/cm}^3$$

<b>Viscosité dynamique (mPa·s)</b>	0.7340	0.7248	0.6632	0.6151	0.5810
<b>Température (°C)</b>	18.5	18.9	26	40	55

**Tableau. II.3** : la variation de la viscosité dynamique en fonction de la température



**Figure 2.7 :** la viscosité dynamique en fonction de la température

L'étude viscosimétrique révèle une diminution de la viscosité dynamique en fonction de la température. L'augmentation de la température, augmente l'agitation et le mouvement des chaînes macromoléculaires, ce qui facilite le glissement des segments.

### 2.7.3 Etude de l'absorption de l'eau par le PCL :

Sur les bases théoriques de l'analyse des interactions eau-polymère, On peut aborder le problème par l'étude des paramètres de solubilité. L'eau se distingue des autres solvants usuels par son paramètre de solubilité exceptionnellement élevée  $\delta_s=40\text{MPa}^{0.5}$  alors que peu de polymères dépassent  $\delta_p =30\text{MPa}^{0.5}$  On peut donc en tirer une règle générale : un polymère est d'autant plus hydrophile que son paramètre de solubilité est plus élevé. Il est possible d'affiner cette règle en considérant non plus le paramètre de solubilité global, mais les paramètres de solubilité partiels  $\delta_d, \delta_p, \delta_h$  et respectivement liés aux forces de dispersion (London), aux interactions dipolaires (Debye, Keesom) et aux liaisons hydrogène La règle serait alors : un polymère est d'autant plus hydrophile que son paramètre de solubilité partiel relatif aux liaisons hydrogène :  $\delta_h$  est élevé. Cette règle est malheureusement difficile à mettre en œuvre en pratique car  $\delta_h$  est difficile à déterminer.

Il se trouve cependant qu'il existe une règle empirique ayant d'assez bonnes qualités prédictives, et qui peut être énoncée comme suit :

l'absorption d'eau est une fonction molaire additive[5]. Pour la mettre en œuvre, on définit une unité structurale représentative de la structure du polymère (unité monomère). Sa masse molaire est  $M$ . Elle absorbe donc  $H$  moles d'eau :  $H = \frac{W_m M}{1800}$  ( $W_m$  fraction en %,  $M$  en  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

$$H = (\text{masse du polymère / masse d'une mole d'eau}) * w_m / 100$$

La règle s'exprime par la relation suivante :

$H = a_1 H_1 + a_2 H_2 + \dots + a_i H_i$  où  $a_i$  est le nombre de groupements de type  $i$  dont la contribution molaire à l'absorption d'eau est  $H_i$ , dans l'unité structurale considérée. Cette relation est implicitement fondée sur l'hypothèse que la contribution d'un groupement donné est indépendante de son environnement structural et qu'il existe donc des valeurs « universelles » de  $H_i$ , par exemple :

- $H_i = 0$  pour les groupements hydrocarbonés et fluorés ;
- $H_i = 0,1$  à  $0,3$  pour les groupements modérément polaires (esters, éthers...);
- $H_i = 1$  à  $2$  pour les groupements donneurs de liaisons hydrogène (acides, alcools, amides).

On peut ainsi prédire que :

- les polymères hydrocarbonés et halogénés PE, PP, PS, PVC, PTFE, PVDF..., absorbent très peu d'eau (typiquement moins de 0,2 % en masse)
- les polymères comportant des groupements modérément polaires, par exemple POM, PMMA, polyesters, polycarbonate, absorbent entre 0,5 et 2 % en masse d'eau ;

les polymères à liaisons hydrogène sont très hydrophiles et même parfois solubles dans l'eau, par exemple poly (alcool vinylique), polyacrylamide, poly (acide acrylique).

### 2.7.3.1 partie expérimentale :

#### ➤ Mode opératoire :

On prend une masse de 0.2332g du polyester et on introduit dans un tube à essai contenant 40 ml d'eau distillée et incube le tout sous une température de 37°C et on fait une mesure de la masse durant 8 jours.

#### ➤ Calcul du pourcentage d'absorption d'eau du polyester :

Le pourcentage d'absorption d'eau du polyester a été calculé par la relation ci-dessous.

$$A\% = \frac{m - m_0}{m_0} * 100\%$$

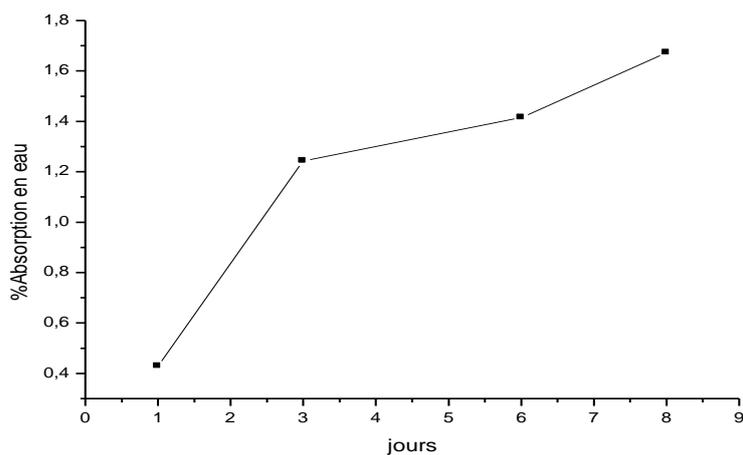
➤ **Résultats et discussions:**

$m_0$  : la masse de PCL sec.

$m_x$ : la masse de PCL hydratée.

**Tableau 2.8** : L'absorption de l'eau avec le PCL.

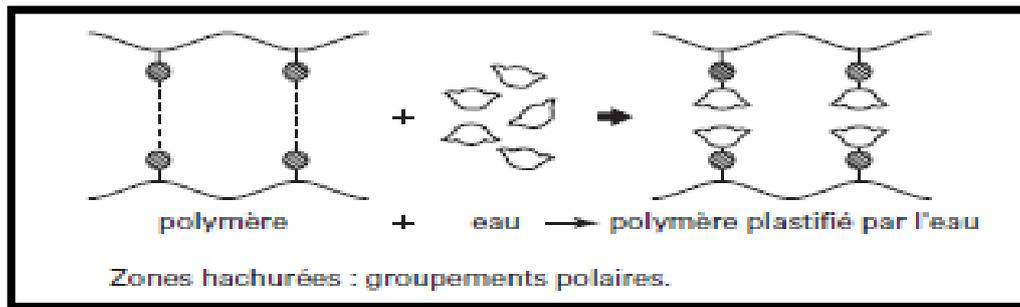
jours	Mesures de la masse ( $m_0=0.2332$ )	absorption(%)
Jours 1	$m_1=0.2342$	$A_1=0.4288$
Jours 3	$m_2=0.2361$	$A_2=1.2435$
Jours 6	$m_3=0.2365$	$A_3=1.4150$
Jours 8	$m_4=0.2371$	$A_4=1.6723$



**Figure 2.8** : variation du % d'absorption en eau.

➤ **Interprétation des résultats :**

L'eau s'insère dans la partie amorphe du polyester, étant la PCL un polymère semi cristallin et relativement hydrophobe ; la plastification se fait d'une manière progressive et lente, il y a une augmentation de la masse de la PCL et s'arrête au bout de 8 jours une fois toutes les parties amorphes occupées, lorsque l'eau s'insère dans toute la partie amorphe accessible, il s'établit un équilibre entre l'eau qui joue le rôle d'un plastifiant et les parties amorphes non atteintes.



**Figure 2.9 :** effet de plastification sur une macromolécule

### 2.8 Conclusion :

Dans ce travail nous avons réalisé la polymérisation par ouverture de cycle de  $\epsilon$ -caprolactone avec l'acide adipique, toute fois la réaction a été faite en masse sans avoir recours à un catalyseur externe afin de minimiser toutes réactions secondaires.

La réactivité de l' $\epsilon$ -caprolactone vis à vis du diacide choisi a été optimale à 40mn de réaction au delà de cette durée on devrait prendre les réactions de trans-estérification en compte ou auparavant cela a été démontré par des études réalisées avec l' $\epsilon$ -caprolactone avec différents diacides tels que l'acide succinique et sébacique[1].

Le spectre de résonance magnétique nucléaire est en faveur avec la structure admise du polycaprolactone.

Une analyse de calorimétrie différentielle à balayage DSC a illustré le comportement thermique du polycaprolactone et nous a renseigné sur la semicristallinité du polymère

Les résultats obtenus nous ont mené à vouloir d'augmenter les masses polycaprolactone par des réactions de chaînes par l'utilisation d'allongeurs de chaînes tels que les bisoxazolnes

afin d'améliorer les propriétés physico-chimiques, thermiques et mécaniques en vue de leur utilisation puisque la CES a montré qu'on a obtenu des oligomères.

L'étude viscosimétrique a montré que la température a une influence sur la viscosité du polyester, lors de notre étude il est impératif de prendre en compte le changement du comportement du polymère, de même l'étude de l'adsorption de l'eau, a révélé que au delà de 8 jours le polyester, est complètement plastifié ce qui va justifier la durée de la libération de la procaine HCL et l'étude de la biodégradation dans les milieux liquides constitués principalement d'eau.

## PARTIE 2 : Réactions de couplages

Ce chapitre traite les différentes réactions de couplages réalisées avec la polycaprolactone, avec des coupleurs de chaîne, l'un commercial et l'autre synthétique, afin d'essayer d'augmenter les masses, pour une meilleure résistance mécanique et thermique. On va tout d'abord présenter une petite théorie sur les coupleurs de chaîne type bisoxazolines utilisés pour la préparation de polyesteramide ensuite le mode de synthèse utilisé.

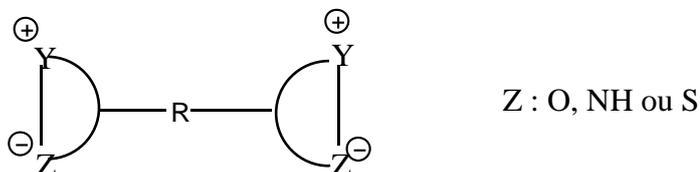
### 2.9 Les bisoxazolines

#### 2.9.1 Généralités

Les coupleurs de chaîne que nous recherchons sont des composés difonctionnels, stables entre 150 et 250°C aux températures de fusion des oligoesters, très réactifs vis-à-vis des groupes carboxyles et ne donnant pas de réaction avec élimination de sous-produits. Une dernière condition est imposée par une éventuelle application industrielle : les coupleurs doivent pouvoir être préparés sans difficultés excessives. Deux types de composés peuvent répondre à la question : les composés linéaires à liaisons multiples et les composés cycliques, principalement hétérocycliques.

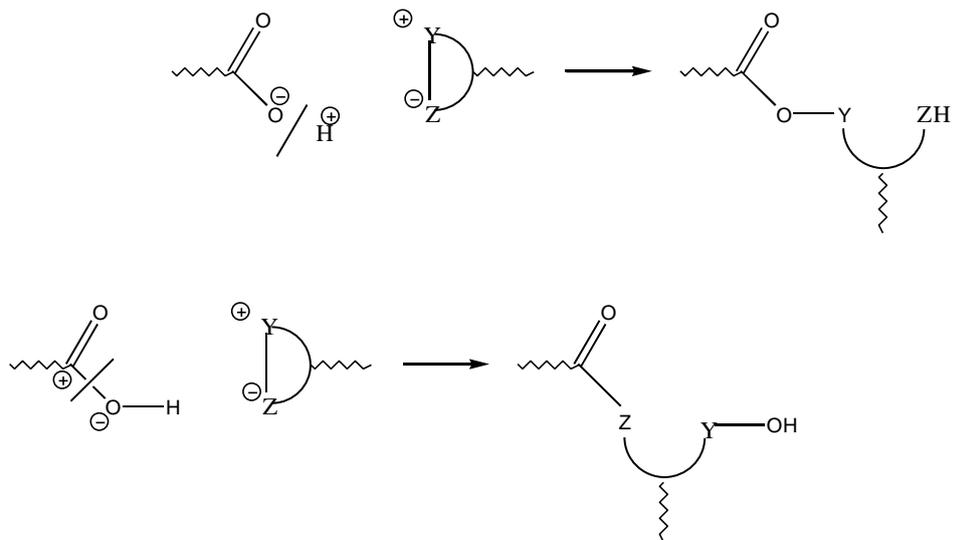
##### 2.9.1.1 Composés hétérocycliques

De nombreux composés hétérocycliques peuvent donner des réactions d'addition avec les groupes carboxyliques. Un coupleur difonctionnel hétérocyclique peut s'écrire schématiquement :



La réaction d'addition se fait par ouverture du cycle entre l'hétéroatome attracteur Z (Z = O, NH, S par exemple) et l'atome Y (Y = C).

Deux enchaînements différents peuvent être obtenus selon que le groupe carboxy réagira comme nucléophile ou comme électrophile respectivement :

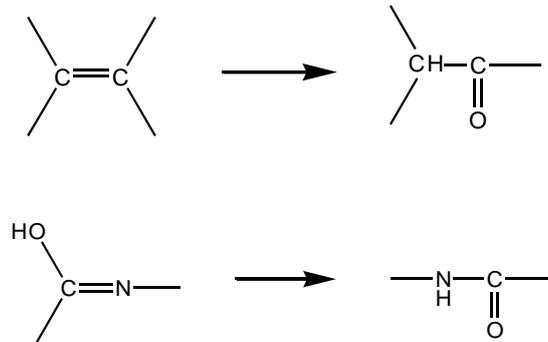


Y, Z étant respectivement des atomes accepteurs et donneurs d'électrons

**Figure 2.10** : ouverture d'hétérocycle par un groupe carboxylique

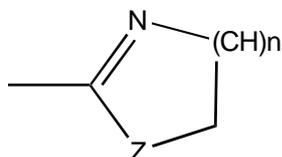
L'enchaînement résultant possède donc dans tous les cas des groupes latéraux OH, SH ou NH<sub>2</sub>, peu stables ou susceptible de conduire à des branchements par réaction à haute température avec les groupes carboxy.

Cependant s'ils sont attachés à un carbone ayant une double liaison, ces groupes se convertissent immédiatement en fonctions plus stables par exemple :



Dans le premier cas, le coupleur de départ doit posséder un groupe peu stable éther ou thioéther vinylique.

Dans le dernier cas, en revanche les coupleurs seront de type imine -C=N- :



Avec Z : O, NH, S

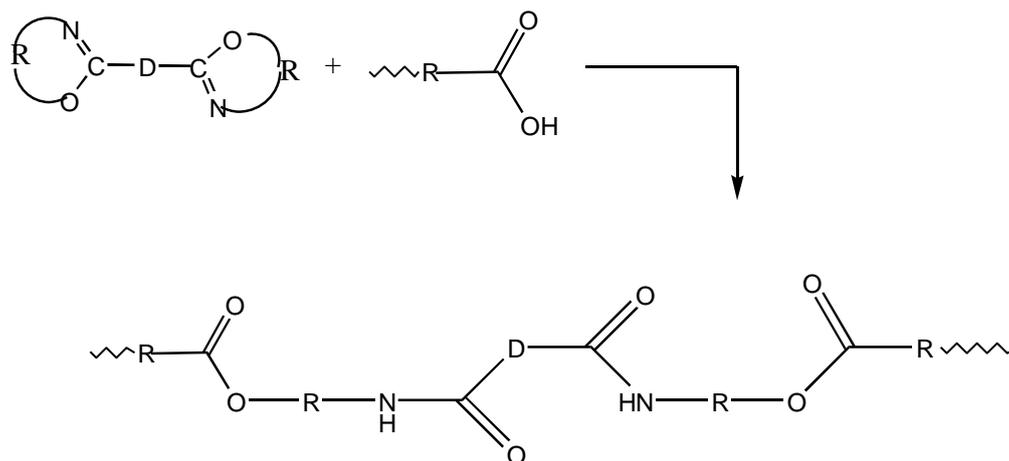
Ces groupes sont thermiquement stables, réactifs vis à vis des groupes carboxyliques et relativement faciles à préparer. Ils sont donc particulièrement intéressants.

**Tableau 2.9:** Structure des composés hétérocycliques pouvant être utilisés dans les réactions de couplage avec les extrémités carboxyliques.

Bisoxazoline		Bis iminocarborate	
Bisoxazine		Bis N-acylaziridine	
Bisthiazoline		Bisépoxy	
Bisimidazoline			

### 2.9.2 Coupleurs de type oxazoline

D'une façon générale, les cycles iminoether réagissent avec les groupes carboxyliques par ouverture de l'hétérocycle entre l'atome de carbone et l'atome d'oxygène ou l'atome de soufre, les groupes carboxyliques réagissent comme nucléophiles.

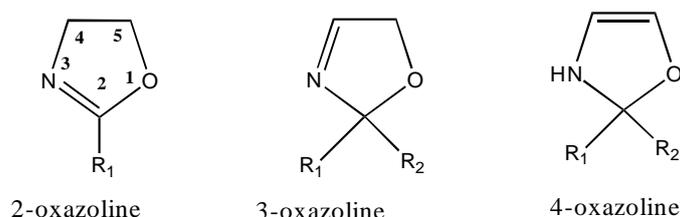


**Figure 2.11 :** Réaction de cycles iminoethers avec un acide carboxylique

La stœchiométrie est nécessaire pour qu'une augmentation de la masse molaire et qu'une diminution de la teneur en groupes carboxy soient élevées.

Dans le cas de polyamides qui contient des groupements terminaux acides carboxylique et amines, les coupleurs de chaînes tels que les époxydes, les isocyanates, les carbomides et les oxazolines peuvent réagir [6].

Les oxazolines sont des composés hétérocycliques à cinq membres contenant une double liaison. La double liaison peut être localisée dans l'une des trois positions, donc la possibilité d'existence de trois différents cycles oxazolines.



**Figure 2.12:** Différents cycles oxazolines

Dans la suite de ce travail, nous nous intéressons exclusivement à la structure 2-oxazoline, la plus usuelle et qui permet d'atteindre la structure amide-ester dans la chaîne principale par réaction d'ouverture de cycle avec un acide carboxyle.

Les oxazolines sont préparées à partir de différents composés, des revues détaillées de chacune des méthodes de synthèse sont proposées par Elderfield [7] et Frump [8]. Ces différentes méthodes peuvent être résumées en quatre synthèses principale :

- Déshydratation de  $\beta$ -hydroxyalkylamides.
- déshydrohalogénéation des composées de  $\beta$ -halogénoalkylamides.
- A partir d'un acide avec un aminoalcool avec les deux groupes hydroxyle et amine sur deux atomes de carbone adjacents.
- Réaction de nitriles, soit avec un époxyde, soit avec un aminoalcool.

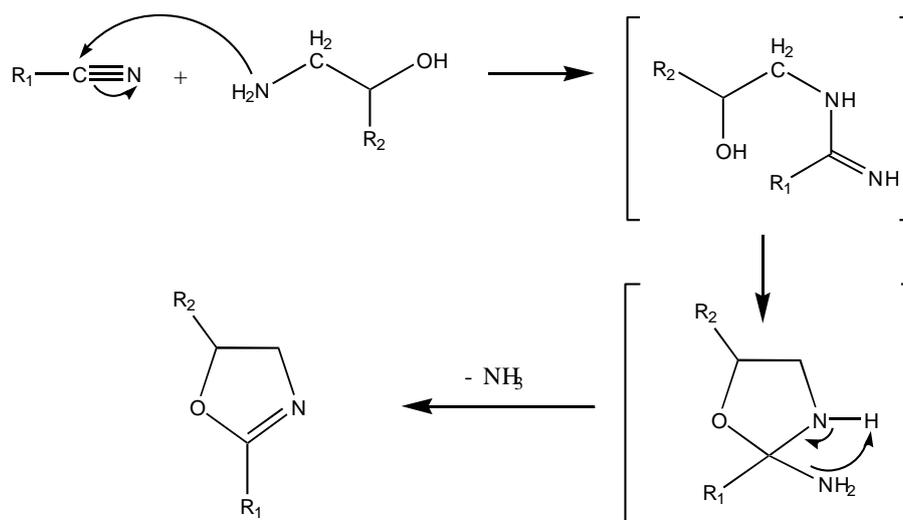
### 2.9.3 Synthèse à partir d'un nitrile :

La formation de 2-oxazoline à partir d'un dérivé nitrile se fait par condensation de ce dernier avec, soit un époxyde[9-10-11], soit un aminoalcool[12-13-14]. Seeliger et al.[12-15-16] ont fait de nombreuses études sur ces deux méthodes d'obtention des oxazolines à partir de nitriles.

La voie à partir des aminoalcools est moins complexe que celle à partir des époxydes et de meilleurs rendements sont obtenus.

#### 2-9-4 Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool

C'est la plus utilisée actuellement. Cela s'explique par un rendement de la réaction plus élevée que celui obtenu par les méthodes précédentes et par l'utilisation de matériaux peu onéreux [17]. Le mécanisme réactionnel est le suivant :



**Figure 28:** Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool

La réaction est réalisée en masse et en chauffant à 100-130°C, des meilleurs rendements sont obtenus avec une quantité catalytique de sel métallique [6]. Les principaux catalyseurs sont le chlorure de zinc  $ZnCl_2$ , l'acétate de cadmium  $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ , l'acétate de zinc  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  et le sulfate de cuivre  $CuSO_4$ .

Dans le cas des nitriles aromatiques l'ajout de chlorobenzène peut être envisageable. Les rendements sont supérieurs à 60% alors que ceux obtenus par la voie des époxydes sont nettement inférieurs, de plus, la formation d'isomères est évitée.

Les composés pouvant être préparés à partir de nitriles sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 2.10** : Structure des oxazolines préparés à partir des nitriles

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Catalyseur	Rendement %
CH <sub>3</sub>	H	A	73
Cyclohexane	H	B	62
n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	A	77
n-C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	A	77
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	A	85
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C	76
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C	72

A: Cd(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; B: Zn (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; C: ZnCl<sub>2</sub>

Pour obtenir des bis-oxazolines, la synthèse est réalisée dans les mêmes conditions opératoires mais à partir d'une mole de dinitrile avec deux moles d'aminoalcool toujours en présence d'un catalyseur.

Une autre publication[18] fait référence à ces travaux [12] mais pour éviter l'obtention de bisimidines observées avec le 1,2 phtalonitrile, la synthèse de bis-oxazoline a été réalisée en présence d'excès d'éthanolamine.

### 2.9.5 Réactions d'ouverture des oxazolines :

Les oxazolines peuvent réagir avec de nombreux composés comme les acides, les anhydrides, les aldéhydes, les isocyanates, les époxydes, les amines et les thiols [19].

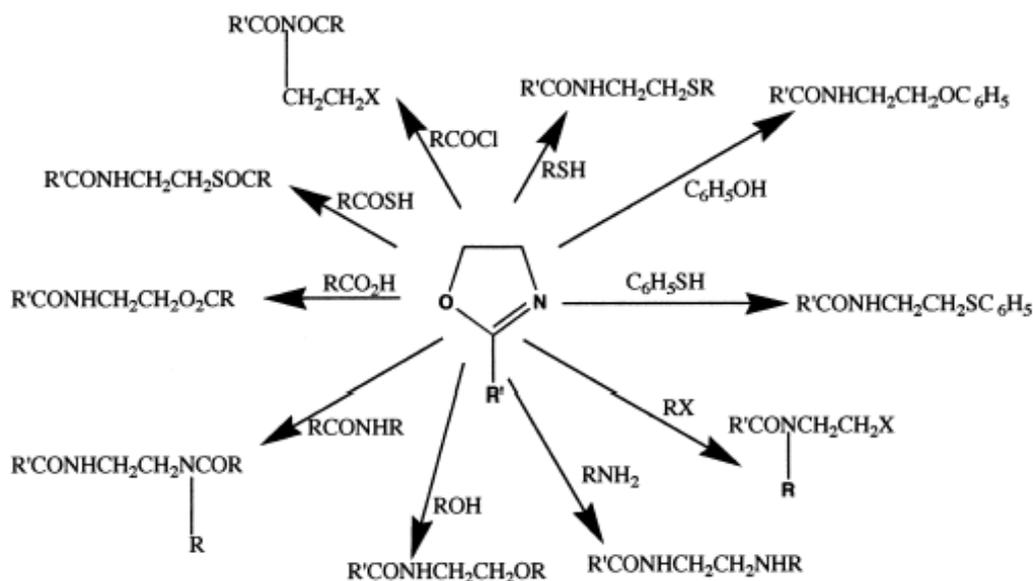


Figure 2.13 : Différentes réactions d'ouverture de cycle iminoether

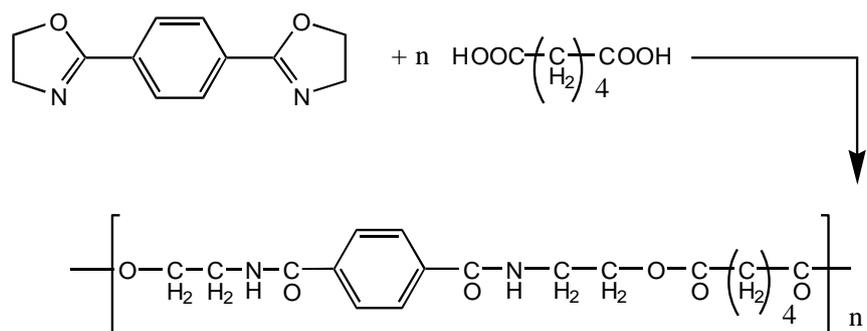
Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux réactions d'ouverture de cycles notamment à la réaction d'hydrolyse (réaction à éviter lors des polycondensations) et à la réaction d'ouverture des oxazolines par les acides carboxyliques.

### 2.9.6 : Ouverture de bis-oxazoline par des diacides carboxyliques.

Tout comme les 2-oxazolines, les bis-oxazolines donnent par réaction d'ouverture de cycle avec les diacides, des poly (ester- amide) linéaires[20]

Ces polymères à enchaînement ester-amide dans la chaîne principale ont fait l'objet de nombreuses publications [21.22].

La première étude de cette réaction de polycondensations a été réalisée à la fin des années 50 par A. Jaeger [21] la réaction a été réalisée en masse à 230-240°C pendant 45 min, entre la 1,4 - bis(2 - oxazolines -2 yl) benzène et l'acide adipique. Aucune caractéristique du polymère n'est donnée.



**Figure 2.14** : Réaction du para phényl-bisoxazoline avec l'acide adipique [21]

Ces travaux ont été suivis de deux autres publications en 1966 [22] et en 1989 [23]. En 1966 le polycondensat est caractérisé par quelques bandes en IR et la viscosité intrinsèque donnée est seulement de  $0,07 \text{ dl g}^{-1}$ . La réaction avait été réalisée en solution dans le DMF à  $120^\circ\text{C}$  et pendant 10 heures.

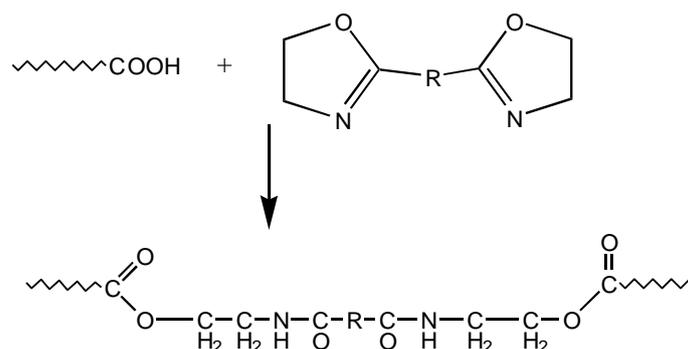
En 1989, l'auteur [24] estime que la viscosité obtenue ne représente pas la viscosité d'un polymère mais plutôt d'un mélange d'oligomères. Il a refait la polycondensation en masse entre 1,4-bis(2-oxazoline-yl) benzène avec l'acide sébacique  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$ , tout en étudiant l'influence de différents paramètres comme la pression, la température et le temps de réaction, sur la polycondensation. Les résultats montrent que le pourcentage de l'acide résiduel est toujours vers les environs de 3,5 %.

Les résultats tirés de ce travail sont les suivants :

- le pourcentage de l'acide résiduel est d'environ 3,5%
- les masses molaires des polymères sont de l'ordre de 6000
- les viscosités obtenues sont dix fois plus importantes que celles obtenues en 1966.

La réaction étant effectuée en solution à  $120^\circ\text{C}$ . Donc pour obtenir des poly(esteramide)s de masse molaire plus élevée, les réactions de polycondensation doivent être réalisées à haute température et en masse.

Depuis, d'autres travaux ont été menés sur la réaction des bisoxazolines utilisées comme réactifs pour l'extension des chaînes des polymères à extrémités réactives carboxyles. (Figure 2.16) [24-25].



**Figure 2.15** : Extension des chaînes de polymères par réaction de « prépolymères » à terminaison acide avec des bis-2-oxazolines,  
Avec  $\sim\sim\sim$  = chaîne de polymères.

Cette méthode a permis d'obtenir des polymères de masse molaire élevées dans des conditions relativement douces et en minimisant les réactions secondaires. Ces extensions de chaînes par réaction d'addition de bis – oxazolines sont réalisées en masse et à des températures  $t > 200^{\circ}\text{C}$ . L'évolution des masses des polymères peut être suivie par Chromatographie en exclusion stérique « CES », par viscosité, par dosage des fonctions acides...

La réaction d'ouverture des bis (2-oxazoline)s par un diacide permet d'aboutir à des structures macromoléculaires possédant à la fois des fonctions ester et amide dans la chaîne principale . De plus, cette voie de polycondensation ne fait appel à aucune élimination de sous produits ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ ,...). Les deux étapes sont la synthèse d'oxazolines et leur ouverture par un acide carboxylique.

D'après la littérature, les méthodes d'obtention des oxazolines et leur réactivité sont fonction de la substitution, plus elles sont substituées en position 4, plus elles sont faciles à obtenir mais elles sont difficiles à ouvrir.

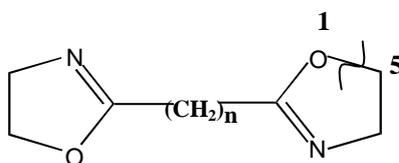
L'obtention de polymères de masse molaire supérieure à 10000 est difficile par les méthodes classiques de polycondensation comme les réactions en masse entre diacides et diols ou diamines.

Les cinétiques des derniers stades des réactions sont en effet très lentes d'où la nécessité de catalyser, d'augmenter les températures et de travailler sous vide pour éliminer les sous produits de réaction. Ces conditions difficiles entraînent l'apparition de réactions secondaires et donc de défauts structuraux. D'autre part la présence d'extrémités réactives résiduelles dans le polymère final ne contribue pas à une bonne thermo stabilité.

L'utilisation d'un coupleur de chaîne donnant une réaction de polyaddition rapide avec les extrémités réactives d'oligomères fonctionnelles permet de palier ces inconvénients en diminuant les températures et les temps de réaction.

Les bisoxazolines ont montré une bonne efficacité pour diminuer la teneur en groupes carboxy résiduels des PCL.

Ce type de composé réagit avec les groupes carboxyliques par ouverture de cycle pour donner des produits contenant à la fois des groupes esters et des groupes amides. Cette ouverture du cycle se produit entre la position 1 et la position 5 de l'hétérocycle.



Il nous a semblé intéressant d'utiliser les réactions en masse de ces composés sur des oligomères polyesters à terminaisons carboxy avec comme objectifs :

- 1 -d'obtenir rapidement à pression atmosphérique des polyesters de forte masse molaire.
- 2 -d'obtenir facilement des copolymères à blocs en utilisant un mélange d'oligomères.

L'application industrielle visée est l'extrusion réactive de mélanges oligomères/coupleurs.

Différentes bisoxazolines ont été utilisées dans des réactions de polyaddition avec les diacides carboxyliques. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude de ce type de réaction en masse pour nos bisoxazolines.

Dans ce travail, nous nous intéressons exclusivement à la structure 2-oxazoline, la plus usuelle et qui permet d'atteindre la structure ester- amide dans la chaîne principale par réaction d'ouverture de cycle avec un acide carboxylique.

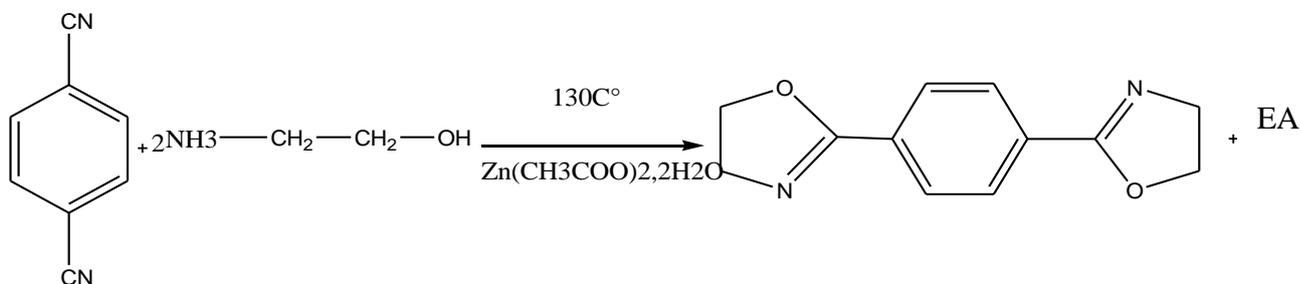
La formation de 2-oxazoline à partir d'un dérivé nitrile se fait par condensation de ce dernier avec, soit un époxyde [26, 27, 28], soit un aminoalcool [29, 30, 31]. Seeliger et al. [32, 33, 34] ont fait de nombreuses études sur ces deux méthodes d'obtention des oxazolines à partir de nitriles. Les aminoalcools sont les plus utilisés actuellement.

Pour obtenir des bisoxazolines, les réactions sont réalisées en masse et en chauffant à 130°C, des meilleurs rendements sont obtenus avec une quantité catalytique de sel métallique [29]. Les principaux catalyseurs sont le chlorure de zinc  $ZnCl_2$ , l'acétate de cadmium  $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ , l'acétate de zinc  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  et le sulfate de cuivre  $CuSO_4$ .

Nous avons pensé à réaliser la synthèse de la 1,4 (phénylène)bis 2-oxazoline (P.B.O para) comme coupleur de chaîne afin d'étudier la réactivité des groupements bisoxazolines et l'influence du phényle sur celle-ci.

### 2.9.7 partie expérimentale :

#### 2.9.7.1 Bilan général :



**Figure 2.17** : réaction bilan de la formation du coupleur de chaîne PBO<sub>PARA</sub>

- Produits chimiques :

Les produits chimiques utilisés dans cette partie sont comme suite :

L'éthanolamine EA (Riedel de Haën), terephthalonitrile (Prolabo), Tetrahydrofurane (T.H.F), Acétate de Zinc déshydraté (Fluka).

- Mode opératoire :

Synthèse de la 1,4 (Phénylène) bis (2-oxazoline) :

Une mole de dinitrile est dissoute dans trois moles d' éthanolamine en présence d' acétate de Zinc di-hydraté à raison de 2,5% mole .Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heure sous atmosphère inerte ( $N_2$ ) et maintenu a une température avoisinant  $130C^\circ$  .

Un dégagement d'ammoniac ( $NH_3$ ) a été observé à la fin de réaction on a récupéré un produit de couleur jaune verdâtre.

Le produit recueilli a été solubilisé sous agitation magnétique avec chauffage dans le T.H.F et il a été noté que ce produit était soluble en petite quantité dans le solvant en augmentant la quantité du produit à solubiliser il devenait insoluble et un précipité jaune (1) se formé au fur et à mesure de l'agitation.

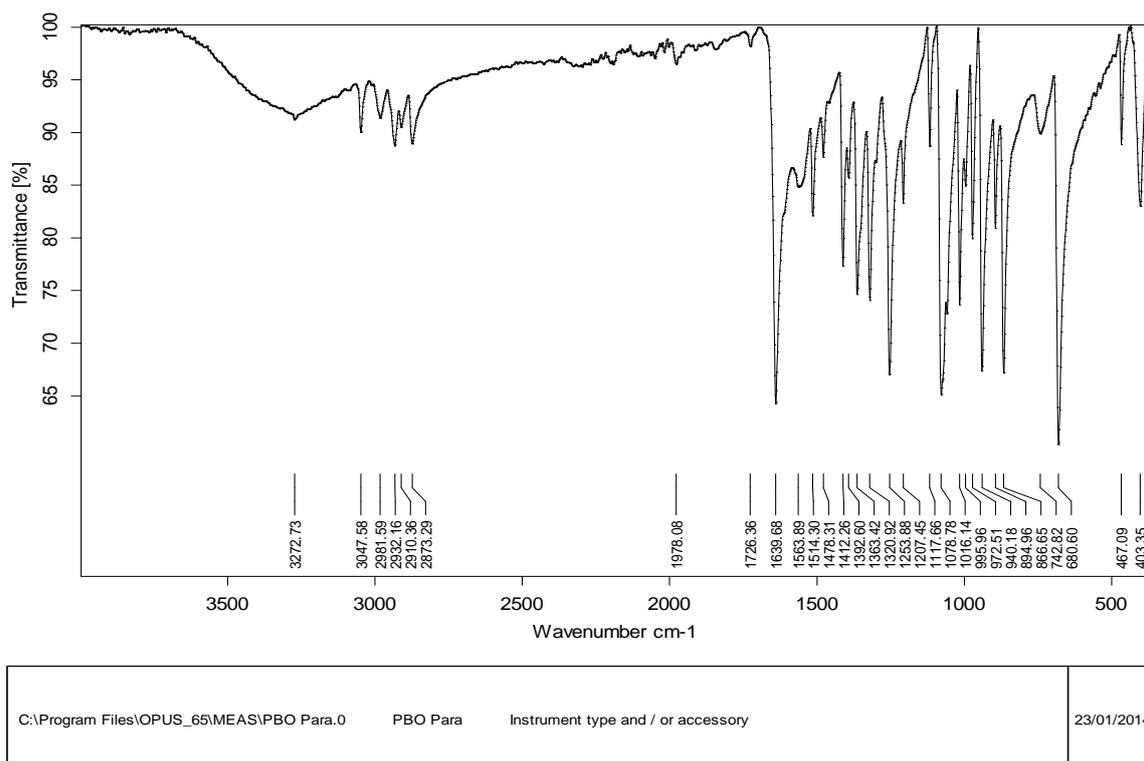
Ce précipité (1) a été récupéré à chaud par une filtration sous vide, après séchage on a obtenu une grande quantité de poudre jaune.

Le distillat issu de la filtration sous vide à chaud du précipité (1) a été maintenu sous froid pendant 24H , un précipité (2) s'est formé dans le distillât , après une filtration sous vide à froid et séchage du produit une petite quantité de poudre jaune clair a été collectée.

L'analyse IR du précipité 2 a donné le spectre suivant :

#### **2.9.7.1 Caractérisation de la PBO para (CC) :**

- par infra rouge



Seite 1 von 1

**Figure 2.17** : spectre infra rouge de la PBOpara <sup>1/3</sup>

### Interprétation du spectre :

Dans le spectre une bande à  $3413.8 \text{ cm}^{-1}$  caractérisant les CH aromatiques, nous indique la présence d'un cycle aromatique.

Un pic très apparent à  $1643.2 \text{ cm}^{-1}$  met en évidence la présence d'une bande de valence de la fonction  $\text{C}=\text{N}$ .

Les izoxazoles présentent une bande large fondamentale ou le pic caractéristique apparaît à  $1560 \text{ cm}^{-1}$  ceci est en accord avec le pic présent dans notre spectre à  $1560.3 \text{ cm}^{-1}$

Les  $\text{CH}_2$  (s) de l'oxazoline apparaissent dans un domaine de  $1420\text{-}1410 \text{ cm}^{-1}$  et on trouve une fréquence correspondant à ce domaine à  $1413.7 \text{ cm}^{-1}$ .

Les déformations hors plan des hydrogènes donnent des bandes apparaissant entre  $900\text{-}700 \text{ cm}^{-1}$  la plus grande est généralement au alentours de  $750 \text{ cm}^{-1}$  mais ceci est fonction de la substitutions du cycle, on pourra noter la fréquence de  $1058.8$  et  $1018.3 \text{ cm}^{-1}$  caractérisant la substitution 1-4 du cycle aromatique : le benzène 1,4 substitué.

Ether cyclique apparaît près de  $1250 \text{ cm}^{-1}$  et le pic présent dans le spectre se trouve à une fréquence de  $1255.6 \text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre est en accord avec la structure admise recherchée, puisque on a constaté qu'un iminoethers comme cycle oxazoles s'est formé pour donner la PBO<sub>para</sub>

- Par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C :

RMN <sup>1</sup>H de la PBO<sub>para</sub> :

Les spectres RMN ont été effectués au laboratoire Chimie Provence sous la direction de Professeur Maurice Santelli à Marseille et la collaboration du Professeur MESLI

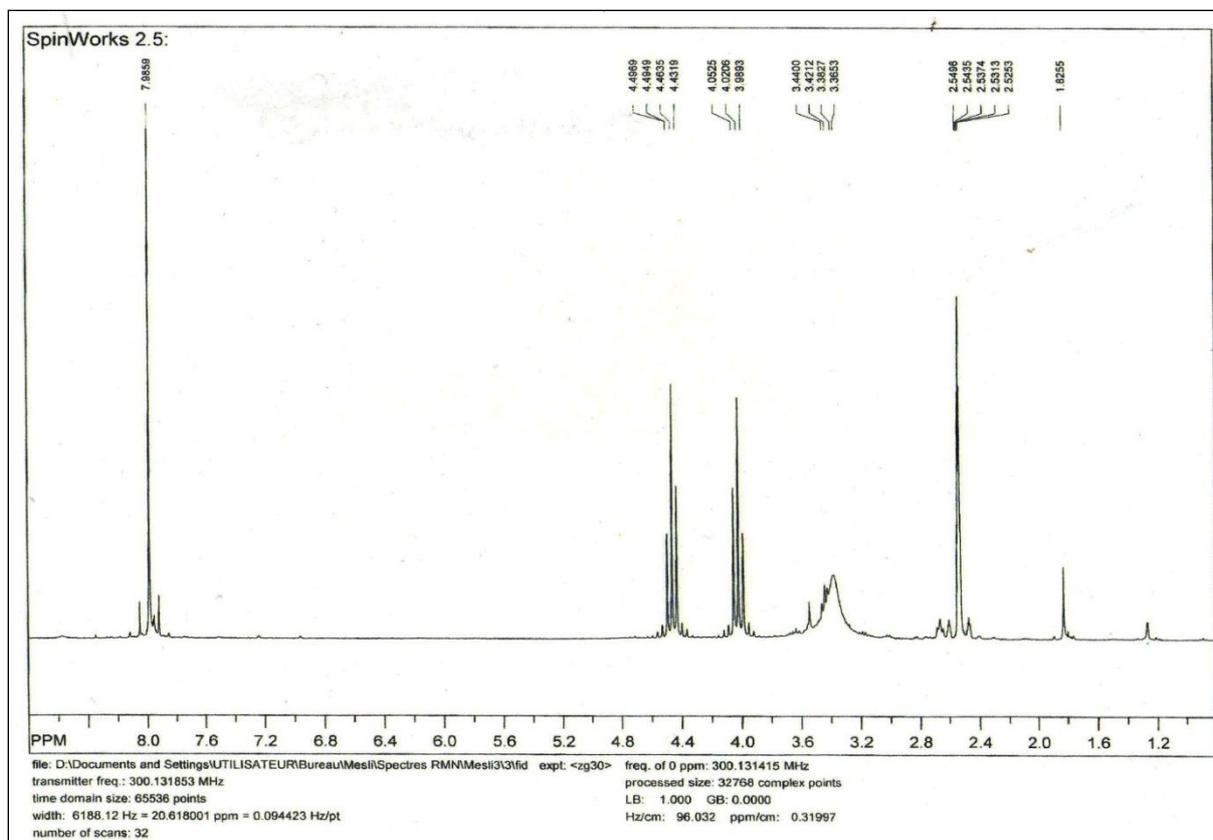
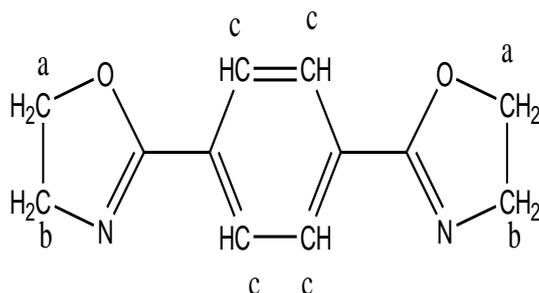
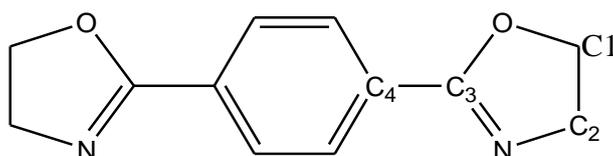


Figure 2.18 : spectre RMN <sup>1</sup>H de la PBO<sub>para</sub>

l'étude spectroscopique par RMN<sup>1</sup>H montre l'existence de trois types groupements méthylène différents, les hydrogènes proches (CH<sub>2</sub><sup>b</sup>) de l'azote sont plus déblindés que les hydrogènes (CH<sub>2</sub><sup>a</sup>) avoisinant l'oxygène sont caractérisés par des triplets a des déplacements chimiques respectives à 4.4 ppm.

