

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL ABBÈS

THESE DE DOCTORAT

3^{ème} cycle

Présentée par

M^{me} KADRI née ABIRAS Hadjer Wilaa

Spécialité : chimie

Option : polymères fonctionnels et environnement

*«Préparation des poly (ester-amide) s à partir des diols,
des anhydrides et des différents coupleurs chaines.
Etude de dégradation»*

Soutenue le 03/07/2018 Devant le jury composé de :

Présidente:

Mme Rahal Majda ,Pr . U.D.LIABES -Sidi bel-abbés

EXAMINATEURS :

Mr MANSRI Ali, Pr. U. A. BELKAID- Tlemcen

Mr YAHIAOUI Ahmed, Pr. U. M. STAMBOULI -Mascara

Mme BENGHAREZ Zohra, Pr. U.D. LIABES- Sidi bel-Abbés

Directeur de thèse :

Mr GUEMRA Kaddour, Pr. U.D. LIABES- Sidi bel-abbés

Année universitaire : 2017/2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A mes très chers parents

A mon cher époux

A mes frères, mes sœurs, toute ma famille

A mes amies

A qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

Hadjer wilaa

« Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit dans les étoiles ».

Oscar WILDE

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 et la patience d'achever ce modeste travail.

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (LCOPM) de l'université de Sidi Bel-Abbès, sous la direction du professeur **A. MESLI**, Je tiens à le remercier pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.*

*J'exprime mes profonds remerciements à monsieur le professeur **K. GUEMRA** (UDL SBA), directeur de thèse, pour sa compétence, sa patience, Sa grande disponibilité de tous les instants et son exigence constante et son aide très précieuse. Je le remercie également pour m'avoir laissé la liberté d'organiser mon travail.*

*Je tiens à remercier **Mr L.BELARBI** (Pr.CUAT. B.BOUCHAÏBE) de Ain-Témouchent pour ces nombreuses orientations, sa confiance au long de cette thèse ainsi que pour les nombreux conseils 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 également à la présidente de ce jury, Professeur **RAHAL.M** de l'université "D.LIABES" de SIDI BEL-ABBEES 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 : la Professeur **BENGHAREZ.Z** de l'université " D.LIABES" de SIDI BEL-ABBES. Le professeur **MANSRI .A** de l'université **A. BELKAID** de TLEMCEEN, ainsi que le Professeur **YAHIAOUI.A** de l'université " M. STAMBOULI " de Mascara*

*Je témoigne ma gratitude envers **Mme Bachir Cherifa** (MCA, CUAT. B. BOUCHAIBE) pour l'aide considérable et les contributions qu'ils m'ont apportées pour la réalisation des caractérisations MEB de nos produits de synthèse.*

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

*Je ne saurais oublier la gentillesse de Melle **Lamia BENNABI** (MCB .UNIV Tiaret), Qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour les discussions fructueuses que j'ai eues avec elle.*

Je 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 profondes gratitude va à mes amies et collègues pour leurs soutien moral et encouragements : Melle **CHAIBI Wahiba** (Attachée de recherche CRAPC), **AMRANE Meriyem** (UDL SBA), **AMRANE Nadia**, **MERINE Hannan**, **MOUFFEK Meriem** et **BOUKHOUYA Iman**.*

Je remercie l'ensemble de mes camarades du Laboratoire de Chimie Organique Physique Macromoléculaire de l'Université UNIV DJILLALI LIABES pour l'ambiance de travail très agréable, leur sympathie et leur soutien.

Un grand merci à Mr M. DAHAOUI, ingénieur de laboratoire LCOPM, sa gentillesse et son aide considérable.

Merci à tous pour avoir su maintenir une bonne ambiance dans toutes les situations.

Enfin, j'exprime ma gratitude à mes parents et mes beaux parents qui m'ont encouragée au cours de mes études, je les remercie pour leur disponibilité et leur soutien pendant les moments difficiles.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Introduction Générale	1
Chapitre 1 : Synthèse bibliographique	
I. La polymérisation des esters	
I.1 La polymérisation des esters linéaires	6
I.1.2 La polymérisation par ouverture de cycle.....	8
I.1.3 Les propriétés des polyesters.....	10
II.2. Les polyamides	
II.2.1. Généralités	11
II.2.2. Les polyamides biosourcés de type AB.....	13
II.2.3. Les polyamides biosourcés de type AA, BB.....	16
III.3. les poly (ester-amide) s	18
IV.4. les Bisoxazolines	
IV.4.1 Généralité	31
IV.4.2 Méthodes de synthèse des oxazolines	32
4.2.1 Synthèse par déshydratation de β ou γ hydroxyalkylamides	32
4.2.2 Synthèse d'oxazoline par réaction de Vilsmeier.....	32
4.2.3 Synthèse à partir d'un nitrile	33
4.2.3 Réaction d'un nitrile avec l'époxyde	33
4.2.4 Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool.....	34
IV. 4.3 Réactions d'ouverture des oxazolines.....	35
4.3.1 Ouverture par des acides carboxyliques.....	36
4.3.2 Ouverture de bis-oxazoline par des diacides carboxyliques.....	38

V. NOTION DE BIODÉGRABILITÉ	
V. 1. Définition d'un polymère biodégradable	41
V.2. Méthodes de mesure de la biodégradabilité des matériaux	41
V.1.2 Méthodes Microbiologiques	41
A. <i>Méthode des zones claires</i>	41
B. <i>Méthode d'envahissement</i>	42
C. <i>Méthode respirométrique</i>	42
V.3 Grandeurs permettant une évaluation de la biodégradation.....	43
V.4. Les différents facteurs influençant la biodégradation.....	44
V.5.Mécanisme général de la biodégradation.....	44
V.5.2. <i>Influence des paramètres abiotiques</i>	46
V.5.3. <i>Influence des paramètres intrinsèques</i>	46
V.5.4. <i>Les facteurs biologiques de la biodégradation</i>	47
VI. La microencapsulation	
VI.1.Définition.....	49
VI.2.Historique.....	49
VI.3.Classification des microparticules.....	49
VI.4. Structure et taille de microcapsule.....	50
VI.5. Matériaux d'encapsulation.....	51
VI.6. Techniques d'encapsulation.....	51
Conclusion	53
Chapitre 2 : Synthèse et caractérisation bis-Oxazoline et les poly (ester amide) s	
Introduction	62
I. Synthèse de coupleur de chaîne	
I.1 Produits Chimiques et réactifs.....	64
I.2 Mode Opérateur.....	64
I.3 Résultats et discussion	65
I.3.1 Analyse par FTIR.....	65
I.3.2 Analyse par RMN ¹ H.....	66
I.3.3 Analyse par RMN ¹³ C.....	67
I.3.4 Analyse enthalpique différentielle (DSC)	68

I.3.5 Analyse par RMN ¹ H et ¹³ C	69
II. Synthèse et caractérisation des polyesteramides	
II.1 Produits Chimiques et réactifs	71
II.2 Mode opératoire	72
II.3 Mode opératoire	74
II.4 Résultats et discussion.....	75
II.4.1 Test de solubilité.....	75
II.4.2 Analyse par FTIR-ATR.....	76
II.4.3 Analyse par RMN ¹ H.....	78
II.4.4 Analyse par RMN ¹³ C.....	79
II.4.5 Analyses thermiques.....	81
A – <i>Analyse enthalpique différentielle</i>	81
B – <i>Analyse thermo-gravimétrique</i>	82
II.4.6 Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)	84
II.4.7 Analyse par FTIR	85
II.4.8 Analyse par RMN ¹ H.....	87
Conclusion	89

Chapitre 3 :