Vu la symétrie de cette molécule, les hydrogènes portés par le cycle aromatique ayant un environnement identique seront les plus dé blindés et auront le même signale à 7.98ppm. Les autres pics sont attribués à l'éthanolamine.(3.82ppm,1.82ppm)

RMN <sup>13</sup>C de la PBOpara :



L'analyse du spectre RMN <sup>13</sup>C indique la présence de quatre carbones distincts. Le C3 est le carbone le plus déblindé étant voisin avec deux hétéroatomes, il appaîtra à 130 ppm suivra les carbones aromatiques C4 à 115 ppm. Le carbone portant le numéro 1 donne un signal à 68 ppm et le carbone numéro 2 proche d'un azote présente un pic à 40 ppm il sera le carbone le moins déblindé. (Figure 2-A2)

**Tableau 2. 12** : les Attributions des déplacements chimiques des signaux en RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de La PBO para

Attribution	RMN <sup>1</sup> H		Attribution	RMN <sup>13</sup> C	
	δ ppm / DMSO	Multiplicité		δ ppm / DMSO	Multiplicité
Hc	7.98	S	C1	68.46	S
Hb	4.46	T	C2	55.47	S
Ha	3.98	T	C3	130.83	S
			C4	115	S

## 2.10 Préparation des polyésteramides :

*polyesteramide :PCL/PBO<sub>PARA</sub> (PEA<sub>1</sub>) /polyesteramide :PCL/PBO<sub>META</sub> (PEA<sub>2</sub>)*  
*polyestermide :PCL/EC/PBOpara(PEA<sub>3</sub>)*

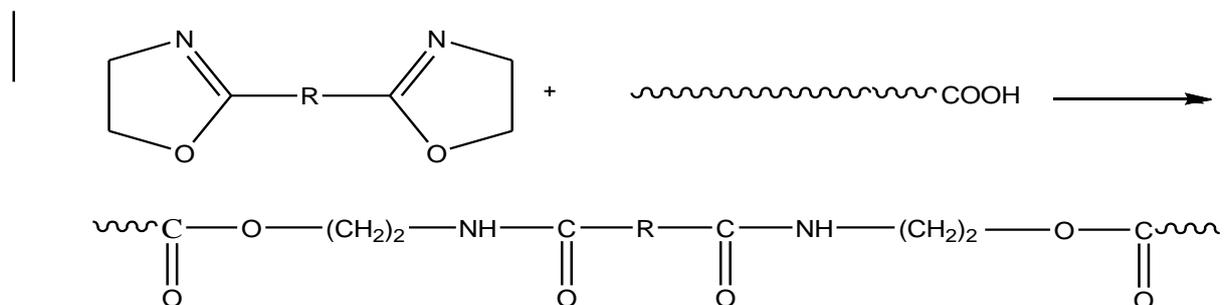
-Introduction :[35]

Les réactions en bloc entre les agents de couplage (Coupleur de chaîne) et les oligomères avec à terminaisons de chaînes hydroxyles, amines ou encore des groupements carboxyles comme c'est le cas du polycaprolactone , c' est une méthode attractive de synthèse des copolymères en bloc .

Les agents de couplage sont choisis pour leurs rapidité à réagir dans les réactions en bloc à des températures proche de la température du début de fusion des oligomères et la formation des blocs copolymères à des températures allant de 150C°-250C° avec formation de sous produits de très faible masses .

Les réactions de couplages présentent beaucoup d'avantages en les comparant a la polycondensation conventionnelle entre les extrémités de chaînes des oligomères et leurs réactivité l' un vis-à-vis de l' autre , la réaction peut être courte a une température basse et sans formations de sous produits,et les multi-blocs obtenus sont de forte masses moléculaires. Les coupleurs de chaînes cités dans la littérature concernant la polycondensation des diisocyanates , bisoxazolines ,diphényl carbonates , carbonyl biscaprolactame ,dianhydrides et les bisoxasolines sont des agents de couplage les plus intéressants, présentant une stabilité thermique envers les polymères a extrémités de chaînes carboxyles .

Les phénols et les tihophenols.les bisoxazolines et les bisoxazines réagissant avec des polyesters ou des polyamides a des fins carboxyles donnant un taux de conversion aux alentours de 80% au bout de 10mn de réaction et un rendement et des masses moléculaires assez fortes selon la réaction suivante :[35]



**Figure 2.19** : schéma Réactionnel de la réaction de couplage [35]

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à la réaction en chaîne du polycaprolactone préparé dans la partie précédente avec un coupleur de chaîne tel que la PBO para le suivi cinétique de la réaction de polycondensation a été réalisé par viscosimétrie .

Une étude comparative viscosimétrique entre les couples(PCL/PBOpara) et (PCL/PBOMéta) a été établit afin de tester l'influence de la position du phényle entre les deux fonctions oxazoline dans la réaction de couplage et leurs réactivités envers le polycaprolactone afin d'optimiser les réactions de couplage.

Les deux réactions de couplage ont été réalisées sans solvant avec une vitesse convenable afin de minimiser les réactions parasites et le coût de la réaction pour une éventuelle application industrielle.

### **2 .10.1 : Partie Expérimentale**

- **Produits Chimiques et réactifs**

Les produits chimiques utilisés dans cette partie de travail sont ceux préparés dans les chapitres précédents.

PCL, PBO para ,PBO méta ( commerciale)

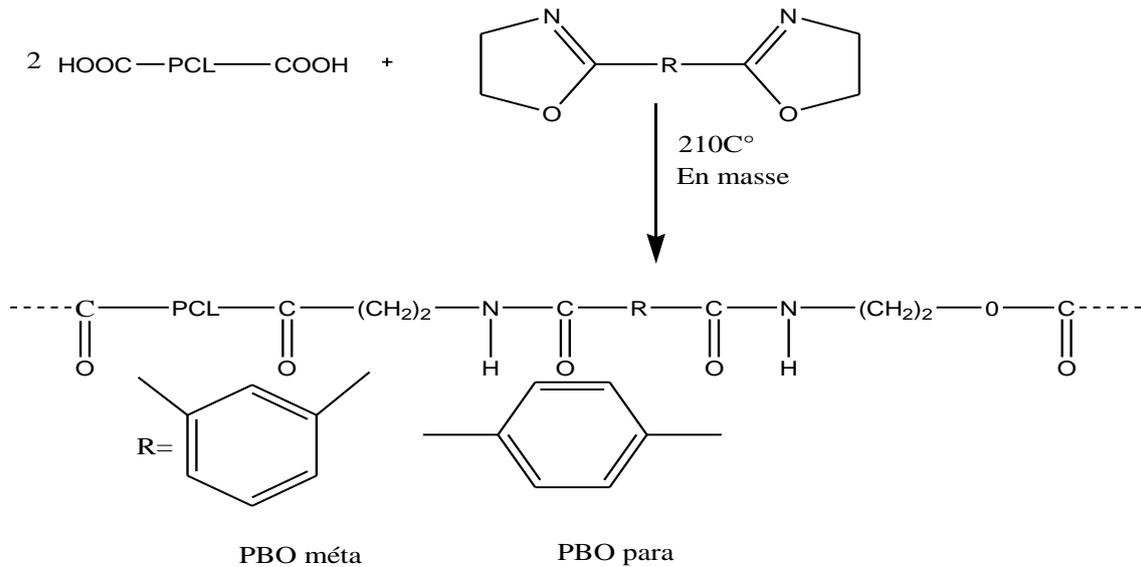
- **Mode Opératoire**

Dans un réacteur de 50 ml plongé dans un bain d'huile minérale, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'une agitation magnétique, on introduit 17,81 mmol de polyesters et 17,81 mmol de coupleur de chaîne. Le mélange est porté à 210°C sous agitation pendant 120 min pour donner après refroidissement un polymère cristallin de couleur jaune.

Des prélèvements ont été effectués durant la réaction et le suivi cinétique a été fait par viscosimétrie .et par spectroscopie infra rouge

### **2.10.2 Etude des réactions de polycondensation (PCL+PBO para)et (PCL+PBO méta):**

La réaction en chaîne étudiée peut être résumé de la manière suivante :



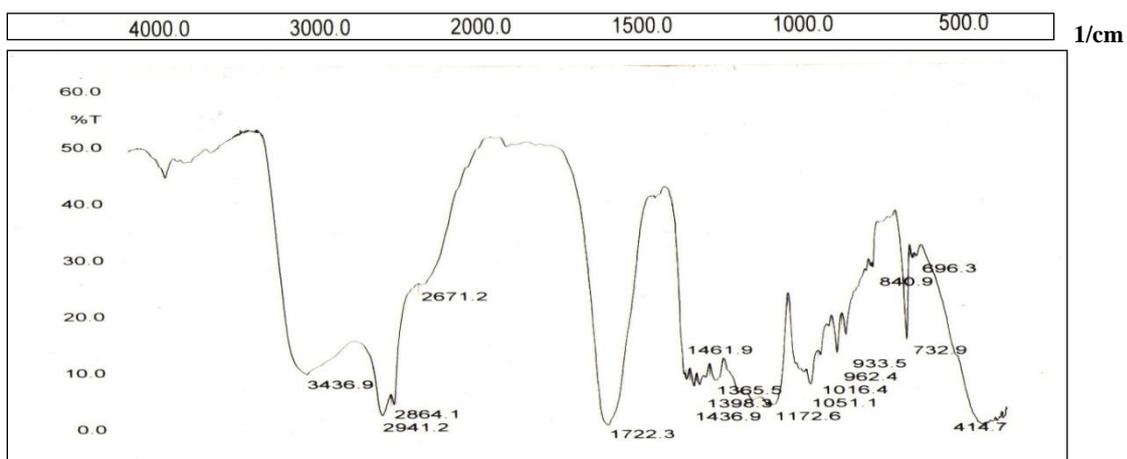
**Figure 2.20:** Réaction bilan de couplage du couple PCL/ PBO

- **Caractérisation des réactions de couplage par IR :**

Le suivi de la formation des PEA au cours de la réaction par F.T.I.R a donné les spectres suivants :

Le couplage du polycaprolactone avec la PBO para et la PBO méta a été suivi par spectroscopie infra rouge par des prélèvements effectués au cours de la réaction de couplage.

- **Suivi de la formation du PEA<sub>2</sub>:PCL/PBOMéta par spectroscopie infra rouge :**



**Figure 2.21 :** T1 après 2mn de réaction : PCL+PBO méta

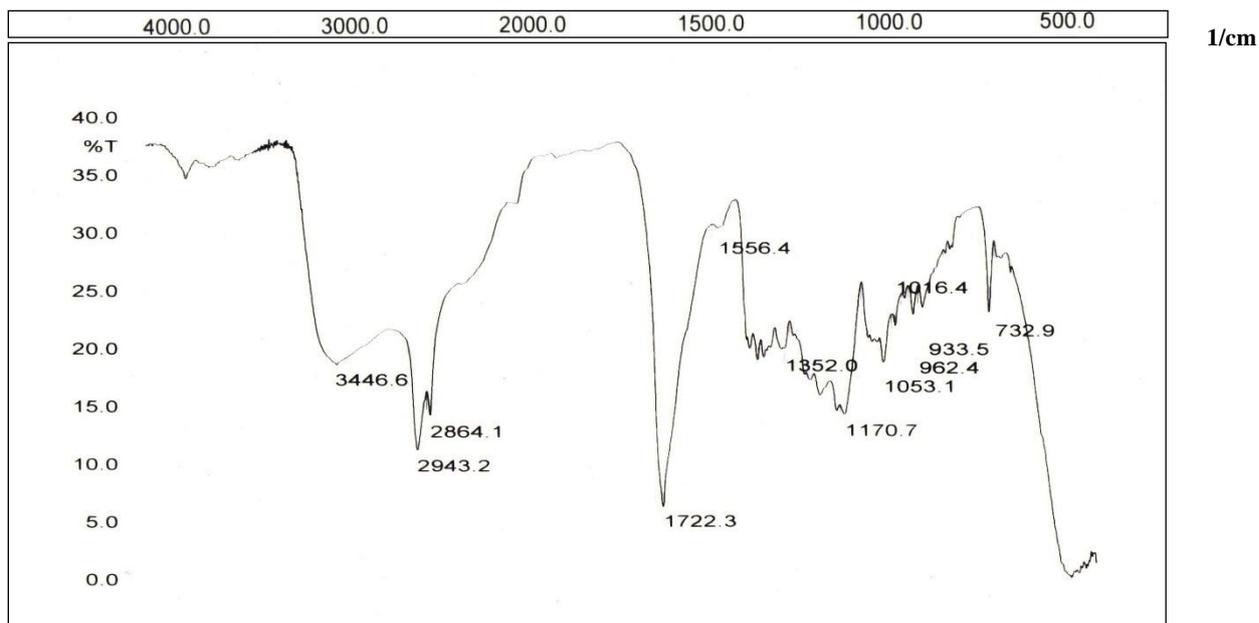


Figure 2.21 :T2 après 5 mn de réaction PCL/PBO méta

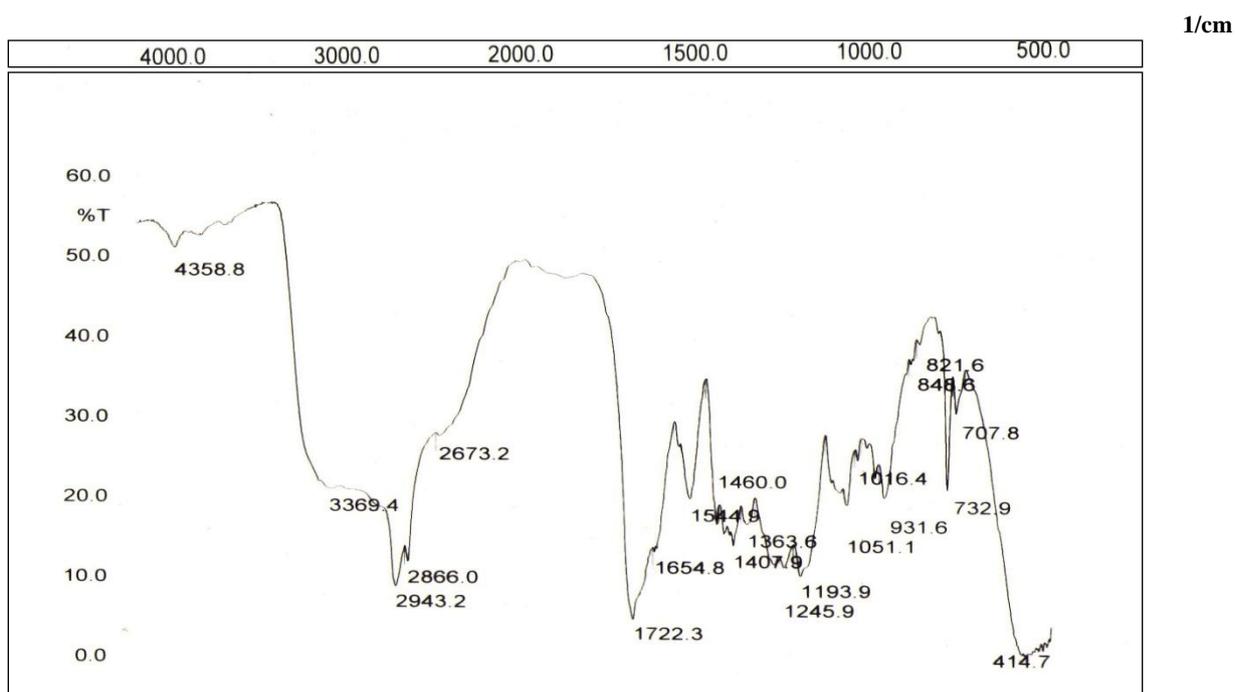
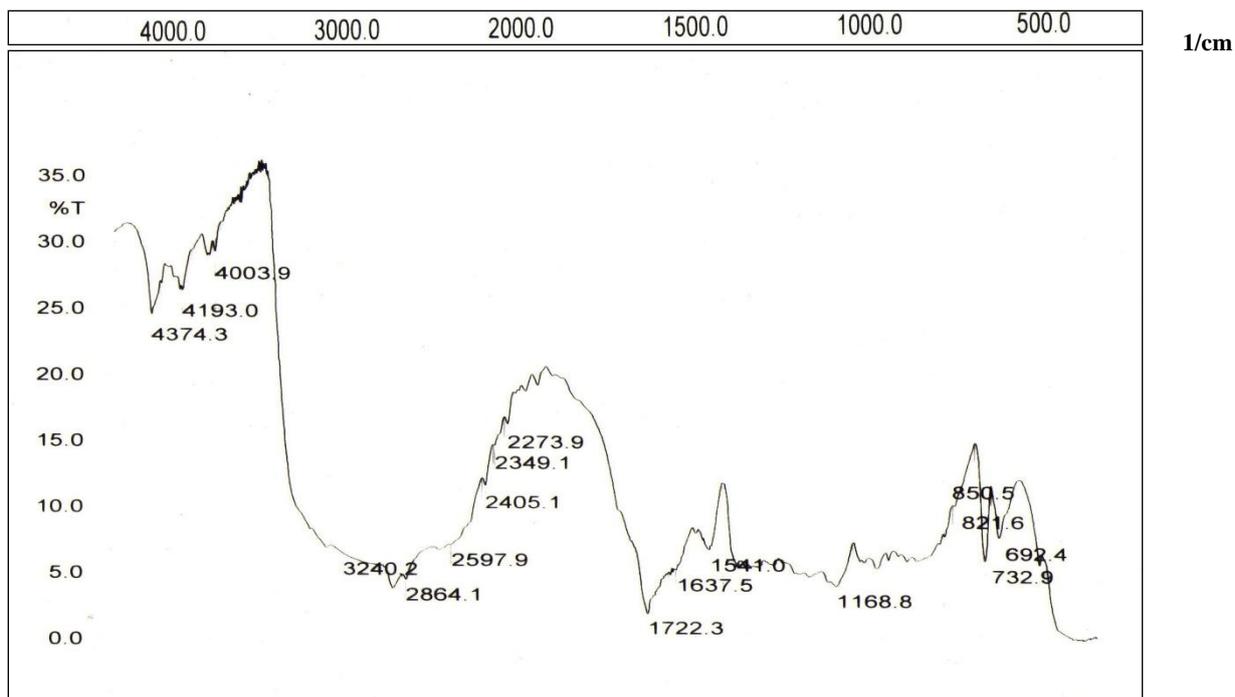
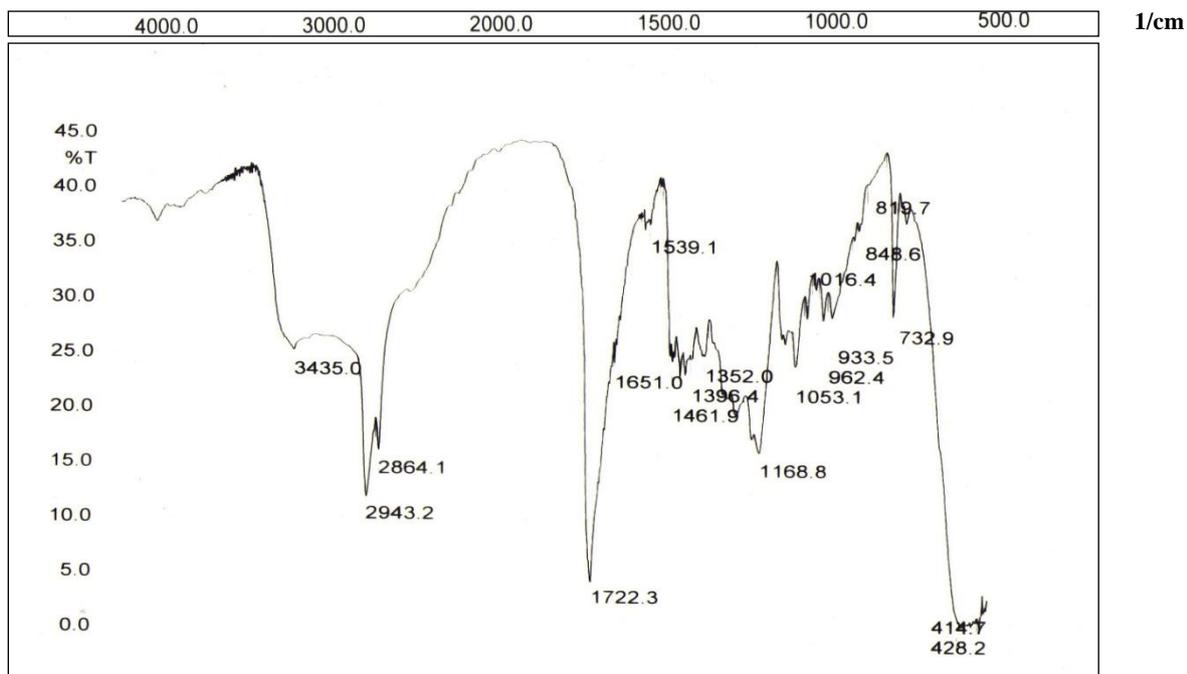


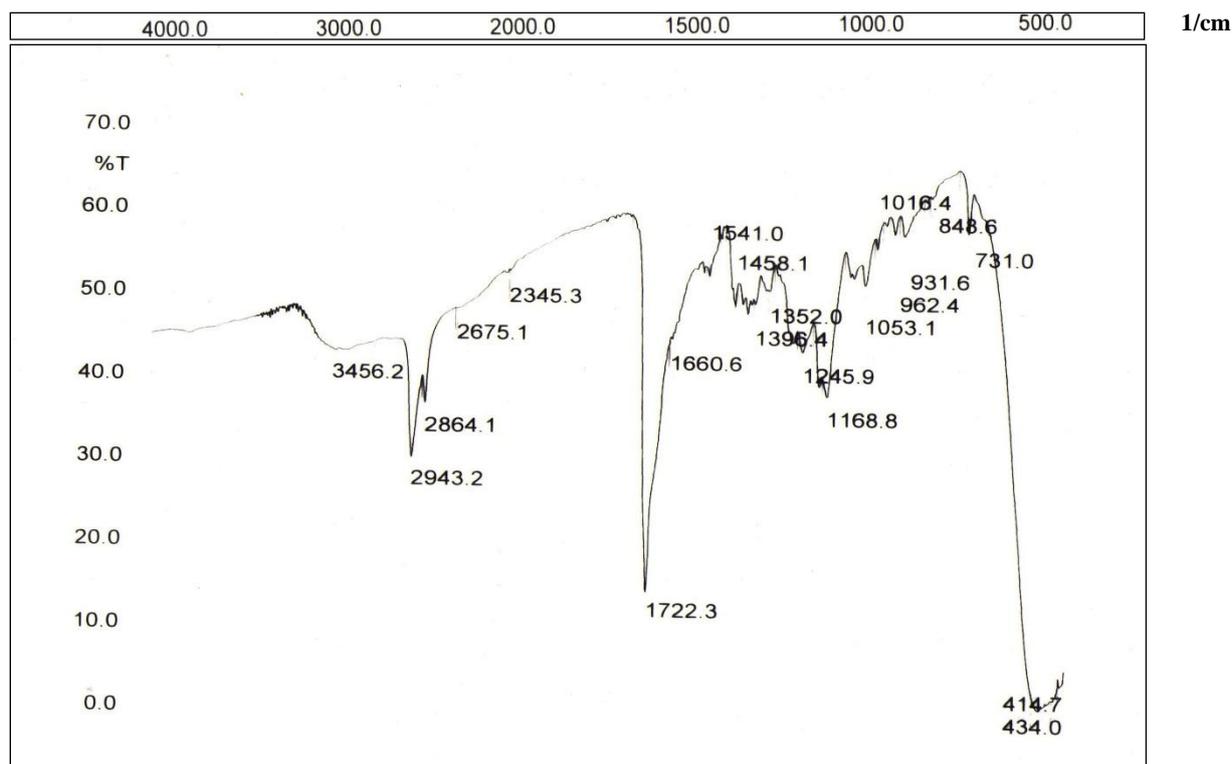
Figure 2.22 :T 3 après 6mn de réactionPCL/PBO méta



**Figure 2.23** :T4 après 8mn de réaction du PCL/PBOMéta



**Figure 2.24** :T5 après 11mn de réaction du PCL/PBOMéta



**Figure 2.24:** T7 après 13 mn de réaction PCL/PBOméta

• **Interprétations des spectres :**

**Tableau 2.11 :** les fréquences des fonctions les plus importantes caractérisant les PEAs

Fréquences (cm <sup>-1</sup> )	attributions	Fréquences (cm <sup>-1</sup> )	attributions
3840-3440	$\nu$ N—H	1270	$\delta$ N---H
1680-1630	$\nu$ C---O	620-720	$\delta$ N---H
1570-1515	$\delta$ N---H	$\nu$ C—H <sub>2</sub>	2926 et 2853

$\delta$ : = vibration de déformations

$\nu$  : vibration de valence

Nous noterons que la bande caractérisant l'ester linéaire  $\text{C}=\text{O}$  est retrouvée dans les spectres, aussi en superposant les spectres obtenus après réaction de couplage et le spectre du polycaprolactone, des bandes similaires sont communes.

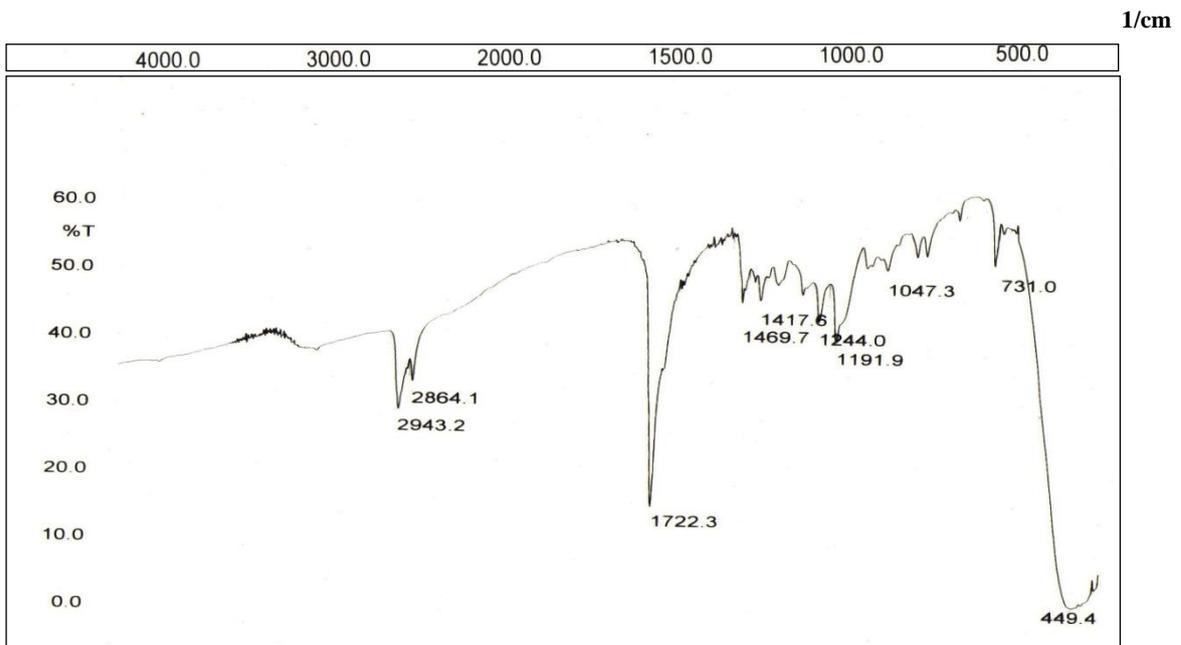
Si on voit de plus près le spectre 1 : après 2 mn de réaction, on trouve une bande de vibration de valence à  $3436.9 \text{ cm}^{-1}$  caractérisant la fonction N---H donc la réaction de couplage a été très rapide , au bout de 2mn de réaction il y a eu formation d' une nouvelle fonction.

Après 5mn de réaction on constate l'apparition d'une nouvelle bande de vibration de déformations très intéressante à  $1556.4 \text{ cm}^{-1}$  caractérisant toujours la fonction N --- H indiquant que cette fonction a été complètement formée

Dans le spectre 3 : on observe après 6 mn de réaction la bande de vibration à une fréquence de  $1654.8 \text{ cm}^{-1}$  révélant le formation de la fonction C---O linéaire de la fonction amide .

On pourra noter c'est après 6mn de réaction de couplage la fonction amide s'est totalement formé. On signalera la présence des autres groupements fonctionnels rentrant dans la structure du polyamide  $\text{PEA}_2$  : (PCL+ PBOméta)

- **Suivi de la formation du  $\text{PEA}_1$  par spectroscopie infra rouge :**



**Figure 2.25** : Spectre T1 : après 2 mn de réaction PCL/ PBO para

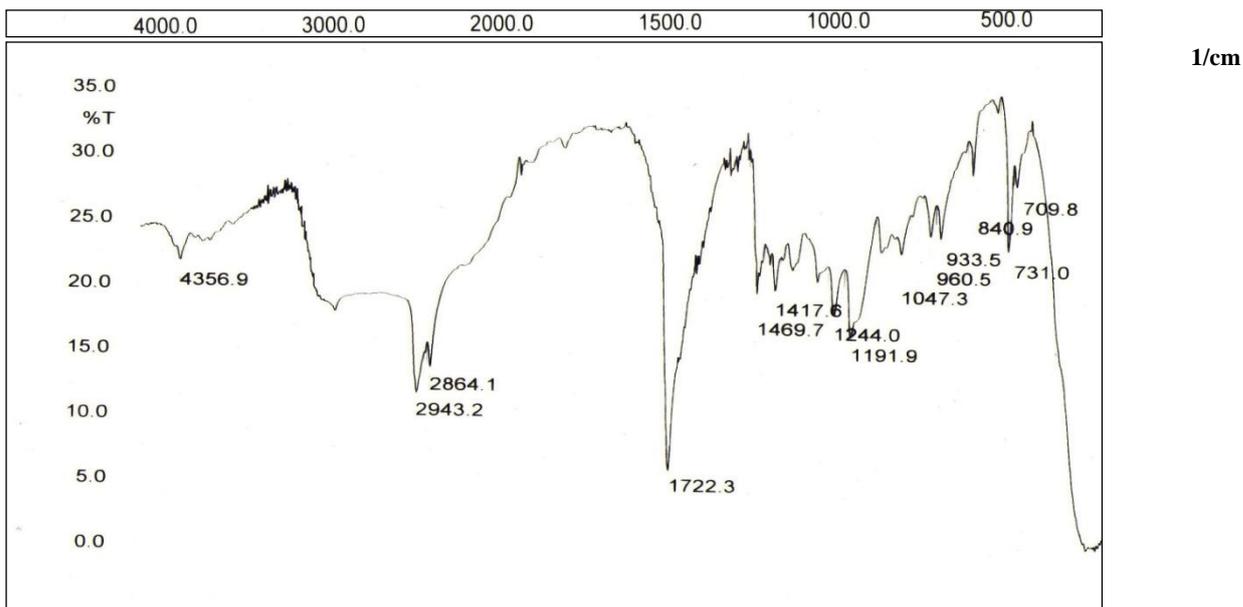


Figure 2.26 spectre 2 :T2 : après 7 mn de réaction PCL/PBO para

1/cm

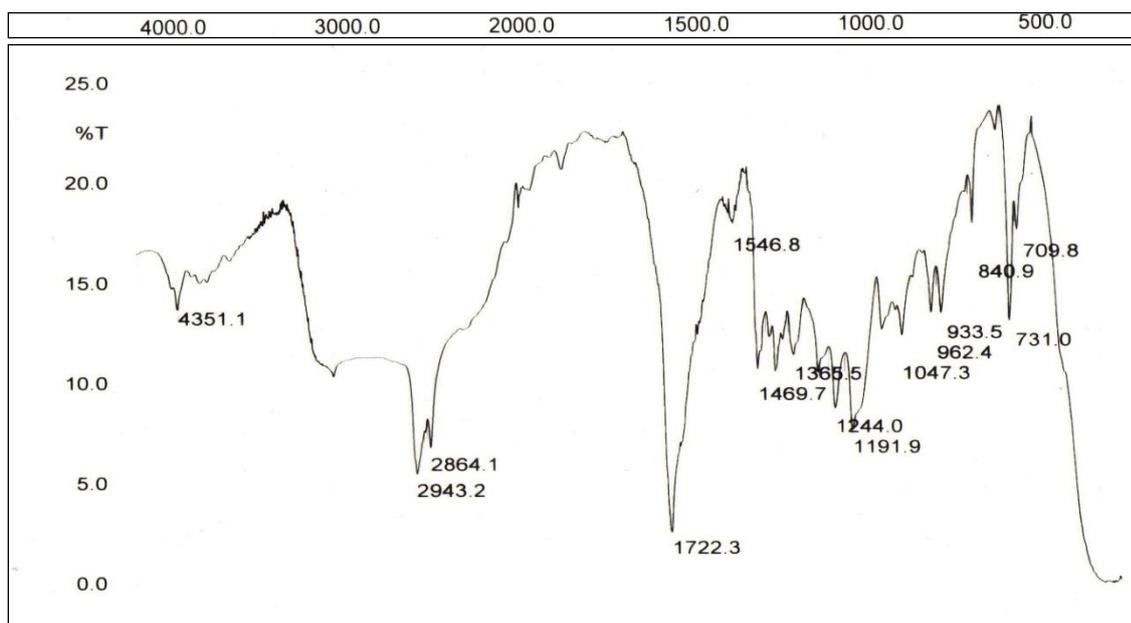
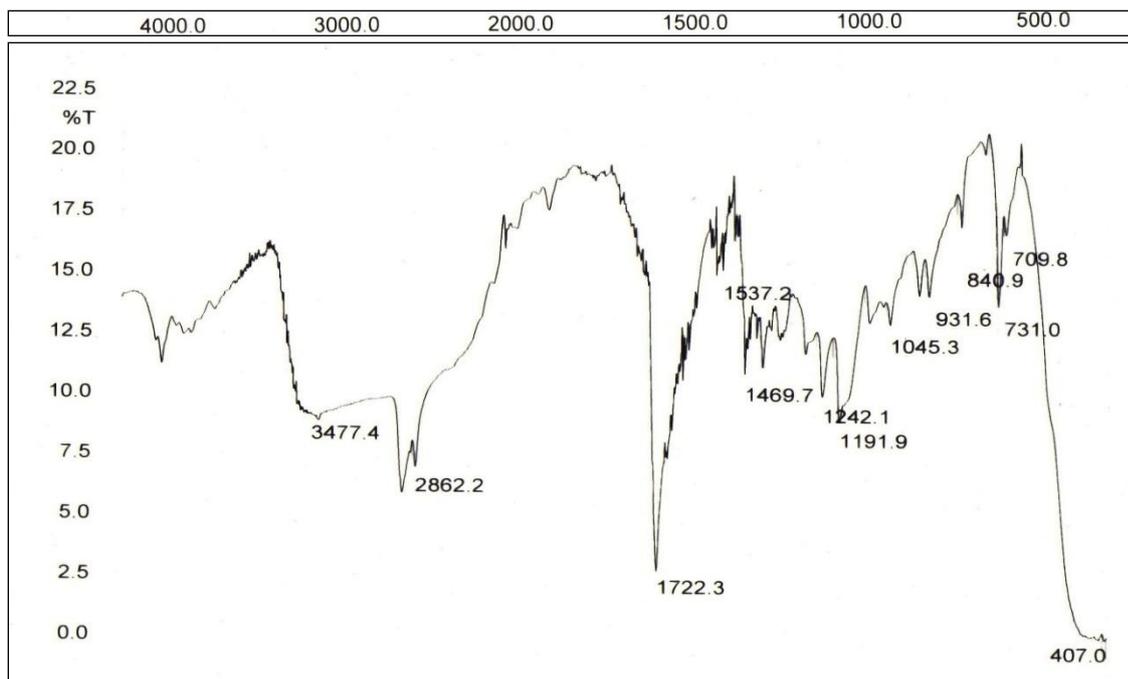
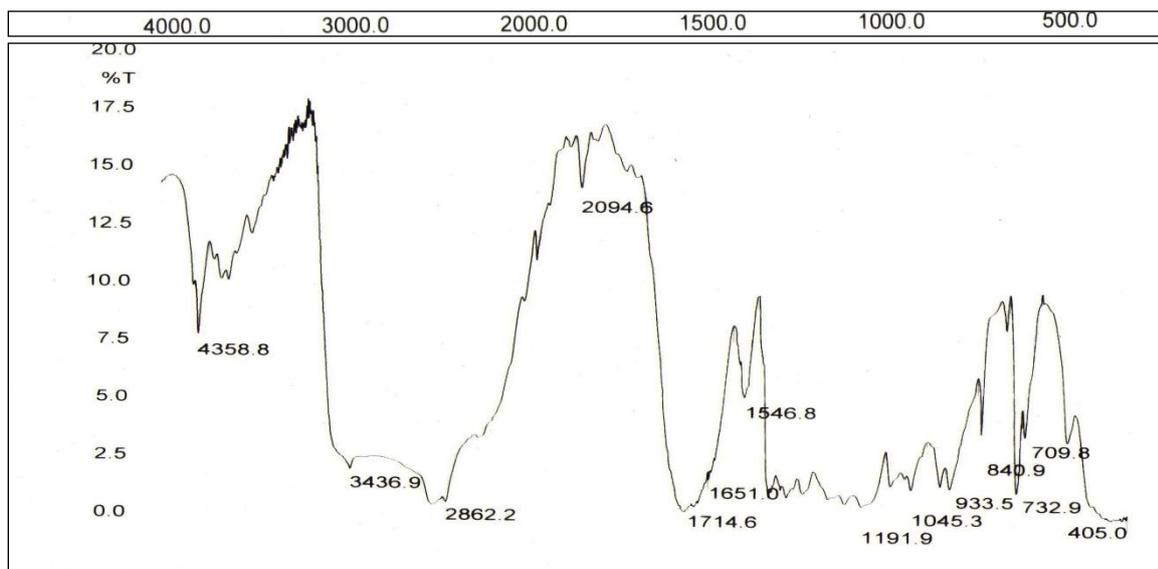


Figure 2.27 spectre 3 : T3 : après 10 mn de réaction PCL/PBO para

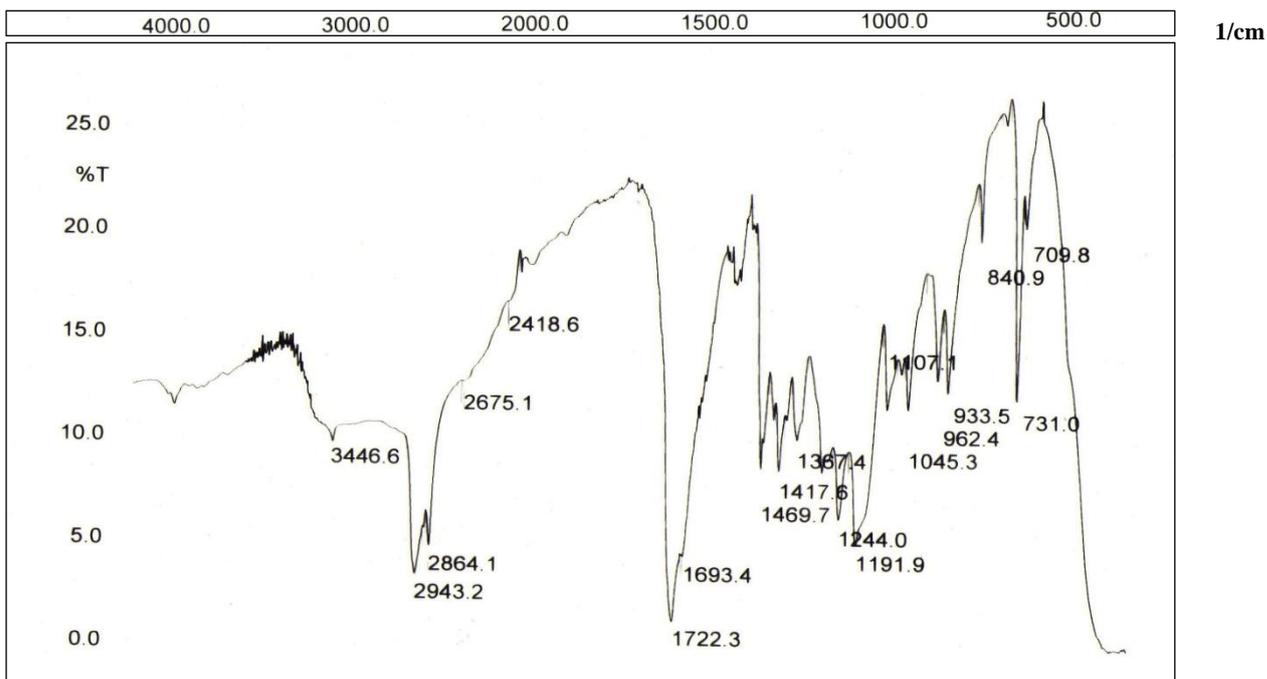


**Figure 2.28** : Spectre 4 : T4 : après 13 mn de réaction PCL/PBO para

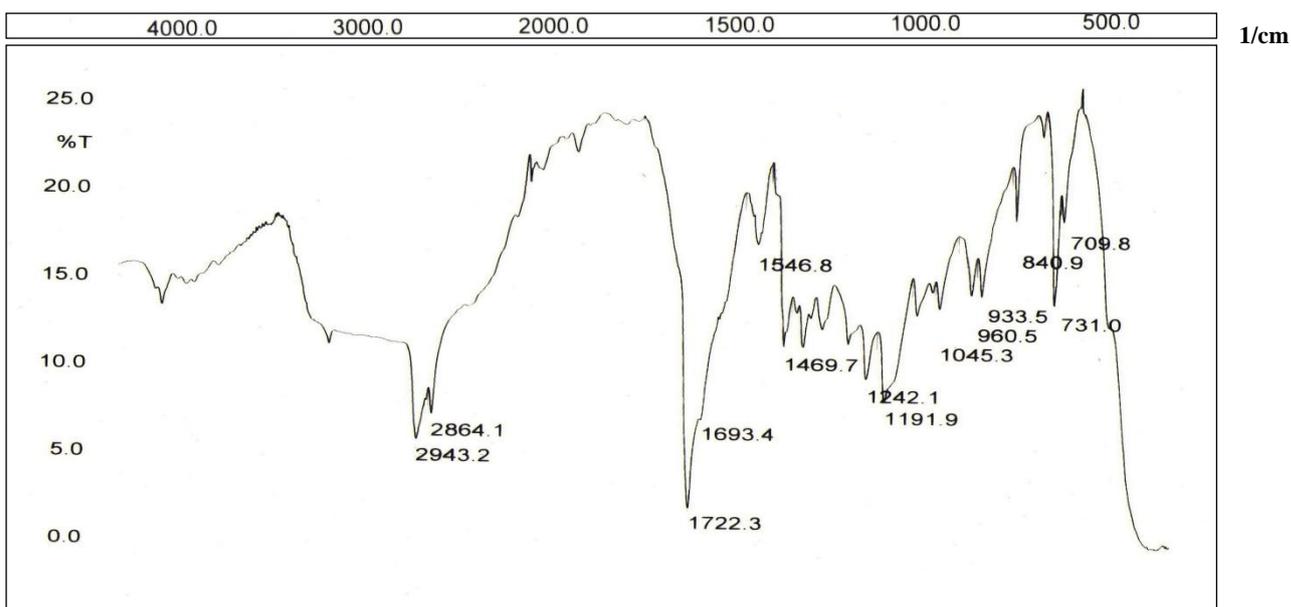
1/cm



**Figure 2.29** Spectre 4 T5 : après 24 mn de réaction PCL/PBO para



**Figure 2.29** spectre 4 : T6 : après 34 mn de réaction PCL/PBO para



**Figure 2.30** spectre 4 : T7 : après 54 mn de réaction PBO para

- **Interprétations des spectres :**

L'analyse infra rouge du spectre démontre que après 2mn de réaction , apparaissent des pics retrouvés communs dans le spectre du polycaprolactone ainsi que dans la réaction de couplage PCL+PBO méta .

Les bandes de vibrations de valence des CH<sub>2</sub> et la bande de vibration de déformations (2864.1-2943.2-1469.97cm<sup>-1</sup>) sont présents dès le début de la réaction, le pic se trouvant dans l'intervalle de fréquence : 3000-3500cm<sup>-1</sup> caractérise de la fonction N—H entre .

-A T2 après 7 mn de réaction il n' y a pas de nouvelles bandes qui apparaissent en comparant les deux premiers spectre sauf pour l'intensité des pics dans le deuxième elle est plus appréciable.

-A T3 après 10mn de réaction on note l'apparition de la bande de vibration de déformation de la fonction N—H qui commence à se développer.

A T4 après 13 mn de réaction une bande pas encore très marquée présentant la fonction c=O de la fonction amide qui commence à apparaître au alentours de 1600-1630cm<sup>-1</sup>.

A T5 après 24 mn de réaction la bande caractérisant la fonction c=O à 1651 cm<sup>-1</sup> Confirment que le polyesteramide PEA1 a été bien formé et la réaction de couplage S'est bien produite.

Les spectres tirés après 34 et 54 mn sont en faveurs la structure chimique qu'on préconisée pour le PEA<sub>1</sub> .

### 2.10.2.2-Etude viscosimétrique des réactions couplage :

Le comportement du PEA<sub>1</sub> (PCL + PBO para) et PEA<sub>2</sub> (PCL+PBO méta) a été illustré par l'évolution de la viscosités intrinsèques des polyesteramides et par ailleurs les masses viscosimétriques au cours du temps. Le viscosimètre utilisé pour ce suivi est du type viscosimètre capillaire Hebelhold thermostaté à 30C° .

a/ Etude viscosimétrique des polyesteramides :

L'ensemble des résultats de cette étude est regroupé dans les tableaux suivants :

**Tableau2. 13** :l'étude viscosimétriques **PCL/PBO**para

PEA1			PEA2		
Temps(mn)	$[\eta]$	Mvg/mol	temps	$[\eta]$	Mv g/mol
2	7.6	5111.78	5	22.9	24042.7
4	11.8	9429.6	12	23.7	25186.8
13	21.8	22348.9	15	27.91	3741.8
24	16.10	15751	27	44.8	61565.5
54	19.9	19728.6	90	35.7	44794.7
120	18.6	17940.7	120	32.7	39553

### 2.10.2.2 Etude comparative entre les deux réactions de chaînes :

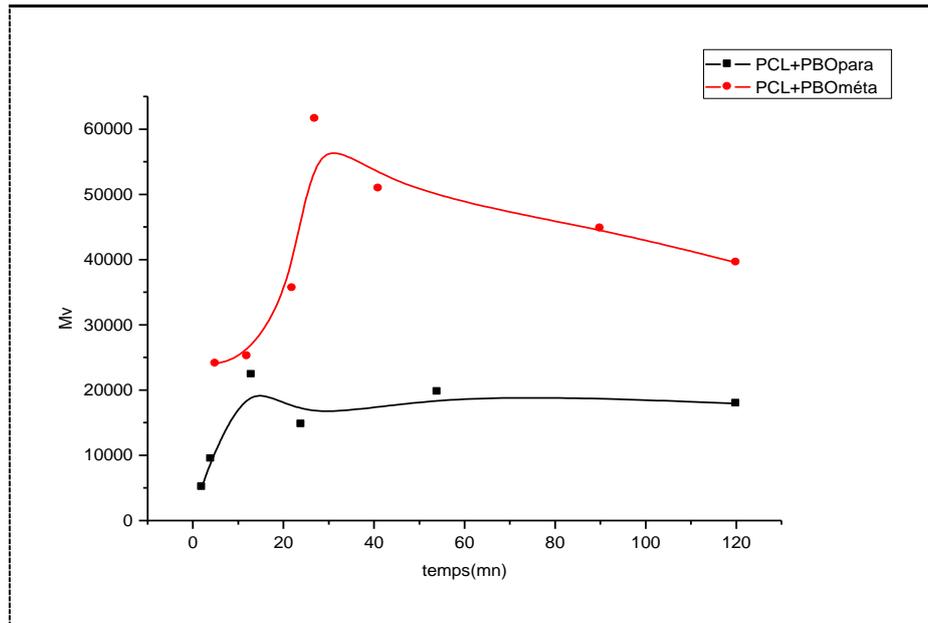
Les résultats obtenus montrent que les deux réactions de couplage PCL+PBO (para et méta) ont été rapides si on se réfère au suivi de ses réactions par infra rouge et par viscosimétrie .