Introduction	
I. Etude de la biodégradation en milieu solide	91
I.1 Les champignons	
I.2 Protocole expérimental.....	92
<i>I. 2.a Milieu d'essai</i>	93
<i>I.2 .b Préparation des boîtes de Petri</i>	93
<i>I.2. c Préparation de l'inoculum pour obtention de colonies bactériennes</i>	94
<i>I.2.d La mise en œuvre du test</i>	94
I.3 Résultats et discussion.....	97
II. Etude de la biodégradation du PEA-1 et PEA-2 en milieu liquide	98
II.1.1 But	
II.1.2 Calcul de la DBO.....	100
II. 2 Protocole expérimental.....	100
II. 2.a Milieu d'essai.....	101

II.2.b Préparation de l'inoculum à partir des boues activées.....	101
II.2.c La mise en œuvre du test.....	102
II.3 Résultats et discussion.....	102
III. Dégradation chimique	103
III.1 Protocole expérimentale	
III.2 Résultats et discussion	105
	106
Conclusion	109

Chapitre 4 : Micrencapsulation et relargage de diclofénac de sodium

Introduction	
I. Propriétés du principe actif	111
I.1 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques	
I.2 Propriétés Physico-chimiques.....	112
II. Mode opératoire	113
<i>II.1 Simple émulsion (H/E)</i>	
<i>II.2 Hydrolyse et suivi de la libération</i>	115
II.3 Facteurs influençant les transferts de matières	115
II.4 Les Conditions opératoires choisies	16
	117
III. Méthodes d'analyse et de caractérisation des microsphères préparés	
III.1 Analyse du principe actif libéré par spectrophotométrie UV- visible.....	
III.2 Caractérisation des microsphères obtenues.....	118
<i>a- Détermination de la quantité de principe actif encapsulé</i>	120
<i>b- Distribution de taille</i>	120
IV. Résultats et discussion	121
IV.1 Résultats granulométriques.....	
IV.2Caractérisation, observation de la surface et morphologie des microsphères par microscope optique et par microscopie électronique à balayage (MEB)	123
<i>IV.2.1 Observation au Microscope Optique</i>	
<i>IV.2.1Caractérisation et observation de la surface et morphologie des microsphères par microscope électronique à balayage MEB</i>	125

IV.3 Analyse des microsphères par spectroscopie Infra-Rouge	126
IV.4 Analyse Thermique Analyse Calorimetry Différentielle (DSC).....	131
IV.5 Caractérisation par DRX	133
VI.6 Cinétique de libération du PA par les microsphères.....	137
V. Modélisation mathématique des profils de libération.....	141
Conclusion	143
Conclusion générale	143

Liste des abréviations

ATR : Attenuated Total Reflectance
 AS : anhydride succinique
 AF : anhydride phtalique
 ATG : analyse thermogravimétrique
 BD :butandiol
 CAB : acétobutyrate de cellulose
 CHCl₃ : Chloroforme
 CDCl₃ : Chloroforme deutéré
 CL : ϵ -caprolactone
 CLa : ϵ -caprolactame
 DCM: dichlorométhane
 DS : diclofénac de sodium
 DSC : Calorimétrie différentielle à balayage
 DRX : Diffraction des rayons X
 E : Module d'Young
 EA : éthanolamine
 EG : éthylène glycol
 FTIR: Infrarouge à transformé de fourrier
 MEB : Microscopie électronique à balayage
 Mn : Masse molaire moyenne en nombre
 PBO_{para} : 1,4 (phénylène)bis 2-oxazoline
 PBO_{meta} : 1,3 (phénylène)bis 2-oxazoline
 PA : polyamide
 P.a : principe actif
 PEA : Polyesteramide
 PET : Polyéthylène téréphtalate
 PC : polycarbonate
 PCL : polycaprolactone
 RMN Résonance magnétique nucléaire
 ROP: Ring opening polymerization

rpm : rotation par minute
SN : Succinonitrile
Tf : Température de fusion
TPN : Tertphtalonitrile
Tg : Température de transition vitreuse
Td : Température de dégradation
THF: Tetrahydrofurane
TGEA : Tryptone Glucose Extract Agar
UV : Ultra Violet - visible
UFC : Unités Formant Colonies
 λ (nm) : longueur d'onde
 $2\theta(^{\circ})$: angle de diffraction
 η red : Viscosité réduite
 $[\eta]$: Viscosité intrinsèque

LISTE DES FIGURES

FIGURES DU CHAPITRE 1

N°	page	Légende
1	5	Schéma général de synthèse d'un polyester par polycondensation
2	6	Synthèse du poly (éthylène téréphtalate)
3	7	Réaction de Michaël (schéma de principe)
4	7	Mécanisme ROP cationique : a) classique b) cas de la β,β -diméthyl- β -propiolactone
5	8	Mécanisme ROP anionique : a) classique b) cas de la
6	8	β -propiolactone.
7	9	Mécanisme ROP complexe de coordination Mécanisme radicalaire de la polymérisation d'un cétène acétal
8	11	amorcée papéroxyde
9	13	Liaisons hydrogène dans le polyamide 11
10	14	Synthèse du polyamide 11 ou Rilsan®
11	14	Synthèse de l'acide 12-aminododécanoïque à partir de l'acide vernolique
12	15	Synthèse de l'acide 11-aminoundécanoïque à partir de l'acide 12-oxododécanoïque
13	17	Synthèse de l'acide sébacique et de la décanedia mine à partir de
14	18	l'huile de ricin.
15	18	Synthèse de polycaprolactone (PCL)
16	19	Homopolymérisation du CLO dissous dans le CLA à 90°C Réaction de transacylation
17	20	Evolution de la température de fusion (T_m) et de la transition vitreuse (T_g) du poly (CLA-co-CLO) avec un taux croissant en CLO
18	21	Lactones et lactames utilisés dans la synthèse de polyesteramides

		par ouverture de cycle
19	21	Schéma indiquant l'incorporation de PABA dans le PET pour
20	22	résulte copolyesteramide
		Synthèse de PEAs par la méthode de Puiggali et al
21	23	Synthèse de PEAs par polycondensation interfaciale d'une bis
22	24	(ester- amine) avec la dodécan-1,12- diamine et l'acide sébacique
		Synthèse de PEAs par la méthode de Chu
23	24	Synthèse et polymérisation par ouverture de cycle de dérivés
		fonctionnalisés de la morpholine-2,5-dione
24	25	Modification d'un polydepsipeptide possédant des groupes
25	26	latéraux insaturés
26	26	Voie de synthèse du cyclo(acide glycolique-sérine(Bz)
		Synthèse poly (ester-amide)s à base d'acide lactique
27	27	Différentes méthode de synthèse de poly (amide-ester) s from 2, 6-
		pyridine acide dicarboxylique et dérivés éthanol-amine
		Synthèse de polyesteramides par polycondensation en solution
28	28	d'un p-toluène sulfonate de diamonium dérivant d'un acide aminé
29	29	avec un ester de di-p-nitrophenyle
30	30	Synthèse de PEAs à bloc PCL-PA12
31	32	Synthèse de copolymères à bloc PEA-PCL
32	32	Formation des oxazolines selon Denmark
33	32	Synthèse d'oxazoline par réaction de Vilsmeier
34	33	Synthèse du cycle oxazoline
35	35	Formation d'oxazoline par réaction d'un nitrile avec un époxyde
36	35	Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool
37	36	Différentes réactions d'ouverture de cycle iminoether
		Ouverture de la p-nitrophényl(2-oxazoline) par l'acide benzoïque

38	37	Modification du copolymère (éthène-co-acide méthacrylique) par
39	38	différentes oxazolines
		Réaction du para phényl-bisoxazoline avec l'acide adipique
40	44	Extension des chaînes de polymères par réaction de
41	44	« prépolymères » à terminaison acide avec des bis-2-oxazoline
		Mécanisme général de la biodégradation des plastiques d'après
42	49	Müller
		Schéma des étapes de la dégradation des polymères en conditions
		aérobie et anaérobie
		Morphologie de particules obtenues par microencapsulation :(a)
		microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule
		multienvolope, (d) microsphère avec double cœur

FIGURES DU CHAPITRE 2

N°	page	Légende
1	64	Réaction bilan de la formation des coupleurs de chaîne para PBO et
2	65	EBO
3	66	Spectre infra rouge de la PBO para
4	67	Spectre RMN ¹ H PBO para dans le DMSO
5	68	spectre RMN ¹³ C de la PBO para
6	69	Thermogramme de PBO para
7	70	Spectre RMN ¹ H de la EBO
8	72	Spectre RMN ¹³ C de la EBO
9	74	Schéma réactionnel de la formation des polyesteramides
		Schéma de bilan général de la réaction de A) formation de la
		bisoxazoline PBO, B) préparation oligomère réactif, C) couplage
10	76	

		d'oligomère polyester ω ω diacides et PBO (PEA-7)
11	77	principales bandes d'absorption des polyesteramides
12	78	Spectre IR du PEA-2
13	79	Spectre RMN ¹ H du PEA-2
14	81	Spectre RMN ¹³ C du PEA-2
15	82	Analyse DSC du PEA-2
16	83	Thermogramme d'ATG-ATD du PEA-2
17	84	Thermogramme d'ATG-ATD du PEA-3
18	86	Diffractionogramme DRX du PEA-2
19	88	Spectres IR du a) polyester, b) PEA-7 (20 mn), c) PEA-7 (120 mn)
		Spectre RMN ¹ H du PEA-7

FIGURES DU CHAPITRE 3

N°	page	Légende
1	101	Appareil pour mesure de la DBO
2	103	Suivi cinétique de la DBO du PEA-1 (A.S)
3	103	Suivi cinétique de la DBO du PEA-2 (A.PH)
4	106	Evolution de l'hydrolyse acide du PEA-2
5	107	Evolution de l'hydrolyse basique du PEA-2

FIGURES DU CHAPITRE 4

N°	page	Légende
1	113	Formule développée du diclofenac sodique
2	115	Principales étapes suivies lors de la préparation de microparticules par la méthode d'émulsion (O /W) évaporation de solvant
3	118	Spectre d'absorption UV-VIS de DS dans pH=7.4 à 37°C
4	119	la courbe d'étalonnage du DS dans le milieu de pH=7.4

5	119	droite d'étalonnage de DS dans pH=7.4 à 37°C
6	124	représentation graphique de la distribution en taille des microsphères F1
7	126	représentation graphique de la distribution en taille des microsphères F2
8	128	Observation des microsphères F1 (CAB seul) et F2 (mélange CAB/PEA-2) par microscope optique
9	129	Photos par MEB des microsphères de F2 avec différents agrandissements
10	130	Photos par MEB des microsphères de F1 avec différents agrandissements
11	132	Spectres FTIR de : a- diclofénac de sodium (DS), b- mélange des deux polymères CAB /PEA, C- microsphères obtenues
12	135-136	Thermogrammes DSC de (a) (CAB), (b) pure DS et (c) microsphères F2
13	138	Diffractogrammes DRX de (a) du diclofénac de sodium (DS), (b) cellulose acétate butyrate CAB (essai à blanc), (c) PEA et (d) microsphères F2
14	140	le taux de libération du PA à partir des microsphères F1 et F2 en fonction du temps à pH=7.4 Cinétique de libération de formulation F2 pour un pH = 7.4 modèle d'ordre zéro

LISTE DES TABLEAUX

N°	page	Légende
1	11	Désignation et température de fusion de quelques polyesters
2	17	aliphatique
3	35	Polyamides AA, BB à base de diamines d'origines renouvelables
4	51	Structure des oxazolines préparés à partir des nitriles
5	52	Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de nanoparticules. Procédés de microencapsulation

TABLEAUX du Chapitre 2

N°	page	Légende
1	67	les Attributions des déplacements chimiques des signaux en RMN ¹ H et ¹³ C de La PBO para
2	70	Attribution de déplacements chimiques des signaux en RMN ¹ H et ¹³ C de la EBO
3	73	compositions de mélange réactionnel
4	75	Les propriétés de solubilité des (PEA)s dans différents solvants
5	77	Attribution des différentes vibrations relevées sur le spectre FTIR du PEAs
6	80	déplacements chimiques (δ ppm), et attribution des résonances RMN ¹ H et RMN ¹³ C dans CDCl ₃ du PEA-2
7	83	Caractéristiques thermiques des polyesteramides
8	87	déplacements chimiques des différents protons du PEA-7

TABLEAUX du Chapitre 3

N°	page	Légende
1	101	Conversion de la valeur de la DBO ₅ en fonction de la prise d'essai
2	106	Viscosités relatives de l'hydrolyse de chimique du PEA-2

TABLEAUX du Chapitre 4

N°	page	Légende
1	113	Propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium
2	120	Valeurs de « λ_{\max} » et coefficient d'extinction molaire « ϵ » du DS dans le milieu pH=7.4
3	123	Résultats granulométriques de formulation F1
4	125	Résultats granulométriques de formulation F2
5	127	Caractéristiques des Microsphères
6	140	Paramètres cinétiques associés aux modèles cinétiques

INTRODUCTION

GENERALE

L'usage des matériaux polymères dans la vie courante s'est considérablement répandu ces dernières années. Depuis 1970, les tonnages produits dans le monde ont été quintuplés alors que ceux de l'aluminium ont été multipliés par 3 et ceux de l'acier par 1,6. Les applications sont également variées grâce à leurs propriétés intéressantes. Ainsi, la facilité de mise en œuvre de ces matériaux et leur faible coût constituent deux facteurs favorisant leur développement industriel ; ils trouvent de ce fait, des applications dans tous les grands secteurs industriels tels que le génie civil, l'automobile, l'industrie alimentaire ou encore le matériel électrique,

électrotechnique ou électronique sont parmi les plus grands consommateurs de ces matériaux. Cependant, plusieurs décennies d'exploitation intensive se traduisent aujourd'hui par une accumulation nuisible dans notre environnement (figure1), la durée de vie d'un sac en polyéthylène ou d'un gobelet en polystyrène pouvant atteindre plusieurs milliers d'années. Le retraitement et le recyclage de ces matériaux s'opposent par ailleurs à des problèmes de coûts et d'efficacité du tri des déchets. [1] [2]



Figure1 : a) Les matières plastiques dans b) Accumulation de notre vie quotidien l'environnement

De nombreux travaux de recherche se sont donc développés depuis une vingtaine d'années pour limiter l'importance des matières plastiques issues de ressources non renouvelables grâce à l'utilisation de matériaux biodégradables. Les polyesters et les polycarbonates aliphatiques font partie des grandes familles ayant attiré l'attention des scientifiques. Ces polymères biodégradables peuvent être obtenus à partir de ressources pétrochimiques, comme la polycaprolactone (PCL), le polyesteramide (PEA), ou en partie de ressources renouvelables, comme le polylactide (PLA) ou le polytriméthylènegcarbonate (PTMC).

Leur production mondiale n'a cessé de croître depuis 1990 d'environ 300 millions de tonnes de plastiques produites chaque année. En 2016, la capacité de production mondiale se montait à environ 4,2 millions tonnes. [2] Le tonnage reste donc anecdotique par rapport aux plastiques classiques, mais la forte croissance démontre l'intérêt accru pour les polymères biodégradables. Bien que leurs performances soient globalement plus limitées que les polymères conventionnels, leurs propriétés sont déjà parfaitement adaptées à certaines applications comme les objets à faible durée de vie (sacs de collecte des déchets, emballages alimentaires, etc.). L'incorporation de polymères biodégradables au sein de polymères conventionnels sous formes de mélanges ou de copolymères peut également minimiser l'impact

environnemental des matières plastiques.