Les masses viscosimétriques augmentent au cours des réactions de couplages

Les deux réactions donne la même allure de courbe , on note une augmentation des masses passant par un maximum puis une régression , cela s'expliquerai par une réaction de dégradation ou des réactions secondaires ou un blocage des chaînes polymériques ou bien encore la formation de macrocycles.

La réaction de couplage du couple PCL/PBO para donne une masse importante au bout de 13mn ,par rapport au couple PCL/PBOméta ou l'optimum du rendement de la réaction est à 27mn , le facteur de la stabilité thermique de la PBO méta et la PBO para rentre en compte ainsi que la rigidité des polyesteramides obtenus , pour le couple PCL/PBOpara on a obtenue,rapidement un polyesteramide plus dure et rigide en comparant avec le couple PCL/PBO méta .

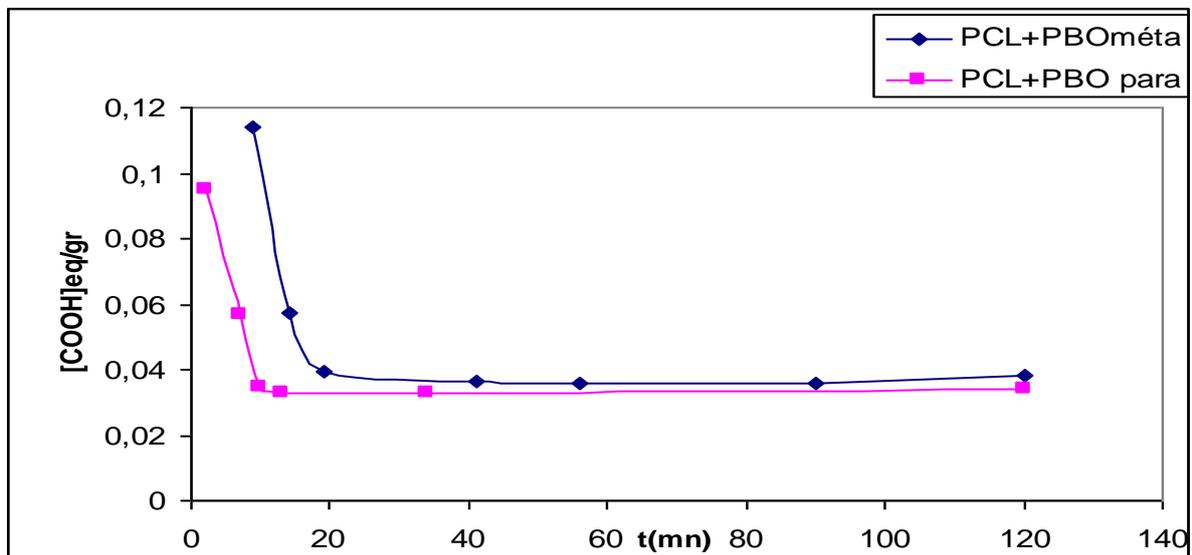
On signale aussi que les plus hautes masses viscosimétriques sont obtenues pour le couple PCL/PBO méta , la figure ci-dessous montre bien cette différence.



**Figure 2.28** : variation des masses viscosimétriques des polyesteramides  $PEA_1$  et  $PEA_2$

### 2.10.2.3 Suivi des réactions de couplages par dosage de groupements carboxyles :

Les réactions de couplages ont été suivies par dosage des groupements carboxyles des fins de chaînes de polycaprolactone disparus en faveur des polyesteramides formés le dosage des prélèvements effectués au cours des réactions de couplages ont donné les résultats suivants :



**Figure 2.29** : Variations de la teneur en groupe carboxyles des réactions de couplages PCL+PBOpara et PCL/PBO méta

La titration a permis de suivre la disparition des fonctions acides lors de la réaction de couplage et si on examine les graphes de près la teneur en groupes carboxyles stagne au bout

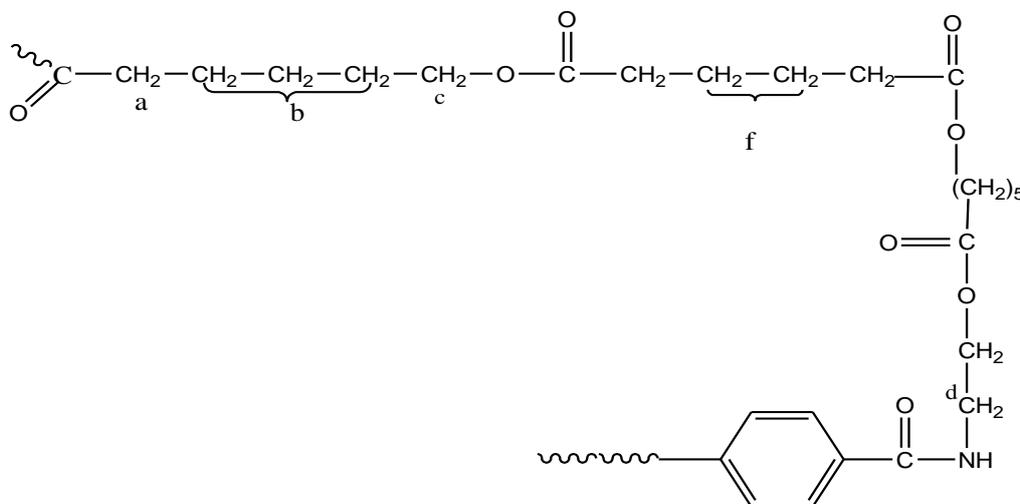
de 20 à 30mn de réaction. Même si le rendement des coupleurs de chaînes utilisés est différent dont le PBO méta donne meilleur rendement en masses viscosimétriques avec une texture de polymère différente ; le taux de disparition des groupements carboxyles lors de la polycondensation reste pratiquement le même.

#### 9.10.2.4 Etude RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ du PEA 1 :

Les spectres RMN sont répertoriés dans l'annexe 1 : (solvant  $\text{CDCl}_3$ )

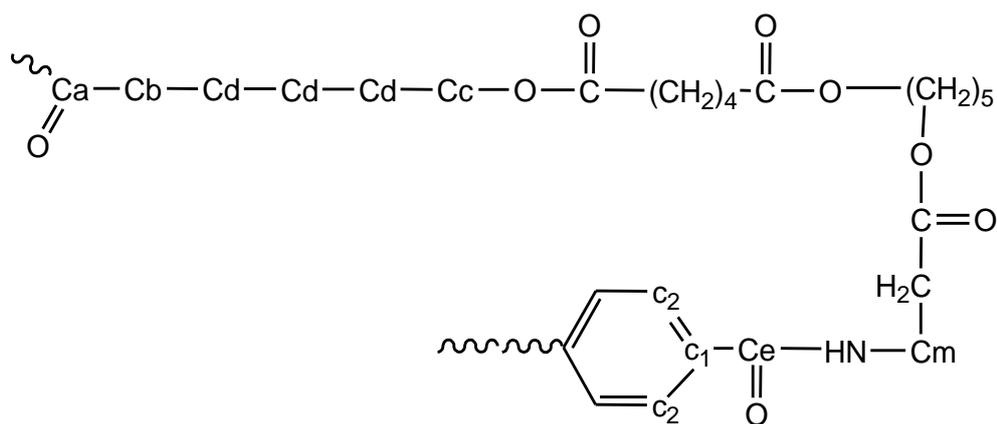
Interprétations des spectres : PCL/PBOpara

#### a-RMN $^1\text{H}$



- On peut noter qu'il y'a cinq hydrogènes d'environnement différents, les **H(a)** appaieront à un déplacement chimiques de 2.27ppm , le signal apparaît sous forme de triplet . Les hydrogènes **H(b)** seront plus blindés leurs déplacements chimiques est de 1.58ppm . L'analyse RMN  $^1\text{H}$  démontre l'existence d'un groupement méthylène (**d**) lié à une fonction amide apparaissant à un déplacement chimique de 3.63ppm , les hydrogènes (**c**) avoisinant une fonction ester apparaissent à 3.95ppm sous forme de triplet. Le déplacement chimique de H(f) sont signalés à 1.58ppm correspondant à une zone de blindage.

#### b-RMN $^{13}\text{C}$ :



L'analyse RMN  $^{13}\text{C}$  préconise l'existence ;d'une fonction ester linéaire et fonction amide à 175ppm correspondant au carbone C(m). Les carbones C(d) sont les plus blindés apparaissant à 24.68ppm , le carbone (c ) sera signalé à 64.27ppm il seront moins blindés que les H(d); les carbones (b) seront notés à un déplacement chimique de 28.45ppm.

Le carbone cyclique C1sera moins blindé que C2 vu son environnement chimique , l' analyse montre que ce carbone apparaît à 34.23ppm , et le C2 sera caractérisé par un déplacement chimique au alentours de 29.95ppm.

### 2.11 Synthèse du polyestermide :PCL/EC/PBOpara(PEA<sub>3</sub>)

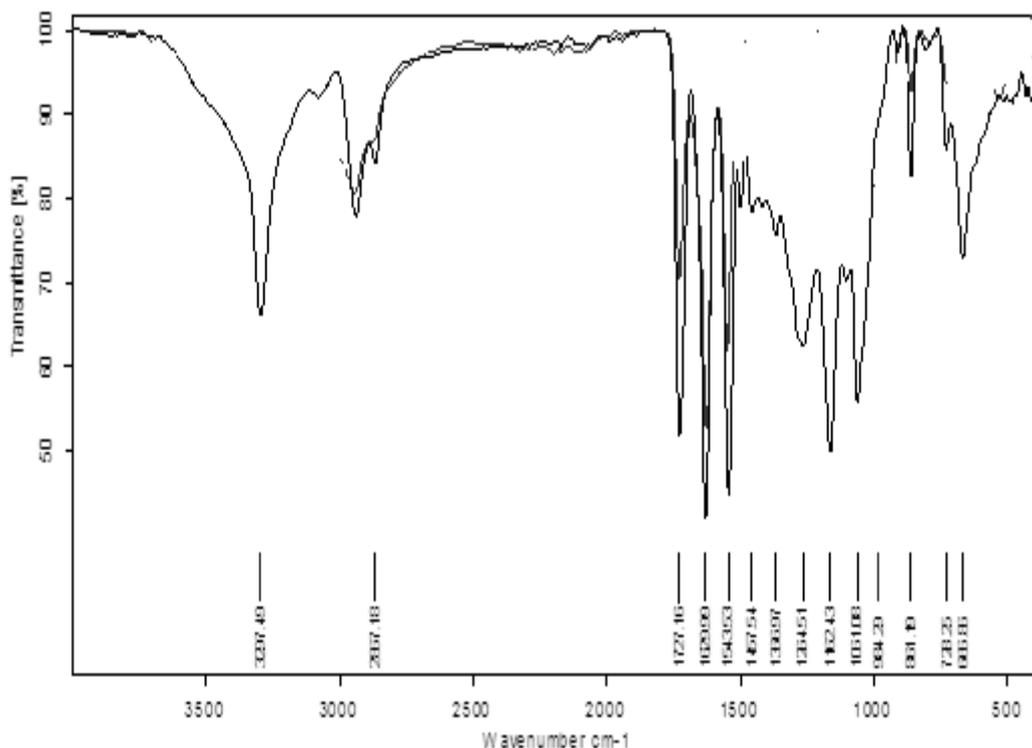
Nous avons voulu tester la réactivité de la PCL dans la réaction de couplage, en faisant réagir la polycaprolactone et l'ethyl cellulose en présence du propoxide de titanium , ensuite ajouter un coupleur de chaine la PBO para qui a été préparée auparavant, afin d'obtenir , un polyestermide à bloc le protocole qui a été suivi est comme suite :

#### 2.11.1 Mode opératoire :

La PCL (2,5gr) a été mélangé à 2,5gr Ethyl cellulose en présence de 0,5ml de catalyseur qui est le propoxide de titanium ensuite PBO para a été ajouté en proportion équimoléculaire ,la réaction a été menée pendant ,40mn sous atmosphère inerte N<sub>2</sub> a une température de 175C°.

Le polyestermide a été caractérisé par DSC et spectroscopie infra rouge :

- Spectroscopie infra rouge du PEA 3 :



**Figure 2.30** : spectre infra rouge du PEA<sub>3</sub>

**Tableau 2.14** : Attributions des fréquences infra rouge des bandes caractéristiques du PEA<sub>3</sub>

Fréquences (cm <sup>-1</sup> )	attributions	Fréquences (cm <sup>-1</sup> )	attributions
3840-3440	$\nu$ N—H	1264.51	$\delta$ N---H
1629.99	$\nu$ C---O amide	666.86	$\delta$ N---H
1727	$\nu$ C---O ester		
1125	C-O-C		
1543.53	$\delta$ N---H	$\nu$ C—H <sub>2</sub>	2857.18

Nous avons noté l'apparition des bandes caractéristiques, de la fonction ester amide ainsi que les fonctions OH qui apparaissent sous forme d'une bande assez large au alentours de  $3297.49\text{cm}^{-1}$ , qui sont présents dans l'ethylcellulose, Le spectre est en accord avec la structure préconisée.

**Conclusion :**

En conclusion, plusieurs paramètres influent sur la polycondensation en masse du PCL a terminaisons dicarboxyliques –bisoxazolines et sur la formation des prépolymères PCL, Notamment les réactions de transestérification inter et intramoléculaires. Dans le cas du couplage, on peut toute fois affirmer que les proportions du poly( ester-amides) à l'issue de la polycondensation du système Acide-Oxa, sont en relation avec les paramètres cinétiques et notamment le rapport de réactivité de la fonction OXA de la bisoxazoline.

Les réactions de couplage du PCL avec les coupleurs de chaînes ont donné des résultats satisfaisants.

Le dosage des groupes carboxyles montre que les polymères finaux possèdent des teneurs en groupes carboxyles très faibles et par conséquent des masses molaires plus élevées

L'étude viscosimétrique permet de mieux comprendre le comportement de ces polyesteramides en comparant les résultats obtenus ; juste en changeant la position du phényle dans la structure de la bisoxazolines étudiée, et de voir surtout l'efficacité des coupleurs de chaînes vis-à-vis ce modèle de synthèse.

- [1] L. Belarbi, thèse de doctorat d'état Univ. SBA. Algérie. p63. **2007**.
- [2] Union Carbide, U.S. Patent, 2, 208, Lactone polyesters. **1959**
- [3] L. Nery, H. Lefebure at A. Fradet; Wiley interscience, 1331-1341;**2004**.
- [4] C. Wörner, P. Müller and R. Mülhaupt., Polymer Vol 39 N°3, 611-620. **1998**
- [5] :Mécanique des fluides appliquée : Dynamique des fluides visqueux
- [6] S.B.Brown, Munich, Hanser Publishers Edited by M.Xanthos, 75 –199. **1992**.
- [7] R. C . Elderfield, Heterrocyclic Compounds. New York, J . Wiley,376- 391. **1977**
- [8] J. A. Frump, Chem. Rev, Vol 5. n°5, 483 –505. **1971**
- [9] J. A. Frump, Chem. Rev, Vol 5. n°5, 483 –505. **1971**
- [10] R. Oda , M. Okano ,S. Tokiura, F . Misumi; Chem . Abs, 57, 12.453. **1962**
- [11] U. Junko, T. Osamu, F. Keizo; Tetrahedron Asymmetry5, 491. **1994**.
- [12 ] H. Witte, W. Seelinger , Liebigs. Ann. Chem., 996.**1974**.
- [13] V. Rosnati, D. Misiti., Chem. Abstr. ,1961,55, 5463, Rend. Ist. Super. Sanita, 23. 603. **1960**
- [14] J. V. Allen, J.M.J. William., Tetrahedron Asymmetry, 5, 491. **1994**.
- [15] H. Witte et W. Seeliger ; Angew. Chem. Internat. Edit ; 11, 287 – 288. **1972**.
- [16] R. Feinauer. W. Seeliger; Liebigs. Ann. Chem; 174. **1966**.
- [17] R. A Wohl., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 11, 287. **1972**.
- [18] T. Loontjens. W. Belt. D. Stanssens et P. Weerts; Polym. Bul; 30, 13 – 18. **1993**.
- [19] B.M. Culbertson., Prog. Polym. Sci., 87 , 579-626. **2002**.
- [20] J. A. Frump, Chem. Rev, Vol 5. n°5, 483 –505. **1971**.
- [21] K.I. Lee, M.H. Lee; Polym. Preprints. Asc; 31 , 446. **1990**.
- [22]U. Schollkopf, D. HOPPE. Angew. Chem. Int. Edit; 9, 456. **1970**.
- [23] A. Jaeger. Chem. Abstr ; 1959, 55, 5040 – Ger ; 1050, 540 (Feb. 12. **1959**).
- [24] H. Inata , S Matsumara ; J Appl .Polym. . Sci .30-3325. **1985**
- [25] H. Inata , S Matsumara ; J Appl .Polym. . Sci ; -33-3069. **1987**
- [26] R. C . Elderfield, Heterrocyclic Compounds. New York, J . Wiley, ,376- 391. **1977**
- [27] R. Oda , M. Okano ,S. Tokiura, F . Misumi; Chem . Abs;57, 12.453. **1962**.
- [28] U. Junko, T. Osamu, F. Keizo; Tetrahedron Asymmetry; 5, 491. **1962**.
- [29] H. Witte, W. Seelinger , Liebigs. Ann. Chem, 996. **1974**
- [30] V. Rosnati, D. Misiti., Chem. Abstr. ,1961,55, 5463, Rend. Ist. Super. Sanita: 23. 603. **1960**.
- [31] J. V. Allen, J.M.J. William., Tetrahedron Asymmetry, 5, 491. **1960**.

- [32] A.Melikian, R. Borgegain, J. P. Khan, P. Soubrie, Eur. J. Med. Chem. , 25, 267. **1990.**
- [33] H. Witte et W. Seeliger ; Angew. Chem. Internat. Edit ; 11, 287 – 288. **1972.**
- [34] R. Feinauer. W. Seeliger; Liebigs. Ann. Chem; 174. **1972.**
- [35] Block copolymers by high temperature oligomer –coupling reactions :Bis(5-oxazolinone)/OH reaction ;Hervé Lefèvre and al ;Macromol.Symp;122-25-31-**1197**

# ***CHAPITRE 3***

## ***Etude de dégradation chimique et enzymatique***

Ce chapitre est consacré à l'étude de dégradation chimique et la biodégradation de la polycaprolactone principalement, afin démontrer l'effet de la PCL sur la biodégradation des polyesteramides issus des réactions de couplages des polymères ; PEA<sub>1</sub>, PEA<sub>2</sub> et PEA<sub>3</sub>.

### 3.1. Dégradation chimique

Le vaste domaine des polymères dit « biodégradables » véhicule un nombre important de termes et de dénominations qu'il est nécessaire de bien expliquer de manière à ce que tous les acteurs participants à la production, la mise en forme, l'utilisation et enfin le traitement de ces matériaux, parlent et comprennent tous le même langage. En effet, il existe plusieurs manières de caractériser la dégradation d'un polymère que ce soit en fonction de la nature de la dégradation qu'il subit (fragmentation, biodégradation ..... ) ou de la cause de cette dégradation (photodégradation). Le terme dégradation désigne d'une manière générale toutes les altérations d'origine chimique et/ou physique qu'un matériau est susceptible de subir

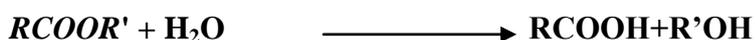
D'après le Comité Européen de Normalisation (CEN) la notion de dégradation est décrite comme suit :

- **Dégradation :**

« la dégradation est un processus irréversible entraînant un changement significatif dans la structure du matériau, ce changement est classiquement caractérisé par une perte des propriétés initiales (poids moléculaire, structure moléculaire, résistance à la traction) et/ou une fragmentation. La dégradation est affecté par les paramètres environnementaux et se déroule en une ou plusieurs étapes. » [1]

#### 3.1.1 Hydrolyse chimique

L'hydrolyse chimique est catalysée par un composé acide ou basique. Dans le cas particulier des polyesters, la réaction est la suivante [2] :



Le sous-produit RCOOH est un acide qui est capable d'accélérer l'hydrolyse par autocatalyse. D'un point de vue macroscopique, cette hydrolyse s'effectue en deux étapes ; la première est une hydrolyse chimique au hasard de la chaîne, qui conduit à une diminution de la masse moléculaire, au cours de la deuxième étape, les fragments moléculaires sont solubilisés et assimilés par un processus biologique. Cette dégradation a lieu préférentiellement dans la partie amorphe du polymère [3]. L'hydrolyse chimique peut avoir lieu en milieu basique ou

être catalysée en milieu acide et provoque des ruptures de liaisons esters de manière aléatoire, ou en bout de chaîne, cela dépend de la nature de l'hydrolyse et du type de polymère.

L'hydrolyse basique du Poly(acide lactique) (PLA) intervient par rupture au hasard de la chaîne alors que l'hydrolyse acide se fera préférentiellement en fin de chaîne. Dans le cas du PLA (et des poly( $\alpha$ -ester)s de manière générale), le mécanisme d'hydrolyse a été identifié<sup>[4]</sup> et est clairement désigné comme une étape prépondérante de la dégradation, le pourcentage de rupture de liaison esters déterminé par FTIR étant peu différent en présence ou en absence de micro-organismes<sup>[5]</sup>.

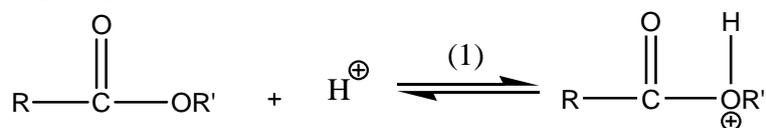
L'hydrolyse libre des oligomères de plus petites tailles qui peuvent catalyser l'hydrolyse et migrer dans le milieu extérieur où ils pourront à leur tour être dégradés par les micro-organismes.

Dans le cas des poly( $\beta$ -hydroxyalcanoates) (PHAs) ou du poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) qui sont des polymères plus hydrophobes, la participation de l'hydrolyse chimique à la dépolymérisation des longues chaînes semble être plus réduite (Albertsson et coll., 2000 ; Doi et coll., 1990)<sup>[6]</sup>.

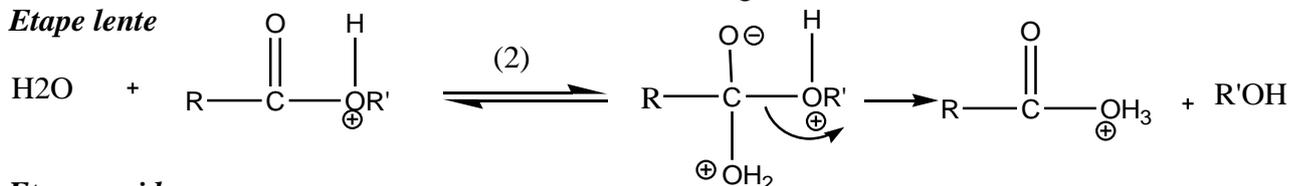
### 3.1.2 Mécanisme d'hydrolyse d'un ester<sup>[7]</sup>

Le mécanisme de l'hydrolyse d'un ester en générale en milieu acide comme indiqué ci-dessous se déroule en trois étapes :

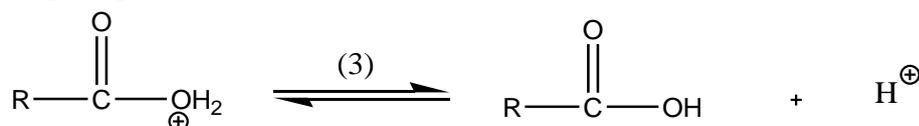
#### *Etape rapide*



#### *Etape lente*



#### *Etape rapide*



**Figure 3.1** : Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide d'un ester.

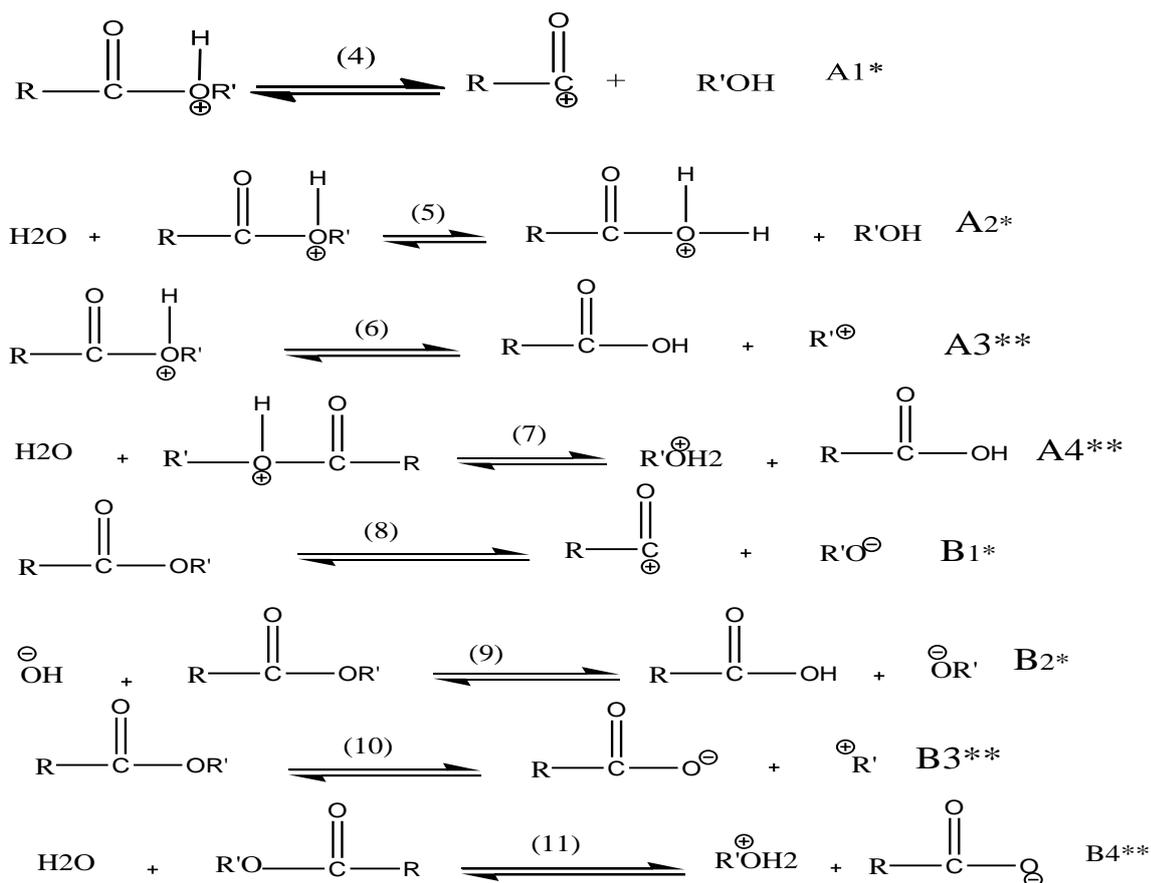
L'étape 2 est l'étape déterminante imposant sa vitesse d'hydrolyse en passant par un intermédiaire qui se décompose pour donner autres réactants, l'existence de l'intermédiaire dans le cas de l'hydrolyse acide et basique est fortement indiqué par les travaux de BENDER[7] .

Il a mesuré le taux de l'hydrolyse et le taux d'oxygène échangé pour différents esters marqué dans leurs fonctions carbonyles par l'oxygène  $O^{18}$  dès que l'oxygène apparaît après l'hydrolyse, quelques intermédiaires symétriques apparaissent dès l'hydratation de l'ester  $R-C(OH_2)OR'$ , créant un dipôle comme indiqué dans la réaction (2) .

On pourrait prévoir que l'hydrolyse de d'ester est bien comprise et que le mécanisme de l'hydrolyse de n'importe quel ester dans toutes les conditions pourrait être déduit par analogie d'exemples mentionnés dans la littérature mais réellement ceci est loin de la vérité .

Pour ce qui est de l'évidence expérimentale, il a été citée deux autres mécanismes, pas jusqu'ici observés [7], faisant huit en tout, quatre pour le l'hydrolyse acide et quatre pour l'hydrolyse basique, en outre, cette liste pour la catalyse acide considère seulement l'ion hydrogène et ne mentionne pas de possible variantes s'impliquant dans la catalyse acide.

Une telle catalyse acide se produit assurément dans quelques solvants non aqueux , bien qu' qu'on ne l' ai pas convenablement démontré dans les solutions aqueuses ;mais généralement la catalyse basique des esters existe certainement dans les solutions aqueuses les huit mécanismes qui ont été résumés par Day et Ingold sont comme suite.[7]



**Figure 3.2:** Mécanismes réactionnels possibles de l'hydrolyse chimique d'un ester

-A : se rapportant à l'hydrolyse acide

-B : est utilisé pour l'hydrolyse basique

-Et le symbole : (\*) montre la scission de la liaison acyle oxygène, et le signe (\*\*) fait référence à la coupure alkyl oxygène

-A<sub>1</sub>\* et B<sub>2</sub>\* sont reconnus comme mécanismes pour les esters simples dans des conditions d'hydrolyse acides ou basiques, les mécanismes B<sub>1</sub>\* et A<sub>4</sub>\*\* n'ont pas été jusqu'ici observés

-Dans le mécanisme B<sub>4</sub>\*\* l'ion hydroxyle peut prendre concevablement la place de la molécule d'eau

Le tableau 3 résume les propriétés des huit mécanismes donnés au dessus en respectant la cinétique, et prévoir la configuration du groupe asymétrique alkyl R' après la réaction, l'effet de la baisse d' électronégativité de R et R' dans <sup>[7]</sup>

**Tableau :3. 1** Mécanismes de l'hydrolyse des esters (DAY et INGOLD) <sup>[7]</sup>

mécanismes	Position du cleavage	Configuration de l'alkyle	Equation cinétique De l'hydrolyse
A'₁	acyle	Rétention	[H <sup>+</sup> ] [E]
A'₂	acyle	Rétention	[H <sup>+</sup> ] [E] [H₂O]
A''₁	alkyle	Racémization	[H <sup>+</sup> ] [E]
A''₂	alkyle	Inversion	[H <sup>+</sup> ] [E] [H₂O]
B'₁	acyle	Rétention	[E]
B'₂	acyle	Rétention	[E] [OH <sup>-</sup> ]
B''₁	alkyle	Racémization	[E]
B''₂	Alkyle	Inversion	[E] [H₂O]

### 3.2 Dégradation chimique du polycaprolactone et le PEA<sub>2</sub> :

#### 3.2.1 partie expérimentale :

- **Produits chimiques :**

Les produits utilisés sont préparés dans les parties précédentes qui sont les polymères :PCL et PEA<sub>2</sub>

Les solutions d'hydrolyses ont été préparées avec l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (NaOH)

- **Mode opératoire :**

Les solutions à 0.5% de polycaprolactone et de PEA<sub>2</sub> ont été préparées dans le Dioxane . Les viscosités relatives de ces deux solutions mères sont le point de départ du suivi cinétique ; des solutions d'hydrolyses acides et basiques testées , qu' on appellera  $\eta_0(\text{PCL})$  et  $\eta_0(\text{PEA}_2)$  . 10ml de solution du PCL mère et du PEA<sub>2</sub> mère ont été mélangés avec 90ml de chaque solution acide et basique préparées, à des gammes de pH différents, les pH choisis sont :

- Solutions acides : pH=1.13 , pH=2.73
- Une solution approchant la neutralité à pH=7.46
- Solutions basiques : pH=11.15, pH=11.65 et pH=12.03 .

Des prélèvements des solutions d'hydrolyse, des deux polymères ont été effectués et une mesure de viscosité relative a été faite .Chaque solution a été filtrée avant chaque mesure de viscosité avec des microfiltres à porosité 0.24 $\mu\text{m}$  .

#### 3.2.3 Etude de la réaction d'hydrolyse chimique du polycaprolactone par viscosimétrie :

Les résultats obtenus après mesure des viscosités relatives du PCL et le PEA<sub>2</sub> sont regroupés dans les tableaux suivants :

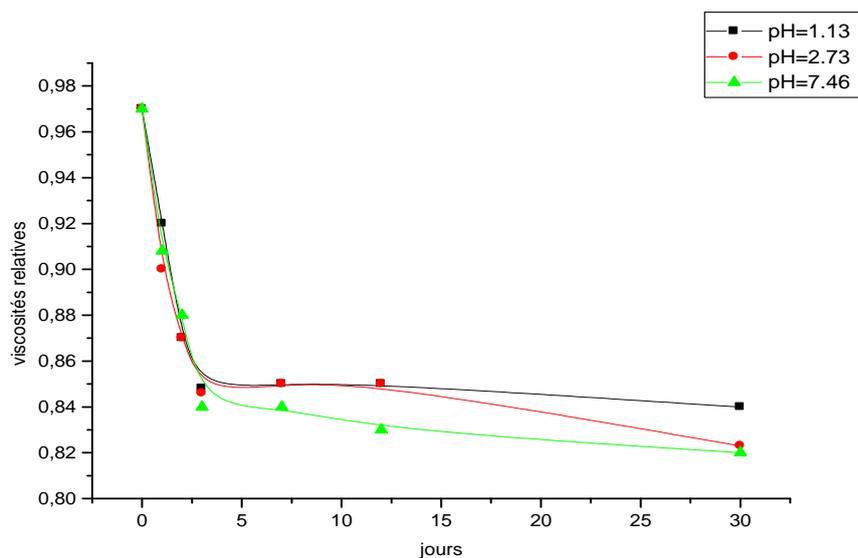
- Résultats :

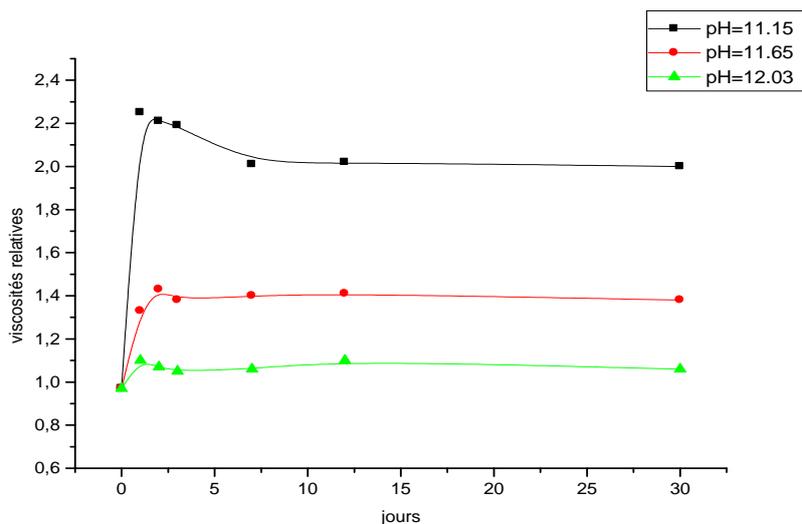
Temps d'écoulement du Dioxane : 52,01sec

a- polycaprolactone :

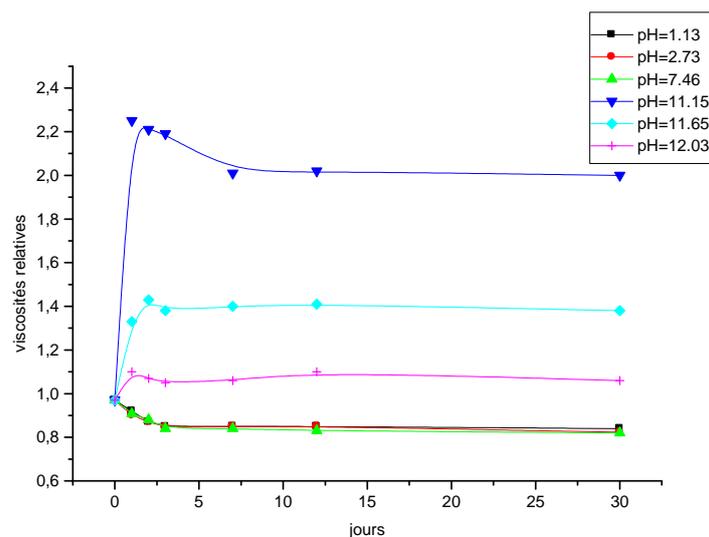
**Tableau 3.2:** Viscosités relatives de l'hydrolyse chimique du PCL

Mesures des viscosités relatives ( $\eta_{rel}$ ) du polycaprolactone =0.97						
jours	pH=1,13	pH=2,73	pH=7,46	pH=11,15	pH=11,65	pH=12,03
0	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97
1	0,92	0,9	0,908	2,25	1,33	1,1
2	0,87	0,87	0,88	2,21	1,43	1,07
3	0,848	0,846	0,84	2,19	1,38	1,05
7	0,85	0,85	0,84	2,01	1,4	1,06
12	0,85	0,85	0,83	2,02	1,41	1,1
30	0,84	0,823	0,82	2	1,38	1,06

**Figure 3.3 :** Evolution de l'hydrolyse acide du PCL



**Figure 3.4 :** Evolution de l'hydrolyse basique du PCL

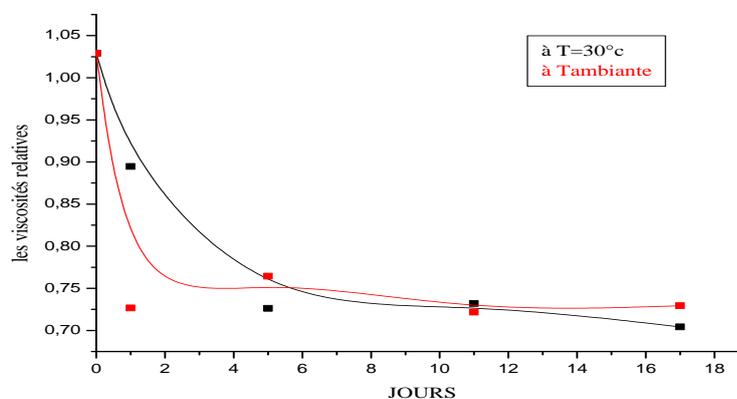


**Figure 3.5 :** variation de l'hydrolyse acide et basique du polycaprolactone

D'après la figure 3.5, le meilleur résultat de dégradation de la PCL, est obtenu à pH7.46 conduisant à une viscosité relative minimale, pour cette même valeur de pH nous avons introduit un autre facteur, celui de la température de dégradation à 30C° et à température ambiante on obtient, alors les résultats suivants.

**Tableau 3.3** : les valeurs de La viscosité relative en fonction du temps à PH=1.2

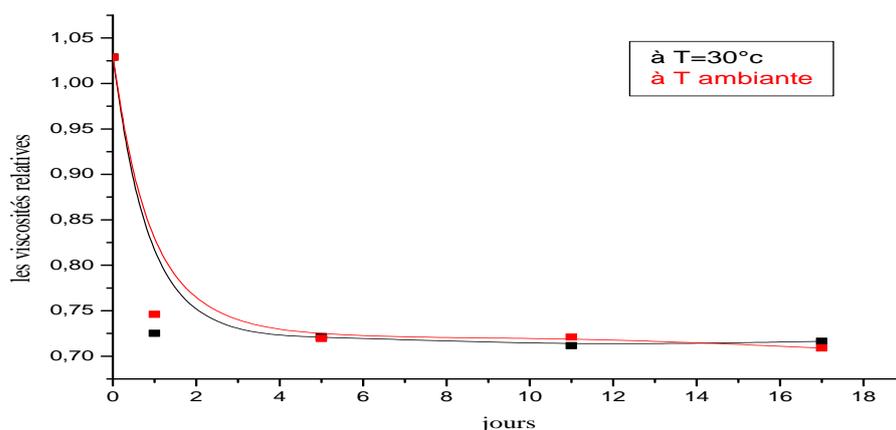
Mesures des viscosités relatives		
$(\eta_{0rel}) = 1.029$		
Jours	à T=30°C	à T=19°C
0	1.029	1.029
1	0.8946	0.7267
5	0.7262	0.7645
11	0.7321	0.7218
17	0.7042	0.7293

**Figure 3.6** : Évolution de l'hydrolyse du PCL à pH= 1.2

➤ La viscosité relative en fonction du temps à pH=7.46

**Tableau 4.4** : La viscosité relative en fonction du temps à PH=7.46

Mesures des viscosités relatives		
$(\eta_{0rel}) = 1.029$		
Jours	à T=30°C	à T=19°C
0	1.029	1.029
1	0.725	0.7460
5	0.7215	0.7195
11	0.7115	0.7210
17	0.7163	0.7089



**Figure 3.7:** Évolution de l'hydrolyse du PCL à pH= 7.46.

➤ **Interprétation des résultats :**

La viscosité relative des solutions d'hydrolyses a changé et ceci dans toute la gamme des pH choisis, à température ambiante et à 30°C ce qui confirme bien que l'hydrolyse chimique a eu lieu. Dans le pH acide la viscosité mère  $\eta_0$  de la PCL a chuté à partir de  $\eta_0 = 1.029$  à température ambiante en atteignant un palier.

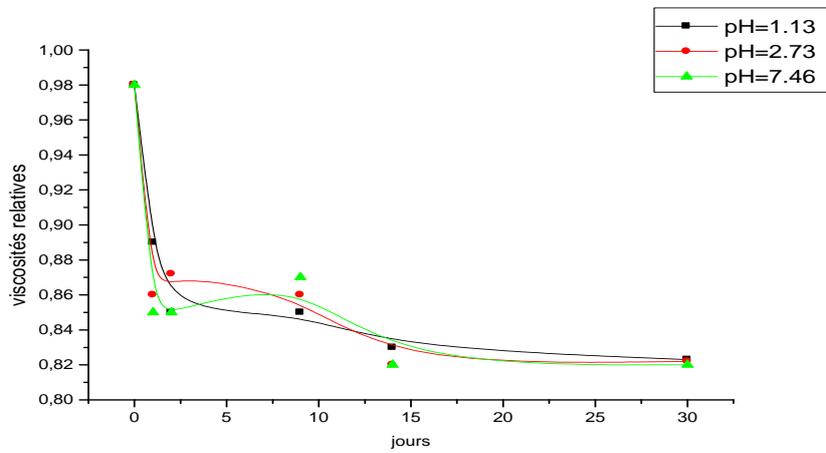
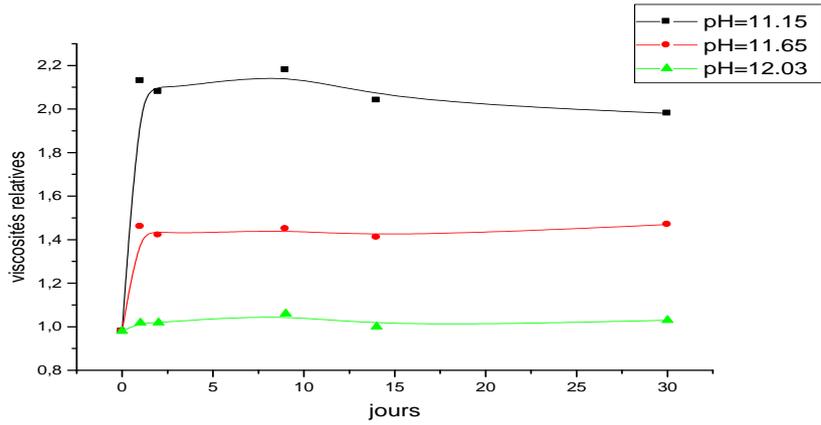
à Température de 30°C la PCL a subi une hydrolyse lente ce qui peut être expliquée par la structure de la chaîne carbonée de la PCL.

La température a légèrement activée la vitesse d'hydrolyse énormément, comme le montre les figures (3.7 et 3.8)

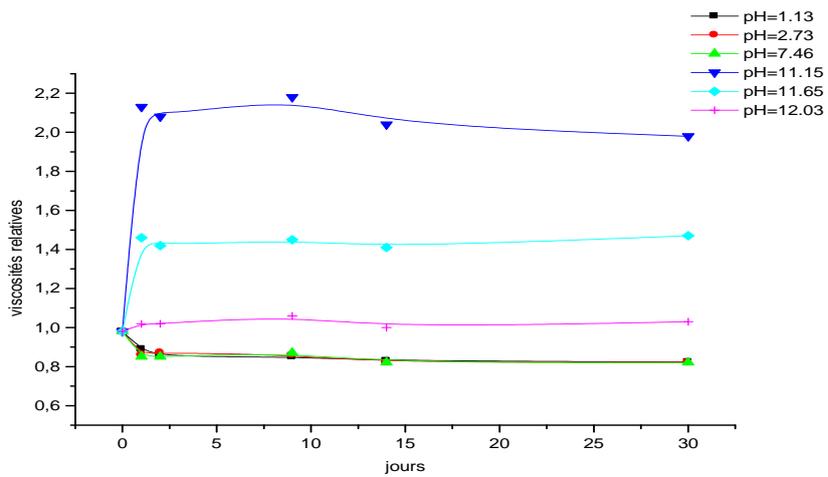
b- le polyesteramide : PEA2

**Tableau 3.5:** viscosités relatives de l'hydrolyse chimique du PEA<sub>2</sub>

Mesures des viscosités relatives ( $\eta_{0rel}$ ) du polyesteramide (PEA <sub>2</sub> )=0.98						
jours	pH=1,13	pH=2,73	pH=7,46	pH=11,15	pH=11,65	pH=12,03
0	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
1	0,89	0,86	0,85	2,13	1,46	1,018
2	0,85	0,872	0,85	2,08	1,42	1,019
9	0,85	0,86	0,87	2,18	1,45	1,06
14	0,83	0,82	0,82	2,04	1,41	1
30	0,823	0,822	0,82	1,98	1,47	1,03



**Figure 3.8 :** Evolution de l'hydrolyse chimique acide du PEA<sub>2</sub>



**Figure 3.9 :** Variation de l'hydrolyse acide et basique du PEA<sub>2</sub>

### 3.2.2.1 Discussion

On note que le comportement adopté dans l'hydrolyse du PCL et le polyesteramide est presque identique, la variation de la viscosité relative des solutions mères prouve que les polymères sont hydrolysés et ceci, dans toute la gamme du pH choisie.

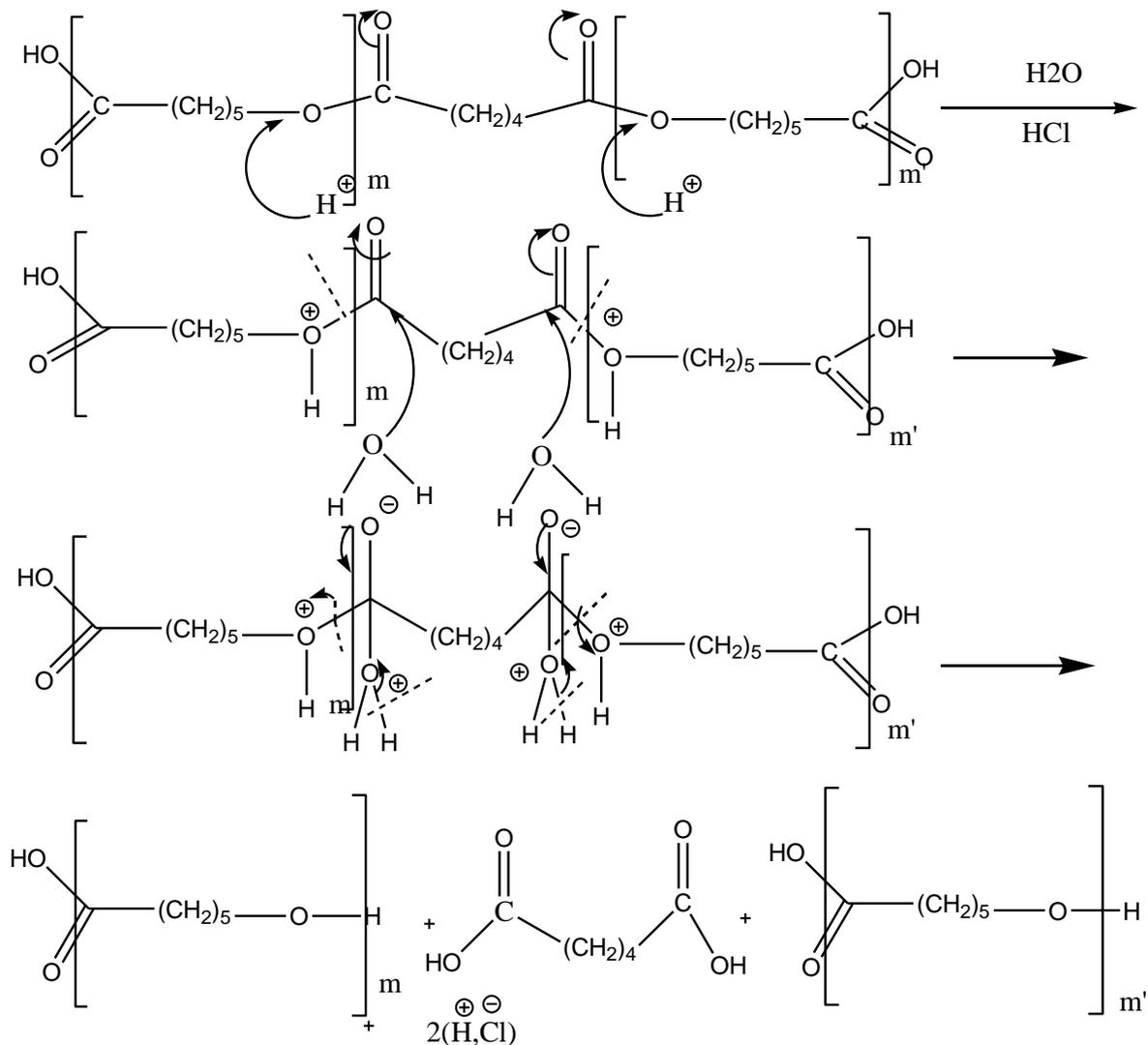
Dans les pH acide et le pH neutre testés, la viscosité relative ( $\eta_{rel} = 0.97$ ) de la PCL a chuté néanmoins celle-ci est lente. Nous constatons aussi que l'hydrolyse ; en milieu neutre a eu lieu, cela peut être expliqué par la structure chimique différente du polycaprolactone.

L'effet de l'acidité du milieu d'hydrolyse n'a presque aucun effet sur la vitesse d'hydrolyse, dans le pH le plus acide l'hydrolyse est un peu plus rapide ; le changement est presque insignifiant ou négligeable. Observons que l'hydrolyse du PCL en milieu neutre est aussi lente que l'hydrolyse acide, donc le polycaprolactone a tendance à s'hydrolyser sans catalyse.

On conclura que l'hydrolyse est d'autant plus rapide dans les pH acide mais elle est aussi appréciable en pH neutre pour les deux polymères.

Le mécanisme réactionnel qu'on peut proposer pour l'hydrolyse acide du polycaprolactone en prenant notre polymère comme molécule simple passera en fin

d'hydrolyse par la régénération de l'acide adipique utilisé dans la polycondensation :

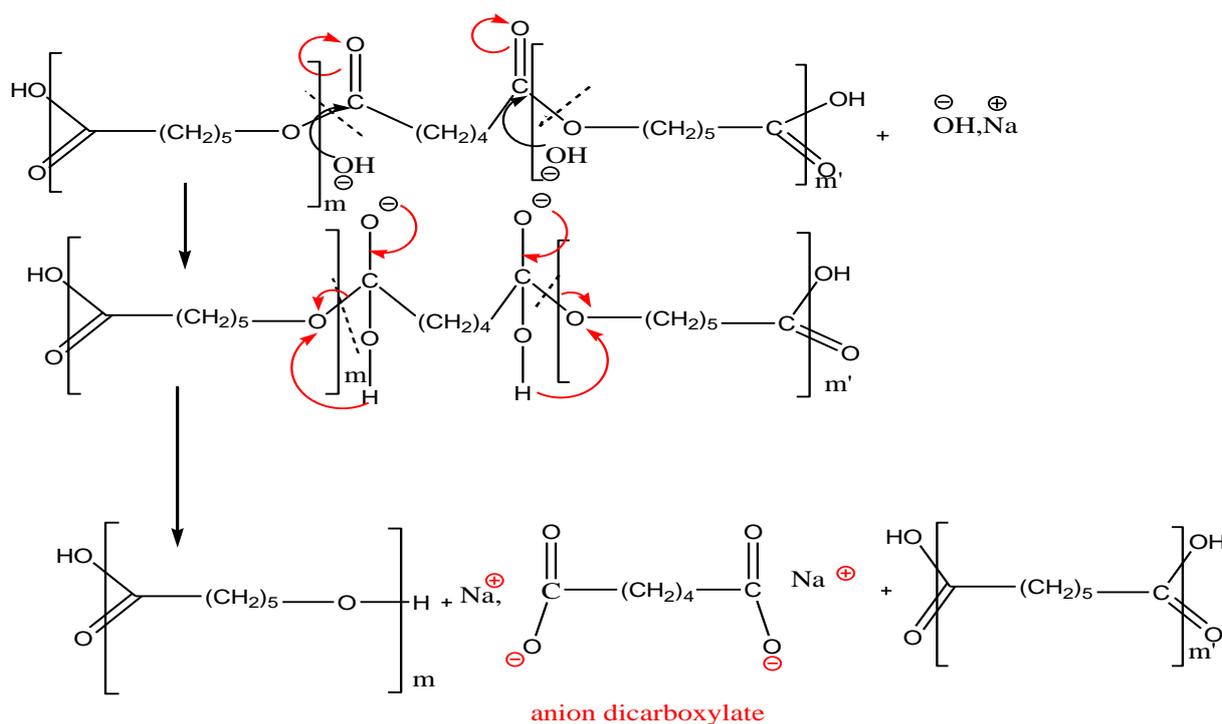


**Figure 3.10** :mécanisme d' hydrolyse acide par régénération de l'acide Adipique

Pour l'hydrolyse basique on note que la viscosité relative des solutions d'hydrolyse a augmenté en la comparant avec la viscosité, des la solutions mères du PCL et le PEA2 ; l'effet de charge que produit la formation de l'ion dicarboxylate explique ce changement.

Les chaînes du PCL n' étant pas chargées au début verront leurs charges augmentées a l'approche des  $OH^-$  , étant donné que l'hydrolyse basique d' un ester est une réaction totale ; l'effet de charge augmentera avec l' recrudescence ,de la concentration de l' ion dicarboxylate et obtiendra des chaînes les plus ouvertes possibles ,dans la solution la plus basique .Les résultats, obtenus, illustrent bien ce phénomène.

Le mécanisme réactionnel préconisé pour l'hydrolyse abasique du PCL illustrant ce phénomène est comme suit :



**Figure 3.11** mécanisme de dégradation basique du PCL

### 3.3 La biodégradation des polymères( PCL , PEA<sub>1</sub> , PEA<sub>2</sub> ,PEA<sub>3</sub>):

#### 3.3.1 Définition d'un polymère biodégradable

Un polymère est dit biodégradable si il digéré entièrement par des micro-organismes définis comme des bactéries, des champignons ou des algues. C'est un processus qui entraîne une modification de la structure chimique d'un matériau plastique, suite à une activité biologique (les enzymes sécrétées par les microorganismes attaquent les chaînes macromoléculaires du matériau et les décomposent en éléments de masse plus faible) et qui conduit à la production ;de produits métabolites finaux, tous biodégradables : gaz (H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>), nouvelle biomasse ou résidus.

#### 3.3.2 Dégradation enzymatique :

##### 3.3.2.1 Méthodes Microbiologiques

Ce sont des méthodes qui se basent sur le développement microbien pour déterminer la capacité des microorganismes (Bactéries ou Champignons) à dégrader un polymère particulier. Pour se faire, la croissance de ces microorganismes est mise en évidence en utilisant le polymère comme source de carbone ; ces méthodes sont qualitatives.

La dégradation enzymatique a été élaborée avec des souches différentes afin de tester l'effet des types de ces bactéries pouvant dégrader nos polymères ; on a pris cinq souches différentes isolées à partir du sol.

La biodégradation a été menée dans deux milieux différents le milieu liquide et le milieu solide.

- Milieu solide :

La méthode utilisée pour le milieu solide est celle citée en littérature ( le test sur milieu gélosé) .Cet examen consiste à tester le polymère en boîte de Petri sur milieu gélosé, le polymère employé peut se présenter sous la forme d'un film ou d'une éprouvette comprimée d'épaisseur réduite, ou encore sous forme de poudre intégrée ou non à la gélose. Dans le cas d'un film, l'estimation des attaques microbiennes se fera visuellement par estimation du développement microbien au microscope sur et à proximité du film. Il est également possible et recommandé de pousser l'investigation par l'analyse des propriétés physico-chimiques et mécaniques du film afin d'appuyer les conclusions avec des valeurs. De ce fait on évaluera le taux de biodégradation par perte de masses viscosimétriques qui à notre connaissance ce procédé n'a pas été étudié auparavant. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence car les conditions d'incubation, notamment la température sont susceptibles d'être responsables d'une modification des propriétés intrinsèques du matériau. Pour une poudre, l'utilisation de la méthode de la zone claire, permet de mettre en évidence facilement un développement microbien. Dans ce cas, la méthode de conditionnement du polymère dans la gélose est également à prendre en considération. Par exemple, si la poudre est intégrée à la gélose avant la stérilisation des boîtes, cette étape peut provoquer des ruptures de chaînes qui vont libérer des substrats ,disponibles pour les micro-organismes, alors que ceux-ci pourraient être incapables de se développer aux dépens du polymère s'il n'avait pas subi une première altération.

Ces tests en boîte de Pétri permettent notamment de rechercher les souches microbiennes capables de dégrader un polymère particulier et donc par la suite de comprendre les mécanismes de biodégradation mis en jeu.

Cette méthode appuiera les résultats trouvés elle reste une méthode qualitative et non quantitative, le PCL prélevé de ces boîtes de pétri à la fin de la phase d'incubation sera étudié par viscosimétrie pour rendre cette méthode quantitative on calcule les masses viscosimétriques des PCL testés sur les souches choisies pour ce test.

- Milieu liquide :

Le milieu utilisé est un milieu synthétique ou juste la biodégradation du PCL a été testé par cette méthode ou elle apportera une information très importante sur la biodégradation de ce polymère qu'on détaillera plus tard ; cette méthode est utilisée en parallèle avec le milieu solide afin de confirmer la biodégradation.

Dans les deux milieux le résultat sera que visuelle ; le changement du milieu au fur et à mesure sera un indicateur du début de la biodégradation est la mesure de l'absorbance confirmera l'évolution de ce phénomène.

### 3.3.3 Méthodes d'interprétation de la biodégradation d'un polymère :

#### 3-3.3-1 Méthode des zones claires

C'est une méthode utilisée pour les tests réalisés sur un milieu gélosé. Le polymère constitue la seule source de carbone dans le milieu de culture et il peut être déposé à la Surface sous forme de film [8] ou ajouté à la gélose [9] sous forme de poudre, ce qui rend dans ce cas la gélose opaque. Après inoculation avec le surnageant d'une boue active ou d'un sol, la croissance des souches ayant le pouvoir de dégrader le polymère provoquera l'apparition de zones claires. En utilisant cette méthode [10] ont isolé *Saccharothrix* qui a eu la capacité de dégrader jusqu'à 95% du PLA après 7 jours d'incubation dans un milieu liquide.

#### 3.3.3.2 Méthode d'envahissement :

L'envahissement des polymères par les microorganismes permet de mettre en évidence la sensibilité des matériaux étudiés à l'attaque microbienne. Le film plastique est déposé à la surface ; d'un milieu gélosé après étalement de la suspension microbienne (concentration de 107 microorganismes/mL de milieu [11]. La souche 3118 appartenant au genre *Amycolatopsis* est capable de dégrader 50% d'un film de PLA après 8 semaines, d'incubation à 30°C [12].

L'estimation de la biodégradabilité basée sur la méthode d'envahissement est fondée sur l'observation directe ; du matériau envahie par les microorganismes que ce soient les zones claires ou l'envahissement, ces méthodes sont seulement d'ordre qualitatif mais faciles à mettre en oeuvre. Elles constituent un test rapide qui permet ; l'orientation des formulations polymériques en plus biodégradable et la sélection des souches biodégradant les matériaux.

### 3.4 Mode opératoire :

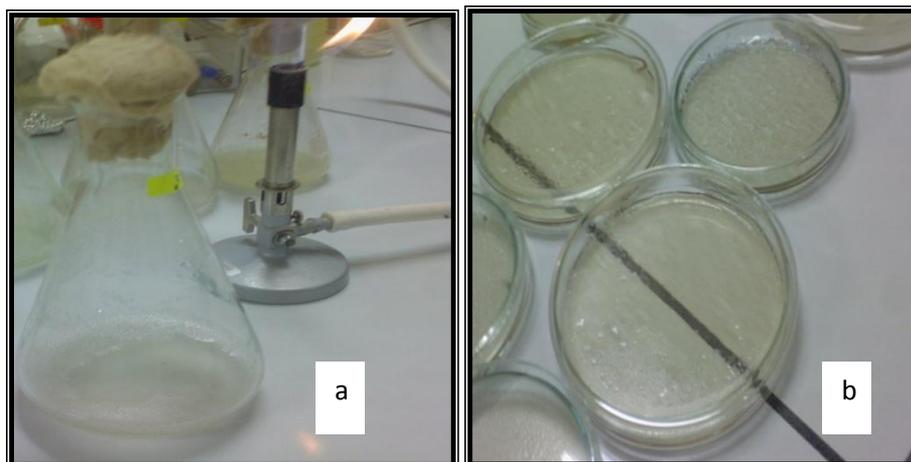
Le milieu de culture utilisé pour le suivi de la biodégradation, du polycaprolactone et les polyesteramides PEA<sub>1</sub>, PEA<sub>2</sub> et PEA<sub>3</sub> est un milieu synthétique se composant de :

Constituants	quantité (g/l)
Glucose	0.50
Extrait de levure	1,000
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.350
NA <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.825
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.244
NaCl	0.015
CaCl <sub>2</sub> 2H <sub>2</sub> O	0.020
MgSO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O	0.0614
FeCl <sub>2</sub> 4H <sub>2</sub> O	0.003

Chaque masse est pesée soigneusement puis dissoute sous agitation magnétique dans environ de 100mL d' eau distillée ,le pH du milieu de culture a été vérifié (pH≈7), le glucose est dissous séparément , une solution de glucose à 1% a été préparée et préservée dans un flacon stérile.

Le milieu de culture à été séparé en deux partie égale, a l'une on a ajouté 7g d' Agar Agar puis portée à ébullition, cela va constituer le milieu solide. L'autre moitié formera le milieu liquide. Le glucose sera ajouté dès le lancement de la biodégradation La solution de glucose a été autoclavé pendant 5mn sous 2bar à 120C°. Le milieu solide et le milieu liquide ont été autoclavés pendant 20mn à 120C° sous 2 bar.

3.4.1 Etude de la biodégradation dans les deux milieux :



**Figure 3.12 :** **Photo1 (a) :** Milieu liquide écoulé dans les erlenmeyers **Photo2 (b) :** Milieu gélosé écoulé dans les boites de pétri

Les souches choisies pour le suivi de la biodégradation sont données dans le tableau suivant :

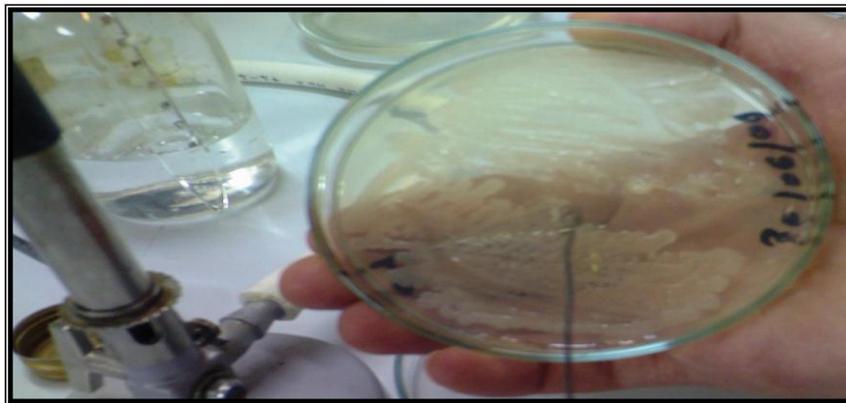
numéro	code	souches
01	L <sub>9</sub>	Bacillus mégaterium
02	F <sub>6</sub>	Bacillus subtilis(activité antibiotique)
03	P <sub>1</sub>	Pseudomonas aréogénosa
04	P <sub>4</sub>	Pseudomonas aréogénosa
05	P <sub>5</sub>	Pseudomonas aréogénosa

-P<sub>1</sub>,P<sub>4</sub>, P<sub>5</sub> sont des bactéries de la même famille mais de souches différentes de part leur forme caractéristiques de colonies , leurs activité bactérienne et d' autres critères de sélection.

- F<sub>6</sub>et L<sub>9</sub> font partis de la même famille et de souches différentes

### 3.4.3 Ensemencement des milieux :

Prendre des colonies à partir des souches repiquées , pour réaliser une suspension bactérienne de chaque souche , étaler à l' aide d' un râteau cette suspension ( $10^7$  .microorganismes/ml) dans le milieu gélosé .Pour le milieu liquide on ensemence directement avec les colonies bactériennes environ 50ml de bouillon placés dans 5 erlenmeyers stériles.Toutes les manipulations microbiologiques sont faites sous des conditions d'asepsie.



**Figure 3.13** : Ensemencement à partir de souches  $L_9$  revivifier dans une GN en boîte de pétri



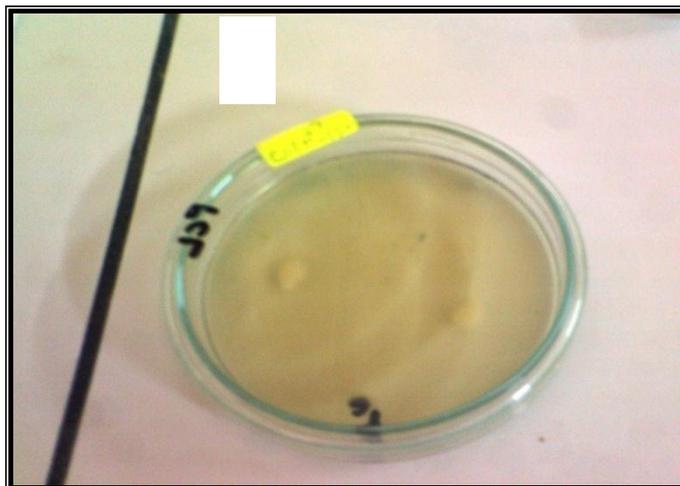
**Figure 3.14** : Ensemencement à partir de souches *Pseudomonas aërogénosa* revivifier dans une GN en tube à essai

### 3.5 Introduction des polymères dans les milieux encemencés :

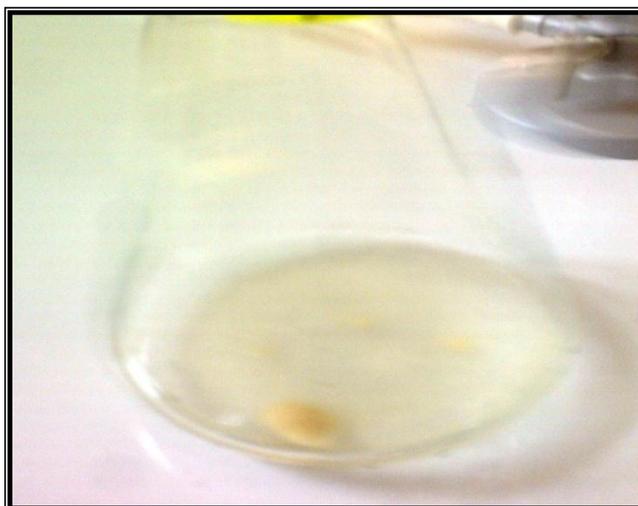
- Le polycaprolactone :

Une fois que les milieux sont prêts pour l'ensemencement ;le PCL a été introduit dans le milieu liquide et solide ensemencé avec les 5 souches .

NB/ Avant de commencer la biodégradation du polycaprolactone dans le milieu liquide on passe obligatoirement par une phase d'adaptation des souches dans le milieu synthétique choisis pour le suivi de la biodégradation après une vue microscopique du frottis on a noté une bonne activité bactérienne donc les souches se sont adaptées au milieu de culture choisis.



**Figure 3.15** : PCL déposé dans le milieu solide



**Figure 3.16** : PCL déposé dans le milieu liquide.

### 3.5 Résultats et discussions :

Le PCL a été ensemencé par  $L_9, P_1, P_4, P_5, F_6$ , dans le milieu liquide, maintenu sous agitation rigoureuse et constante, à  $30^\circ\text{C}$  et le milieu gélosé a été incubé sous  $30^\circ\text{C}$ .

Après 24 heures, on note des gouttelettes d'eau déposées sur la surface du PCL dans le milieu gélosé; dans toutes les souches et un envahissement du polymère. On remarque une zone claire dans la gélose ensemencée par  $L_9$  qui est très apparente par rapport aux autres souches pseudomonas testées.

Pour le milieu liquide on a remarqué un trouble dans tous les milieux testés des souches pseudomonas et bacillus avec une désintégration partielle du PCL et un gonflement du polymère.

Pour les souches F<sub>6</sub> et P<sub>4</sub> dans les tests effectués 6 premiers jours du test.

PCL a été testé sur les mêmes souches avec le même bouillon au quel on a enlevé le glucose et laissant comme seule source de carbone le polycaprolactone.

Le polymère a été dégradé et les mêmes observations ont été signalées pour les tests effectués sur le milieu solide sans glucose.

On a observé une zone d'hydrolyse comme prévu dans L<sub>9</sub> et le milieuensemencé par *Peudomonas* sp est resté inchangé, donc il existe des souches *pseudomonas* n'ayant aucun effet sur notre polymère.

• **Polyesteramide PEA<sub>1</sub> et PEA<sub>2</sub> :**

Les polyesteramides ont été testés sur les souches choisies de deux manières différentes :

1. Le PEA<sub>1</sub> a été testé sur les souches P<sub>1</sub>, P<sub>4</sub> et P<sub>5</sub>; il a été déposé à la surface de la gélose avec le polycaprolactone, avec glucose intégré dans le milieu de biodégradation.

On a testé les souches L<sub>9</sub> et P<sub>5</sub> sur le PEA<sub>2</sub>. Le polyesteramide a été mélangé avec la gélose sans glucose avant l'écoulement, dans les boîtes de pétri ou on a remarqué une grande zone d'hydrolyse.

**Tableau 3.6 :** résultats de la biodégradation :

souches polymères	P <sub>1</sub>		P <sub>4</sub>		P <sub>5</sub>		L <sub>9</sub>		F <sub>6</sub>	
	M.S	M.L	M.S	M.L	M.S	M.L	M.S	M.L	M.S	M.L
PCL	(+-) (a)	+	(+-)	+	(-+) (b)	-+ (d)	(++) (c)	+	(+)	+
PEA <sub>1</sub>	(-)		(-)		(-)					
PEA <sub>2</sub>					(-)		(++)			

(+) : zone d'hydrolyse avec envahissement du polymère par la souche

(-) : zone d'hydrolyse absente avec envahissement du polymère par la souche

<sup>(a)</sup> : zone d'hydrolyse apparente avec envahissement du polymère par la souche

<sup>(b)</sup> : zone d'hydrolyse presque absente avec envahissement du polymère par la souche

<sup>(c)</sup> : zone d'hydrolyse très importante avec envahissement du polymère par la souche

+

polymère désintégré dans le milieu liquide

-

polymère non désintégré dans le milieu liquide

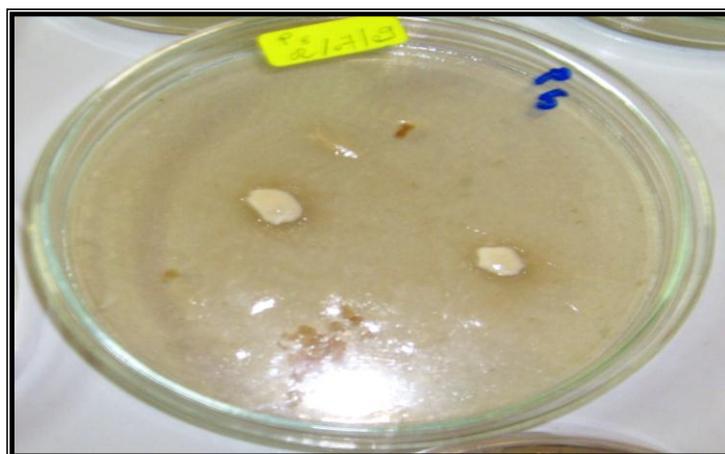
<sup>d)</sup>: polymère le moins désintégré dans le milieu liquide

**M.L** : milieu liquide -**M.S** : milieu solide

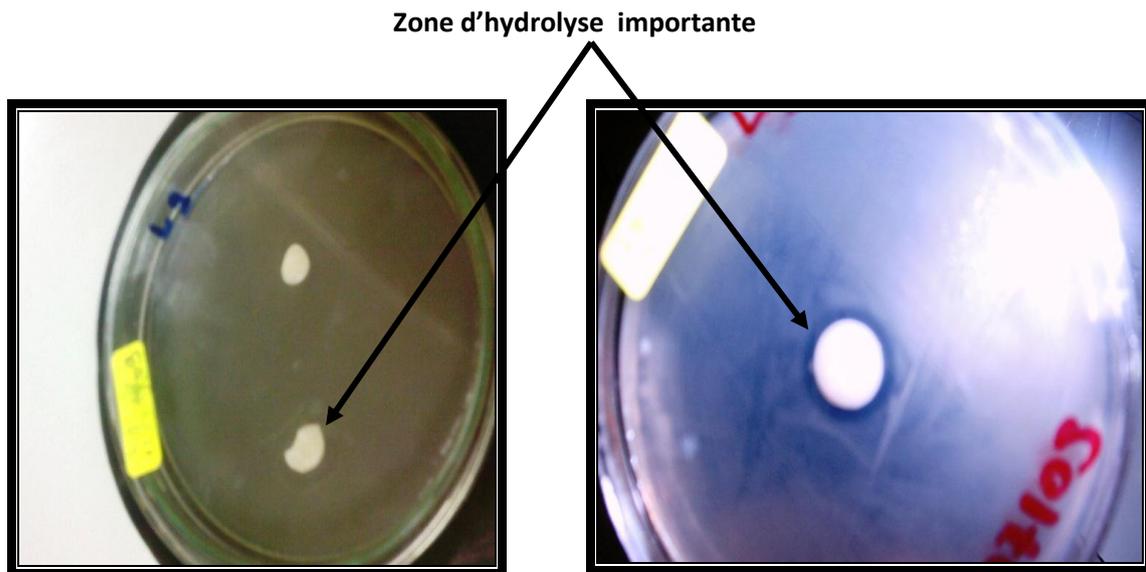
Pour PCL la biodégradation a été la plus importante dans les milieuxensemencés par  $L_9$ . En ce qui concerne les autres milieux la biodégradation est différente, d'une souche à l'autre on notera des petites zones d'hydrolyse ou un envahissement, selon l'affinité du polymère vis-à-vis de chaque souche.

Pour le PEA<sub>1</sub> les souches choisies n'ont eu presque aucun effet. En ce qui concerne le PEA<sub>2</sub> on a noté une grande zone d'hydrolyse uniquement pour la souche  $L_9$ .

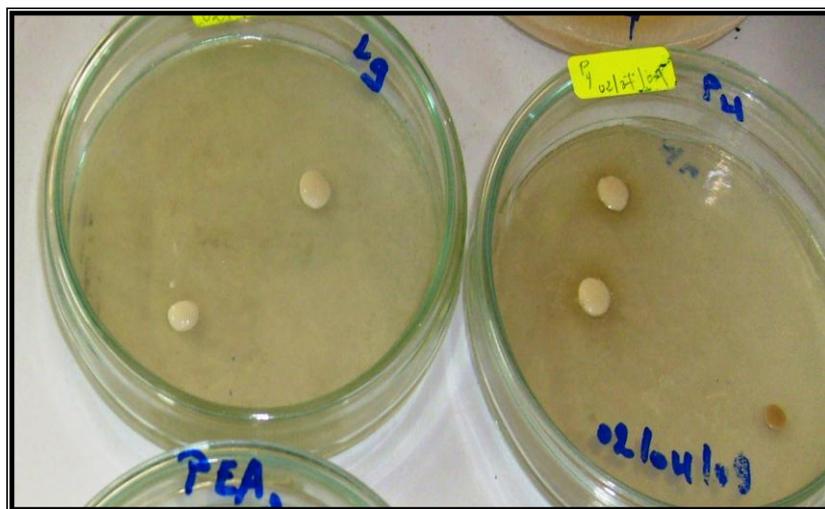
○ *Souche  $L_9$*



**Figure 3.17** :PCL ensemencé par souche  $L_9$  (M.L)



**Figure 3.18** : PCL ensemencé par souche L<sub>9</sub> (M.S)



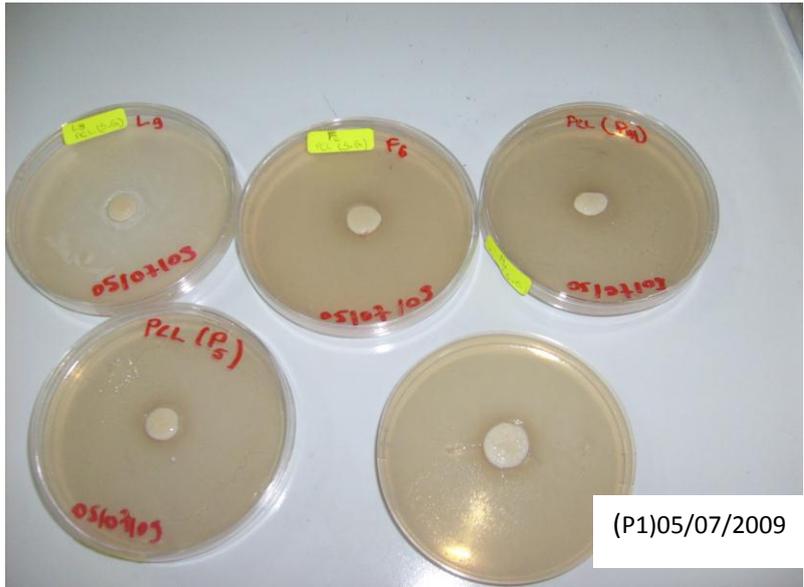
**Photo 9** : Zone d'hydrolyse apparaît après 48H et envahissement (PCL,PEA<sub>2</sub>) souche P<sub>4</sub> ,L<sub>9</sub>

Zone d'hydrolyse (PCL+L9)  
Très importante



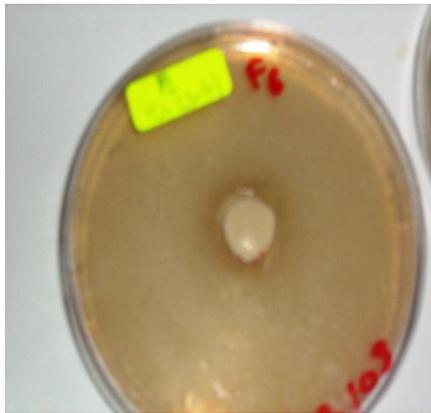
Envahissement du polymère

Zone d'hydrolyses et envahissement du polymère



Envahissement du polymère

Envahissement du polymère



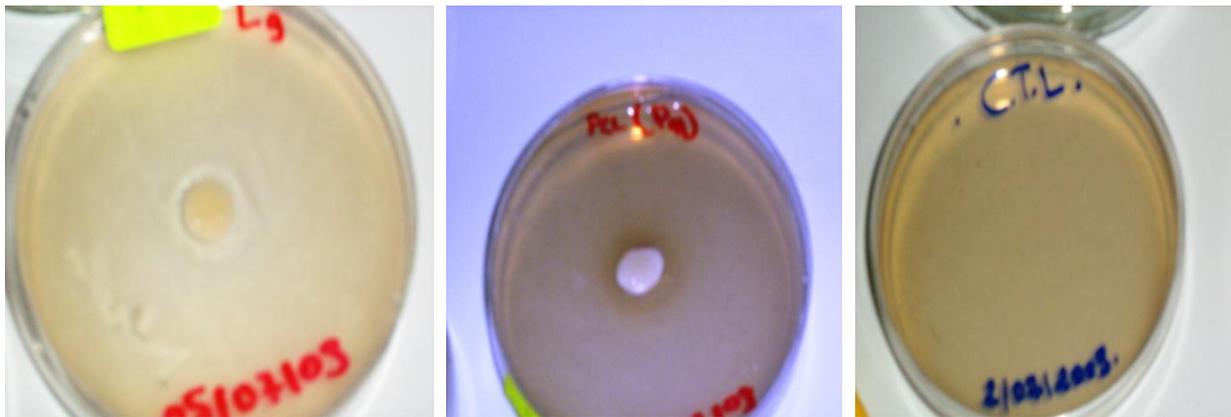
Envahissement du polymère



Envahissement du polymère



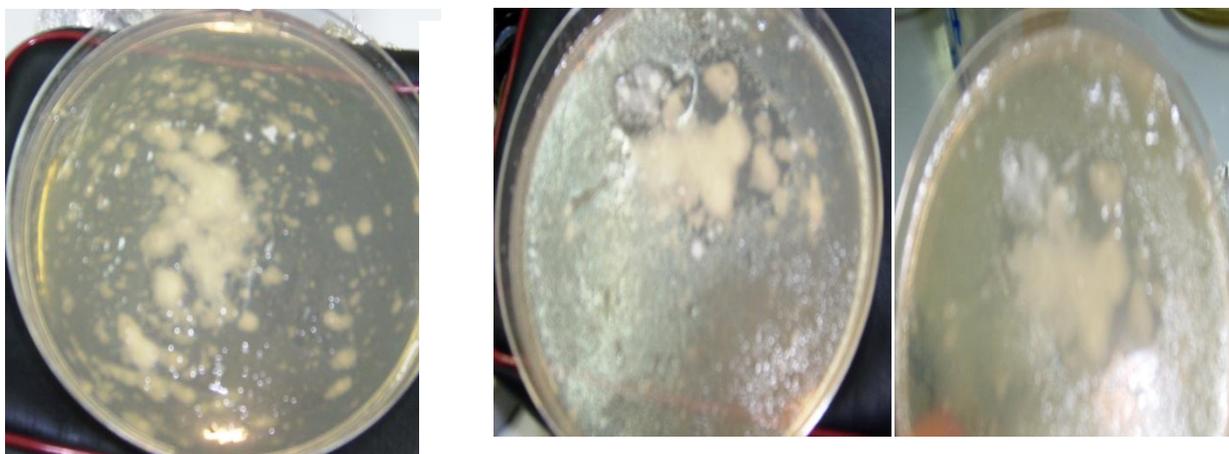
Test de contrôle du milieu gélosé  
utilisé



Zone d'hydrolyse positive

Zone d'hydrolyse presque absente    Zone d'hydrolyse apparente

PCL ajouté à la gélose ensemencé par L9 donne une zone d'hydrolyse très prononcée.



**Photo10:** PCL ensemencé avec *Pseudomonas* sp (non identifié) Pas de biodégradation.

**Photo11:** PCL ajoutée à la gélose ensemencé par L9 ,zone d'hydrolyse prononcée



**Photo12** polyesteramide PEA2 ensemencé par L9 zone d'hydrolyse très prononcée

### 3.5 Etude viscosimétrique de la biodégradation du polycaprolactone :

l'étude viscosimétrique des PCL prélevés à partir du milieu solide en fin de la biodégradation nous a renseignés sur le pourcentage de la biodégradation du PCL et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant :

#### 3.5.1 Résultats :

Temps d'écoulement du solvant : Dioxane : 52.01

**Tableau 3.7** : variation de masse viscosimétrique du PCL avant et après biodégradation.

<b>Mv du PCL avant la biodégradation</b> <b>M.v<sup>0</sup></b>	<b>Mv du PCL après la biodégradation(g /mol)</b>	
	<b>souches</b>	<b>M.v</b>
<b>16829.33</b>	<b>L<sub>9</sub></b>	<b>9176.57</b>
	<b>P<sub>1</sub></b>	<b>11526.49</b>
	<b>P<sub>4</sub></b>	<b>12033.53</b>
	<b>F<sub>6</sub></b>	<b>10766.01</b>
	<b>P<sub>5</sub></b>	<b>14998.38</b>

Les masses viscosimétriques du polycaprolactoneensemencé par les différentes souches ont chuté par rapport a la masse initiale du polymère , cela confirme qu' il a bien eu biodégradation et que les souches choisies dégradent le polymère a des taux différents .

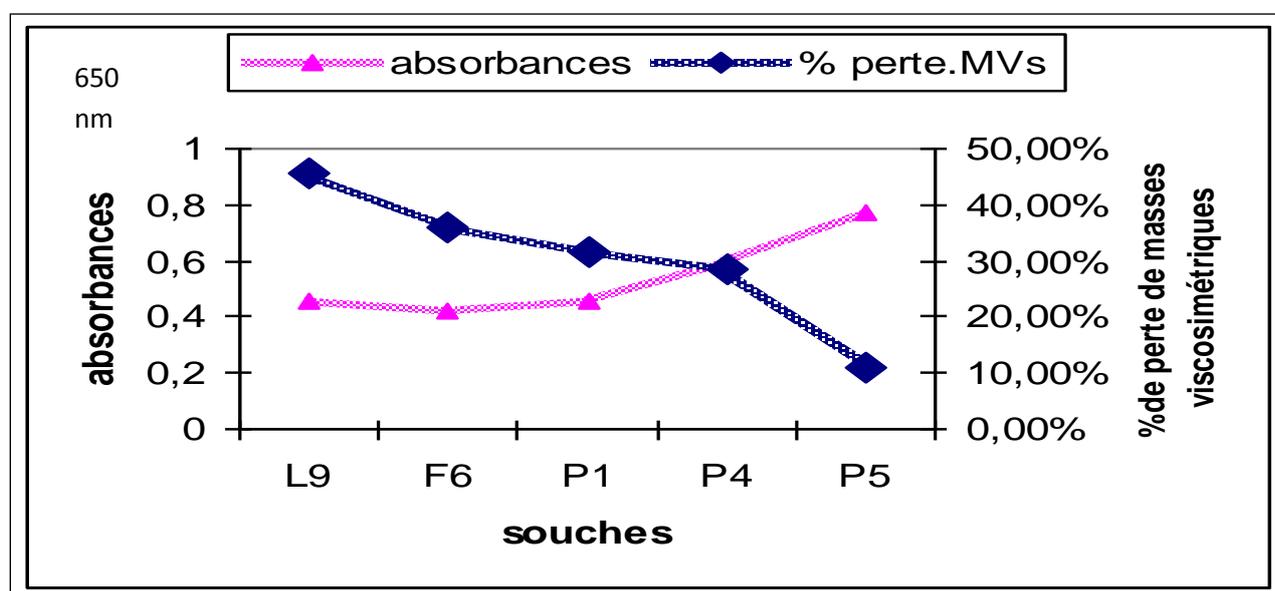
Le tableau ci-dessous donne les pourcentages en perte de masse et les absorbances déterminées par sepectroscopie UV visible des milieux liquides a la fin de la biodégradation , la longueur d' onde qu' on choisit est dans le domaine du visible  $\lambda=650\text{nm}$  .

**Tableau3.8** : variations de l' absorbance des souches en fonction du pourcentage de perte de masses viscosimétriques :

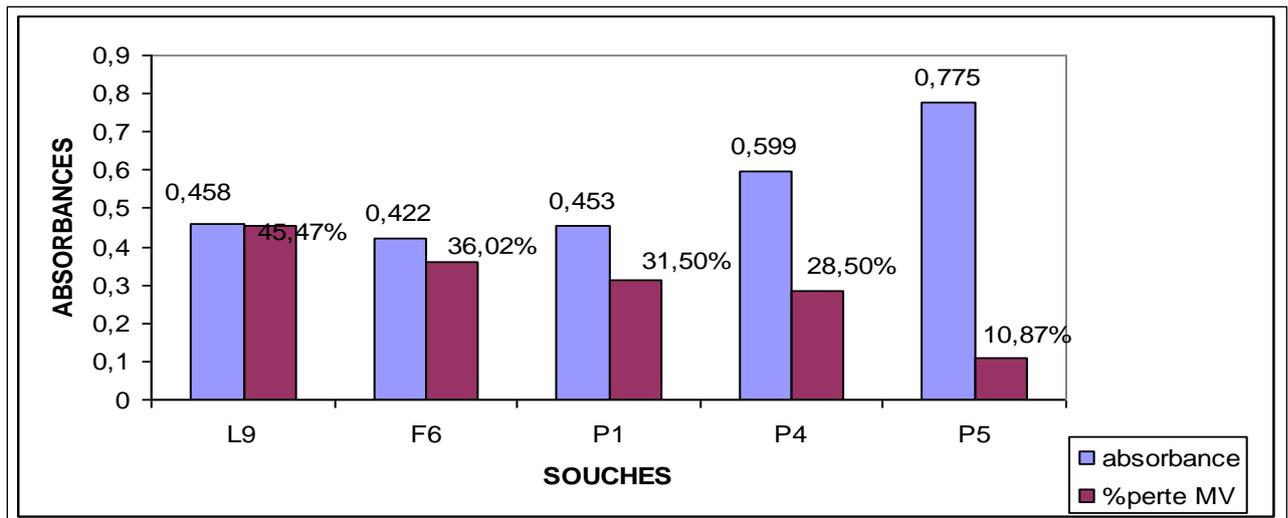
souches	Absorbance en fin de biodégradation	%perte en masses viscosimétriques
L9	0,458	45,47
F6	0,422	36,02
P1	0,453	31,50
P4	0,599	28,50
P5	0,775	10,87

Le graphe suivant donne la variation de l'absorbance par rapport au pourcentage de perte de masses viscosimétriques, en fonction des différentes souches, on note, que l'absorbance et le taux de biodégradation du PCL sont inversement proportionnelle, on remarque aussi que la turbidité du milieu liquide, est différente dans les cinq milieux.

Le milieu le plus claire en fin de la période ;du test de la biodégradation du PCL est celui du milieu ensemencé par la souche L9 .



**Figure 3.20:** variation de l' absorbance par rapport du pourcentage de perte de masses en fin de la biodégradation viscosimétriques causées par les souches au cours du temps

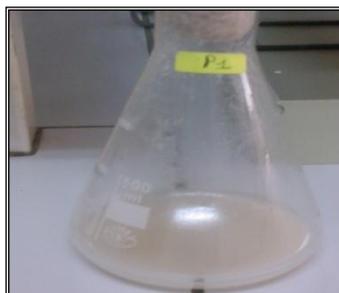


**Figure 3.21:** Rapport de proportionnalité absorbance pourcentage de perte de masses viscosimétriques

Les photos suivantes prises en fin de biodégradation des milieux liquides montrent que le milieu L9 est le milieu le plus limpide et il correspond à la valeur la plus minimale d'absorbance, mais elle dépend aussi de l'activité bactérienne de chaque souche qui diffère d'une souche à l'autre



Le milieu est passé d'un liquide trouble au début de biodégradation à un liquide clair en fin de biodégradation avec désintégration prononcée du PCL.