Le développement

des procédés de synthèse et la baisse des coûts de production de ces polymères sont donc des enjeux importants pour la démocratisation de ces matériaux, afin de participer à « plastifier le monde » de manière plus responsable et plus respectueuse de l'environnement.

Les polymères biosourcés peuvent être valorisés dans de nombreux domaines. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité permettent de les utiliser dans des applications médicales de façon spécifique en chirurgie (structures, pièces d'ostéosynthèse, agrafes, peaux artificielles, fils multibrins) et en pharmacologie (piégeage/libération contrôlée de principes actifs) qui seront progressivement diffusés au sein d'un organisme vivant. Leurs propriétés de biodégradabilité et de compostabilité facilitent l'utilisation de ces polymères dans l'agriculture. Ils trouvent également des applications dans les domaines de l'emballage et du textile.

D'un point de vue chimique, les polymères biodégradables comportent des liaisons hydrolysables telles que les liaisons amide, ester, anhydride, urée, uréthane, acétal ou encore ortho-ester (figure 2). Ces liaisons sont à l'origine des propriétés de décomposition rapide dans l'environnement. Ces différentes fonctions sont en effet sensibles à la dégradation enzymatique des microorganismes ou bien simplement à l'hydrolyse chimique (dégradation dite spontanée). Les macromolécules sont alors converties en CO_2 , CH_4 , H_2O , biomasse, humus et autres substances naturelles.

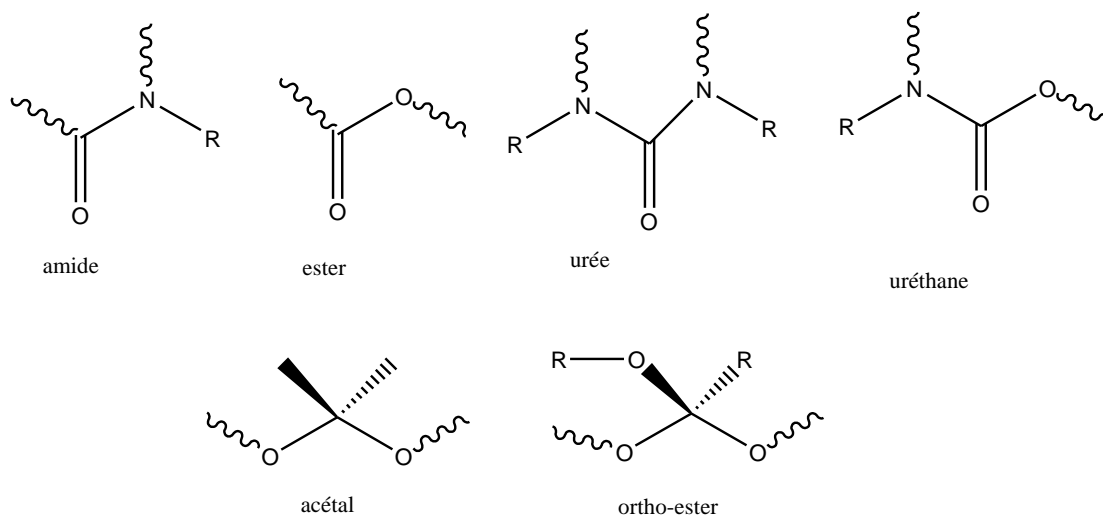


Figure 2 : Liaison hydrolysable des polymères biodégradables

Les polyamides présentent des propriétés mécaniques et thermomécaniques qui les classent dans la catégorie des polymères techniques et permettent des applications dans des domaines tels que les fibres textiles, les films ou les pièces structurales tridimensionnelles. Cependant, ces polymères ne sont pas biodégradables à l'exception du polyamide-11, ils ne sont pas non plus issus de la biomasse.

D'un autre côté, les polyesters dérivés d'hydroxy acides ou de diacides et diols biosourcés sont bien connus et largement utilisés comme matériaux polymères biodégradables. Cependant, leurs caractéristiques physiques et/ou mécaniques ne permettent pas de les utiliser comme polymères techniques.

L'utilisation des polyesteramides pouvant combiner les propriétés des polyesters (dégradabilité, facilité de mise en œuvre) avec celle des polyamides (bonne résistance mécanique, température de fusion élevée) apparaît donc à priori intéressante.

Dans cet objectif, l'étude concernée par nos travaux consiste en la synthèse de nouveaux poly (ester-amide)s, à partir de diols, différents anhydrides qui donnent des oligomères à terminaisons carboxyles et une bisoxazoline comme coupleur de chaîne, permettant ainsi l'augmentation des masses molaires et l'amélioration de leurs propriétés physico-chimique et rhéologiques, et ce en utilisant des composés bifonctionnels appelés agents de condensation ou de couplage, capables de réagir rapidement et sans élimination de sous-produits, qui se sont développés au laboratoire. D'une façon particulière, les cycles iminoether réagissent avec les groupes carboxyliques par ouverture de l'hétérocycle entre l'atome de carbone et de l'atome d'oxygène donnant ainsi la formation d'une liaison amide.

Cette thèse est constituée de quatre chapitres organisés dont le premier d'écrit une synthèse bibliographique afférente à notre étude sur les polymères biodégradables ainsi que les méthodes normalisées pour évaluer et estimer ainsi que la biodégradabilité et les principales méthodes de préparation et les principaux domaines d'utilisation des polyesteramides. Nous nous sommes intéressées dans le second chapitre à la synthèse et la caractérisation de coupleur de chaîne de type bisoxazoline d'une part et à la synthèse et à la caractérisation d'une nouvelle famille de polyesteramides à blocs (PEAs) par polycondensation en masse d'autre part. La caractérisation spectroscopique de ces matériaux a été réalisée par RMN et infrarouge. Leur comportement thermique ainsi que leur morphologie ont été également étudiés.

Le troisième chapitre sera réservé à l'étude de la biodégradation du poly (ester-amide) par respirométrie dans le milieu liquide et solide ainsi qu'une étude de dégradation chimique PEA par hydrolyse in-vitro.

Enfin, le dernier chapitre, est consacré à l'étude des possibilités d'application les poly (ester-amide) s comme matrice support pour la microencapsulation de substance active de notre choix, suivi de la caractérisation des microsphères obtenus et enfin par une étude cinétique de la libération du principe actif dans le temps et de prédire la libération prolongée ou contrôlée.

Nous terminons cette thèse par une conclusion générale et des perspectives.

¹. H. Bewa, « Matériaux polymères biodégradables et applications-Note de Synthèse II », ADEME, 2006.
2. Thèse de doctorat, S. Solarski, « développement de nouveaux filaments de polylactide nanocomposites » université des sciences et technologies de Lille, soutenue le 14 Novembre 2006.

CHAPITRE 1

Synthèse bibliographique

I.1. La polymérisation des esters

Les polyesters font partie des polymères synthétiques les plus répandus dans notre vie courante: textile, plastiques, emballages. Les méthodes les plus communes de préparer les polyesters sont aussi celles qui créent les esters: l'estérisation directe, la transestérisation et la réaction des alcools avec des chlorures d'acyles ou des anhydrides. Les mécanismes de ces réactions sont bien connus. Il s'agit d'une addition nucléophile sur le groupe carbonyle qui est facilitée par la forte polarisabilité de la liaison C=O (capacité de l'oxygène à présenter une charge négative) et par la configuration planaire du carbone trivalent (hybridation sp_2 à l'équilibre), minimisant ainsi les effets stériques. Des méthodes moins traditionnelles sont apparues et utilisées dans l'industrie de production des polyesters. Parmi elles, nous trouvons l'acidolyse (une variante de la transestérisation pour former des polyesters aromatiques), la réaction des acides carboxyliques avec des époxydes, l'échange nucléophile et l'ouverture de cycle pour les esters cycliques.