Milieu est passé d'un liquide trouble au début de la biodégradation à un liquide moins trouble et une désintégration du PCL.



**Avant biodégradation**



Le milieu trouble au début est devenue moins trouble en fin de biodégradation.

PCL a gonflé dans le milieu après 6 jours puis il s'est désintégré à la fin



Le milieu est resté trouble du début à la fin, plus prononcé que les autres milieux de biodégradation, PCL ne s'est pas beaucoup décomposé dans ce milieu



Le milieu s'est éclairci du début à la fin de biodégradation.

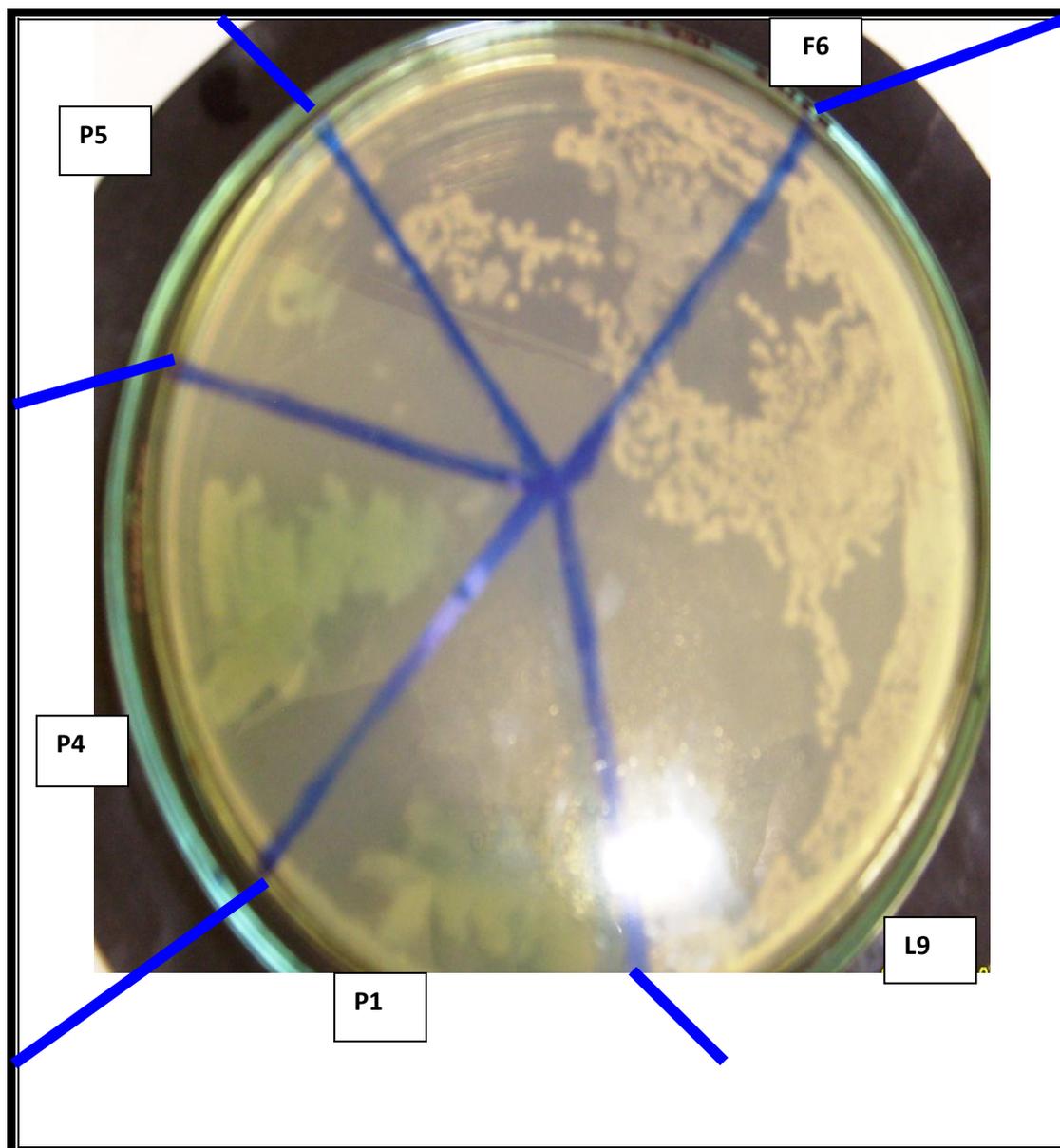
PCL s'est gonflé au bout de 6 jours puis il s'est décomposé en fin de biodégradation.

**Figure 3.22:** Milieux de biodégradation en fin de processus de biodégradation (10 jours)

### 3.6 Envaillissement du polycaprolactone par les souches testées :

Les tests confirmant la biodégradation par envahissement de la PCL, a été effectué sur milieu gélose nutritive par ensemencement des dépôts grattés à la surface des polycaprolactone ayant subis une biodégradation .

Après incubation à 30°C pendant 24H, le résultat obtenu été en accord avec le taux de biodégradation et les absorbances trouvés la photo ci-dessous le montre bien puisque, PCL ensemencé par L9 correspondait à un envahissement le plus important et le PCL ensemencé par P5 a montré un envahissement le moins important .

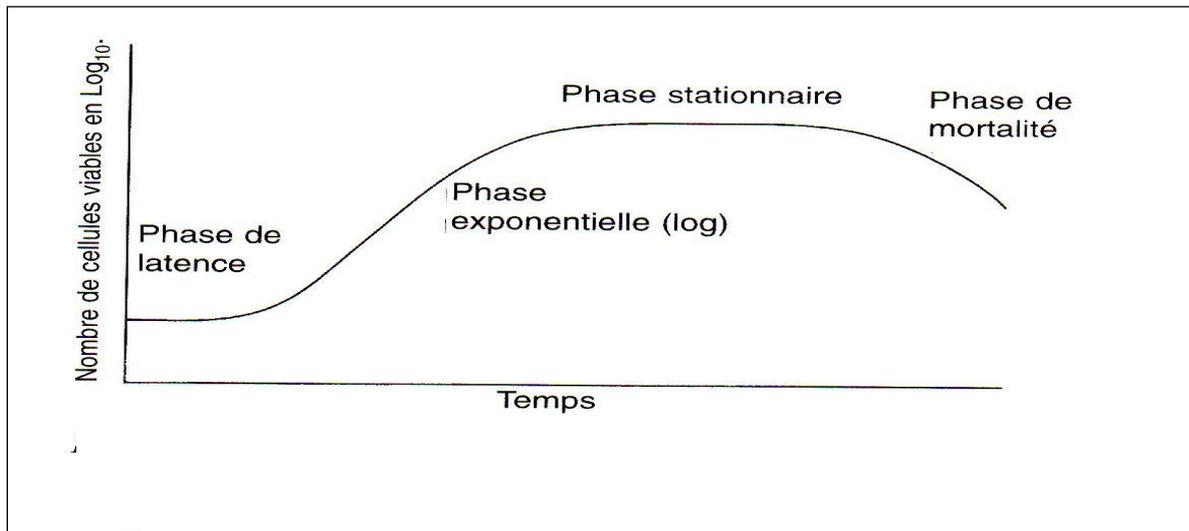


**Figure 3.23** Envahissement du polycaprolactone par les souches bactériennes choisies

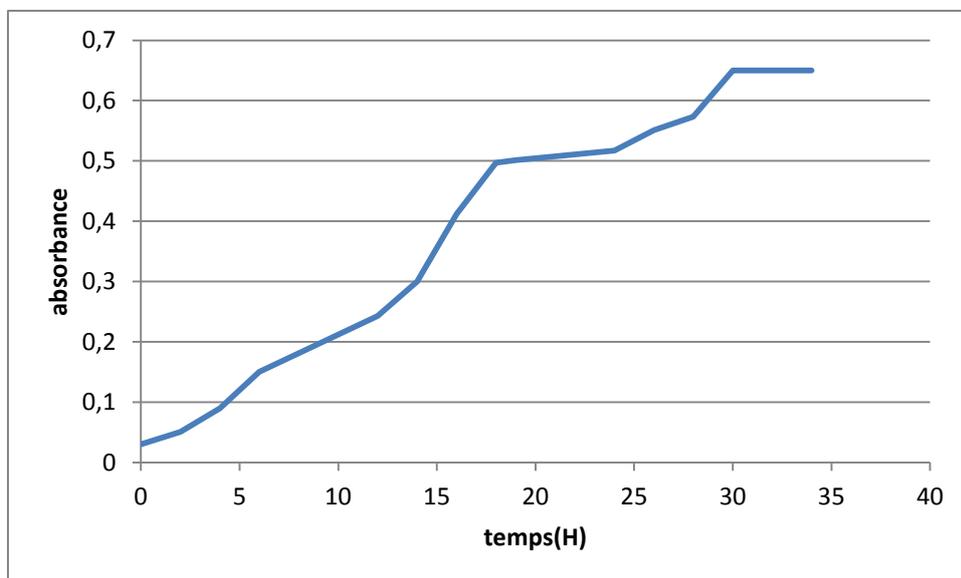
### 3.7 Suivi cinétique de la biodégradation du PCL par *Bacillus Mégaterium* : en milieu liquide

La souche la plus performante a été *Bacillus Mégaterium* :L9, pour savoir le comportement qu'adoptera cette souche pour dégrader le PCL ; une étude cinétique a été effectuée de la biodégradation dans le milieu liquide par suivi de l'absorbance au cours de cette que la biodégradation, en sachant que le suivi cinétique de cette souche donne une courbe de croissance bactérienne (microbiologie) rentrant en phase stationnaire (latence) après 24H

donc si notre polymère est seule source de carbone ,le polymère sera dégradé après ,une période de 24H du début de la croissance bactérienne .La biodégradation commence et la courbe devrait avoir a la fin de la biodégradation aura l' allure de la courbe de l' activité bactérienne classique décrite en littérature la figure suivante :



**Figure 3.24.** : Courbe typique de la croissance bactérienne<sup>[12]</sup>



**Figure 3.25** Courbe bacterienne du bacillus Mégatarium L9 en fonction du temps

Résultats :

La courbe de biodégradation du PCL dans milieu liquide L9 a été suivie par mesure absorbance après 24 H ; les bactéries rentrent en phase stationnaire et le milieu de culture

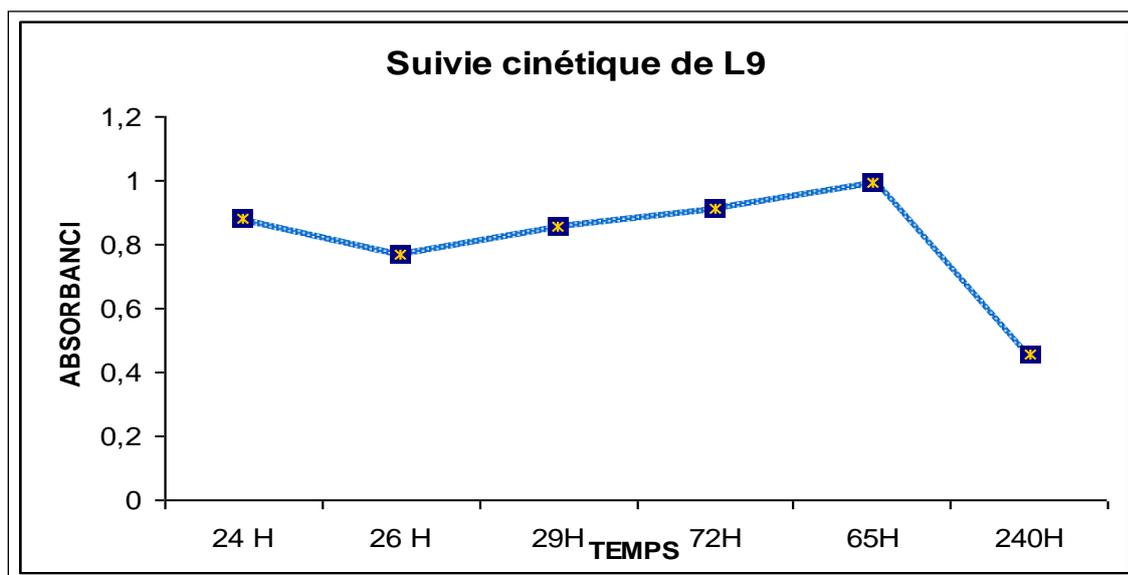
s'affaiblie en nutriments ; les bactéries commencent à consommer le polymère de ce fait l'augmentation de l'absorbance est visible après cette phase. Au lieu que les bactéries rentrent en phase de mortalité au bout de 35H dans la courbe de croissance de cette souche elles redémarrent en phase exponentielle. Les bactéries prolifèrent en utilisant notre polymère comme seule source de carbone pour leurs croissances. En comparant le suivi cinétique de la souche L9 avec la courbe bactérienne de la biodégradation de la PCL on constate que, la courbe de la croissance de L9 et celle de la PCL décrit les phases d'une courbe typique de la croissance bactérienne

le tableau ci-dessous regroupe les mesures faites de l'absorbance . les absorbances ont été mesurées avec un appareil UV-spectrophotomètre 220 ;Shimadzu.

**Tableau 3.9:** Absorbances du suivi cinétique de L9 :

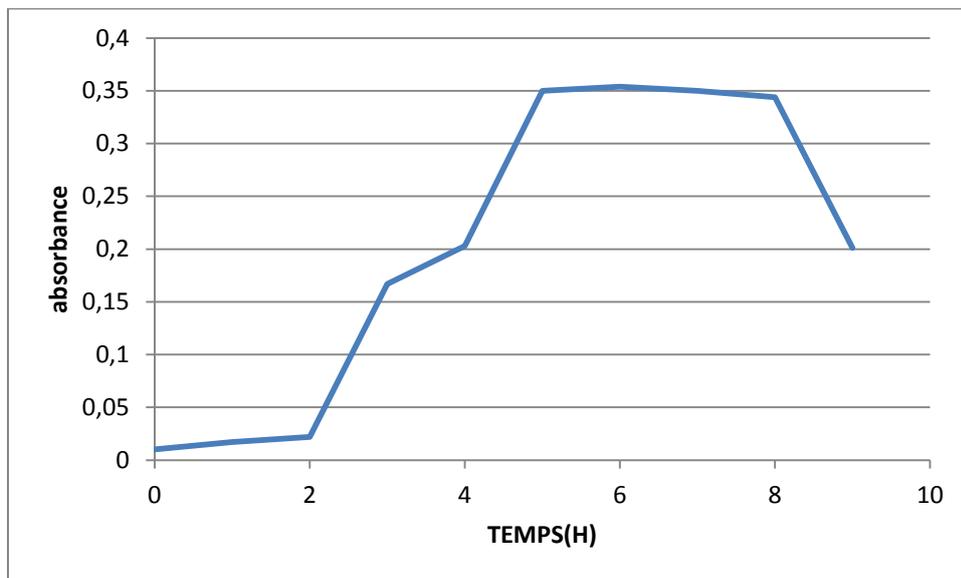
Longueur d'onde suivie des bactéries à 650nm

Temps (H)	Absorbances
24	0,879
26	0,771
29	0,859
72	0,913
65	0,992
240	0,458

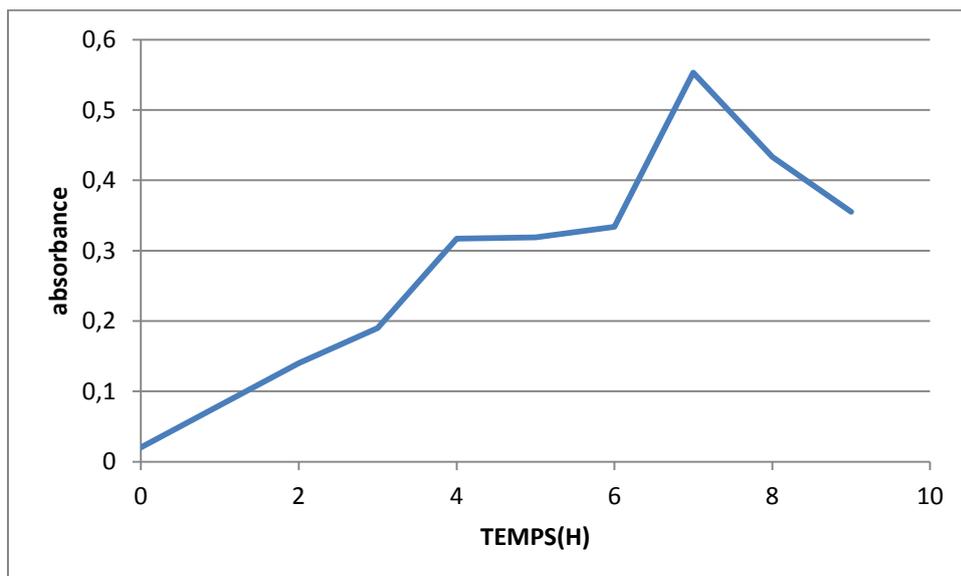


**Figure 3.25** suivi cinétique de la biodégradation du PCLensemencé par L9

Nous avons testé la souche *Pseudomonase aérogénosa* en milieu liquide nous avons obtenue la courbe bactérienne ci dessous



**Figure 3.26** courbe de croissance bactérienne du psodomonase aérogénosa



**Figure 3.27** Courbe de croissance de Pseudomonase .A avec la PCL

En comparant les deux courbes , nous remarquons au delà de la phase stationnaire de la souche au bout de 5h et après avoir injecté la PCL dans la phase stationnaire, nous remarquons aussi comme L9 ,une augmentation de l' absorbance du à la dégradation de la PCL qui est la seule source de carbone.

Nous concluons que la souche L9 favorise la biodégradation mieux que la pseudomonase .A et ce en comparant les absorbances, des deux souches au moment de l' injection du polymère dans leurs phases stationnaires.

### 3.8 Etude de la biodégradation de la PCL et PEA3 dans a boue activée :

Nous avons voulu tester la biodégradation ; de la PCL et le PEA3, avec un inoculum de boue activée provenant à partir de la station d' épuration de Sidi Bel Abbes.

#### 3.8.1 Calcul de la demande biochimique en oxygène DBO :

But :

La demande biochimique en oxygène (DBO) est une expression pour indiquer la quantité d'oxygène qui est utilisée pour la destruction de matières organiques décomposables par des processus biochimiques. La détermination de la DBO sert à évaluer la concentration des polluants organiques dans les entrées et sorties de station d'épuration biologique, c'est-à-dire à mesurer le rendement. La mesure de la DBO<sub>5</sub> est faite selon la méthode manométrique basée sur le principe du respiromètre de WARBURG au cours duquel la respiration de la biomasse est directement mesurée par un appareil. Un volume d'échantillon est placé dans des flacons à bouchon rodé.

La Matière Organique Biodégradable (MOB) constituée de glucides, lipides, protéines ... acides nucléiques est responsable de l'appauvrissement en dioxygène dissous dans l'eau dans laquelle on la rejette (pollution de l'écosystème rivière). La MOB d'un effluent, d'un écosystème aquatique (biotope) peut être évaluée en mesurant la quantité de dioxygène utilisée par les microorganismes qui est nécessaire pour la dégrader. La Demande Biochimique en dioxygène consommé en 5 jours ou DBO<sub>5</sub> évalue donc indirectement la quantité de Matières Organiques Biodégradables présentes dans l'eau analysée , cette méthode peut être utilisée pour le calcul du taux de biodégradation des polymères en utilisant le même principe , en tenant compte que nos polymères à étudier comme seule source de carbone.

#### 6-1-2 :Calcul de la DBO :

La valeur réelle de la DBO est calculée selon équation 1 :

$$\boxed{\text{DBO (mg O}_2\text{/L) = valeur lue x facteur}} \dots\dots\dots\text{Eq (1)}$$



Système de mesure Oxytop®

Figure 3.28 : Appareil pour mesure de la DBO

Tableau3.10 : conversion de la valeur de la DBO<sub>5</sub> en fonction de la prise d'essai

Portée de mesure	Quantité	Facteur
0 – 40	432 ml	1
0 – 80	365 ml	2
0 – 200	250 ml	5
0 – 400	164 ml	10
0 – 800	97 ml	20
0 – 2000	43.5 ml	50
0 – 4000	22.7 ml	100

### 3.8.2 Partie expérimentale :

La mesure de la DBO du PCL<sub>1</sub> et le PEA<sub>3</sub> a été effectuée dans un milieu synthétique pendant une semaine. une masse de l'ordre de 100mg a été introduite dans chaque réacteur de l'oximetre ainsi que 3ml de boue activée ramenée de la station d'épuration de Sidi Bel Abbes .Les réacteurs ont été maintenus sous une agitation et une moyenne de température de 25C°durant une période d'essai de 40jours.

Le milieu de biodégradation utilisé se compose de pour 1 litre de solution du milieu d'essai il a été mélangé :

- 10mL de la solution A ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  8,5g/L,,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  21,75g/L,,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0,5g/L,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  33,4g/L)
- 1mL des solutions B ( $\text{MgSO}_4$  22,5g/L),
- 1 ml de la solution C ( $\text{CaCl}_2$  6,1g/L) et D ( $\text{FeCl}_3$  0.25g/L)

Dans 500ml d'eau distillée puis compléter la préparation à 1000mL, pH de la solution a été amenée a 6.9

### 3.8.2 Résultats et discussion :

La figure représentée ci dessous donnent les résultats obtenus après une semaine de suivi cinétique de la DBO des polymères PCL<sub>1</sub> et PEA<sub>3</sub> :

La demande biochimique des matériaux (PCL<sub>1</sub> et PEA<sub>3</sub>) a été calculée selon l'équation suivante équation 2 :

$$\boxed{\text{DBO}_m = \text{DBO}_{\text{tot}} - \text{DBO}_b} \quad [13] \quad \text{Eq 2}$$

Avec:

- $\text{DBO}_m$  : la demande biochimique du matériau
- $\text{DBO}_{\text{tot}}$  : demande biochimique du matériau dans le respiromètre
- $\text{DBO}_b$  : demande biochimique du blanc ou le témoin (boue activée)

Nous avons illustré l'effet de la boue activée sur les polymères , en mesurant la BOD d'après les résultats obtenus ci-dessous

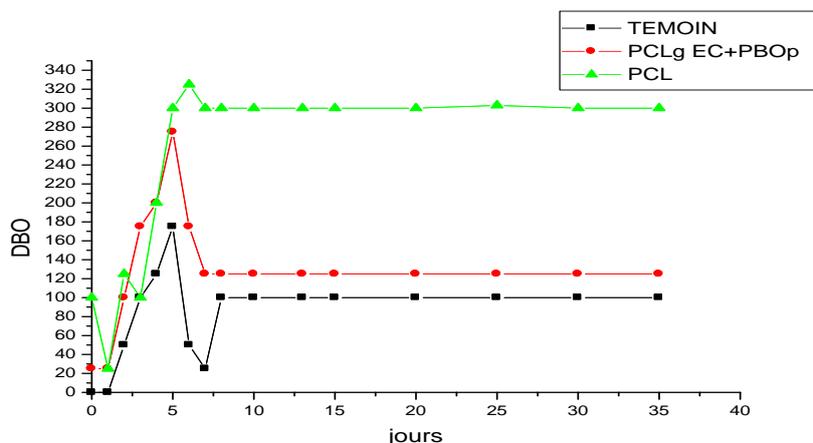


Figure 3.29 Suivi cinétique de la DBO de la PCL du PEA<sub>3</sub>

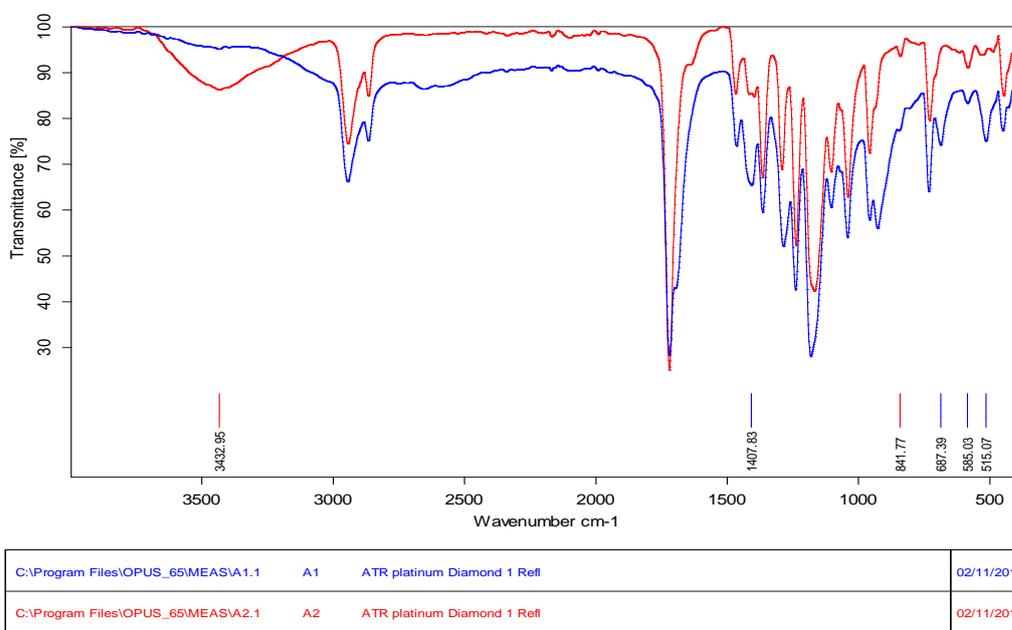
Nous remarquons que le même profil des courbes cinétiques de la DBO de la PCL<sub>1</sub>,PEA<sub>3</sub> et le témoin de boue activée, la variation de la DBO la plus importante est attribuée à la PCL après une phase d'adaptation au alentours de 3 jours, la DBO a augmenté ce qui atteste que les bactéries ont une capacité à dégrader le polyester par préférence, on note par la suite qu'il n'y a plus de variation de DBO ceci est dû à l'appauvrissement du milieu d'étude.

Pour le polyesteramide la capacité des bactéries à le dégrader est affecté vu sa rigidité et son aspect dur. ces résultats prouvent que la biodégradation des polymères testés est plus longue dans un inoculum de boue activée, et les bactéries et sans doute même des champignons ont une affinité à dégrader la PCL et le PEA3.

En se basant sur ces résultats nous avons décidé de faire un suivi cinétique comme pour la souche L9 afin de comparer, les courbes de croissances bactériennes de la souche *posodomonase aérogénosa* qui a donné des résultats intéressants

- Test de biodégradation avec un champignon : l' *aspergillus de Niger*

Le taux de dégradation a été aussi illustré par infra rouge nous avons noté que les bandes d'élongation infra rouge, ont subi une diminution d'intensité préférentielle, la bande caractéristique des liaisons C-H ont été dégradé beaucoup plus que les autres.



**Figure 3.30 :** variation des spectres infra rouges de la PCL enssemencée par A.SP

### Conclusion :

L'hydrolyse acide et basique du polycaprolactone , le PEA1 et PEA2 a donné de bons résultats, la mesure des viscosités relatives a montré que l'hydrolyse de nos produits de synthèses est lente.

La structure de nos polymères est sensible à l'hydrolyse même en milieu neutre.

Le milieu de culture ou le bouillon utilisé a favorisé la biodégradation de nos polymères la souche la plus performante a été *Bacillus mégaterium* (L<sub>9</sub>) , elle a pu dégrader le polycaprolactone et le PEA<sub>2</sub> et par déduction le PEA<sub>1</sub> .

Les souches *pseudomonas aérogénosa* ont dégradé le polycaprolactone à des taux différents sans avoir effet sur les polyesteramides

Une souche *pseudomonas Sp* ( souches non identifiée) n' a eu aucun effet sur le polycaprolactone donc les bactéries classées *pseudomonas* ne dégradent pas obligatoirement le polycaprolactone

Notre polyester a pu être utiliser par les bactéries comme seule source de carbone ou glucose pour proliférer dans le milieu solide, puisque la zone d'hydrolyse observée et l'envahissement du polymère dans le milieu gélose contenant du glucose comme première source de carbone ont été observés dans le milieu gélosé sans glucose

L'étude viscosimétrique du polycaprolactone après biodégradation a apporté des informations sur les taux de biodégradation du PCL des différentes souches choisis.

Le repiquage sur milieu gélosé (GN) fais à partir des PCL après la fin de la biodégradation ont été en accord avec le taux de la biodégradation du polycaprolactone issus de l'étude viscosimétrique .

le suivi cinétique de la biodégradation de la polycaprolactone dans le milieu liquide ensemencé avec la souche *Bacillus Mégaterium* et *pseudomonas aérogénosa* , a montré qu'a

après la phase stationnaire la bactérie a utilisé le polycaprolactone comme source de croissance et cela a été démontré avec l'augmentation de l'absorbance mesuré du milieu liquide, notre polymère a été la seule source pour l'accroissance bactérienne.

Le suivi cinétique de la demande biochimique en oxygène,(DBO) en milieu liquide dans la boue activée a montré , que la boue activée contient des bactéries aptes à dégrader la PCL et PEA3.

L' aspergillus de Niger est un champignon , ayant le pouvoir de synthétisé, les enzymes nécessaires ,pour biodégrader , notre polyester.

- [1] Pagga, U. ; Beimborn, D.B.; Yamamoto, M.; Biodegradability and compostability of polymers-test methods and criteria for evaluation. *Journal of Environmental Polymer degradation*, 1997, vol. 4(3), 173-178
- [2] Bonhomme, S.; Cuer, A.; Delort, A-M. ; Lemaire, J. ; Sancelme, M. ; Scott, G. ; Environmental degradation of polyethylene. *Polymer degradation and stability* 2003, vol.81(3), 441-452.
- [3] Torres, A. ; Li, S. M. ; Roussos, S. ; Vert, M. ; Degradation of L-lactic acid and DL-lactic acid oligomers in the presence of fusarium moniliforme and pseudomonas putida. *Journal of Environmental Polymer degradation* ,1995 vol.4(4), 213-223.
- [4] Torres, A. ; Li, S. M. ; Roussos, S. ; Vert, M. ; Screenin of microorganisms for biodegradation of poly (lactic acid) and lactic acid-containing polymers. *Applied and Environmental Microbiology*, 1996, vol.62(7), 2393-2397
- [5] Amass, W.; Amass, A.; Tighe, B.; A review of biodegradable polymers: Uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies. *Polymer International*, vol. 47, 89-144. **1998**
- [6] Li, S. M.; Vert, M.; Biodegradation of aliphatic polyesters. In *Degradable Polymers: Principles and Application*, Scott G. and Gilead D. (eds), Chapman & Hall 1995, 44-87.  
Li, S. M.; Mc Carthy, S.; Further investigations on the hydrolytic degradation of poly (DL-lactide). *Biomaterials*, vol. 20, 35-44. **1999**
- [7] Agarwal, M. ; Koelling, K. W. ; Chalmers, J. J. ; Characterization of the degradation of polylactic acid polymer in a solid substrate environment. *Biotechnologies Progress* vol. 14, 517-526. **1998**
- [8] Albertsson, A-C.; Varma, I. K. ; Aliphatic polyesters: synthesis, properties and applications. (*Degradable Aliphatic Polyesters*), *Advances in Polymer Science* vol. 157 1-40. **2002**
- [9] Doi, Y.; Kanesawa, Y.; Kunioka, M.; Biodegradation of microbial copolyesters: Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate). *Macromolecules* vol.23, 26-31. **1990**
- [10] *Kinetics and mechanism* .Second.Edition .Arthur A.Forest .Ralph.G .Pearson.New York .January 1961 .by .Jhon Wiley and Sons ,INC
-



*Chapitre 4*

*Microencapsulation et  
relargage de la  
procaineHCl*

## **4.1 Partie théorique : La microencapsulation**

### **4.1.1 Définition :**

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active [1]. La terminologie microcapsules sous entend des entités dont le diamètre est compris entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ . Le terme nanocapsule est réservé aux capsules dont la taille est inférieure au micron.

La substance encapsulée peut se présenter sous la forme de fines particules de solide divisé, d'un liquide, ou encore d'un composé gazeux [2].

La microcapsule permet de préserver la substance encapsulée sous la forme d'un état finement divisé, et de la relarguer dans les conditions souhaitées. L'encapsulation d'un liquide permet de convertir ce liquide sous la forme d'une poudre solide, tout en préservant sa réactivité à l'état liquide. De ce fait, l'encapsulation facilite la manipulation de réactifs liquides, et permet de ne démarrer la réaction chimique visée que quand la capsule est rompue [3].

Le fait d'encapsuler une substance peut permettre d'augmenter sa densité, ou encore de la diminuer en incluant de l'air dans la capsule. Un solide dense peut ainsi être converti en un produit flottant dans l'eau.

L'encapsulation présente également un intérêt particulier pour les différentes problématiques liées au stockage de certaines substances. En effet, le temps de stockage d'un composé volatil peut être augmenté de manière significative grâce à l'encapsulation. Les microcapsules peuvent également protéger une substance des effets des rayons ultra violets, de l'humidité, ou encore de l'oxygène. Des réactions chimiques non souhaitées entre deux espèces peuvent être évitées en séparant physiquement les deux espèces par encapsulation. Enfin, des poudres finement divisées peuvent être encapsulées afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agglomération [1].

Les principales motivations pour l'encapsulation d'un matériau sont :

- l'augmentation de la stabilité des ingrédients sensibles (protection de la matière encapsulée contre l'oxydation ou des effets de milieu ambiant tels que la chaleur, l'humidité ou le pH) .
- la conversion des liquides en poudres fluides ;
- le masquage d'odeur, du goût ou d'activité des matériaux encapsulés
- la diminution de la vitesse d'évaporation de la matière active volatile
- la formulation des principes actifs utilisés en très petites quantités

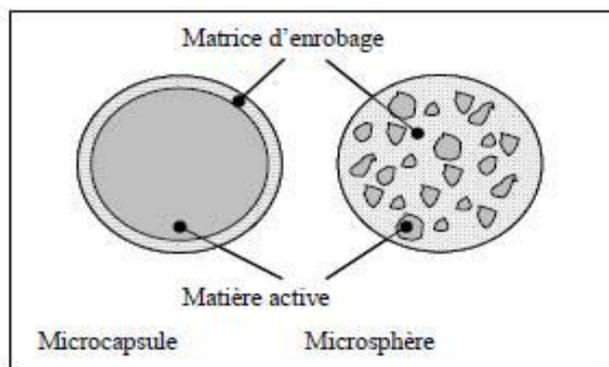
- la libération contrôlée ou ciblée de composants actifs [4].

#### 4.2. Classification des microparticules :

Le type de particules obtenues par microencapsulation dépend des propriétés physicochimiques de la matière active et de la matière enrobante, de leur composition et de la technique utilisée. Les microparticules peuvent se présenter sous différentes structures dont les deux plus simples sont la structure réservoir (microcapsule) et la structure matricielle (microsphère) [5] :

- **la microcapsule** : est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide ou solide entouré d'une enveloppe solide continue de matériau enrobant ;
- **la microsphère** : est constituée d'un réseau macromoléculaire continu, formant une matrice dans laquelle la matière active est finement dispersée, à l'état de fines particules solides ou encore de gouttelettes liquides.

Ces deux types de morphologie de microparticules ainsi que quelques variantes plus complexes sont présentés sur la figure 4.1



**Figure 4.1** : Morphologie des microparticules [6]

#### 4.3 Techniques d'encapsulation :

Les procédés de microencapsulation sont variés ; il existe plusieurs classifications de ces techniques [5]. Elles peuvent être classées selon l'utilisation ou non de solvants organiques, selon le coût énergétique des techniques ou encore selon leur application dans un domaine ou un autre. Cependant, la classification la plus courante est présentée dans le tableau 4-1.

**Tableau 4. 1** : Procédés de microencapsulation.

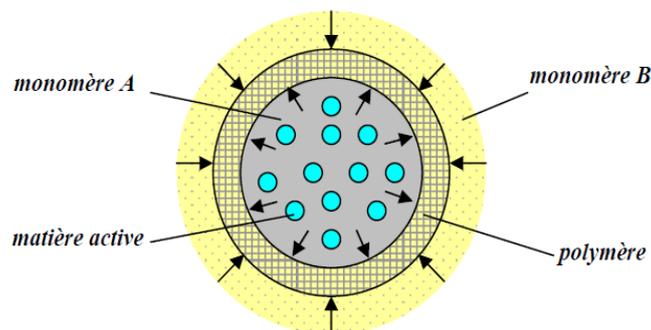
Procédés chimiques	Procédés physico-chimiques	Procédés physico-mécaniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• polymérisation interfaciale</li> <li>• polymérisation en milieu dispersé</li> <li>• polymérisation radicalaire ou anionique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• coacervation (simple ou complexe)</li> <li>• évaporation-extraction de solvant</li> <li>• gélification thermique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atomisation</li> <li>• gélification ou congélation de gouttes</li> <li>• enrobage en lit fluidisé</li> <li>• extrusion</li> <li>• procédé basé sur la technologie des fluides supercritiques</li> </ul>

#### 4.4 Procédés d'encapsulations chimiques :

L'encapsulation par voie chimique consiste en la polymérisation autour de la matière active (pure ou en solution) d'un ou plusieurs monomères conduisant à la formation in situ d'une membrane de protection. Plusieurs types de polymérisation peuvent être envisagés : polycondensation, polymérisation radicalaire ou anionique.

##### 4.4.1 Polymérisation interfaciale :

L'encapsulation par polymérisation interfaciale nécessite la formation d'une émulsion, dans laquelle deux monomères réactifs sont solubles respectivement dans chacune des phases de l'émulsion et où la matière active se trouve dans la phase dispersée [7]. La réaction de polymérisation se déroule alors à l'interface des gouttelettes contenant la matière active (pure, en solution ou en dispersion) créant ainsi la paroi des microcapsules [8].



**Figure 4.2** : Représentation du procédé de microencapsulation par polymérisation (Polycondensation) interfaciale.

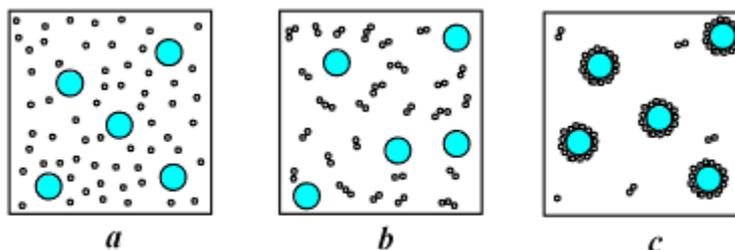
Ce procédé s'applique à des solutions de matières actives aussi bien liposolubles [9,10] qu'hydrosolubles [11]. La voie de polymérisation majoritairement utilisée est la polycondensation, permettant notamment la formation de membranes polyuréthanes et polyamides. Les particules obtenues par cette technique ont des tailles comprises entre quelques  $\mu\text{m}$  et une centaine de  $\mu\text{m}$ .

Les principales limitations du procédé de polymérisation interfaciale sont liées aux possibilités de réaction chimique incontrôlée entre la matière active et les monomères utilisés pour former la membrane, ainsi que la solubilité de la matière active dans le solvant de la phase continue qui peut entraîner sa migration et limiter le taux d'encapsulation. Les solvants organiques utilisés dans ce procédé sont principalement le cyclohexane, le chloroforme, l'éthylènediamine ou encore le dichlorométhane [8-11].

#### 4.4.2 Polymérisation en milieu dispersé :

Le procédé chimique de microencapsulation en milieu dispersé peut avoir lieu en dispersion, émulsion ou encore en microsuspension [5]. La voie de polymérisation peut être soit anionique soit radicalaire.

De façon générale, le monomère est solubilisé dans la phase continue d'une dispersion (émulsion, suspension), alors que le principe actif se trouve dans la phase dispersée (Figure 5 - 11a). Après amorçage de la réaction de la polymérisation, les polymères formés précipitent à partir d'une longueur de chaînes critique formant ce que l'on appelle les noyaux primaires (Figure 5 - 11b). La précipitation des chaînes polymériques autour du principe actif permet la formation d'une particule finale de type microcapsule (Figure 5 - 11c). Pendant le procédé d'encapsulation par polymérisation en milieu dispersé, un tensioactif peut être utilisé dans la phase continue pour stabiliser les agrégats de polymères et aider à leur précipitation autour des gouttelettes contenant le principe actif.



**Figure 4.3 :** Principe du procédé de microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé : (a) matière active dispersée dans la solution de polymères, (b) formation des noyaux du polymère et (c) formation de microcapsule.

Il est important de préciser que pour que la microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé soit efficace, les conditions d'étalement entre les différentes phases doivent être respectées. Pour assurer les conditions d'encapsulation efficaces, il suffit que la tension interfaciale entre la matière active et la phase continue soit supérieure à celle entre la matière active et le coacervat. Les principaux paramètres du procédé déterminant les caractéristiques finales des microcapsules sont :

- L'agitation (mode d'agitation, vitesse, temps) qui conditionne le diamètre moyen et la distribution en taille des particules ;
- La concentration de la solution de polymère qui détermine l'homogénéité de la membrane d'enrobage et la distribution des masses moléculaires de cette membrane ;

Dans le cas de l'utilisation d'un tensioactif, sa nature et la concentration dans le milieu ont une influence sur le diamètre des microcapsules.

Le plus souvent, cette technique d'encapsulation est utilisée pour enrober les nanoparticules solides, notamment le dioxyde de titane, la silice, l'oxyde de fer (oxyde magnétique) ou encore l'argent [12-13]. Les polymères formés au cours de l'encapsulation sont le polyacrylate, le polystyrène et le polyacrylamide. Les solvants utilisés dans la réaction de polymérisation peuvent être l'éthanol/eau, le méthanol et le cyclohexane. Les tailles des particules obtenues par microencapsulation par polymérisation en milieu dispersé varient entre quelques dizaines de nm et quelques  $\mu\text{m}$ .

Les procédés d'encapsulation chimiques sont largement utilisés dans le domaine phytosanitaire pour la production de microcapsules d'insecticides, d'herbicides et de fongicides avec des membranes de polyamide, polyurée ou polyuréthane et dans le domaine de la biologie pour encapsuler des molécules actives telles que l'hémoglobine, des enzymes et des anticorps [5].

#### **4.5 Procédés d'encapsulation physico-chimiques :**

Les procédés physico-chimiques sont basés sur les variations de solubilité et les conditions de précipitation des agents enrobants. Il s'agit par exemple de la précipitation contrôlée d'un polymère en solution, par ajout d'un non solvant ou d'un polymère incompatible (coacervation). Les autres méthodes se basent sur la variation de température de la solution (évaporation du solvant) ou sur le changement d'état, comme solidification, des agents enrobants (gélification thermique d'émulsions).

## 4.5.1 Coacervation :

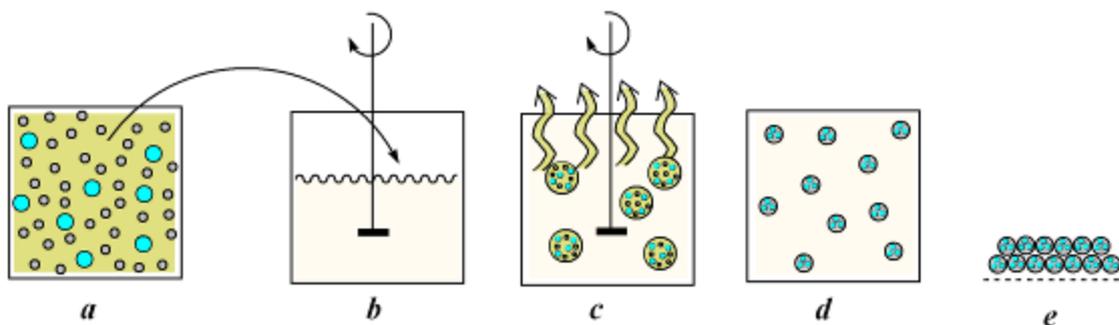
Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. A l'issue de la coacervation, deux phases seront en présence dans le milieu :

- Le coacervat – riche en polymère et pauvre en solvant ;
- Le surnageant – pauvre en polymère et riche en solvant.

La microencapsulation par coacervation consiste à provoquer la précipitation de la matière enrobante par séparation de phase autour de la matière active. Une particule de type microcapsule est alors formée. Cependant, quand la quantité de matière active dans le milieu est très faible par rapport au coacervat, les particules peuvent s'agréger et donc former une microsphère. Deux types de coacervation sont connus : la coacervation complexe quand la structure du coacervat comprend plusieurs polymères et la coacervation simple quand la matrice est formée d'un seul polymère.

## 4.5.2Evaporation de solvant :

La méthode de microencapsulation par évaporation de solvant [14] repose sur l'évaporation de la phase interne d'une émulsion sous agitation. Cette technique est le plus souvent utilisée dans le domaine de la pharmacie pour la production et la libération contrôlée de médicaments [15]. Initialement, le matériau d'enrobage, généralement un polymère hydrophobe, est dissout dans le solvant organique volatil. Ensuite, la substance active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans une solution organique avec le polymère qui formera la matrice .



**Figure 4.4 :** Principe du procédé de microencapsulation par évaporation du solvant :

- (a) matière active dispersée dans la solution organique de polymère,
- (b) mise en émulsion de la phase organique dans la phase aqueuse,
- (c) évaporation du solvant organique de la phase dispersée,
- (d) formation d'enrobage de polymère et

(e) séchage des microparticules.

La solution organique est dispersée dans le milieu aqueux contenant un agent tensioactif (Figure 4.4 b) sous agitation. Dès que le solvant organique entre en contact avec la phase aqueuse externe, il migre à la surface de l'émulsion où il s'évapore par diffusion (Figure 4.4 c). La concentration du solvant organique dans la phase intermédiaire diminue au cours du temps et le polymère commence à précipiter encapsulant le principe actif (Figure 4.4d). Les microparticules sont séparées par filtration (Figure 4.4 e) et séchées.

#### 4.4.3 Gélification :

Plusieurs matières (polysaccharides, protéines, polymères synthétiques, lipides) en solution peuvent former des gels soit par refroidissement [16], soit par contact avec certains ions chélateurs [17]. Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobante ou dans un matériau fondu.