En ce qui concerne leur utilisation, elles sont nombreuses et variées. Nous pouvons retenir les esters aromatiques qui sont utilisés dans l'ingénierie plastique, exceptés le poly(triméthylène téréphtalate) et le poly(éthylène téréphtalate) qui sont utilisés dans l'emballage de l'eau (PET) et l'industrie du textile.

I.1.1 La polymérisation des esters linéaires

Les esters linéaires sont généralement préparés par l'estérisation directe d'un diacide carboxylique avec un diol ou par polycondensation d'un hydroxyacide. [1]

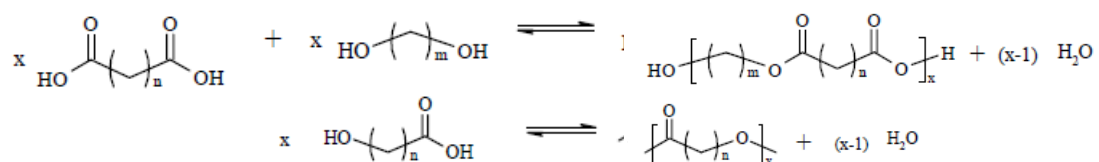


Figure 1 : Schéma général de synthèse d'un polyester par polycondensation

C'est le cas notamment pour le processus des synthèses du poly(éthylène téréphtalate) à partir du téréphtalate de diméthyle et de l'éthylène glycole (fig.2). Cela conduit à un mélange d'oligomères et de téréphtalates bis (hydroxyéthyles) qui

subissent ensuite une transestérisation avec suppression de l'excès d'éthylène glycol pour former le polymère.

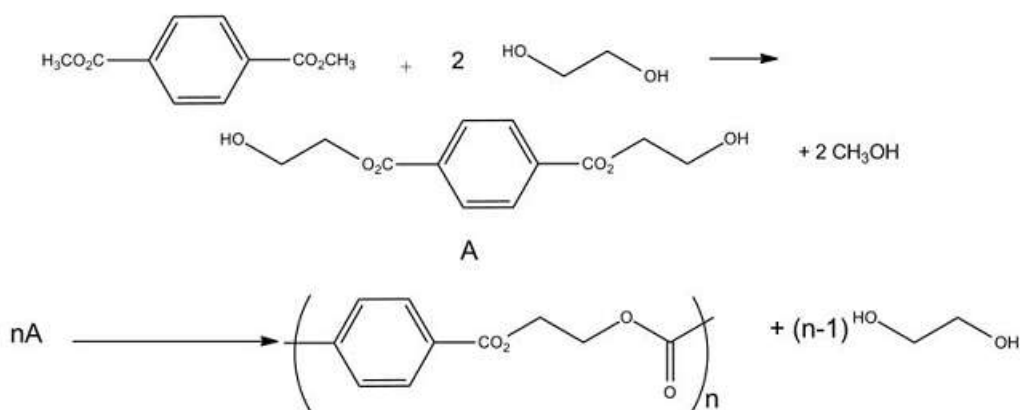


Figure 2 : Synthèse du poly (éthylène téréphtalate)

Une façon moins commune pour préparer les polyesters est le déplacement nucléophile, principalement dû à la faible nucléophilie de l'ion carboxylate. La formation du poly (glycol acide) suit ce mécanisme: on fait agir l'acide bromoacétique avec du triéthylamine dans un solvant à température ambiante.

Les anhydrides peuvent aussi être utilisés comme monomères pour la formation des polyesters. L'anhydride succinique et l'éthylène glycol réagissent ensemble pour former l'hydroxy acide qui mène par estérisation à la formation du poly (éthylène succinate).

En fin, les réactions d'additions nucléophiles sur les esters déjà formés est une manière aussi de les polymériser: cela induit la formation d'un carbanion qui va ensuite jouer le rôle d'un nucléophile sur le prochain monomère. On peut prendre l'exemple de la réaction de Michaël qui consiste en l'addition nucléophile sur un composé carbonyle α, β insaturé : c'est applicable pour le méthacrylate de méthyle (fig. 3).

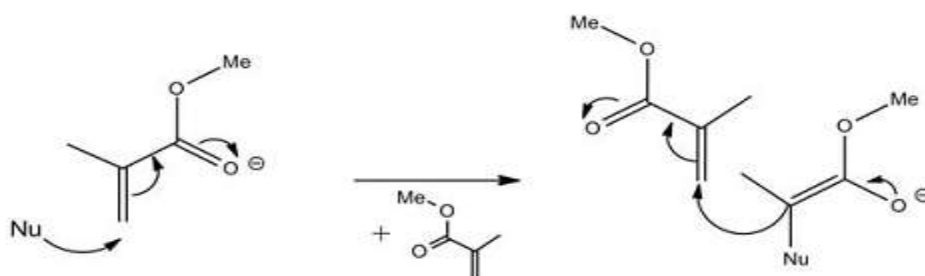


Figure 3: Réaction de Michaël (schéma de principe)

I.1.2 La polymérisation par ouverture de cycle (Ring Opening Polymerization, ROP) des esters cycliques

Les esters cycliques (la fonction ester est engagée dans un cycle) se polymérisent par ouverture de cycle (ROP). Ce mécanisme peut se produire grâce à des amorceurs cationiques, anioniques ou complexes de coordination. Le principe de la ROP est de venir rompre la liaison carbone (cétone)-hétéroatome (C - O) pour permettre au cycle de se déployer.

Le mécanisme de la polymérisation par voie cationique fait intervenir, dans la plupart des cas, la formation de l'ion acylium ($R - (O) C^+$) et la rupture de la liaison carbone (cétone) oxygène à chaque insertion. Une exception apparaît toute fois dans le cas de la β,β -diméthyl- β -propiolactone où la rupture de liaison se produit entre le carbone (alkyle) et l'oxygène (fig.4).

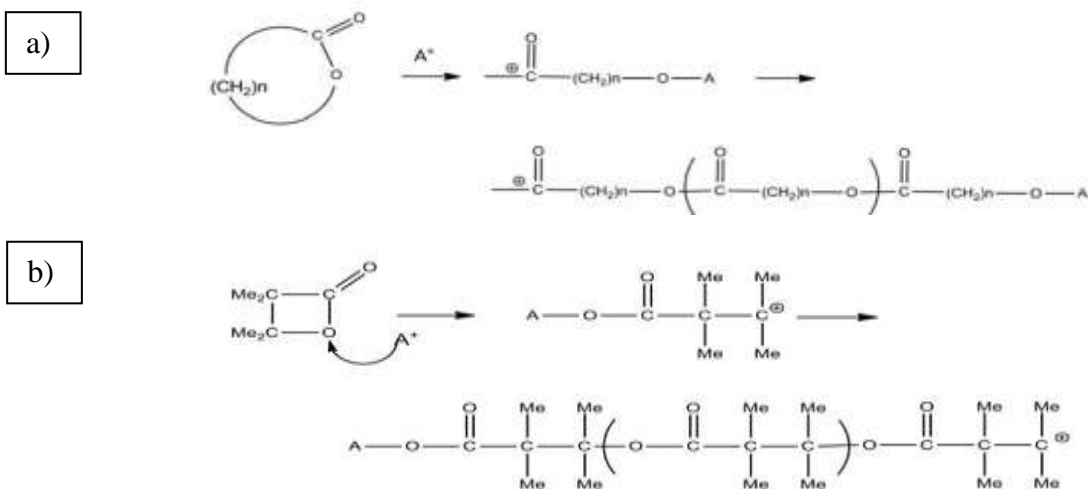


Figure 4: Mécanisme ROP cationique :a) classique b) cas de la β,β -diméthyl- β -propiolactone

Le mécanisme par voie anionique fait intervenir une addition nucléophile sur le groupe carbonyle suivie par la rupture de la liaison (C-O). La propagation se poursuit par une chaîne ionique alkoxyde. Une autre voie consiste en l'attaque nucléophile du carbone alkyle adjacent à l'oxygène dans le cycle. On fait alors propager un groupe carboxylate en bout de chaîne. C'est le cas notamment pour la β -propiolactone (fig.5).