L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage (gélification thermique), soit dans une solution contenant des ions qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formées peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées.

Les avantages que peut apporter ce procédé sont les suivants :

- La possibilité d'obtenir une distribution granulométrique des particules très étroite
- Lorsque des polymères hydrosolubles sont utilisés (par exemple, alginate de sodium [18]), l'encapsulation peut être réalisée à des températures égales ou inférieures à la température ambiante, ce qui est intéressant lorsque la matière à encapsuler est particulièrement fragile ou volatile.

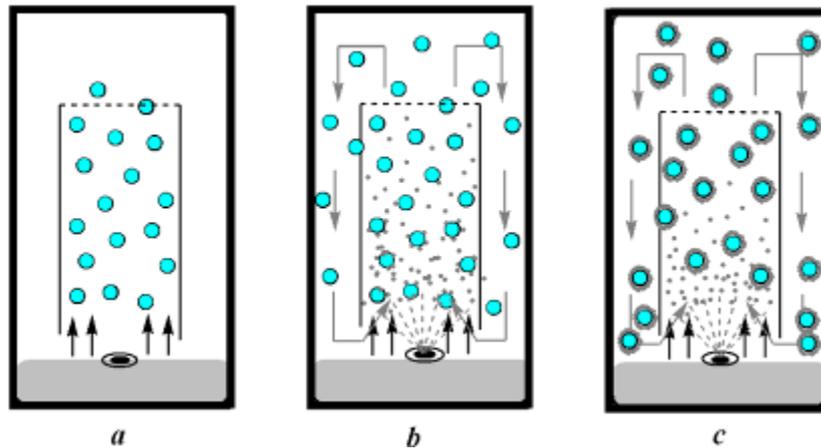
## 4.6 Procédés d'encapsulation physico-mécaniques :

### 4.6.1 Enrobage en lit fluidisé :

Le procédé d'enrobage en lit fluidisé s'applique exclusivement à des matières actives sous forme solide (granules, cristaux). Durant le procédé d'enrobage, il y a formation d'une couche de matrice homogène autour du principe actif donnant aux microparticules obtenues une structure de type capsule [19].

L'encapsulation se déroule dans une chambre cylindrique verticale d'un lit fluidisé. D'abord, les particules à encapsuler sont "fluidisées" à l'aide d'un flux d'air (**Figure 4.5a**).

Ensuite, le matériau enrobant est pulvérisé sur cette suspension fluide de particules. Les gouttelettes de la solution de polymère entrent en contact avec la surface de particules du principe actif et si les conditions d'étalement sont respectées, le polymère s'adsorbe à la surface des particules (Figure 4.5 b). La couche d'enrobage se forme après plusieurs passages successifs par les zones de pulvérisation et séchage permettant de couvrir la totalité de la surface de la particule par une couche continue et homogène (Figure 4.5c). L'épaisseur de la couche de polymère formée peut être variable de quelques  $\mu\text{m}$  à une vingtaine de  $\mu\text{m}$  [5].



**Figure 4.5 :** Représentation schématique de microencapsulation par méthode d'enrobage en lit fluidisé :

- (a) matière active "fluidisée",
- (b) pulvérisation de la solution de matière enrobante et
- (c) formation des microparticules.

#### 4.6.2 Extrusion :

La technique d'extrusion peut être utilisée pour l'encapsulation de matière active dans des polymères thermoplastiques, dont la viscosité à l'état fluide permet de préparer des microcylindres homogènes et réguliers [5,20]. Le produit à encapsuler et le matériau enrobant sont préalablement mélangés. Ensuite, ce mélange est passé à travers une extrudeuse dans laquelle il subit un certain nombre d'opérations : mélange, malaxage, mise en pression, chauffage, détente. La séquence de ces opérations est établie de manière à obtenir une transition d'état de la matière (solide/liquide). Après extrusion, la matière obtenue est découpée en microparticules cylindriques, qui sont ensuite érodées mécaniquement pour rendre leur forme voisine de celle de microsphères [21].

Les principaux avantages de cette méthode sont les suivants :

## *Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

- Des coûts de transformation faibles et des rendements élevés sans production d'effluents ;
- Les poudres obtenues ont une morphologie dense et sont peu poreuses ;
- Les composés actifs sont protégés par la matrice contre l'oxydation grâce à la formation d'une microsphère dense [22].

### 4.6.3 Procédé basé sur la technologie de CO<sub>2</sub> supercritique :

Actuellement, de nombreux chercheurs étudient le procédé d'encapsulation basé sur la technologie de dioxyde de carbone supercritique [23-25]. A l'état supercritique, le fluide a des propriétés intermédiaires entre un gaz et un liquide. Selon cette technique d'encapsulation, le principe actif est dispersé dans une solution de matière enrobante dans le fluide supercritique. L'élimination du dioxyde de carbone permet alors de précipiter les polymères de leur solution et donc de créer un enrobage continu [26].

### 4.6.4 Atomisation :

Le procédé d'atomisation (ou spray-drying) est un procédé mécanique continu de déshydratation qui permet la transformation de préparations liquides en poudres sèches. Différentes formes liquides initiales peuvent permettre la microencapsulation de la matière active par atomisation [27,28] :

- l'émulsion – la matière active est émulsionnée dans une solution contenant le matériau enrobant ;
- la solution – la matière active et le matériau enrobant sont solubilisés dans le même solvant ;
- la dispersion – des particules solides de matière active sont dispersées dans la solution de matière enrobante.

## **4.7 Les applications de l'encapsulation :**

On trouve désormais des applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels, listes dans le tableau suivant, dans lequel sont également précisés des exemples de composés encapsulés.

**Tableau 4.2 :** applications de la microencapsulation dans de nombreux domaines industriels [29]

Domaine industriel	Exemples de composés encapsulés
Pharmacie et médical	Antibiotiques, contraceptifs, enzymes, vaccins, bactéries, vitamines, minéraux, antigènes, anticorps...
Cosmétique	Parfums, huiles essentielles, anti transpirants, agents bronzants, crèmes solaires, colorants capillaires, baumes démêlants, mousses à raser...
Alimentaire	Huiles essentielles, graisses, épices, arômes, vitamines, minéraux, colorants, enzymes, levures, micro organismes...
Agriculture	Herbicides, insecticides, engrais, répulsifs, hormones végétales...
Biotechnologie	Enzymes immobilisées, microorganismes, cellules vivantes, cellules artificielles, cultures tissulaires, composés nutritionnels...
Chimie	Catalyseurs, enzymes, additifs pour plastiques, eau (plâtre et béton), inhibiteurs de corrosion, retardateurs d'incendie, colorants et pigments, agents UV protecteurs, parfums, huiles essentielles, agents lubrifiants...
Détergents	Adoucissants, antistatiques, agents décolorants, agents moussants, silicones, cires, détachants...
Textile	Colorants, parfums, pigments, bactéricides, fongicides, répulsifs d'insectes, agents antistatiques, retardateurs d'incendie, agents imperméabilisants, adhésifs, composés bioactifs médicaux, composés bioactifs cosmétiques
Electronique	Cristaux liquides, matériaux semi-conducteurs, adhésifs, agents de séchage, retardateurs de flammes, antistatiques...
Traitement des déchets	Microorganismes, substrats, detoxifiants, déchets liquides (solidification), déchets industriels à risques, déchets radioactifs...

#### 4.7 Généralités sur les formes matricielles :

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient, on l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres

informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [30], notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Le principe actif peut être dissouts à l'état moléculaire ou dispersé à l'état particulaire dans le support matriciel. Il peut y avoir un équilibre entre ces deux états du principe actif dans des proportions dépendant de sa solubilité dans le support matriciel.

En ce qui concerne le comportement des matrices formées en contact avec le milieu, c'est leur résistance à la désagrégation qui semble en premier responsable de la prolongation de la libération du principe actif. Donc un système matriciel ne doit pas se désagréger. Par contre, son volume peut augmenter par gonflement en contact avec le milieu ou peut encore diminuer par érosion en fonction de la nature de l'agent matriciel [31,32].

Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice.

### **5.9 Classification des matrices :**

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leurs comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice [33]. On peut distinguer deux types :

- les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,
- les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

## *Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

La classification qui est retenue ici, est celle rapporté par C. Brossard [34] ; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

- Les matrices inertes :
  - matrices minérales
  - matrices plastiques
- Les matrices hydrophiles
- Les matrices érodables :
  - matrices lipidiques
  - matrices polymériques

### 4.9.1 Les matrices polymériques :

Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs.

Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques...

Des polymères hydrosolubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle).

La libération du principe actif à partir de la matrice érodables résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.[35]

### **4.10 Libération prolongée ou contrôlée :**

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de la quelle le principe actif sera libéré lentement.

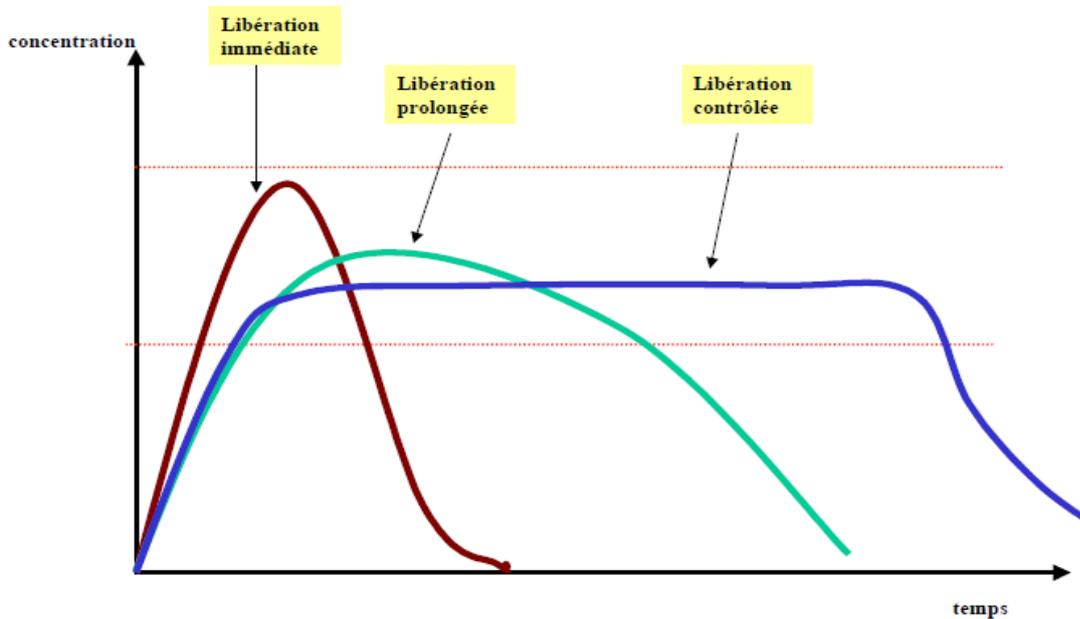
La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de

dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,

- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro [36, 37], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [38].



**Figure 4.6 :** Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [39-40].

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux :

- la réduction des prises journalières,
- accroissement du confort du malade,
- amélioration de l'observance du traitement,
- diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques,

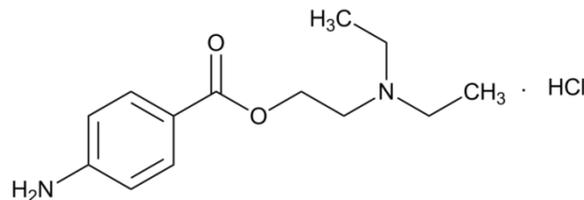
#### 4.11 .Partie expérimentale :

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude du relargage du principe actif : la procaine HCl , à partir de deux formulations différentes les formes cachets ou disques et les microsphères .Nous avons utilisé les polymères préparés dans les chapitres 2 et 3.

La première partie de ce chapitre va traiter, de l'effet retard ou prolongé du médicament c'est-à-dire le prolongement du temps de son action thérapeutique, après absorption par un organisme vivant. Pour cela, on a envisagé de disperser la molécule active (PR<sub>HCl</sub>) dans des matrices polymériques biodégradables différentes, qui sont ensuite mises en forme de disques. Les polymères utilisés sont PCL1,PEA1,PEA3,EC (ethylcellulose).

La seconde partie est consacrée à la synthèse des microsphères encapsulant le principe actif ensuite à la comparaison, de la libération de la procaine HCl à partir des disques et les microsphères.Les polymères utilisés pour la synthèse sont PCL1,PEA1 préparés par ouverture de cycle et réaction de couplage, respectivement.

Dans cette partie en plus des polymères synthétiques nous avons utilisés, des polymères d'origine commerciales comme le PCL2( 14000gr /mole) ,EC .



Procaine HCl

### 2.1 Hydrolyse et suivi de la libération

Nous avons utilisé le même dispositif expérimental ,pour l'ensemble des cinétiques réalisées.

#### 2.1.1-Composition du milieu d'étude

Pour nos différentes études cinétiques, on a choisi de reconstituer deux milieux physiologiques de pH=1,2 et pH=7.4.

Ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants lors du tractus digestif, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent XX :

##### 2.1.1-a)Milieu gastrique stomacal de pH=1.2

[60 mL d'acide chlorhydrique HCl 1N + 2 g de NaCl] l'eau distillée qsp1000 mL

**2.1.1-b) Milieu intestinal de pH= 7.4**

[205 mL d'acide chlorhydrique HCl 0,1N + 500 mL de solution de borax 0,025M] + L'eau distillée qsp1000 mL.

Les milieux physiologiques artificiellement reconstitués de pH=1,2 et pH=7,4 à 37°C, vont nous permettre d'évaluer l'effet de la matrice et de sa composition ainsi que l'influence du milieu sur la cinétique de libération du principe actif

Plusieurs modèles mathématiques ont été testés pour analyser ces résultats expérimentaux et décrire le mécanisme de libération de l'agent actif étudié à partir des différentes formes réalis

**4.11.1 Facteurs influençant les transferts de matières**➤ *L'agitation magnétique*

L'agitation magnétique joue un rôle important dans les paramètres de transferts de matières (principalement la vitesse de transfert et les tensions de cisaillement). Elle permet ainsi d'obtenir l'homogénéité de la température, de la composition du milieu environnant de la formulation à partir de laquelle l'agent actif diffusera et évite ainsi toute formation de gradient de concentration dans le milieu d'étude. Nous devons alors conserver une concentration uniforme en tout point de la solution et pendant toute la durée de la manipulation.

➤ *La température du milieu*

La température est un facteur primordial dans les phénomènes de diffusion. Elle intervient principalement dans la solubilité du principe actif, favorisant celle-ci, elle lui facilite la diffusion. Elle influe directement sur les transferts de matières : principe actif et liquide environnant.

➤ *La nature du milieu, son pH et son volume*

La nature du milieu, comme les autres paramètres sus-cités, a une influence très importante et directe sur la diffusion donc sur le transfert de matières, elle intervient sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

L'existence de plusieurs pH le long du tractus digestif influe également sur la solubilité du principe actif et agit donc sur la masse à libérer aux temps infinis.

Ces influences directes conduisent à envisager deux méthodes de travail :

❖ **Méthode « non sink »** : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience : la concentration du principe actif croît au cours du temps.

❖ **Méthode « Sink »** : le volume est renouvelé par un liquide vierge à chaque prise étudiée, le volume environnant est donc plus important.

**NB** : On a choisi la méthode «non sink » pour nos expériences afin de faciliter la mise en œuvre de nos manipulations.

#### 4.11.2 .Les Conditions opératoires choisies

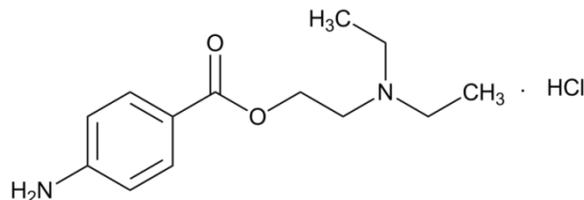
Les conditions de mesures, dans lesquelles, ont été réalisées nos expériences sont primordiales et doivent être similaires et répétitives pour toutes les mesures afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats et des phénomènes observés.

C'est pourquoi, on doit maintenir ces paramètres constants afin d'éviter toute influence sur les transferts de matières :

- **L'agitation** : Maintenu constante durant toutes les expériences et elle est fixée à 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.
- **La température** : Maintenu constante à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté et recouvert de cire pour empêcher toute évaporation.
- **La composition du milieu d'étude** : La préparation du milieu environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires avec la même solution.
- **La longueur d'onde maximale** : Les mesures sont effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV -Vis. à une longueur d'onde fixe, propre à chaque principe actif dans le milieu d'étude.

## 4.11.3 principe actif :

## 4.11.3.1 Généralités sur le principe actif choisi PROCAINE .HCl :



Nom IUPAC	Propriétés chimiques			
	Formule brute	Masse molaire	Pka	Classe thérapeutiques
2-(diméthylamino)éthyl-4 aminochlorobenzoate	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	272.78g.mol <sup>-1</sup>	9.3	Métabolisme : Hydrolyse plasmatisque Excrétion: Rénale
<b>Voie d'administration</b>	<b>Précaution</b>	<b>Indications</b>		
infiltration	voie intraveineuse contre-indiquée	Anesthésie local d'infiltration et anesthésie de conduction		

**Propriétés pharmacologiques et pharmaceutiques :**

La procaine et la procaine chlorhydrate ont presque les mêmes propriétés pharmacologiques

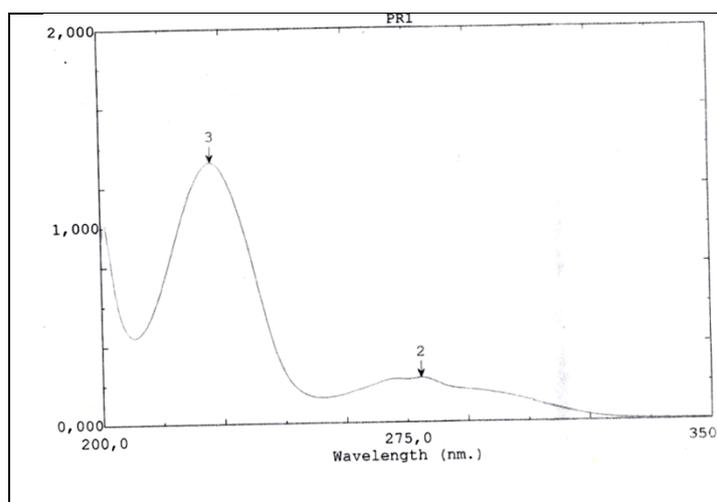
## 4.11.3.2 Analyse du principe actif libéré par spectroscopie UV visible

➤ Recherche d'absorption de la procaine-HCl  $DO=f(\lambda)$ , dans le milieu proposé, permet de déterminer la longueur d'onde à laquelle l'absorbance est maximale " $\lambda_{max}$ ". Cette opération est répétée pour les deux milieux considérés.

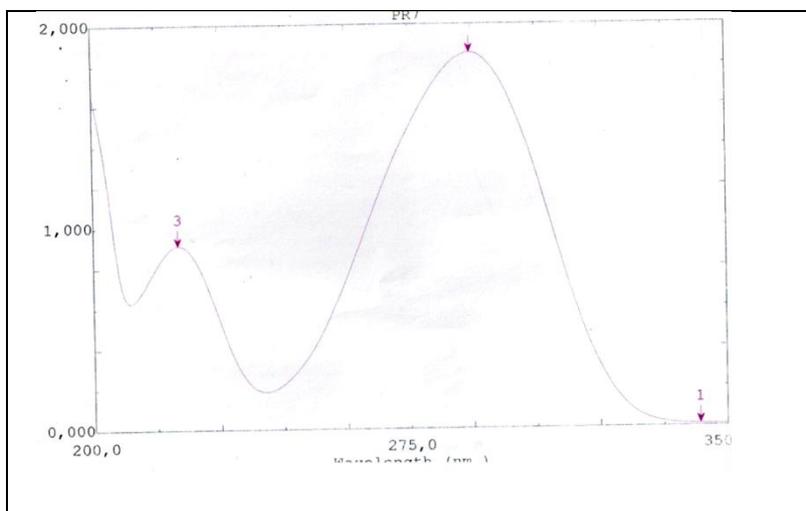
### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

On obtient approximativement les mêmes spectres, un léger décalage du  $\lambda_{\max}$  (effet hypsochrome) est à noter. Cette valeur  $\lambda_{\max}$  est maintenue constante pour toutes les mesures qui sont faites dans le même milieu, à pH donné.

Les figures ci-dessous représentent les courbes spectrales d'absorption de la procaine HCl dans les milieux de pH=1,2 et pH=7.4 à 37°C et à différentes concentrations.



**Figure 4.7 :** Spectre UV-Vis. De la procaine HCl à pH=1,2 et 37°C°



**Figure 4.8 :** spectre UV-Vis. De la procaine HCl à pH=7,4 et 37°C°

Pour :

- Un milieu gastrique artificiel de pH=1,2 : le maximum d'absorption est atteint 230 nm.
- Un milieu intestinal de pH=7,4, le maximum d'absorption est atteint à 290 nm.

## Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

### ➤ Calcul de " $\epsilon$ "

Les droites d'étalonnage  $D.O=f(C)$  ou  $A=f(C)$ , sont obtenues à partir de 5 à 6 solutions standard de concentration (C) connues pour les valeurs de  $[10^{-4}, 8.10^{-5}, 6.10^{-5}, 4.10^{-5}, 2.10^{-5}] \text{ mol.L}^{-1}$ . La tangente à l'origine de la droite  $D.O=f(C)$  permet de calculer la valeur de "  $\epsilon$  ", selon la loi de Beer-Lambert.

$$D.O = \text{Log} \left( \frac{I}{I_0} \right) = \epsilon.l.C \quad ; \quad D.O = \epsilon.l.C$$

Où: \*  $I/I_0$  : Transmittance.

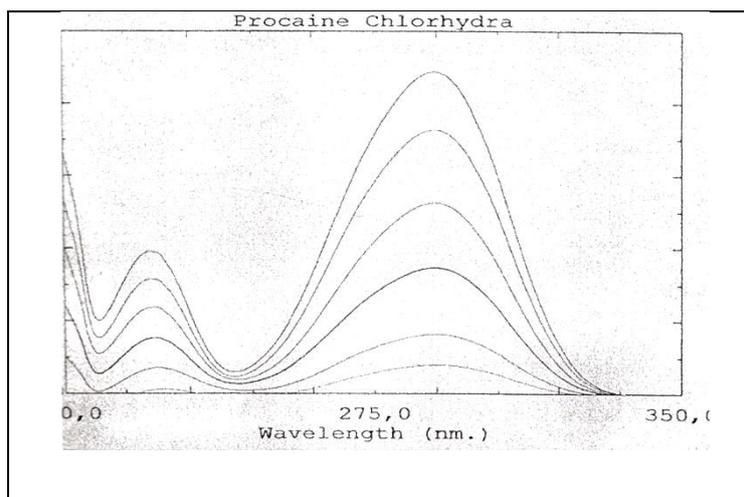
\*  $\epsilon$  : Coefficient d'absorption spécifique ( $\text{L. mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ).

\* C : la concentration en mol/L de la solution.

\* l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

La droite  $D.O f(C)$  étant linéaire, sa pente à l'origine correspond à  $\epsilon$ .

### Courbe étalonnage :



### Droites étalonnage :

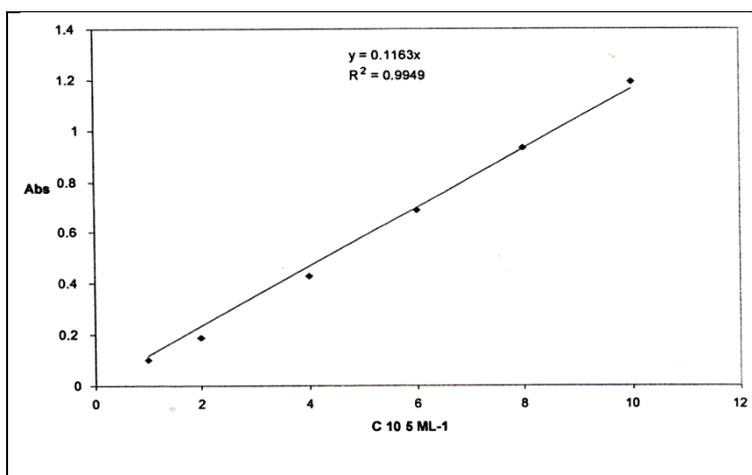


Figure 4.9 : pH=1,2 :  $\lambda$  max = 230nm et  $\epsilon=11630$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.

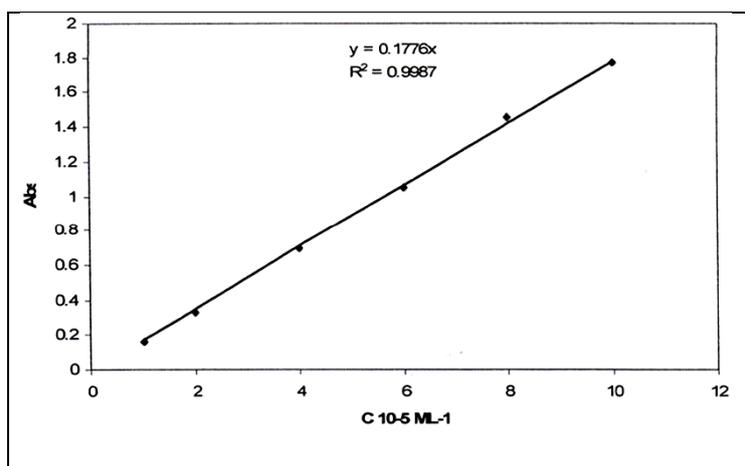


Figure 4.10 : pH=7,4 :  $\lambda$  max = 289nm et  $\epsilon=17760$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.

Tableau 4.1 valeurs des  $\lambda$  max et  $\epsilon$  de la procaine chlorhydrate dans les différents milieux

	pH de milieu	$\lambda_{\text{max}}^{\text{nm}}$	$\epsilon$ L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup>
Procaine chlorhydrate	1.2	230	11630
	7.4	289	17760

### 4.11.3. Etude de l'espèce prédominante du principe actif :

En fonction du pH du milieu de libération et à partir de l'équation d'Anderson :

On peut connaître l'espèce prédominante dans les deux milieux physiologiques reconstitués.

L'équation d'Anderson : 
$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad pKa \approx 9.3$$

Dans le pH = 1,2.

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \Rightarrow 1,2 = 9,3 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \cdot [BH^*] \gg [B]$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{-8,1} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 7 \cdot 10^{-8}$$

Dans ce milieu, la forme neutre est négligeable devant la forme protonée.

Dans le pH = 7.4

La même équation nous donne :

$$\Rightarrow 7,4 = 9,3 + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{-1,9}$$

$$\Rightarrow \frac{[B]}{[BH^+]} = 0,0125$$

Dans ce milieu la forme protonée est négligeable devant la forme neutre.  $[BH^*] \ll [B]$

Tableau02 : valeurs de Pka et  $[B]/ [BH^+]$  et espèce prédominante de la procaine de chlorhydrate dans les différents milieux

Principe actif	Pka	pH du milieu	$[B]/ [BH^+]$	Espèce prédominante
Chlorhydrate de procaine	9.3	1.2	$7 \cdot 10^{-8}$	Forme acide
		7.4	0.0125	Forme basique

## *Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

Dans cette étude, les conditions opératoires sont les mêmes que celles qui ont été citées auparavant:

- Dispositif expérimental
- Composition du milieu d'étude
- Facteurs influençant les transferts de matières
- Les Conditions de mesures

### **4.4 Mode opératoire**

On verse 100 mL de liquide dans un flacon (selon le pH à étudier). Ce milieu est agité par un barreau aimanté, avec une vitesse de rotation constante et maintenu à  $37^{\circ}\text{C}\pm 1$  par une circulation d'eau provenant d'un bain thermostaté et bouché afin d'éviter toute évaporation possible du liquide étudié.

La forme galénique est placée dans la nacelle du support en fibres de polyester, pour éviter tout contact de la forme galénique avec le barreau aimanté, afin de ne pas l'endommager.

#### 4.4.1 Préparation des formes galéniques

Les formes galéniques disques ont été préparées par dispersion du principe actif pur dans différentes matrices.

La composition massique de la forme galénique est exprimée par deux chiffres, indiquant les pourcentages respectifs en matrice d'enrobage et en principe actif.

Le mélange matrice et principe actif pur à la composition voulue est réduit en poudre fine dans un mortier en agate. De l'éthanol absolu est alors pulvérisé petit à petit sur le mélange intimement écrasé. Pour façonner les disques, la pâte est placée dans un moule support, et les disques sont formés après application d'une faible pression suffisante pour façonner un disque.

Les formes galéniques obtenues sont séchées sous vide dans un dessiccateur pendant un temps suffisant pour l'évaporation totale de l'éthanol, chaque forme galénique est pesée continuellement jusqu'à atteindre un poids constant.

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

La quantité de principe actif libéré est calculée par l'application de loi de la Beer-Lambert .La densité optique est lue sur l'appareil préalablement calibré à la longueur d'onde maximale d'absorption de cette agent actif dans le milieu considéré.

Le taux d'agent actif libéré est calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans le monomère ou le copolymère support ( $m_i$ ).

$$D.O = \varepsilon.C_d.l.$$

Où : D.O: densité optique lue sur le prélèvement dilué.

$C_d$  : concentration de la fraction diluée

$C_p$  : Concentration prélevée

$l$  : largeur de la cuve en quartz (1cm).

$$C_d = D.O / \varepsilon \quad ; \quad (l = 1\text{cm})$$

$$C_p.V_p = C_d.V_d$$

$$C_p = C_d V_d / V_p$$

Pour obtenir la masse  $m_t$  du principe actif libéré dans le réacteur, on applique la relation suivante :

$$m_t = D.O .V_p .V_F M_M / \varepsilon.V_p$$

Avec :

$V_F$  : volume du flacon (réacteur) (100 mL).

$V_d$  : volume de la fiole de dilution (10 cm<sup>3</sup>).

$V_p$  : volume prélevé.

$M_M$  : Masse molaire du principe actif

$m_t$  : masse du principe actif libéré (mg) à l'instant « t ».

### Chapitre 4 : micoencapsulation et relargage de la procaine HCl

Le pourcentage du principe actif libéré correspond au rapport de la masse libérée  $m_t$  à la masse initiale en principe actif contenue dans la formulation étudiée de masse  $m_i$  :

$$\% \text{ p.a} = \frac{m_t}{m_i} \cdot 100$$

Les caractéristiques des formes galéniques préparées sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 4.2:** Masse disque=1/3 PR+2/3matices

Code	Composition de la matrice	La masse de polymère	Masse de disque (mg)	Masse du p.a (mg)	Milieu d'étude (pH)
T <sub>1</sub>	2/3 /1/3 PCL/PR	PCL=140(mg)	143	47	1.2
		PCL1=150(mg)	220	73	7.4
T <sub>2</sub>	1/3.1/3 /1/3 PCL <sub>1</sub> . EC /PR	PCL1=73(mg) EC=72(mg)	178	59	1.2
		PCL1=75(mg) EC=75 (mg)	199	66	7.4
T <sub>3</sub>	1/3.1/3 /1/3 PEA <sub>1</sub> .EC/PR	PEA2=70(mg) EC =70(mg)	145	48	1.2
		PEA2=73(mg) EC =73 (mg)	185	62	7.4
T <sub>4</sub>	2/3/ 1/3 EC/PR	EC=140(mg)	173	60	1.2
		EC=140(mg)	163	60	7.4

PCL<sub>1</sub>. Polycaprolactone synthétisé, PEA1 :polyesteramide PCL/PBO<sub>p</sub>, EC :ethylcellulose  
,PR :procaine HCl

Tableau 4.3 : composition des disques : Masse disque=50% PR+50% matrices

code	Composition de matrice	Masse de polymère	Masse de disque (mg)	Masse de la p.a (mg)	Milieu d'étude (pH)
T <sub>5</sub>	50/50	PEA <sub>3</sub> =110(mg)	194	97	1.2
	PEA <sub>3</sub> /PR	PEA <sub>3</sub> =115(mg)	203	101	7.4
T <sub>6</sub>	50/50	PCL =100(mg)	152	76	1.2
	PCL/PR	PCL =110(mg)	207	103	7.4
T <sub>7</sub>	50/50	PEA <sub>2</sub> =55(mg) EC =55(mg)	193	96	1.2
	PEA <sub>2</sub> . EC /PR	PEA <sub>2</sub> =51(mg) EC=51(mg)	181	90	7.4
T <sub>8</sub>	50/50	EC=100(mg)	161	80	1.2
	EC/PR	EC=101(mg)	188	94	7.4

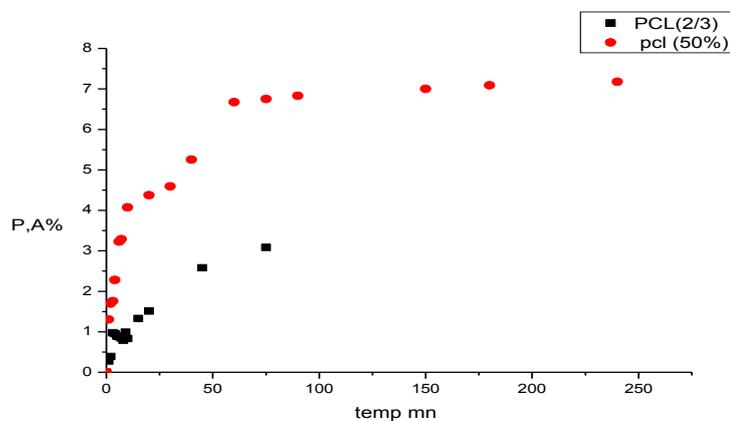
PCL(g).EC(g).PBO.Para= PEA<sub>3</sub> ,PCL<sub>1</sub> , PR: procaine HCl

Les différents codes donnés aux matrices vont être utilisés pour le reste du chapitre dans la cinétique de libération

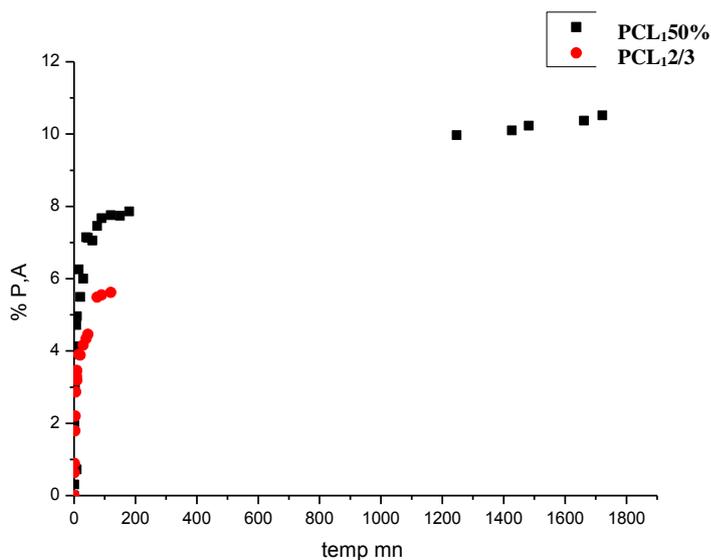
#### 4.5 Cinétique de libération du principe actif à partir des matrices ;(T<sub>1</sub> .....T<sub>8</sub>) :

Les résultats des cinétiques de libération de la PR. à partir des polymères :PCL ,PEA<sub>2</sub>,PEA<sub>3</sub> et un mélange physique du PEA<sub>2</sub>/EC et PCL/EC dans les différents milieux physiologiques reconstitués choisis sont regroupés dans les figures suivantes ( f.g= forme galénique):

- La poly- $\epsilon$ -caprolactone :PCL (T1 et T6)



**Figure 4.12:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=1.2 a 37<sup>0</sup>C de T<sub>1</sub> , T<sub>6</sub>



**Figure 4.12 :** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=7.4a 37<sup>0</sup>C de T<sub>1</sub>,T<sub>6</sub>

Après l'étude expérimentale de la libération de la procaine HCl à partir des formes galéniques étudiées "disques", on a essayé d'attribuer les cinétiques aux ordres réactionnels classiques: 0, 1 et 2, pour cela il a été nécessaire de faire un rappel sur ces lois cinétiques :

	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	
	Pa bille ou grain	Pa solution
t=0	$m_i^0$	$m_t=0$
t	$m_i^0 - m_t$	$m_t$
	$(\%Pa)_0 - (\%Pa)_t$	$(\%Pa)_t$

(Pa: principe actif)

- **Ordre n=0 :**

$$dm_t/dt = k (m_i^0 - m_t)^{n=0} = k$$

$$dm_t = k dt$$

$$\int dm_t = k \int dt$$

$$m_t = k t + C$$

a t=0 :  $m_t=0 \Rightarrow C=0$  donc l'équation d'ordre 0 sera:

$$\boxed{m_t = k t} \quad (1)$$

On doit obtenir une droite qui passera par l'origine pour l'ordre n=0.

- **Ordre n=1 :**

$$dm_t/dt = k (m_i^0 - m_t)^{n=1}$$

$$dm_t/(m_i^0 - m_t) = k dt \quad *$$

On pose :  $U = m_i^0 - m_t$  ;  $dU = -dm_t \Rightarrow dm_t = -dU$

$$* \Rightarrow -\int dU/U = k \int dt$$

$$\Rightarrow -\ln U = k t + C \Rightarrow \ln U = -k t + 'C$$

$$\ln (m_i^0 - m_t) = -k t + 'C$$

a t=0 :  $m_t=0 \Rightarrow \ln m_i^0 = -0 + 'C$

$$\ln (m_i^0 - m_t) = -k t + \ln m_i^0 \Rightarrow \ln (m_i^0 - m_t) - \ln m_i^0 = -k t$$

L'équation d'ordre 1 sera:

$$\boxed{\ln [(m_i^0 - m_t) / m_i^0] = k t} \quad (2)$$

On obtient une droite pour l'ordre  $n=1$ .

• **Ordre  $n=2$  :**

$$dm_t / dt = k (m_i^0 - m_t)^{n=2}$$

$$dm_t / (m_i^0 - m_t)^2 = k dt \quad *'$$

On pose :

$$U = m_i^0 - m_t ;$$

$$dU = -dm_t \Rightarrow dm_t = -dU$$

$$*' \Rightarrow -dU / U^2 = k dt \Rightarrow -\int dU / U^2 = k \int dt$$

$$\Rightarrow -\int U^{-2} \cdot dU = k t + cte.$$

$$\Rightarrow -(U^{-2+1} / -2+1) = U^{-1} / -1 = 1/U = k t + cte.$$

$$\Rightarrow 1 / (m_i^0 - m_t) = k t + cte \quad *''$$

$$a \quad t=0 : m_t=0 \Rightarrow 1 / m_i^0 = -0 + cte \Rightarrow cte = 1 / m_i^0$$

$$*'' \Rightarrow 1 / (m_i^0 - m_t) = k t + 1 / m_i^0$$

L'équation d'ordre 2 sera:

$$\boxed{1 / (m_i^0 - m_t) - 1 / m_i^0 = k t} \quad (3)$$

On obtient une droite pour l'ordre réactionnel  $n=2$ .

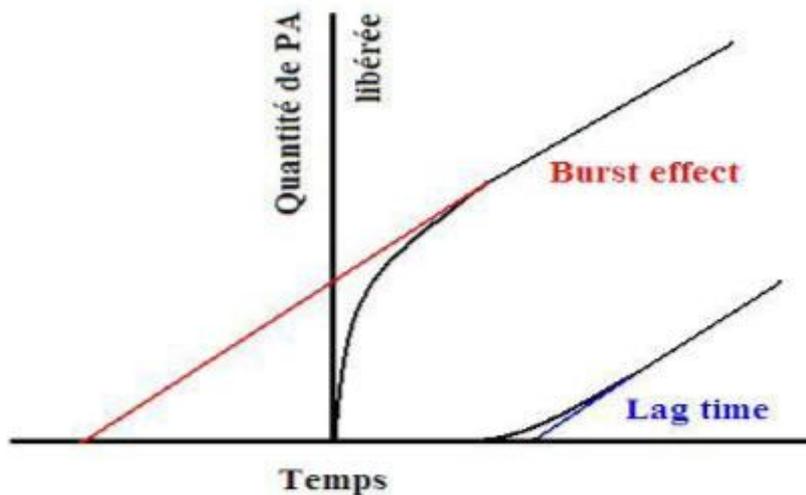
Le système idéal voudrait que l'on obtienne une cinétique de libération d'ordre zéro. Or ce n'est pratiquement jamais le cas car les conditions de diffusion varient généralement au cours

du temps avec l'apparition de phénomènes d'érosion, de gonflement ou la création de canaux engendrés par la dissolution progressive du principe actif à l'intérieur de la matrice ou à la surface de l'enrobage.

Lorsque la quantité de l'agent actif diffusant à travers la matrice est directement proportionnelle au gradient de concentration, la libération est régie par un ordre 1. Si la diffusion devient indépendante du gradient de concentration, la cinétique peut évoluer vers un ordre 0.

Comme illustré à la **figure13**, il arrive qu'une importante quantité de principe actif soit libérée dès que la forme entre en contact avec le liquide de dissolution. Cette importante libération initiale est alors suivie d'une diffusion prolongée du principe actif.

Ce phénomène s'appelle le « burst effect », se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération prolongée. Même si ce phénomène reste difficilement contrôlable, il est possible de réduire ses effets en augmentant, par exemple, la force de compression, en incorporant des corps gras, des polymères gélifiants de haut poids moléculaire ou en évitant l'utilisation d'agents désintégrant.



**Figure 4.13** Représentations graphiques du « Burst effect » et du « Lag time », délai de libération [41].

Les causes provoquant un "burst effect" peuvent être attribuées à de nombreux phénomènes physicochimiques :

### Chapitre 4 : micoencapsulation et relargage de la procaine HCl

*Conditions de fabrication* : le principe actif peut se concentrer en surface lors de la fabrication ou du stockage de la forme matricielle, surtout lorsqu'il est incorporé en concentration importante. Dans le cas des formes enrobées, de mauvaises conditions de préparation peuvent conduire à une non homogénéité de l'enrobage – ex. coalescence incomplète des chaînes de polymère ;

- *Manque de cohésion de la matrice* : force de compression trop faible, teneur en agent liant insuffisante ;
- *Hétérogénéité de la matrice* : un burst effect peut apparaître si des pores ou des fissures apparaissent à l'intérieur et/ou en surface de la matrice lors de fabrication

Pour cela, et quel que soit le cas, il est nécessaire de faire un petit rappel de la loi de fick

- **Rappel théorique de la loi fick :**

La première loi de fick [42] permet de relier le flux de matière transférée au gradient de concentration :

$$J = \frac{L \cdot \Delta Q}{S \cdot \Delta t} = -D \cdot \frac{\partial C}{\partial X} \dots \dots \dots (4)$$

J : le flux de matière : exprime en  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$

S : l'aire (en  $\text{cm}^2$ ) d'une petite surface plane, traversée par un courant de matière diffusante.

$\Delta Q$ : la quantité de matière (en g) qui diffuse à travers la surface S durant un interval de temps  $\Delta t$  (en sec)

C : la concentration (en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) de la matière suffisante.

X : l'abscisse (en cm) sur un axe perpendiculaire à la surface considérée.

D : le coefficient de diffusion ou diffusivité (en  $\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$ ).