a)

b)

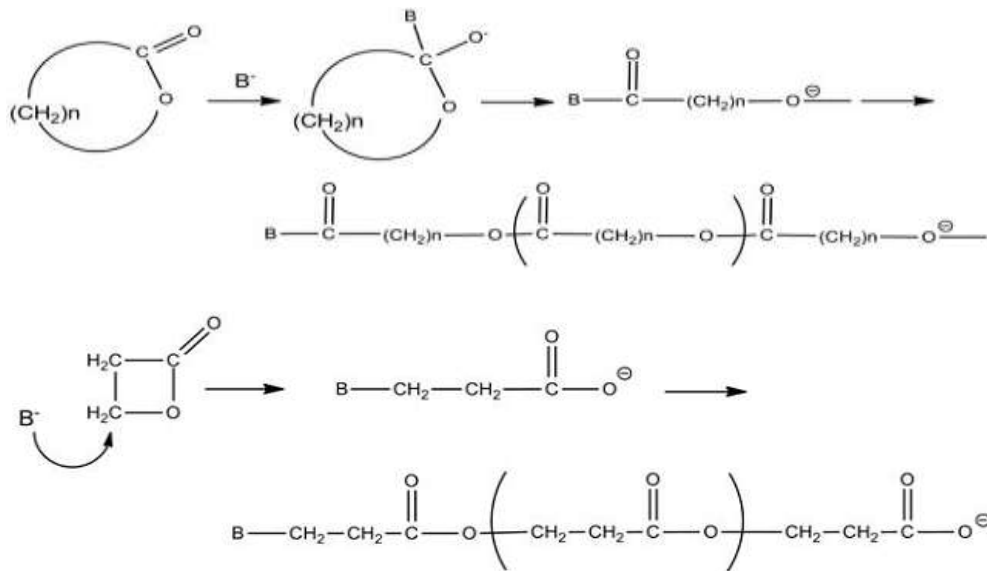


Figure 5: Mécanisme ROP anionique : a) classique b) cas de la β -propiolactone

La polymérisation par ouverture de cycle peut aussi se dérouler en utilisant des complexes de coordination. L'ouverture de cycle se produit généralement au niveau de la liaison acyle oxygène. C'est ainsi que la caprolactone est polymérisée en utilisant des systèmes dibutylzinc ou triisobutylaluminium (fig. 6).

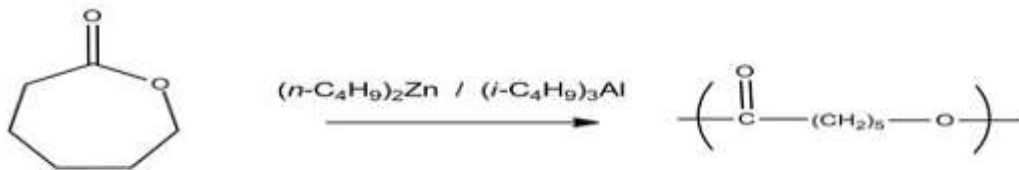


Figure 6: Mécanisme ROP avec les complexes de coordination

Il est possible aussi d'utiliser des acides de Lewis pour engendrer des polyesters en ouvrant les cycles. Le glycolide et le lactide, deux diesters cycliques, sont notamment polymérisés par cette voie.

Toute fois, il est aussi envisageable de produire des polyesters en ouvrant des cycles qui n'ont pas une fonction ester déjà déterminée. On peut prendre ainsi le cas des cétènes acétals. Ce sont des molécules cycliques comprenant deux oxygènes dans le cycle et une liaison double extra cyclique. Ces composés se polymérisent dans des conditions cationiques ou radicalaires. En amorçant la réaction avec un peroxyde, le mécanisme radicalaire se poursuit et permet la formation de polyesters (fig.7). [2]

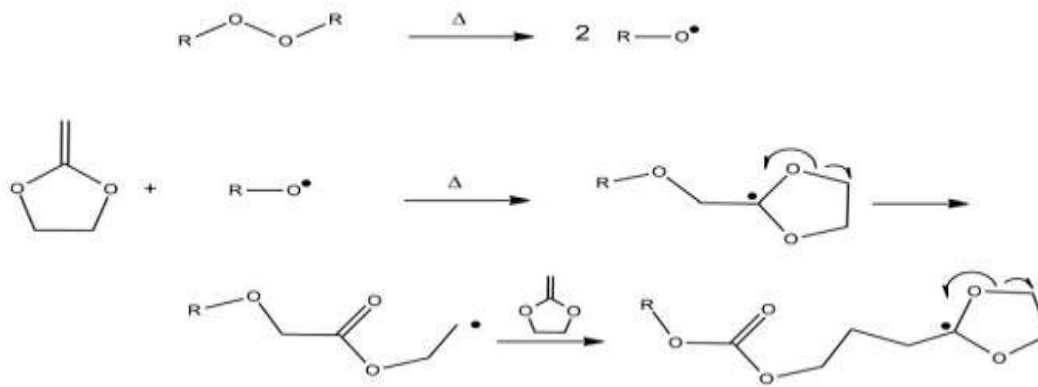
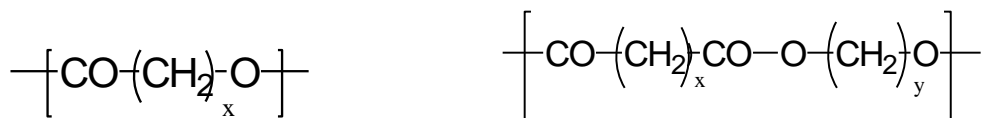


Figure 7: Mécanisme radicalaire de la polymérisation d'un cétène acétal amorcée par un peroxyde

I.1.3 Les propriétés des polyesters [3]

Les homopolyesters sont semi-cristallins, avec des températures de fusion qui s'élèvent lorsque la masse molaire de l'unité monomère diminue (Tab1), en relation avec l'accroissement concomitant de la densité des fonctions ester et donc de l'énergie cohésive. Pour les valeurs élevées de x (ou de x et y), la densité des groupements ester cohésifs est faible et les matériaux correspondants présentent des caractéristiques mécanique médiocres.



Les propriétés mécaniques de ces polyesters peuvent être améliorées par l'addition répétée d'unités aromatiques ; citons l'exemple d'un copolymère aliphatique-aromatique, le poly (butylène adipate téréphtalate) (PBAT). Ce copolymère est destiné à la fabrication de sacs pour les déchets organiques compostables, le recouvrement de la vaisselle en carton, l'emballage en restauration rapide, les films agricoles et horticoles et l'imperméabilisation d'emballages en papier.

Les polyesters miscibles avec les polymères halogénés ; on les emploie comme plastifiants polymères internes, en mélange avec le PVC.

Tableau 1 : Désignation et température de fusion de quelques polyesters aliphatiques

II.2. Les polyamides
II.2.1.

Généralités
Depuis l'apparition en 1889 du poly(ϵ -caprolactame), les polyamides ont vu leur développement

Type de polyesters aliphatiques et aromatique	Polymères	Structures	T _f °C
Poly(α -hydroxyacides)	Poly(acide glycolique) PGA	$\left(\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2 \right)_n^*$	225
	Poly(acide lactique) PLA	$\left(\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right)_n^*$	215
Poly(ϵ -hydroxyacides)	Poly(ϵ -caprolactone) PCL	$\left[\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_5 \right]_n^*$	55

nt croître au fil des décennies et constituent aujourd'hui une des plus grandes familles de polymères. Qu'ils soient commercialisés sous forme de fibres, de filaments, de fils, de granulés ou de poudres, pour des domaines d'application aussi variés que l'automobile, l'électroménager ou l'emballage alimentaire, leur production mondiale s'est élevée à 4,5 millions de tonnes dans les années 90 avec 40% de cette production localisée en Europe. La demande a augmenté de 28% entre 2009 et 2011 en Europe. [4]

Outre la diversité de leur structure chimique permettant une diversité de propriétés physicochimiques, l'intérêt des polyamides réside dans leurs propriétés spécifiques. En effet, ces polymères, généralement semi-cristallins, possèdent une température de fusion élevée et une énergie cohésive plus importante que les autres polymères en raison de l'existence de liaisons hydrogène entre chaînes (Figure 8) qui leur confèrent des propriétés particulières [5] telles que :

- une bonne résistance aux solvants et aux chocs ;
- une bonne résistance à l'abrasion et à la rupture à la traction ;
- une facilité de mise en œuvre ;
- un maintien de ces propriétés dans un large domaine de température.