Dans le cas d'une diffusivité isotrope, la variation de la concentration au cours du temps est donnée par l'équation (5) : 2<sup>ème</sup> loi de fick

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial C}{\partial t} \left( D \frac{\partial C}{\partial X} \right) \cdot \frac{\partial}{\partial Y} \left( D \frac{\partial C}{\partial Y} \right) \frac{\partial}{\partial Z} \left( D \frac{\partial C}{\partial Z} \right) \dots \dots \dots (5)$$

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

Si la forme galénique est une sphère, le flux est du type radial et l'équation (5) devient :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left( D \cdot r^2 \cdot \frac{\partial C}{\partial r} \right) \dots \dots \dots (6)$$

Où : r est la distance au centre de la sphère

- **Coefficient de diffusion « D » :**

Dans le cas où D est constant, les solutions analytiques proposées par Crank [76]

Pour la résolution des équations de Fick, se basent sur les hypothèses suivantes :

- Un coefficient de diffusion constant
- Un transfert radial
- Une concentration uniforme dans la sphère au temps t=0
- Une concentration d'équilibre atteinte, dès l'instant initial, à la surface de la sphère

Si on note  $C_1$  la concentration initiale de la sphère et  $C_0$  la concentration d'équilibre, la concentration C en un point d'abscisse radiale « r » est déterminée par la série trigonométrique suivante :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + \frac{2R}{\pi \cdot r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin\left(\frac{n \cdot \pi \cdot r}{R}\right) \exp\left[\frac{-D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right] \dots \dots \dots (7)$$

Où : R est le rayon de la sphère

Lorsque l'abscisse radiale « r » tend vers zéro, la concentration au centre  $C_c$  est donnée par l'équation (8) :

$$\frac{C_c - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left[\frac{D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right] \dots \dots \dots (8)$$

L'intégration de la fonction précédente permet d'obtenir la quantité de matière transférée

Au cours du temps (9) :

$$\frac{M_{\infty} - M_t}{M_{\infty}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(\frac{D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right) \dots \dots \dots (9)$$

Où :

$M_t$  : la masse transférée au cours du temps, entre les instants « 0 et t »

$M_\infty$  : La masse totale transférée jusqu'à l'équilibre

• Attribution d' un ordre cinétique aux disques T<sub>1</sub>etT<sub>6</sub>

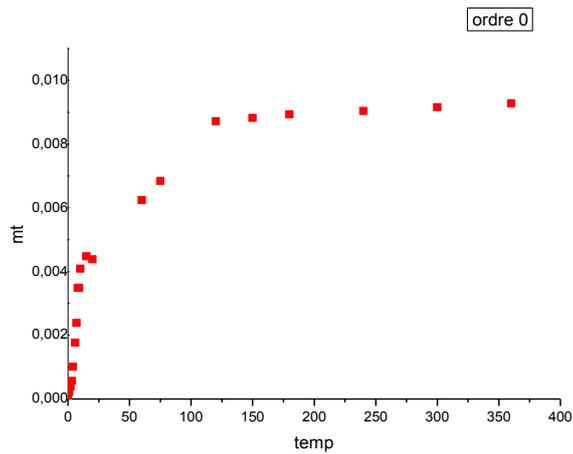


Figure 4.14: cinétique d' ordre 0 du disque T1 à pH=1.2 ,37<sup>0</sup>C

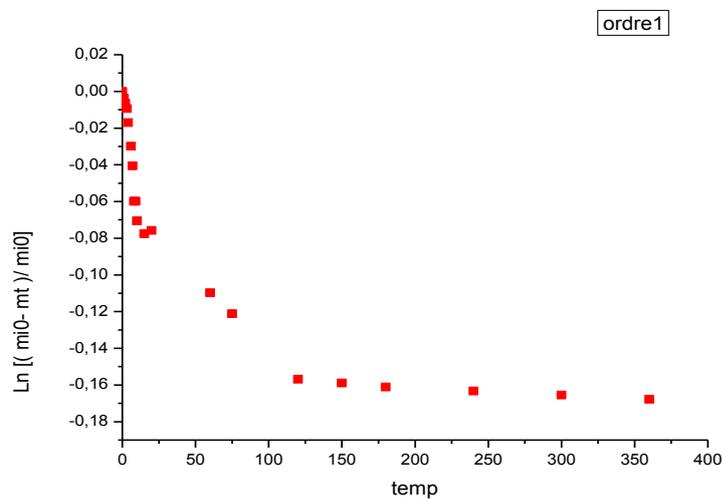
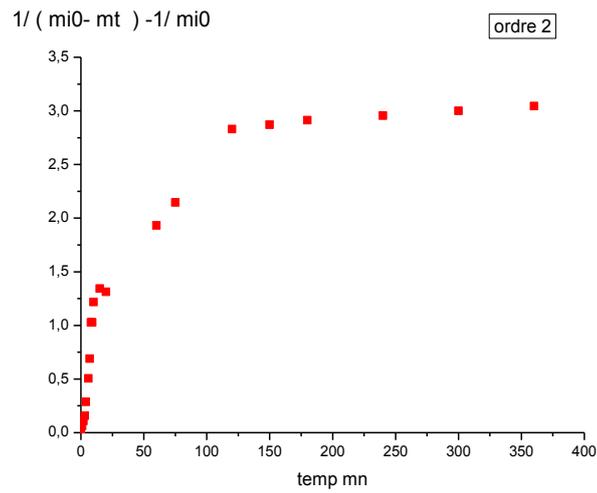
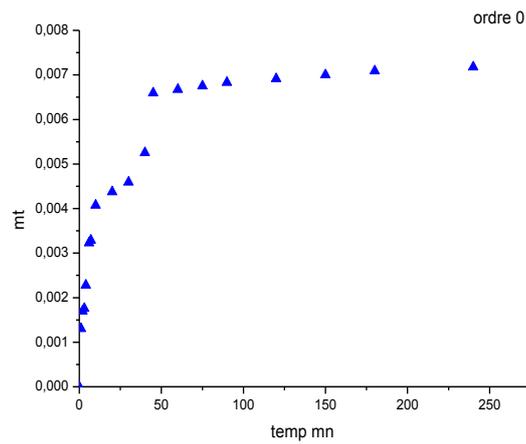


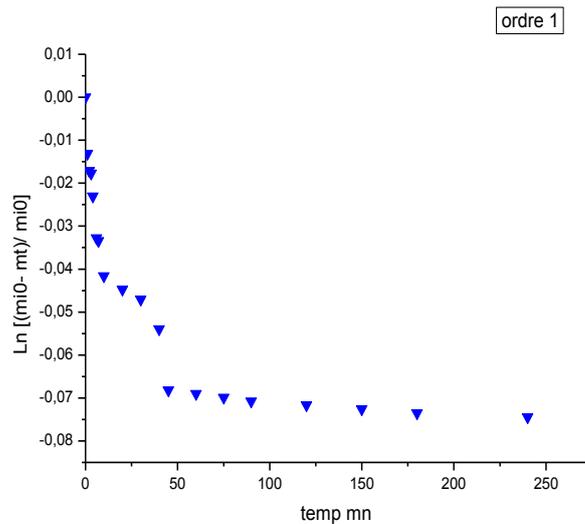
Figure 4.15 : Ln [( $m_i^0 - m_t$ ) /  $m_i^0$ ] du p.a libéré par f.g en fonction du temps à pH=1.2 a 37<sup>0</sup>C de T<sub>1</sub>



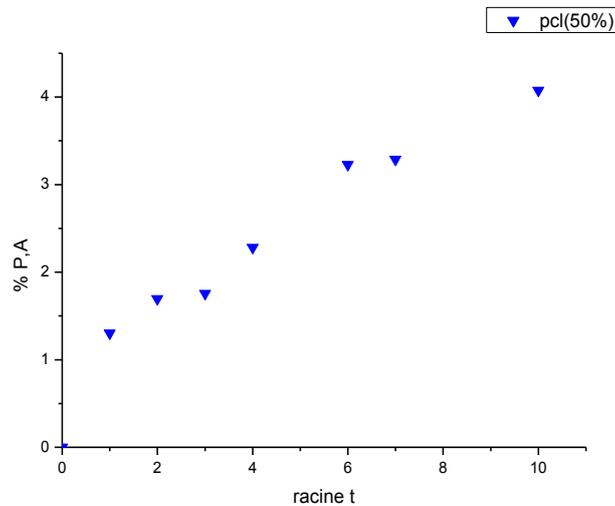
**Figure 4.16:**  $1/(m_i^0 - m_t) - 1/m_i^0$  du p.a libéré par f.g en fonction du temps à pH=1.2 a  $37^{\circ}\text{C}$  de  $T_1$



**Figure 4.17 :** la masse du principe actif à l' instant « t » en fonction du temps à pH=1.2 a  $37^{\circ}\text{C}$  de  $T_6$



**Figure 4.18 :**  $\text{Ln} [(m_i^0 - m_t) / m_i^0]$  du p.a libéré par f.g en fonction du temps à  $\text{pH}=1.2$  ,  $37^\circ\text{C}$  de  $T_6$



**Figure 4.19:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction de la racine carré du temps dans  $\text{pH}=1.2$  à  $37^\circ\text{C}$  de  $T_6$

D'après les résultats obtenus à partir des cinétiques de relargage de la PCL1 nous remarquons que, la dissolution de la procaine HCl est plus rapide dans le milieu acide que dans le milieu à  $\text{pH}7.4$  et ceci pour les deux disques T1 et T6 .

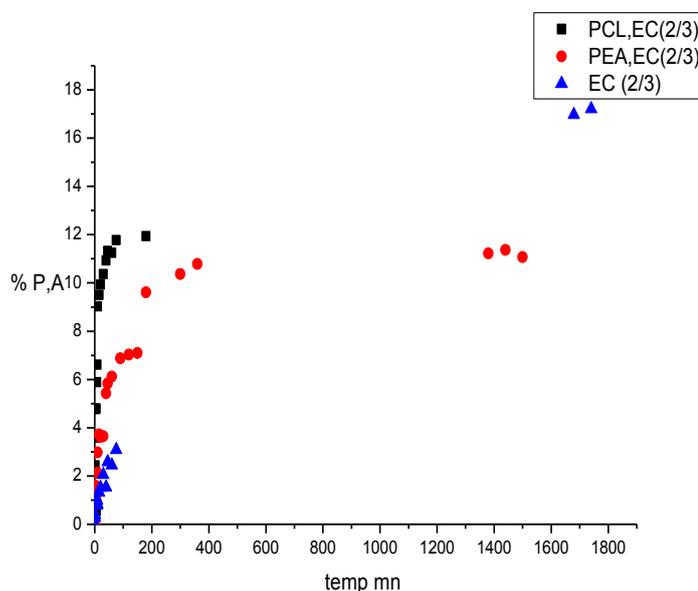
### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

La libération la plus rapide est favorisée dans la forme T6 puisque la proportion du principe actif constitue 50% du poids du disque, le taux de libération contrôlée de la procaine peut être expliquée par la présence de celle-ci à la surface de la forme galénique et elle sera rapidement libérée en comparaison avec le disque T6. Ces cinétiques ne peuvent pas être décrites par les équations classiques simples. Le caractère diffusional de cette libération a été démontré quand on trace le pourcentage de médicament libéré en fonction de la racine carrée de temps, où une linéarisation des points expérimentaux, aux temps courts des réactions, est obtenue. Dans ce cas-là, nous pouvons dire que la cinétique de libération est contrôlée par la diffusion selon les lois de Fick, mais nous ne pouvons pas calculer les diffusivités parce que nous n'avons pas pu déterminer les dimensions des grains de la PCL (figure 4.19 et 4.20)

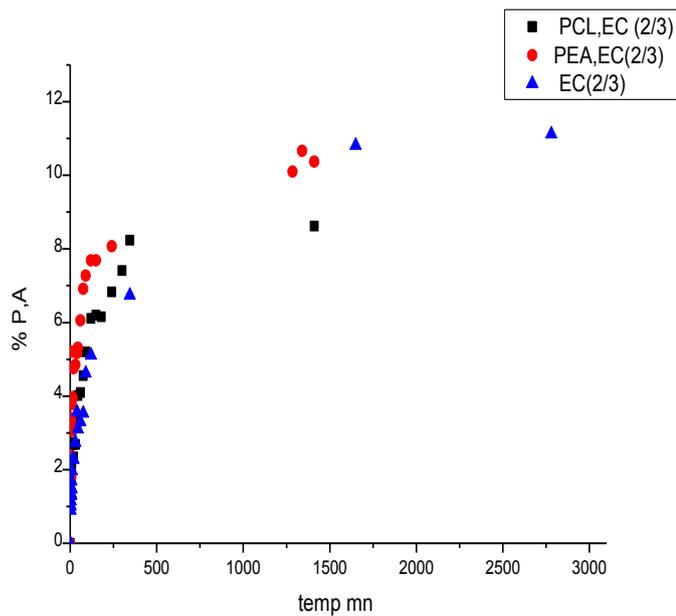
- **effet de la matrice :**

Les résultats des cinétiques de libération de la PR.HCl à partir des matrices choisies sont présentés dans les figures suivantes :

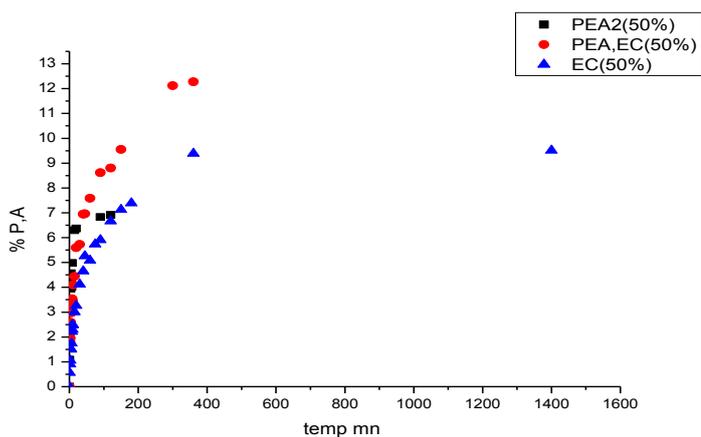
II)1-Au milieu pH=1.2 et 7.4 des disques T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>.



**Figure 4.20** pourcentage de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>



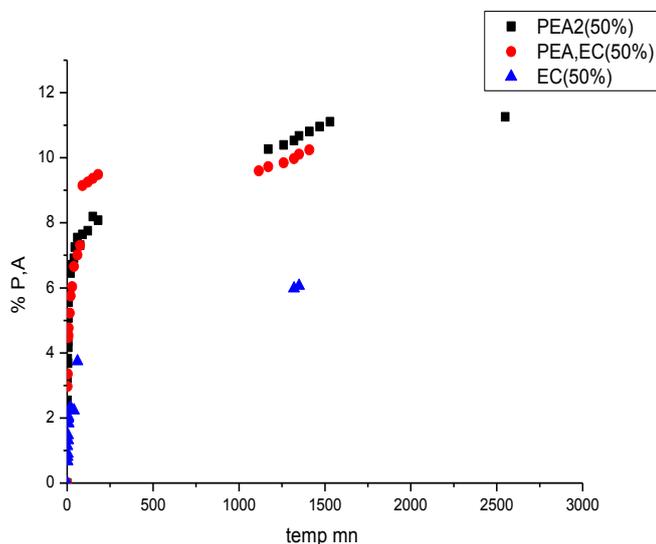
**Figure 4.21:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=7.4a 37<sup>0</sup>C de T<sub>2</sub>,T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>



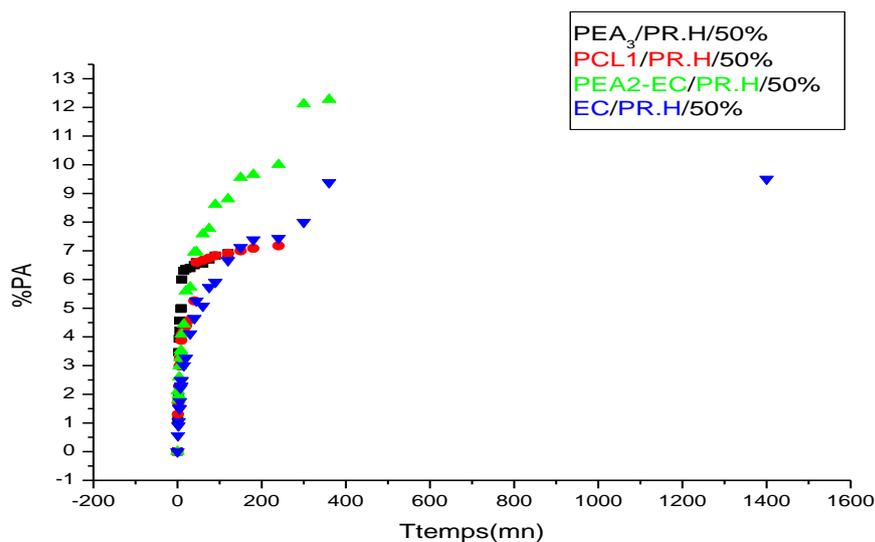
**Figure 4.22 :** pourcentage de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=1.2 a37<sup>0</sup>C de T<sub>5</sub>,T<sub>7</sub>,T<sub>8</sub>

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

Nous avons comparé l'effet de l'éthylcellulose, sur la libération de la procaine, la cinétique de libération adopte le même profil, elle sera plus rapide quand le principe actif constitue 50% de la formulation ce qui rejoint le résultat précédant, à partir de la PCL, le pH acide favorise la dissolution de la procaine.



**Figure 4.23:** % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=7.4a37<sup>0</sup>C de T<sub>5</sub>,T<sub>7</sub>,T<sub>8</sub>



### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

**Figure 24** : % de la procaine HCl libérée par la f.g en fonction du temps à pH=1.2 à 37°C de T<sub>5</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>6</sub>

Cette figure montre la comparaison entre toutes les matrices utilisées à pH=1.2 :

**Tableau 4.3** : Taux de relargage du principe actif (PR-HCL) à 50% dans les matrices

Matrice	PCL	EC	PEA <sub>1</sub> :PCL/PBO <sub>p</sub>	PEA <sub>3</sub> :PCL/EC/PBO <sub>p</sub>
Taux de relargage PR .HCl	7%	9%	12%	6%
Temps de la Cinétique	300 mn	1400 mn	400 mn	200 mn

#### Conclusion

D'après le tableau nous remarquons que la cinétique la plus prolongée est celle de la matrice ethylcellulose, mais le taux de libération de la procaine est un plus élevé en polymère blend avec le PEA<sub>1</sub>,

#### 4.6 Comparaison de la cinétique de libération de la procaine par deux formulations : microsphères et disques :

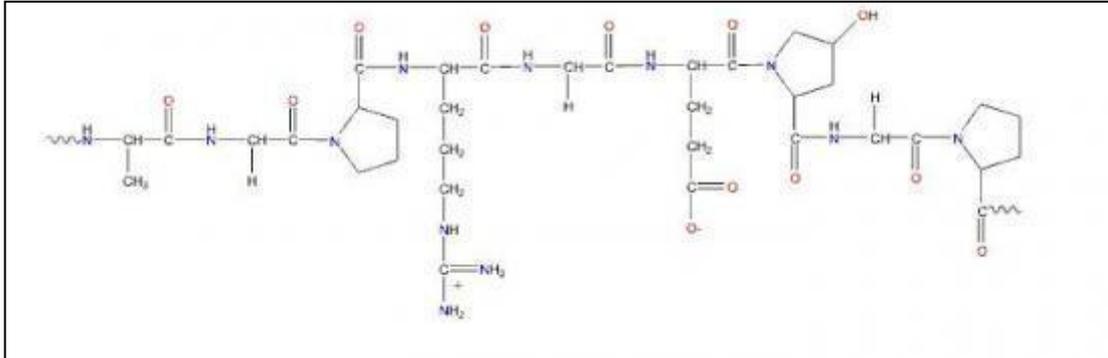
Dans ce qui va suivre nous avons voulu comparer la vitesse de libération prolongée de la molécule active, à partir de la forme disque et les microsphères qui ont été décrits au par avant, l'étude comparative a été menée sur la PCL comme matrice ensuite la PCL associée à l' EC.

Nous avons utilisé la méthode par évaporation de solvant pour la synthèse des microsphères, dans cette méthode nous devons préparer une phase organique contenant le polymère et le principe actif le solvant généralement utilisé est le dichlorométhane (DCM) ou un mélange de solvants, nous avons utilisé seulement le dichlorométhane, le solvant doit diffuser dans une phase aqueuse contenant le stabilisant, ou le tensioactif pour assurer l'émulsification.

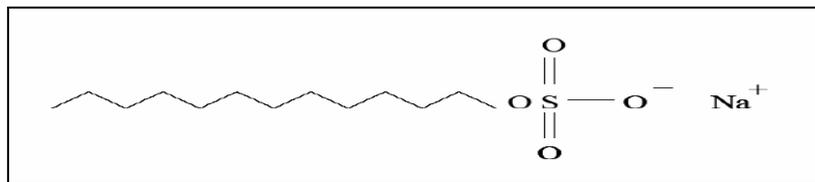
## Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

- Nous avons testé deux tensioactifs , la gélatine qui un polymère naturel et le dodécylsulfate de sodium (SDS)

### -Structure de la gélatine



- Structure chimique du dodécylsulfate de sodium (SDS)



Le choix d'utiliser deux tensioactifs un polymère (gélatine) et une molécule (SDS) sous les mêmes conditions opératoires nous ramène à tester l'influence de la stabilisation de l'émulsion obtenue un premier temps puis la formation des microsphères en second lieu puis étudier, la morphologie et la distribution des tailles des microparticules obtenues. La formation des agrégats est l'un des facteurs limitant la synthèse, l'émulsionnant est la cause direct de ce phénomène ainsi que les conditions opératoires comme la température et le pH.

D' où la nécessité d'évaluer la concentration micellaire critique la CMC, de nos surfactants, afin de savoir le quel des deux va atteindre la stabilité de l'émulsion par la formation des micelles qui sont des agrégats stabilisantes vu leurs tailles.

### 4.6 .1-Calcul de la tension superficielle de la gélatine et du SDS :

La mesure de la tension superficielle par l'arrachement de l'anneau, est choisie dans le but de pouvoir comparer nos mesures à des résultats de travaux publiés et estimer la concentration micellaire critique (CMC).

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

Un anneau métallique de poids  $P=5.04 \cdot 10^{-2}$  N et de rayon  $r= 0.3$ m affleure à la surface. On descend le plateau jusqu'à l'arrachement tout en mesurant de la force d'arrachement

On réalise le montage et on calcule la tension superficielle de la gélatine et du SDS dans différentes concentrations (0.04, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5) g/70ml d'eau distillée à 40°C.



**Figure 4.25** : Dynamomètre dispositif de calcul de la tension superficielle

Le principe de cette méthode est d'évaluer la tension superficielle, et donc la CMC, par la méthode dite d'arrachement d'anneau d'un film du liquide étudié dans notre cas c'est la gélatine et le SDS dans l'eau à 40 °C.

Le coefficient de tension superficielle  $\gamma$  (N /m) du liquide est donné par la relation suivante :

$$\gamma = \frac{F - P}{4 \cdot \pi \cdot r}$$

D'où :

**F** : la force d'arrachement en N (Newton).

**P** : Le poids de l'anneau en N

**r** : Le rayon de l'anneau en m

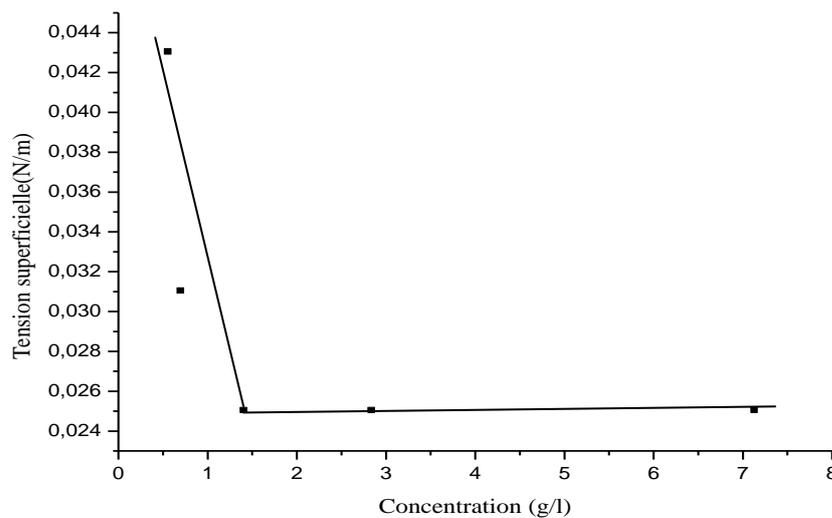
Après plusieurs mesures à différents concentrations en gélatine et en SDS , on obtient les résultats suivants :

➤ **Gélatine :**

**Tableau 4.5 :** la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,043
0,71	0,031
1,42	0,025
2,85	0,025
7,14	0,025

En traçant les tensions de surfaces obtenues en fonction des solutions (dans l'ordre chronologique de dilution bien entendu), on obtient le graphe suivant :



**Figure 4.26 :** la tension superficielle de la gélatine en fonction de la concentration.

➤ **SDS**

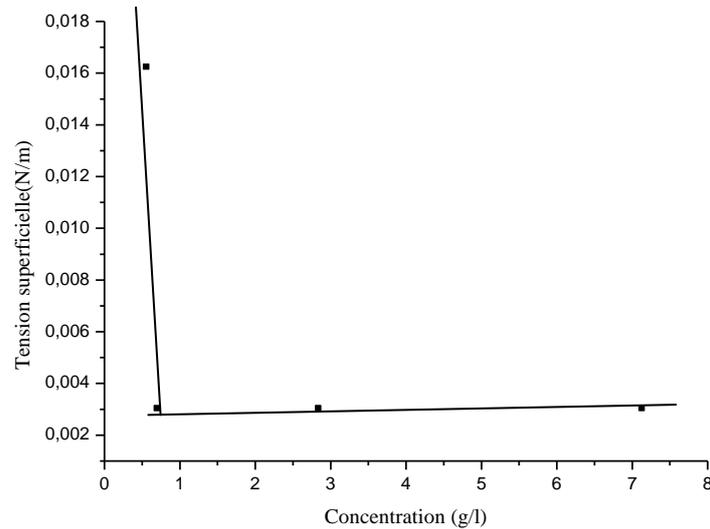
**Tableau II-9 :** la tension superficielle de la SDS en fonction de la concentration.

Concentration (g/l)	Tension superficielle $\gamma$ (N/m)
0,57	0,0162
0,71	0,003

### Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl

2,85	0,003
7,14	0,003

En traçant les tensions de surfaces obtenues en fonction des solutions (dans l'ordre chronologique de dilution bien entendu), on obtient le graphe suivant :



**Figure 4.27** : la tension superficielle du SDS en fonction de la concentration

#### 4.6.2 Discussion des résultats :

On observe une diminution de la tension de surface avec l'augmentation de la concentration en tensioactif, puis à partir d'une certaine concentration qui est la CMC elle reste constante, ce qui correspond à nos prévisions pour les deux graphes. La tension superficielle commence par diminuer légèrement car le tensioactif est alors organisé sous forme de micelle et remplis entièrement la surface puis à partir d'une certaine concentration qui correspond à la CMC (point où les deux droites se croisent), elle atteint un palier. Ce qui est en accord avec le fait que l'augmentation de la concentration en tensioactif fasse diminuer la tension de surface.

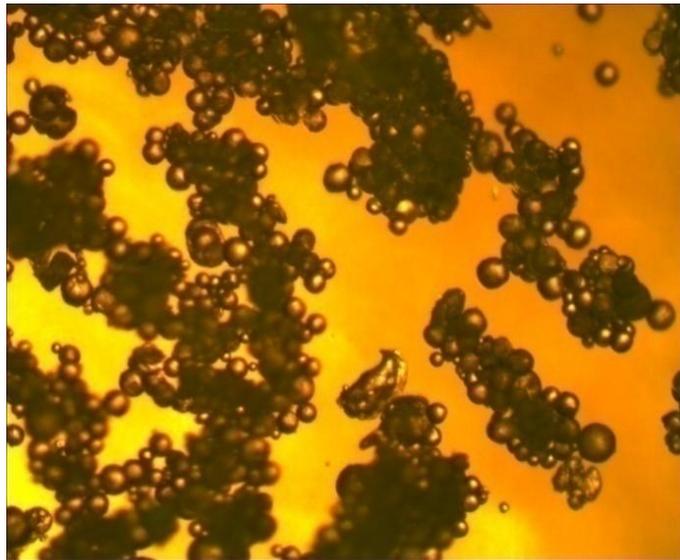
Tensioactif	CMC (g/l)
Gélatine	1.4
SDS	0.78

#### *Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

A partir des résultats obtenus la CMC du SDS est inférieure à celle de la gélatine. Donc l'émulsion est stabilisée à une concentration massique 1.4 g/l d' ou le choix de travailler à une concentration de 2% en gélatine pour assurer une bonne stabilisation, mieux quand dans le SDS, l'équilibre est bien atteint dès la mise en solution du tensioactif, cela nous mène à prendre en compte la masse utilisée de l'émulsifiant (SDS, gélatine) en cours du processus de l'encapsulation.

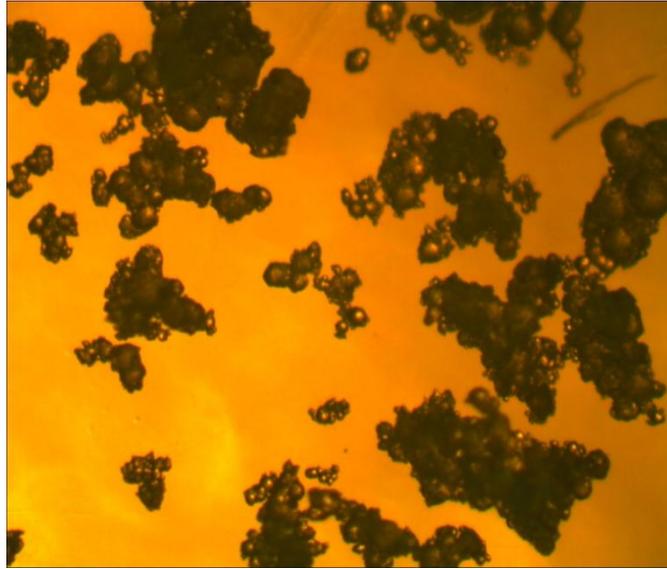
Nous avons préparé les microsphères en utilisant les deux surfactants, sous les mêmes conditions opératoires en utilisant la polycaprolactone d' origine commerciale de poids moléculaire 14000 g/mol

Une fois le solvant DCM évaporé, après filtration les microsphères ont été récupérées puis lavés à l'eau distillée trois fois. Après séchage on a obtenu la photo 1 des microsphères en utilisant le microscope optique (OPTIKA 4083.B1).



**Figure 4.28:** Observation des microsphères 1 par microscope optique

Le même protocole expérimental a été utilisé pour synthétiser les microsphères à base de la PCL et du SDS la photo 2 représente les microsphères 2 obtenues



**Figure 4.29:** observation des microsphères par microscope optique sous agrandissement

#### 4.6.3 Caractérisation des microsphères obtenues :

##### ➤ **Distribution de taille :**

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, les suspensions, et les poudres. Cette caractéristique physique du système dépendante des conditions opératoires de fabrication peut affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système monodispersé. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système polydispersé s'il est constitué de particules de différentes tailles.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres sont calculés comme suit :

Si  $-i$  est la classe des particules

$-n_i$  nombre de particules de la classe  $i$  et «  $d_i$  » leur diamètre respectif.

**Le diamètre moyen en nombre ( $d_{10}$ ):** est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$$

**Le diamètre moyen en surface (Diamètre de Sauter) (d<sub>32</sub>)** : est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$$

**Le diamètre moyen en masse : (d<sub>43</sub>)** est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$$

**La polydispersité d'un système de microparticules** : est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$\text{Dispersion} = \frac{d_{43}}{d_{10}}$$

Un système monodisperse correspond à une dispersion théorique égale à 1 ; plus on s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé.

La taille des microsphères est déterminée par microscope optique (OPTIKA 4083. B1). Un échantillon de 500 microsphères est analysé. Cette population est divisée en classes de diamètres  $d_i$  qui correspond au centre de classe.

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe ce qui nous permet un calcul statistique, on calcule ensuite les fréquences : en nombre, en surface et en masse, ainsi que la dispersion.

Les résultats des distributions sont donnés dans le tableau 4.6 et tableau 4.7

*Chapitre 4 : microencapsulation et relargage de la procaine HCl*

➤ **Microsphères1** (gélatine)

**Tableau 4.6** : résultats granulométriques

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
<b>0-40</b>	20	270	5400	25,5681818	108000	2,62034161	2160000	0,67180891	43200000
<b>40-80</b>	60	613	36780	58,0492424	2206800	53,5423137	132408000	41,181886	7944480000
<b>80-120</b>	100	165	16500	15,625	1650000	40,0329969	165000000	51,318736	16500000000
<b>120-160</b>	140	8	1120	0,75757576	156800	3,80434783	21952000	6,82756905	3073280000
<b>Somme</b>	/	1056	59800	100	4121600	100	321520000	100	27560960000

➤ **Microsphère2 (SDS)****Tableau 4.7** : résultats granulométriques

Classe (µm)	Centre de classe	Effectif ni	ni*di	Fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	Fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	Fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
<b>0-40</b>	20	111	2220	60,326087	44400	11,1	888000	3,10576385	17760000
<b>40-80</b>	60	60	3600	32,6086957	216000	54	12960000	45,3273643	777600000
<b>80-120</b>	100	12	1200	6,52173913	120000	30	12000000	41,9697818	1200000000
<b>120-160</b>	140	1	140	0,54347826	19600	4,9	2744000	9,5970901	384160000
<b>Somme</b>	/	1065	7160	100	400000	100	2859200	100	2379520000

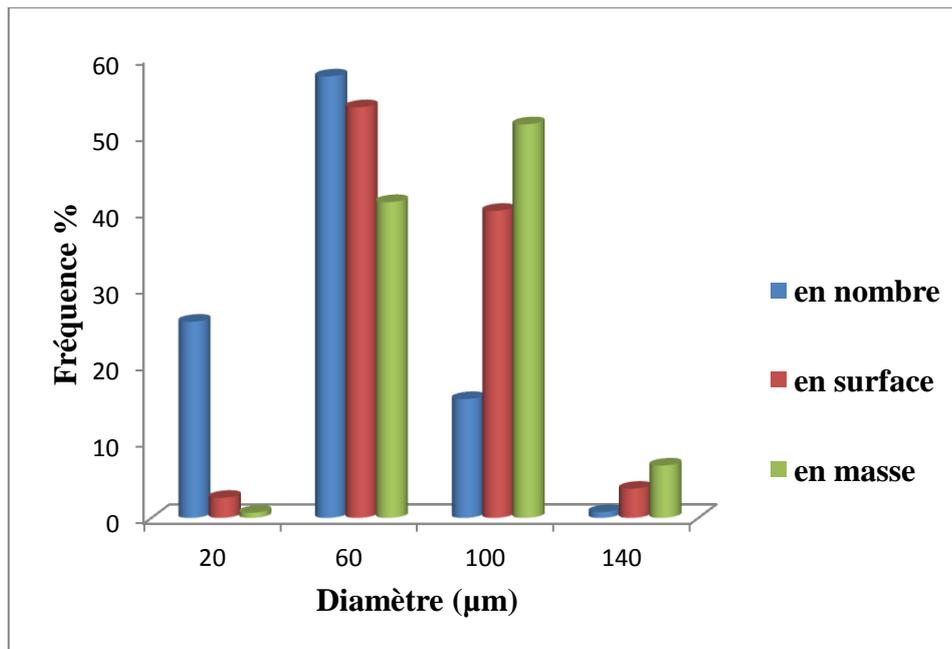
De ces résultats on peut déterminer les diamètres moyens pour calculer la polydispersité de système de microsphère, ils sont définis dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4.8** : les diamètres moyens et la dispersion des microsphères.

	$d_{10}$	$d_{32}$	$d_{43}$	Dispersion
<b>Microsphère1</b>	56,628	78,008	85,720	1,513
<b>Microsphère2</b>	38,913	71,48	83,223	2,138

La distribution en taille des microsphères est donnée dans les Histogrammes suivants pour les microsphères 1 et 2 :

➤ **Microsphère1**



**Figure 4.30** la distribution en taille des microsphères 1.

### ➤ Microsphère2

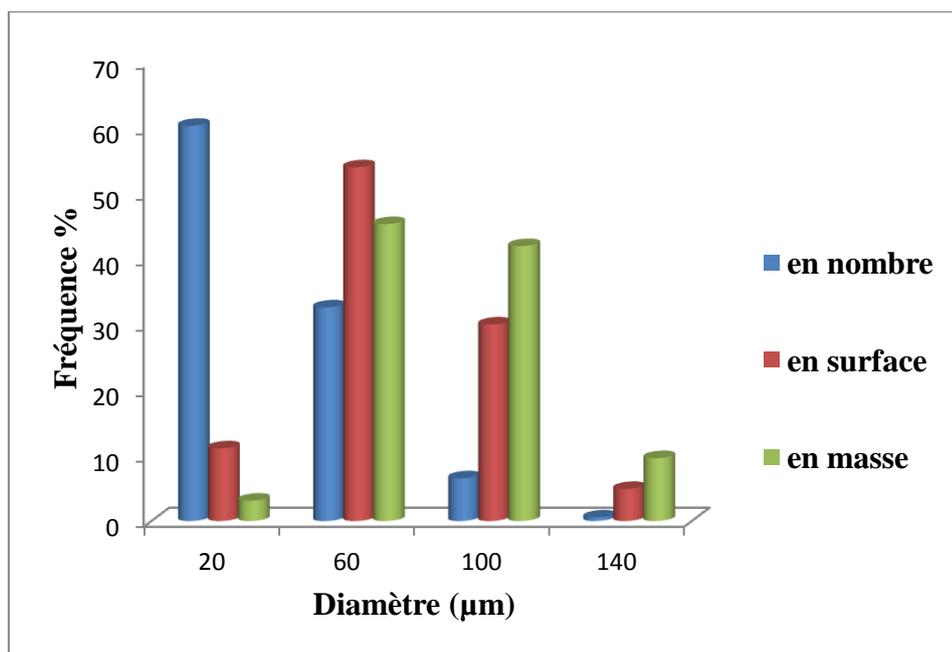


Figure 4.31 : la distribution en taille des microsphères2.

### • Discussion

Selon les résultats du tableau 4.8, on remarque que la dispersion est bien supérieure à 1 pour les deux microsphères, donc on peut déduire que le système est polydispersé.

Nous concluons que les microsphères à base de gélatine sont moins polydispersé que les microsphères à base de SDS ,ainsi le choix du tensioactif dans la synthèse est limitant dans la distribution des microparticules et par la suite sur la libération de l' agent actif .

La différence de l'indice de polydispersité notée est due a la charge générée par le SDS donnant des agglomérations conséquentes, qui n'existe pas dans le système gélatine /PCL ,et ceci même en ayant une CMC assez proche .

Nous avons par la suite effectué des mesures thermiques par DSC du principe actifs , de la PCL et des microsphères correspondants, le travail a été également complété par des études par DRX , on a obtenu les résultats suivants :

## ➤ Par DSC

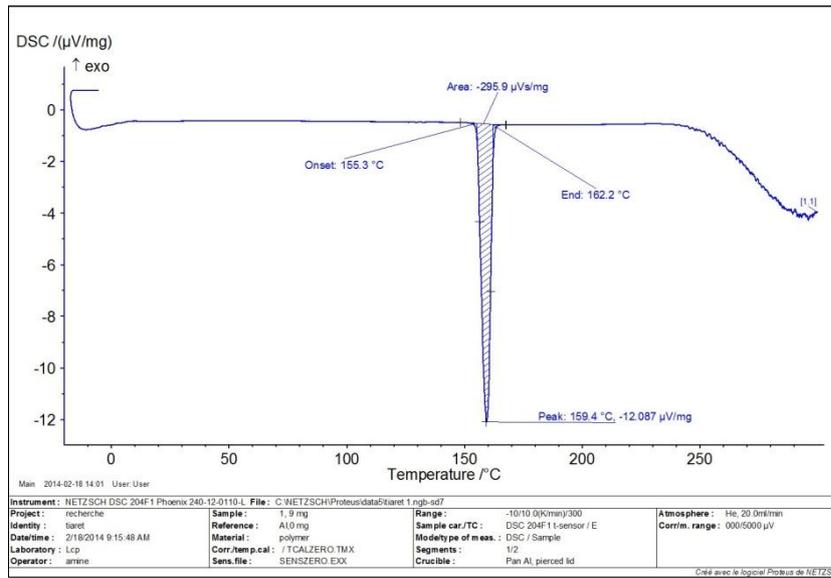


Figure 4.32 : le thermogramme de la procaine HCl.

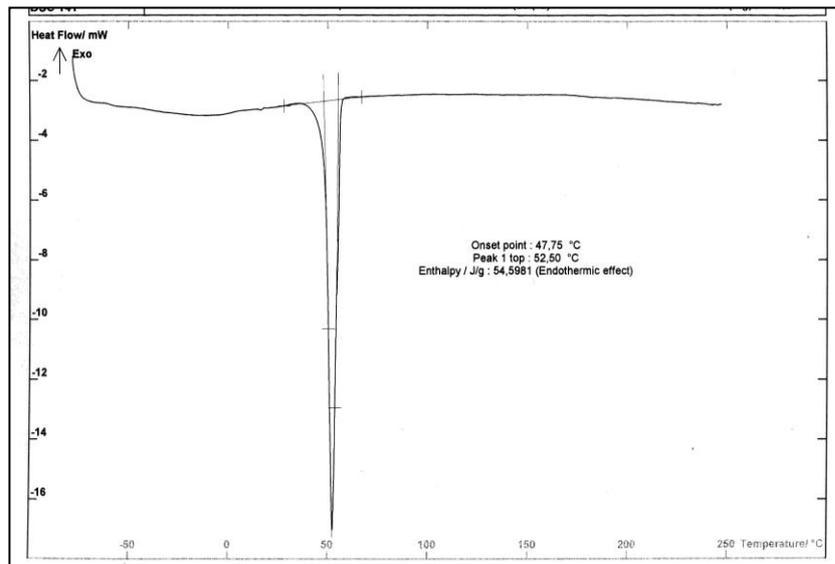


Figure 4.33 : le thermogramme de la PCL.

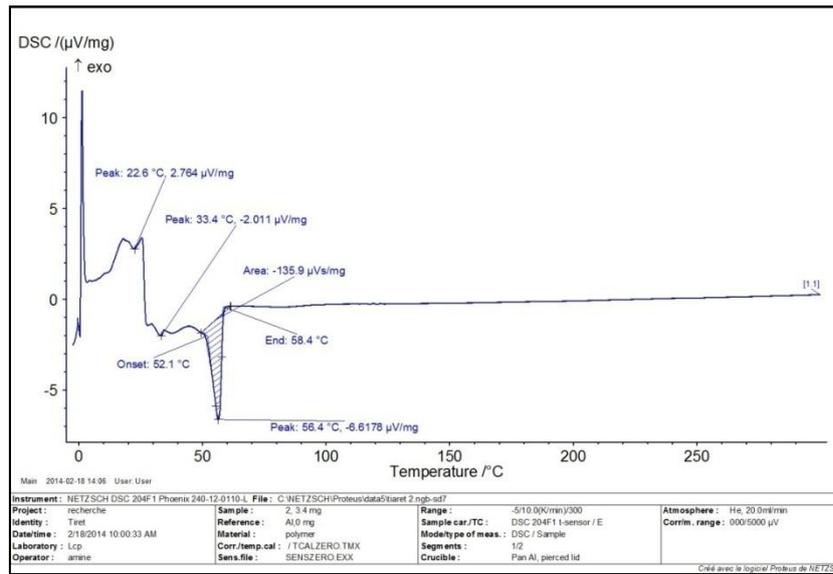


Figure 4.34 : Le thermogramme de microsphère 1

## ➤ Par DRX

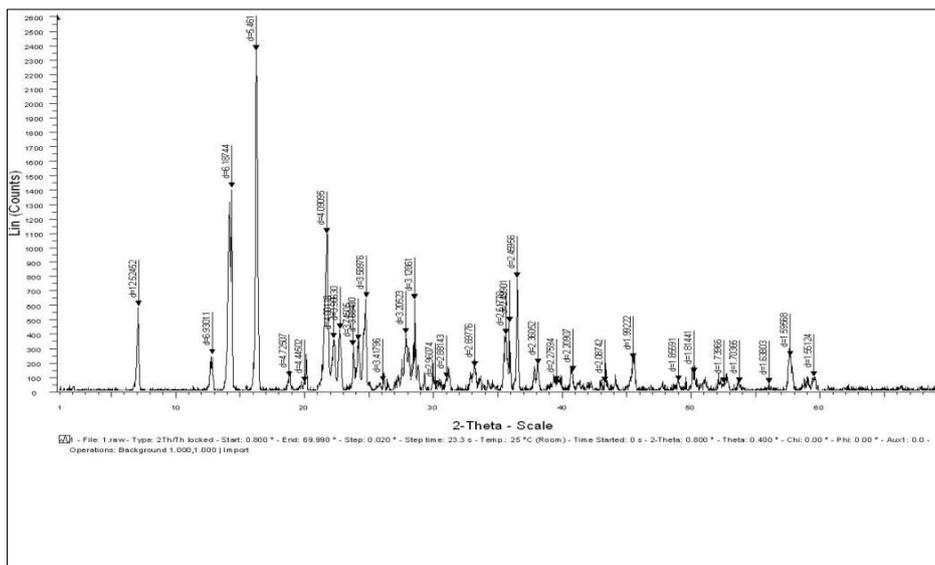


Figure 4.35 : le diffractogramme de la procaine HCl.

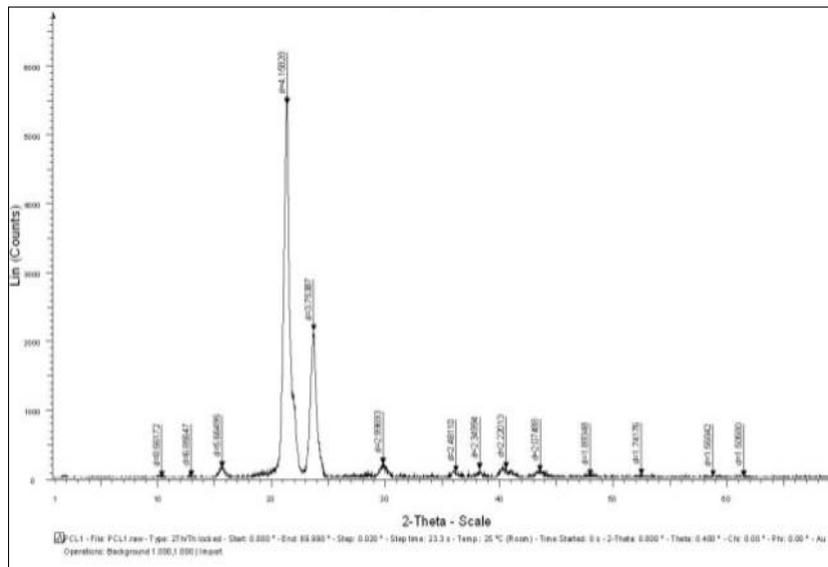


Figure 4.36: le diffractogramme de la PCL.

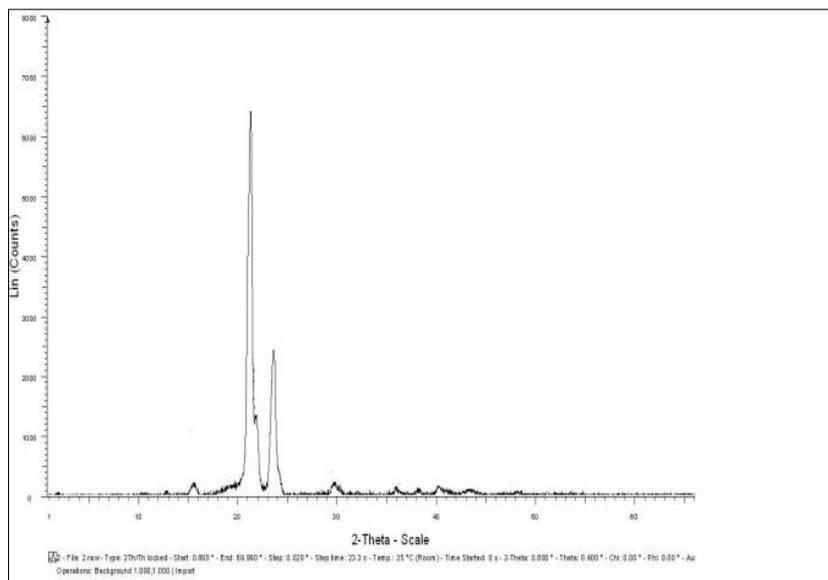


Figure 4.37 : le diffractogramme de microsphère1

#### 4.6.4 Discussion des résultats :

La figure 4.35 représente le thermogramme de la procaine HCl. Il montre un pic endothermique à 159,4°C.