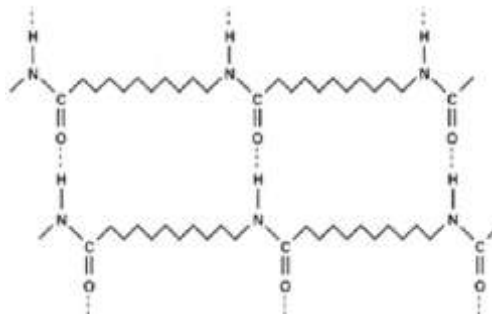


Figure 8: Liaisons hydrogène dans le polyamide 11.

Toutefois, les polyamides ont aussi une mauvaise flexibilité et absorbent l'humidité ce qui diminue leurs propriétés barrières à l'oxygène. [6]

Les polyamides sont obtenus par polycondensation de monomères aliphatiques ou aromatiques porteurs de fonctions acide (B) et amine (A) ou lactame (amide cyclique). Ils peuvent être synthétisés en une ou plusieurs étapes et selon différents procédés tels que la polycondensation à l'état fondu, la polycondensation à basse température, la polycondensation en solution, la polymérisation par ouverture de cycle ou encore la polycondensation interfaciale. [7,8] Cependant, seules les polycondensations à l'état fondu ou en solution à basse température et la polymérisation par ouverture de cycle ont été adoptées dans le milieu industriel.

Par définition, on distingue les polyamides de type AB qui sont des homopolymères élaborés à partir d'acides aminés ou de lactames et les polyamides de type AA, BB obtenus à partir d'un couple diamine/diacide. La combinaison de ces différents types de monomères peut également conduire à l'obtention de copolyamides de type AB/AB ou AB/AA, BB.

A l'exception des polypeptides et des protéines issus de la polycondensation d'acides α -aminés produits par la nature, les polyamides biosourcés ont longtemps été peu nombreux en raison de la rareté des monomères issus de ressources renouvelables. Cette dernière décennie marque un tournant dans ce domaine avec des développements considérables comme nous allons le voir dans la partie suivante.

II.2.2. Les polyamides biosourcés de type AB

Le premier polyamide industriel de type AB totalement biosourcé est le polyamide 11, préparé par Carothers en 1935 et commercialisé en France en 1955 sous le nom de Rilsan® (Arkema) [9]. Ce polyamide est synthétisé par polycondensation à l'état fondu de l'acide 11-aminoundécanoïque, lui-même obtenu par modification chimique en deux étapes de l'acide 11-undécénoïque issu de l'huile de ricin (fig.9). [10]

La première étape consiste en une hydro-bromation de la double liaison carbone-carbone permettant d'introduire un groupement Br terminal. La seconde étape est

une substitution nucléophile du brome par l'ammoniac pour introduire la fonction amine.

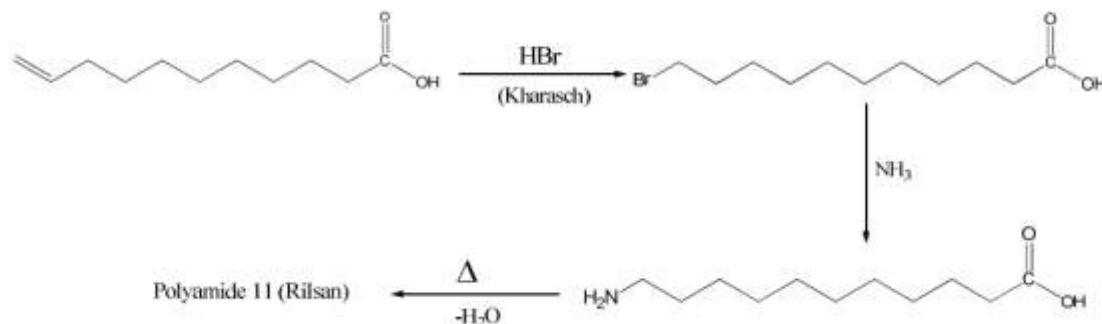


Figure 9: Synthèse du polyamide 11 ou Rilsan®.

A l'échelle académique, Ayorinde et al [11] ont développé une méthode de synthèse de l'acide 1,2-aminododécanoïque, précurseur du polyamide 12 (fig.10). Dans un premier temps, l'acide vernolique obtenu par réaction de saponification de l'huile de vernonia est hydrogéné sur le dioxyde de platine comme catalyseur. Ensuite, une coupure oxydante des cycles époxy est réalisée par action de l'acide périodique, conduisant à l'obtention de l'acide 12-oxododécanoïque. La fonction aldéhyde de ce composé est ensuite transformée en oxime par action de l'hydroxylamine. L'hydrogénation catalytique de l'oxime sur dioxyde de platine permet alors d'accéder à l'acide 12-aminoundécanoïque ($T_f = 184-186^\circ\text{C}$) avec un rendement supérieur à 85%.

Dans ces mêmes travaux, Ayorinde et al proposent une autre voie de synthèse de l'acide 11-aminoundécanoïque par un réarrangement de Beckmann de l'oxime de l'acide 12-oxododécanoïque, suivi d'une réaction de dégradation d'Hoffmann et d'une hydrolyse (fig.11). L'acide 11-aminoundécanoïque est obtenu avec un rendement de 34%. [11]

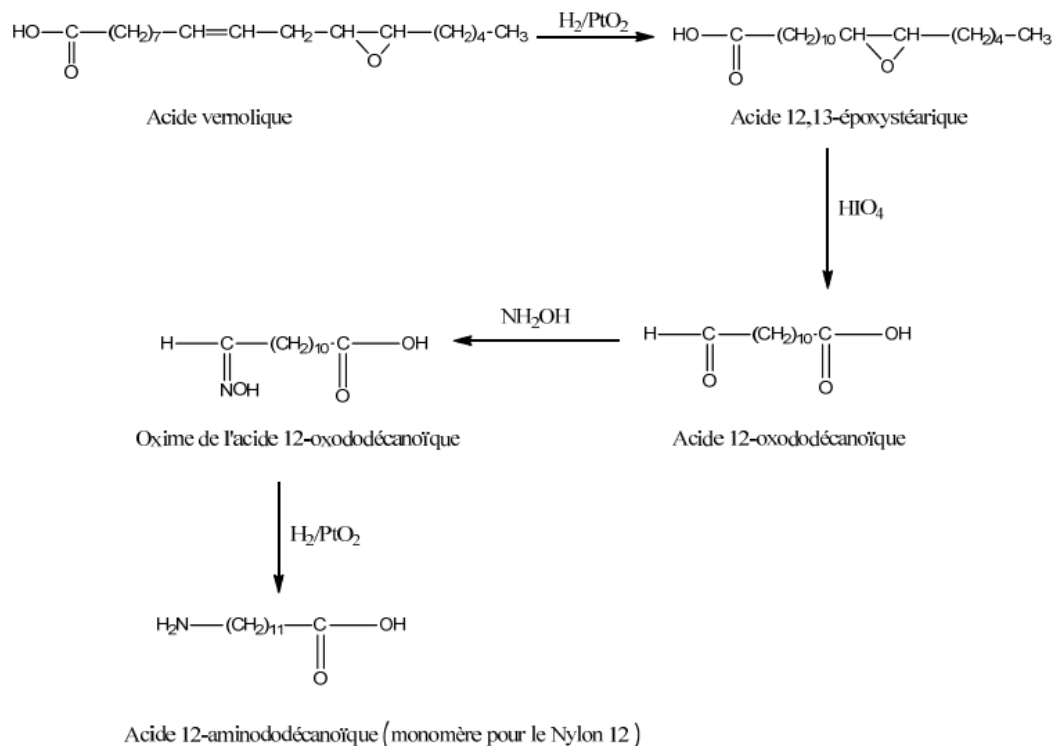


Figure 10: Synthèse de l'acide 12-aminododécanoïque à partir de l'acide vernolique.