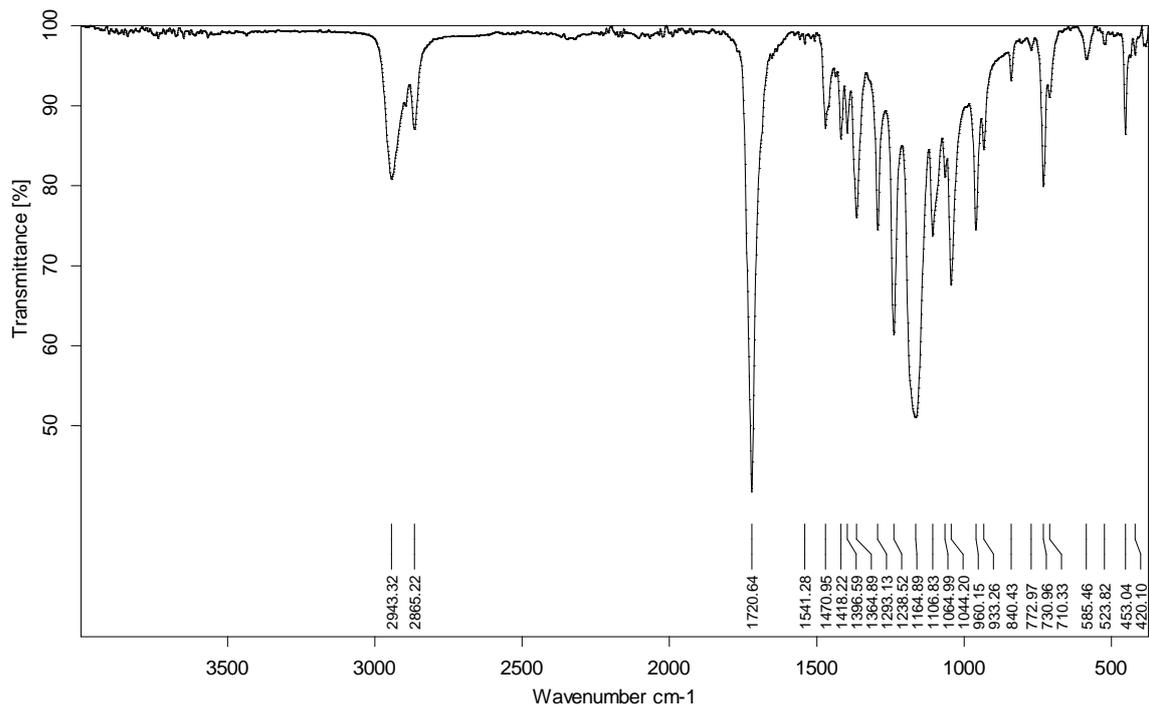
La figure 4.36 représente le thermogramme de la poly- $\epsilon$ -caprolactone, il nous donne un pic endothermique à 52,5°C.

D'après le thermogramme de **la figure 4.37**, qui représente un pic endothermique à 56,4°C (Cette valeur est inférieure à celle obtenues pour la Procaine : 154,9°C), on déduit les résultats suivants : le spectre des microsphères 1, montre que le pic de fusion du principe actif n'apparaît pas dans le thermogramme des microsphères, ce qui signifie que la procaine ne se trouve pas dans la partie cristalline, sinon on aurait remarqué un pic correspondant à la température de fusion au alentours de 154,9°C. D'autre part, **la figure 4.35** montre le diffractogramme de la PR.HCl, qui présente deux pics plus intenses. C'est la même observation pour la PCL qui présentée dans **la figure 4.36**

Pour les microsphères 1, dans le diffractogramme qui est présenté dans **la figure 4.37** on remarque l'absence de deux pics qui correspondent à la PR.HCl.

D'après ces commentaires, on peut conclure que la procaine-HCl est bien dispersée dans la partie amorphe ce qui confirme les résultats obtenus à partir de la DSC.

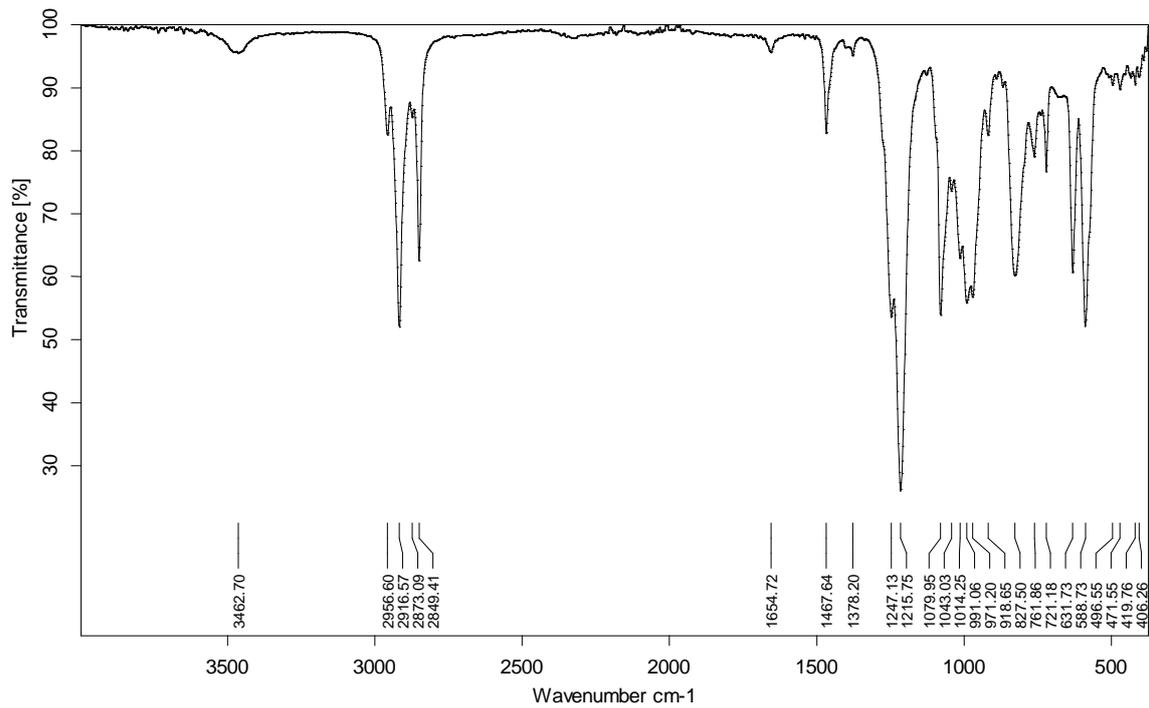
- **Par infra rouge**



G:\Tia-ret-2\Serie Amido\SDS Polymère.0	SDS Polymère	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
---	--------------	------------------------------------	------------

**Figure 4.38** : Spectre infra rouge des microsphères 1

## Microspheres2



G:\Tiaret-2\serie\SDS.0	SDS	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
-------------------------	-----	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

**Figure 4.39** : Spectre infra rouge des microsphères 2

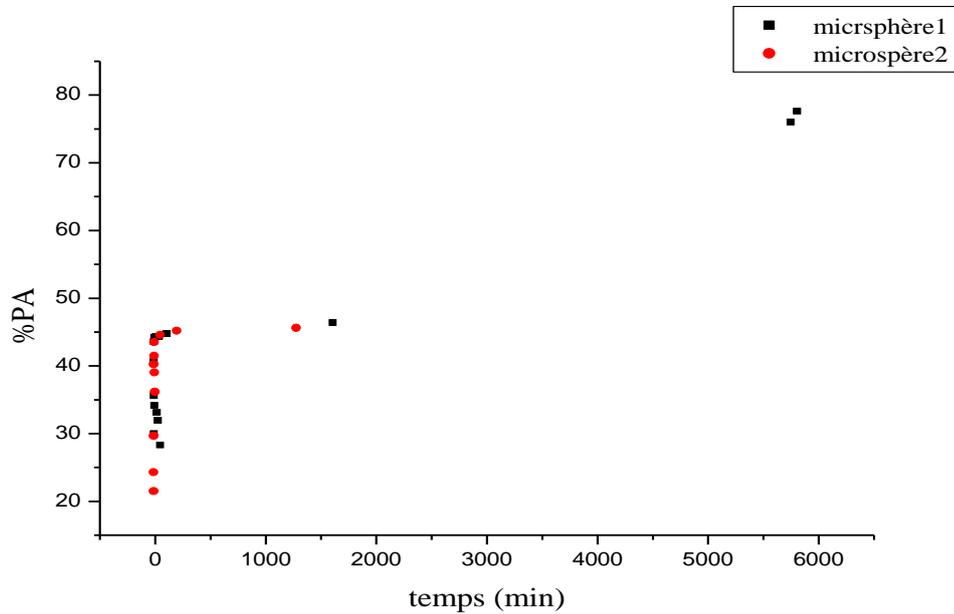
### 4.6.5 Cinétique de libération du PA par les microsphères :

L'étude des cinétiques de la libération de PA est réalisée avec une concentration de 0,1% pour chaque milieu de pH.

Le taux de la libération de PA est déterminé lors de la dissolution de 0,1g de microsphère

Dans un volume de 100ml de solutions de pH , la quantité libérée a été suivie par spectroscopie UV , à 37°C±1 maintenue sous agitation constante , des prélèvements de l'ordre de 1ml du milieu de dissolution, ont été effectués à intervalles de temps différents, ensuite dilués dans des fioles de 10 ml de la solution du milieu d'étude . Le prélèvement a été effectué selon la méthode « non sink » : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience, la concentration du principe actif croît au cours du temps. On mesure l'absorbance par (D.O) UV-Vis.

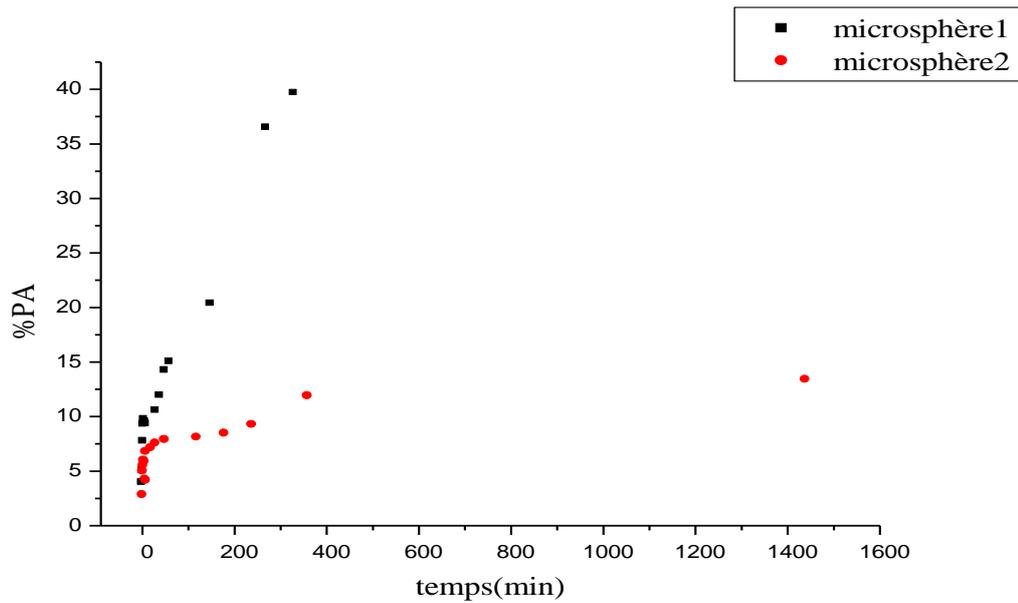
Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (min).



**Figure 4.40** : le taux de libération du PA en fonction du temps à PH 1.2

#### 4.6.4 Cinétique de libération de PA par les microsphères à base de PCL , la gélatine et du SDS dans le pH=7.4 :

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité du PA libérée en fonction du temps exprimé en (mn).



**Figure 4.41** : le taux de libération du PA en fonction du temps à PH=7.4.

**Tableau 4.9** : % de de PA libéré à différents pH.

Matrice	Composition de matrice	pH	%de lib du PA	Temps (min)
Microsphère1	PCI, Gélatine/proc. HCl	1,2	77,42	5820
Microsphère2	PCI, SDS/proc. HCl	1,2	45,42	1290
Microsphère1	PCI, Gélatine/proc. HCl	7,4	39,63	360
Microsphère2	PCI, SDS/proc. HCl	7,4	13,16	1440

#### 4.6.6 Interprétation des résultats :

Le contrôle de la diffusion d'un principe actif à partir de tels systèmes est assuré par un support polymérique dans lequel le PA est dispersé ou dissous (systèmes matriciels).

Donc, selon nos résultats expérimentaux on remarque une augmentation de la libération du PA en fonction du temps dans les deux milieux, nous remarquons que la cinétique est beaucoup plus rapide dans le pH=1.2, que dans le pH=7.4 et ceci pour les microsphères 1(gélatine) et microsphères 2 (SDS)

Cette différence est liée à un certain nombre de facteurs influe la cinétique de la libération comme par exemple la masse moléculaire de la PCL et sa dégradation, la taille des

microsphères, la viscosité de la phase organique. L'état physique du PA dispersée dans la matrice polymère est important à déterminer car il peut influencer sur sa cinétique de libération ou encore sur sa stabilité au sein du système avec la surface du contact solide-liquide, le tensioactif utilisé et la vitesse de l'agitation qui accélère la dissolution.

La vitesse de dissolution du PA est influencée par la vitesse de pénétration du liquide de dissolution à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion.

Vu la masse moléculaire de la poly-ε-caprolactone employée (11000 à 14000 g/mol) assez élevée, on peut expliquer que le taux de libération de la procaine. HCl, est moyen pour le milieu pH=7,4 tandis que pour le pH=1,2. La dissolution de l'agent actif reste relativement faible pour les deux microparticules préparées, comme on l'a expliqué auparavant la diffusion est en relation directe avec le poids moléculaire du polymère utilisé, plus le poids est conséquent plus l'enchevêtrement prédomine et la pénétration du liquide reste difficile, la nature hydrophobe de la PCL ne favorise pas l'absorption du liquide et ainsi sa diffusion et le relargage du principe actif vers l'extérieur

Nous remarquons aussi que le pH acide agit clairement sur la solubilité du PA,

#### 4.7 Détermination du taux d'encapsulation :

Les microsphères ont en général des profils de relargage contrôlé par la diffusion avec un taux de relargage permanent qui est cinétiquement contrôlé par la taille des particules.

Le taux d'encapsulation est déterminé par addition de microsphères broyées à la solution du pH 0,1% sous agitation pendant 6 heures. Le pH de la solution est de 1.2 à la température du laboratoire 25 ou 37°C.

Donc, il représente le rapport entre la masse du principe actif libérée dans la solution et la masse initiale du principe actif selon la relation suivante :

$$T\% = \text{le taux d'encapsulation}\% = \frac{m_t}{m_i} \times 100$$

$m_t$  : la masse du principe actif libérée.

$m_i$  : la masse initiale du principe actif.

Avec  $m_i$  est déterminé par la loi de Beer Lambert :  $A = \epsilon \cdot l \cdot C$ .

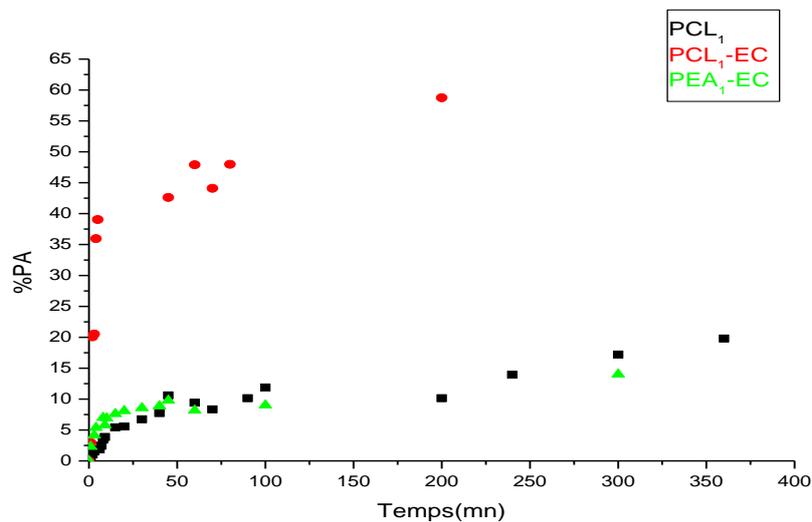
La détermination de la concentration du PA dans le surnageant a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type JENWAY 7305 après la construction de la courbe d'étalonnage. On obtient les résultats suivants en présence des deux tensioactifs :

➤ Les résultats

	pH	Abs	$\epsilon$	C(m/l)	$m_t$ (g)	T%
SDS	1.2	0.075	11630	0,002	1,75	64,65%
Gélatine	1.2	0.1	11630	0,002	2,34	86,02%

Les résultats précédents nous indiquant que la cinétique est beaucoup plus rapide dans le pH=1.2, que dans le pH=7.4 pour les microsphères 1(gélatine) et microsphères 2(SDS)

Donc, selon les valeurs obtenues dans le tableau ci-dessus, on peut dire que la diffusion de procaine.HCl dans le milieu gastrique est plus rapide que dans le milieu intestinale, ce qui rejoint les résultats obtenus pour la PCL<sub>1</sub> préparé dans le chapitre 2 .



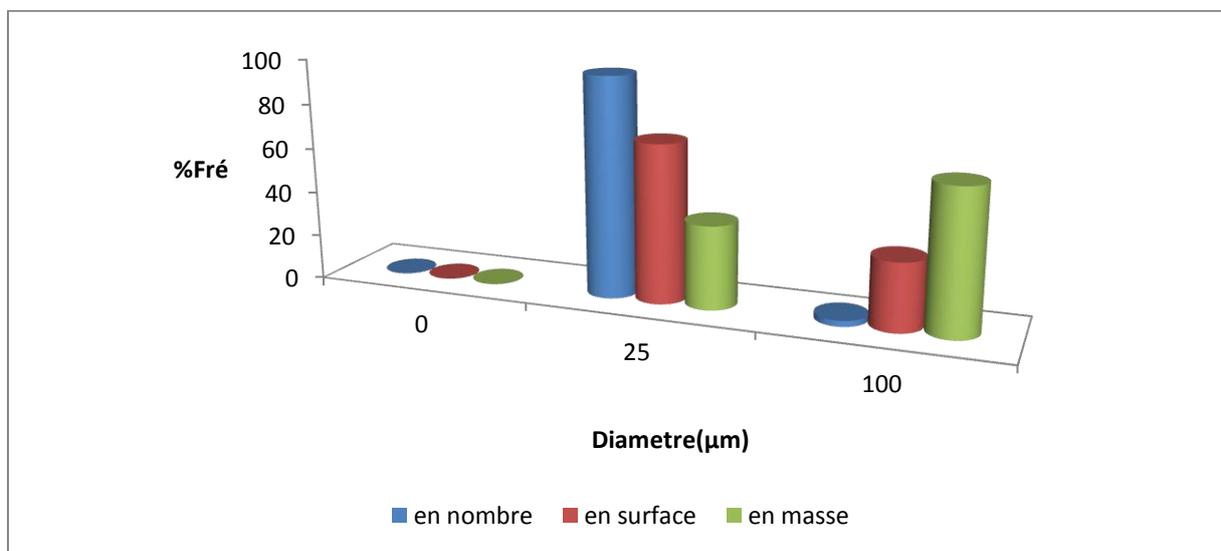
**Figure 4.42 :** Effet de l'éthyl cellulose sur la libération de la PR.HCl à PH 1.2

Cette figure montre l'effet de l'éthyl cellulose sur le taux de la libération en présence du PCL et PEA , une fois associé , sur la dissolution de la molécule active , nous retenons que l' éthyl cellulose est mieux associé à la PCL<sub>1</sub>, pour un taux de libération important puisque elle a augmenté l' hydrophilie de la PCL<sub>1</sub>, ainsi que la dissolution et le relargage de la procaine HCl.

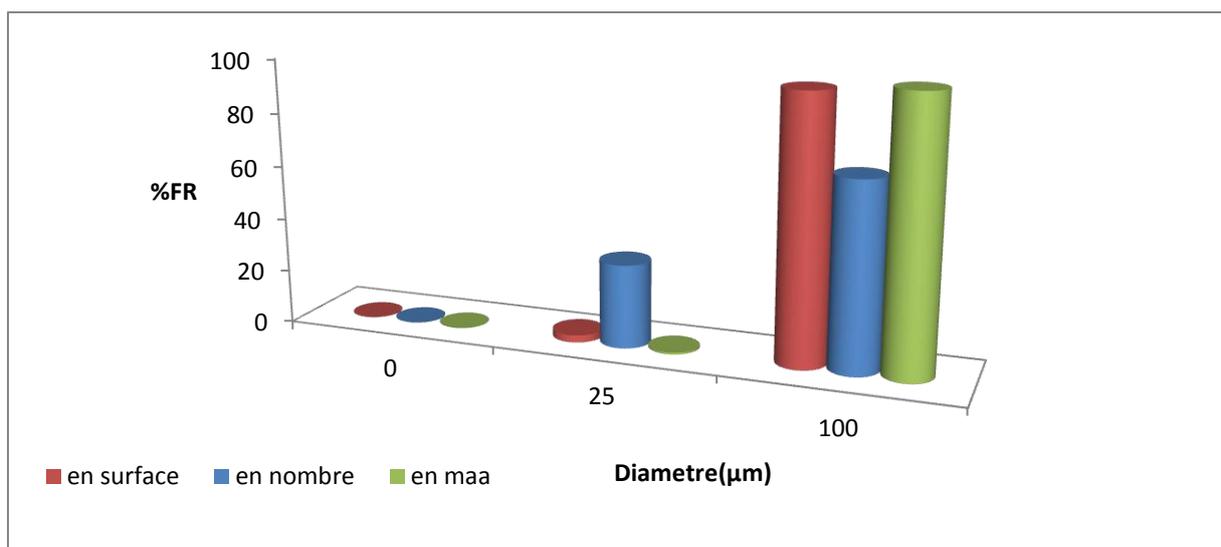
#### 4.8 Synthèse de microsphères a base d' étylcéllulose et de polyesteramide PEA<sub>1</sub> et PCL<sub>1</sub> synthétique :

La synthèse des microsphères a été effectuée en respectant le même protocole expérimental, cité pour la synthèse des microsphères 1 et microsphères 2 .

D'après l'étude de distribution des tailles et l' indice de polymolécularité des Ms PCL/EC et Ms PEA/EC , nous remarquons que le polyèsteramide diminue la dispercité des microsphères et va influencer directement sur la cinétique de relargage de la PR .HCl ,la régularité des tailles des particules va donner une libération, régulière de l' agent actif.



**Figure 4.43 :** distribution des tailles des microsphères : Ms PCL /EC



**Figure 4.44 :** distribution des tailles des microsphères : Ms PCL /PEA

**Tableau 4.10** : résultats des distributions Ms PCL /PEA et Ms PCL /PEA

Ms PEA1/EC	
d10	92,44186047
d32	97,95597484
d43	99,47833066
I	1,076

Ms PCL/EC	
d10	32,22891566
d32	47,42990654
d43	72,29064039
I	2,243

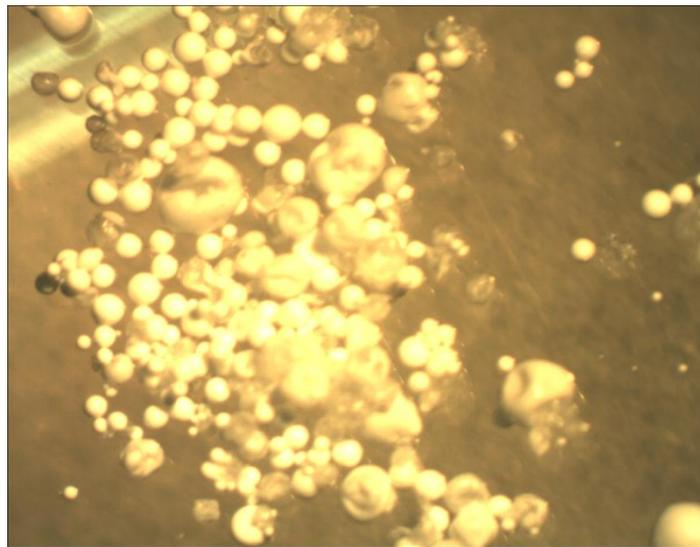
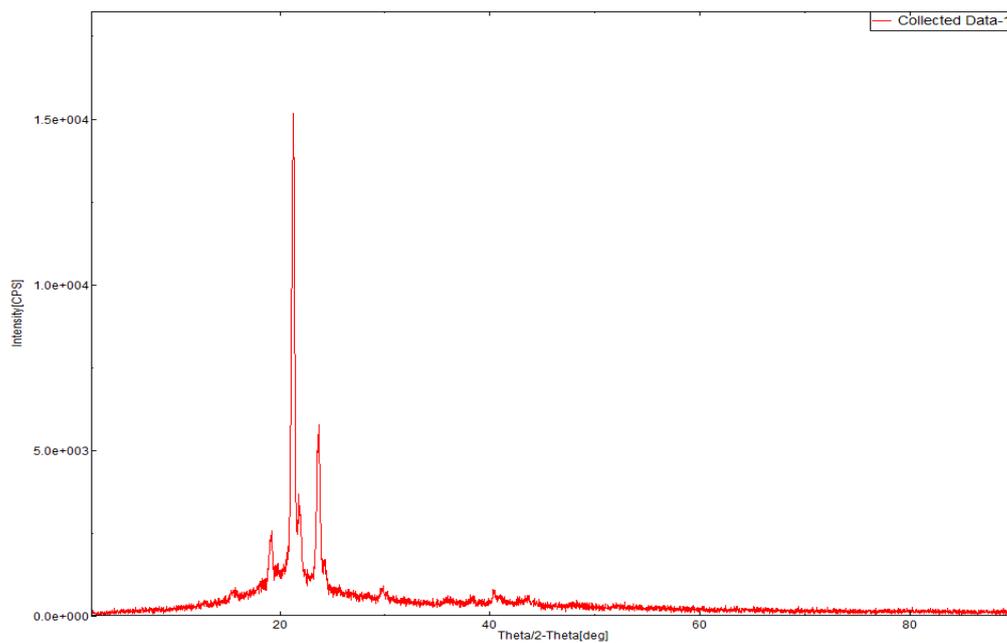
**Figure 4.45** : photo des Ms PEA/EC

Figure 4.46 :diffractogramme polyèsteramide PEA1

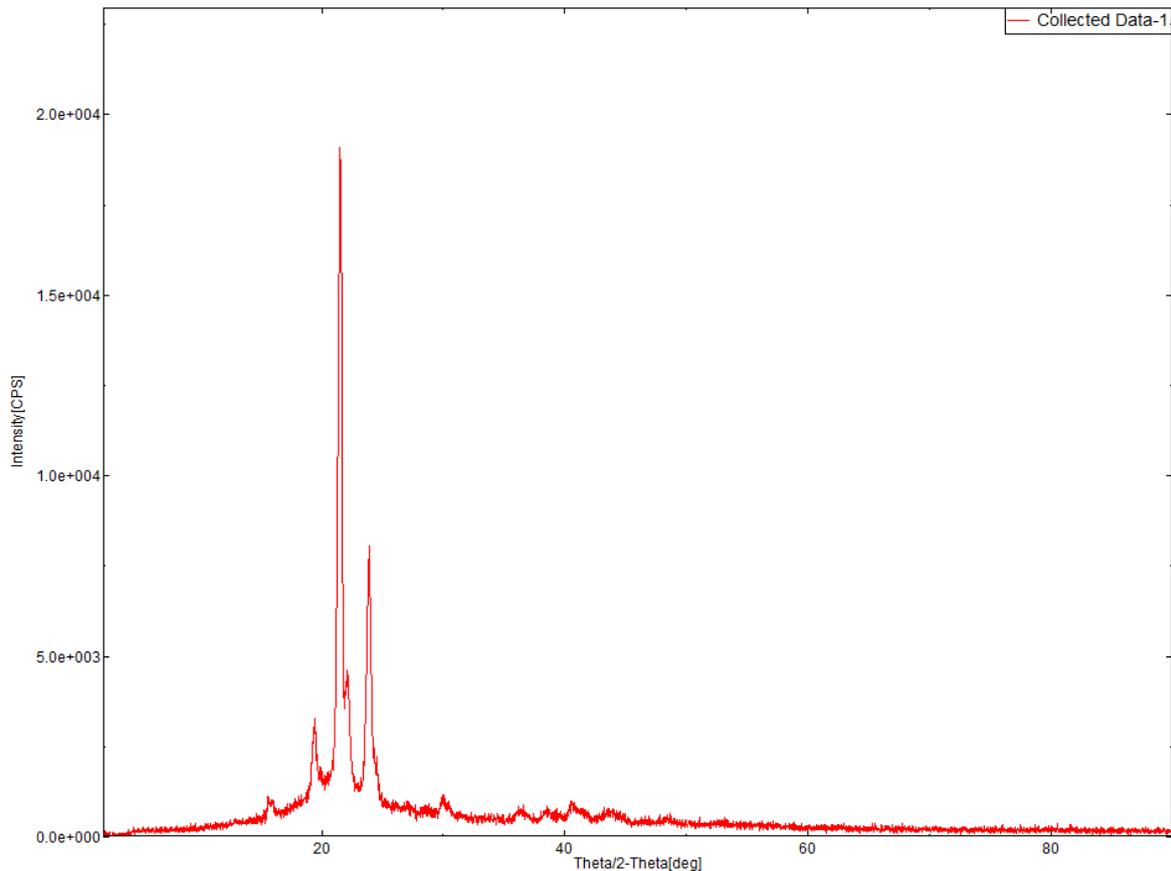


Figure 4.47 diffractogramme Ms PEA1/EC

Le diffractogramme du PEA1 montre que le polymère est cristallin .La figure 4.47 démontre la présence de la procaine dans la partie amorphe , en comparant avec le diffractogramme de la procaine HCl un pic intense à  $2\theta : 16^\circ$  , n' est pas présent dan le diffractogramme de microsphères PEA/EC .

#### 4.9 Etude comparative entre la dissolution de la procaine HCl à partir des disques et microsphères :

Dans la partie qui va suivre, nous allons comparer le relargage à partir des formes disques chargés en procaine au 1/3 et les microsphères constituées de 1/3 de procaine en utilisant à chaque le polymère d'enrobage : PCL<sub>1</sub>, PCL<sub>1</sub>-EC, EC , l'article qui va suivre regroupe l'ensemble des résultats, obtenus

## CONCLUSION

Ce chapitre décrit la cinétique de relargage de la procaine HCl à partir de disques et de microsphères chargés en principe actif à teneur différente.

La procaine est mieux dissoute dans le pH acide (estomacal) à cause de la forme sel de l'agent actif.

La cinétique de libération prolongée de la procaine montre un taux de libération plus important et plus lent à partir de la PCL<sub>2</sub> (14000g/mol), en comparaison avec la PCL<sub>1</sub>(2959gr/mol), en effet la nature de la PCL<sub>1</sub> hydrophobe, est un facteur limitant la dissolution de la procaine, par contre la PCL<sub>2</sub> a un pouvoir plastification très important en comparaison à PCL<sub>1</sub>, d'où la cinétique prolongée et un taux d'encapsulation plus important que la PCL<sub>1</sub>, ce qui rejoint le taux faible du liquide absorbé de la PCL<sub>1</sub>, la partie amorphe de celle-ci est vite, plastifiée par le milieu d'étude, nous pouvons conclure que la PCL<sub>1</sub> est plus cristalline qu'amorphe.

L'éthyl cellulose se trouve la matrice idéale, pour une libération prolongée avec un taux relativement plus important par contre dans le cas d'une association au PEA<sub>2</sub>, la procaine est libérée à un taux un peu plus élevé et ce dans le milieu acide, ce qui prouve que le PEA augmente l'hydrophilie de EC, même si les deux polymères sont semi-cristallins.

**Références bibliographique**

- [1] Richard, J., Benoit, J.P., Microencapsulation, Techniques de l'Ingénieur, J 2210, 1 –20. **2000.**
- [2] Boh, B., Sumiga, B., Microencapsulation technology and its applications in building construction materials, RMZ Materials and Geoenvironment, Vol. **2008.**
- [3] Finch, C.A., Bodmeier, R., Microencapsulation, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 10.1002/14356007.a16\_575. **2005.**
- [4] Dubey R., Shami T.C. and Bhasker Rao K.U., Microencapsulation technology and application. Defence Sci J, 59,82-95. **2009.**
- [5] BENOIT, J.-P. et RICHARD, J. Microencapsulation. Les Techniques de l'Ingénieur. 10 03 J2210. **2000.**
- [6] Pitaksuteepong T., Davies N.M., Tucker L.G. and Rades T., Factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerisation of water-in-oil microemulsions. Eur J Pharm Biopharm, 53, 335-342. **2002,**
- [7] Janssen L.J.J.M. and Nijenhuis K., Encapsulation by interfacial polycondensation. J Membrane Sci, 65, 59-75. **1992.**
- [8] Bouchemal K., Briancon S., Fessi H., Chevalier Y., Bonnet I. et al., Simultaneous emulsification and interfacial polycondensation for the preparation of colloidal suspensions of nanocapsules. Material Sci Eng, 26, 472-480. **2006.**
- [9] Liang C., Lingling X., Hongbo S. and Zhibin Z., Microencapsulation of butyl stearate as a phase change material by interfacial polycondensation in a polyurea system. Energ Convers Manage, 50, 723-723. **2009.**
- [10] Zydowicz N., Chaumont P. and Soto-Portas M.L., Formation of aqueous core polyamide microcapsules obtained via interfacial polycondensation: Optimization of the membrane formation through pH control. J Membrane Sci, 189, 41-58. **2001.**
- [11] Yu D.G. and An J.H., Titanium dioxide core/polymer shell hybrid composite particles prepared by two-step dispersion polymerization. Colloid Surface, 237, 87-93. **2004.**
- [12] Kai Z., Qiang F., Jinghui F. and Dehui Z., Preparation of Ag/PS composite particles by dispersion polymerization under ultrasonic irradiation. Mater Lett, 59, 3682-3686. **2005.**
- [13] Freitas S., Merkle H.P. and Gander B., Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphère preparation process technology. J Control Release, 102, 313-332. **2005.**

- [14] Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev*, 38, 902-912. **2009**.
- [15] Heidebach T., Forst P. and Kulozik U., Microencapsulation of probiotic cells by means of rennetgelation of milk proteins. *Food Hydrocolloid*, 23, 1670-1677. **2009**.
- [16] Silva C.M., Ribeiro A.J., Figueiredo I.V., Goncalves A.R. and Veiga F., Alginate microspheres prepared by internal gelation: Development and effect on insulin stability. *Int J Pharm*, 311, 1-10. **2006**.
- [17] Yufera M., Fernandez-Diaz C. and Pascual E., Food microparticles for larval fish prepared by internal gelation. *Aquaculture*, 248, 253-262. **2005**.
- [18] Dewettinck K. and Huyghebaert A., Fluidized bed coating in food technology. *Trends Food Sci Tech*, 10, 163-168. **1999**.
- [19] Yuliani S., Torley P.J., D'Arcy B., Nicholson T. and Bhandari B., Extrusion of mixtures of starch and D-limonene encapsulated with  $\alpha$ -cyclodextrin: Flavour retention and physical properties. *Food Res Int*, 39, 318-331. **2006**.
- [20] Bocquel D., Microencapsulation d'arômes par extrusion. Institut Life Technologies 19 mai **2008**
- [21] Gouin S., Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends Food Sci Tech*, 15, 330-347. **2004**.
- [22] Kröber H. and Teipel U., Microencapsulation of particles using supercritical carbon dioxide. *Chem Engineer Proces*, 44, 215-219. **2005**.
- [23] Chen A.Z., Li Y., Chau F.T., Lau T.Y., Hua J.Y. et al., Microencapsulation of puerarin nanoparticles by Poly(L-lactide) in a supercritical CO<sub>2</sub> process. *Acta Biomaterialia*, 5, 2913-2919. **2009**.
- [24] Garay I., Pocheville A. and Madariaga L., Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation. *Powder Tech* 197, 211-217. , **2010**.
- [25] Augustin M.A. and Hemar Y., Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. *Chem Soc Rev*.38, 902-912. , **2009**.
- [26] Gharsallaoui A., Roudaut G., Chambin O., Voilley A. and Saurel R., Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int*, 40, 1107-1121. **2007**.
- [27] Wan L.S.C., Heng P.W.S. and Chia C.G.H., Preparation of coated particles using a spray drying process with an aqueous system. *Int J Pharm*, 77, 183-191. **1991**.
- [28] Finch et Bodmeier (2005), Madene et al. (2006), Vandamme et al. **2007**

- [29] P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels. In S. T. P. PHARMA. p. 193-199. **1987**.
- [30] Sriamornsak, P., et al., Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1): p. 211-219. **2007**.
- [31] S. R. PARAKH, A. V. GOTHOSKAR, and M. T. KARAD, A novel method for the study of water absorption rates by swellable matrices, in *Pharmaceutical Technology*.p40-48. . **2003**.
- [32] BURI, P., *Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles: GENEVE*. p. 1-30. **1981**
- [33] BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., Matrices à action prolongée in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. p. 341-345. **1976**.
- [34] Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, **116**(2): p. 159-168. **1995**.
- [35] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems* . Mc Graw Hill. p. 1-39. **2006**.
- [36] P. BURI, Introduction, in *Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical*. TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4. **1985**.
- [37] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, *Pharmaceuticals, Controlled Release of*, in *encyclopedia of Physical Science and Technology*Academic Press: New York. p. 791- 803. . **2001**.
- [38] Chien Yie, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition. p. 1082-1103.**2001**.
- [39] S. SEGOT-CHICQ, E. TEILLAUD, and N. A. PEPPAS, Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications, in S. T. P. PHARMA. p. 25-36. **1985**.
- [40] Francis Rouessac. « *Analyse chimique (Méthodes et techniques instrumentales modernes)* 5<sup>e</sup> edition Dunod, Paris .**2000**.
- [41] ] Jantzen G.W., Robinson J.R., In: *Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems*, *Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics*, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York., 501-528. **2002**.

[42] J.Bouzon et A.Benghalem, Absorption .Jour .Of Ap.Poly.Sci.Vol.57, 1557-1566.**1995.**

# *Conclusion générale*

Le travail effectué sur l'étude de couplage, par polycondensation des bisoxazolines et des oligomères de diacides carboxyliques s'est articulé autour de trois thèmes principaux qui sont la synthèse et caractérisation de nouveaux polyesters type polycaprolactone à terminaisons dicarboxyliques, la synthèse et la caractérisation de coupleurs de chaînes type bisoxazolines et la préparation de polyesteramides par polycondensation des bisoxazolines avec la polycaprolactone. Une étude de dégradation hydrolytique et enzymatique des oligomères a été également réalisée. Dans le second volet une étude cinétique de libération de la procain-HCl à partir de copolymères blends a été effectuée en utilisant deux formulations : les disques et les microsphères dans deux milieux physiologiques reconstitués.

Dans la première partie, nous avons décrit la synthèse et la caractérisation du polycaprolactone obtenu par ouverture de cycle de l' $\epsilon$ -caprolactone avec l'acide adipique, toutefois, toutes nos réactions ont été réalisées en masse sans catalyseur afin de minimiser les réactions secondaires. Les différents résultats d'analyse spectroscopiques confirment les structures préconisées de nos polymères. Les dosages des groupes carboxy montrent que les polymères finaux possèdent des teneurs en groupes carboxyles très faibles.

L'étude viscosimétrique de nos polymères montre une viscosité assez basse à l'état fondu pour permettre leur utilisation dans les procédés de mise en forme tels que l'extrusion.

Ces résultats nous ont amenés à augmenter les masses molaires du polycaprolactone en le faisant réagir avec un coupleurs de chaîne type bisoxazolines : PBO para, afin améliorer leurs propriétés physico-chimiques, thermiques et mécaniques. La réaction est faite en masse en présence d'acétate de zinc comme catalyseur afin de minimiser les réactions parasites. Les analyses du produit final indiquent la bonne réactivité de téréphtalonitrile vis-à-vis l'éthanolamine. Les spectres RMN sont en faveur de la structure attendue, ce qui a justifié l'utilisation de la bisoxazoline.

L'étude comparative entre les PEAs obtenus par réaction de couplage entre le polycaprolactone PBO méta commercial et la PBO para synthétisé rejoint celui d'autres réactions de couplages faisant usage d'autres coupleurs de chaînes type Bisoxazolines

Plusieurs paramètres influent la polycondensation en masse des systèmes PCLs à terminaisons dicarboxyliques-bisoxazolines telles que les réactions de trans-estérification inter et intramoléculaires.

L'étude viscosimétrique nous a permis de mieux comprendre le comportement de ces polyestéramides en les comparant avec les résultats des polycaprolactones étudiés de la même manière et de voir surtout l'efficacité des coupleurs de chaînes vis-à-vis ce modèle de synthèse en déterminant parallèlement les masses et les viscosités des pré polymères et des copolymères blends .

L'étude de la biodégradabilité de nos copolymères blend : PCL, PEA1, PEA2, PEA3; a montré la sensibilité aux différentes souches testées. Les résultats obtenus nous ont permis de sélectionner la souche la plus performante pouvant dégrader nos polymères.

Nous avons par la suite préparé les microsphères encapsulant la Procaine-HCl, dans une matrice polymérique PCL ainsi que dans des polymères blends. La taille moyenne des microsphères et la dispersité du système obtenu PCL/GELATINE est moins dispersé que PCL/SDS .Ce travail nous permis également d'optimiser de façon à atteindre un intervalle de taille moyenne voulues avec la gélatine, car l'étude de la concentration micellaire critique des deux tensioactifs a donné des résultats satisfaisants optimisant la quantité du tensioactif dans la formation des microsphères.

A partir de nos résultats expérimentaux de la libération du principe actif à pH= 1.2, et pH=7.4, il s'avère que la cinétique dans le milieu acide est plus rapide, pour les microsphères de gélatine ou bien par le SDS. D'après l'étude comparative des deux formulations disques et microsphères, ces derniers, à cause de leurs surfaces importantes et leur morphologie, ils facilitent la libération prolongée de la procaine HCl.

Ces résultats satisfaisants, nous poussent à élargir notre étude par les tests de nos microparticules in vivo, cela fera l'objet de nos perspectives de recherche.

## Résumé :

Le travail de cette thèse décrit la synthèse de nouveaux poly(ester-amide)s et polymères blends, à partir de poly( $\epsilon$ -caprolactone)s à terminaisons carboxyles et la synthèse d' une bisoxazoline comme coupleur de chaîne, permettant l'augmentation des masses molaires des polyesters et l'amélioration de leurs propriétés physico-chimique et mécaniques.

Le (PCL) et les copolymères blends ont été utilisés comme matrices pour la libération contrôlée de la procaine (HCl) à partir de microsphères préparées par microencapsulation par évaporation de solvant organique. Ces microsphères ont été caractérisés par spectroscopie IR, DSC et DRX.

L'étude cinétique de la libération de la procaine a été réalisée dans deux milieux physiologiques pH=1.2 et pH=7.4 à T=37°C°, une étude comparative du relargage de la molécule active à partir des formes disques et microsphères . Une étude de dégradation chimique et enzymatique a été menée et ceci pour cibler la sensibilité de nos polymères au pH étudié et aux souches sélectionnées.

**Mots clés :** Polycaprolactone, libération contrôlée, microencapsulation, réaction de couplage

## Abstract

The work of this thesis describes the synthesis of novel poly (ester-amide) s and blends polymers, starting from carboxyl-terminated poly ( $\epsilon$ -caprolactone) s and synthesis of a bisoxazoline as chain extender, The molar masses of the polyesters and the improvement of their physicochemical and mechanical properties. (PCL) and blends copolymers were used as matrixes for the controlled release of procaine (HCl) from microspheres prepared by microencapsulation by evaporation of organic solvent. These microspheres were characterized by IR spectroscopy DSC and DRX. The kinetic study of the release of procaine was carried out in two physiological media pH = 1.2 and pH = 7.4 at T = 37°C °, a comparative study of the release of the active molecule from the disk and microsphere forms. A study of chemical and enzymatic degradation was conducted to target the sensitivity of our polymers to the pH studied and the selected strains

**Key words:** Polycaprolactone, controlled release, microencapsulation, coupling reaction

## ملخص

البحوث المنجزة في اطار هذا العمل و المسجل في هذه الاطروحة هو تحضير مجموعة من متعدد أستر أميد جديدة و خليط من بوليمرات انطلاقا من متعدد  $\epsilon$ - كبرولكتون ذو نهاية كربوكسيلية و بيزوفرازولين كمساعد في تزويج السلسلة , الذي يسمح ايضا في رفع الكتلة المولية لمتعددات الاستر و تحسين خصائصها الفيزيوكيميائية و الميكانيكية , ولكن نتائج التزويج المتحصل عليها , ليست مقنعة , لهذا.

وفي هذا الظرف استعملنا (PCL) في ميدان مراقبة التحرر للمادة الفعالة مثل البروكان (HCl) انطلاقا من مكروسفار مجهزة عن طريق مكروكابسولات و عن طريق تخير المذيب العضوي المركب اساسا من هذا البوليمار و خليط الكوبوليميرات , هذه المكروسفار تم تمييز خصائصها باشعة تحت الحمراء IR , DSC , DRX, GPC .

الدراسة الحركية لهذا التحرر للمادة الفعالة للبركان قمنا بها في وسطين فيزيولوجيين مختلفين PH=1.2 و PH=7.4 عند درجة حرارة T=37° . دراسة مقارنة لطرد الجزيئات النشيطة , انطلاقا من اقراص مشكلة . دراسة التلف الكيميائي الانزيمي قد انجزت و هذا لاستهداف حساسية البوليميرات المحضرة في وسط PH مدروس و محفزات مختارة.

كلمات المفتاح: متعدد كبرولكتون, مراقبة التحرر , مكروكابسولات , تفاعل التزويج, متعدد أستر أميد