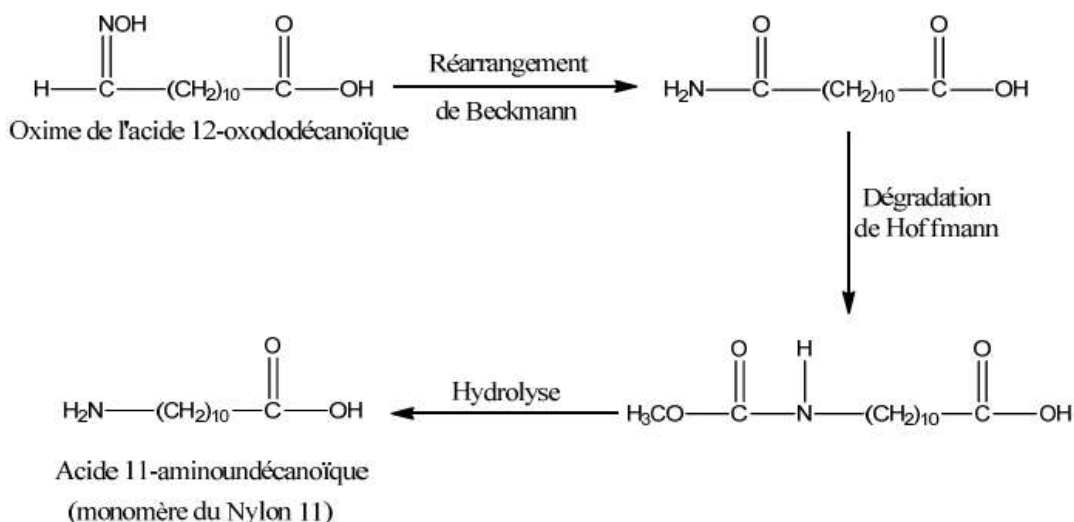


Figure 11 : Synthèse de l'acide 11-aminoundécanoïque à partir de l'acide 12-oxododécanoïque.

II.2.3. Les polyamides biosourcés de type AA, BB

Parmi les plus anciens monomères d'origine biosourcée utilisés dans la synthèse de polyamides de type AA/BB, on trouve l'acide sébacique, un diacide linéaire en C10 obtenu par modification chimique de l'acide ricinoléique, ce diacide a été très largement utilisé à l'échelle industrielle. Nous pouvons, par exemple, citer le PA-6,10 (Ultramid® Balance de BASF, Technyl® eXten de Rhodia, Vestamid® Tera d'Evonik)

obtenu par polycondensation de l'acide sébacique avec l'hexaméthylènediamine d'origine fossile. Ce thermoplastique possède d'excellentes propriétés mécaniques, une stabilité dimensionnelle élevée et une faible absorption de l'humidité. Il est utilisé comme mono-filaments, filtres pour l'industrie papetière et brosses industrielles. [12]

L'acide sébacique a également été utilisé comme précurseur dans la synthèse de la décanediamine, considérée donc comme d'origine biosourcée (fig.12), et qui entre, par exemple, dans la composition du PA-10,12 (Vestamid® Tera d'Evonik), un polyamide qui offre une excellente résistance aux chocs, une bonne résistance chimique ainsi qu'une bonne stabilité dimensionnelle. Il est utilisé, par exemple, dans les conduites hydrauliques. [13]

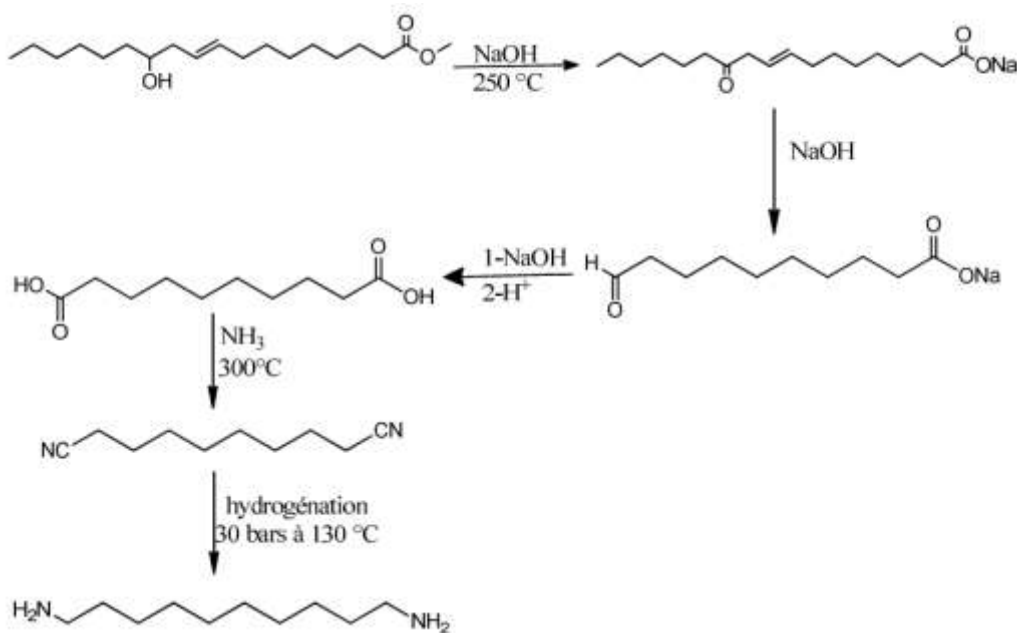


Figure 12 : Synthèse de l'acide sébacique et de la décanediamine à partir de l'huile de ricin [14,15]

La polycondensation de ces deux monomères en C10, par ailleurs, conduit à l'élaboration du seul polyamide industriel de type AA,BB totalement biosourcé : le PA-10,10 (Vestamid® Terra DS d'Evonik, Grilamid 1S de EMS-Grivory, Hyprolon 200 d'Arkema, Zytel RS de Dupont). Ce polyamide possède une température de fusion de l'ordre de 220-225°C. C'est un polymère extrêmement rigide offrant d'excellentes propriétés mécaniques et donc approprié comme variante de renforcement de fibres. Le Tableau 2 liste les diacides et diamines existant à l'heure actuelle ainsi que les différents polyamides correspondants. A travers ce récapitulatif, nous pouvons constater qu'il existe un nombre très limité de monomères d'origine renouvelable disponibles pour la synthèse de polyamides biosourcés. Ceci est particulièrement vrai

pour les diamines et il est à noter, qu'à l'heure actuelle, aucune étude n'a proposé la synthèse de diamines insaturées biosourcées.

Tableau 2: Polyamides AA,BB à base de diamines d'origines renouvelables.

diacide	Diamine	Origine	polyamide	référence
Acide sébacique	1,10-décanediamine	Huile de ricin	PA-10,10	[14,15]
Acide brassylique	1,13-tridécanediamine	Huile de colza	PA-13,13	[17]
Acide sébacique	1,4-butanediamine	putrescine	PA-4,10	[20-23]
Acide sébacique	1,5-pentanediamine	cadavérine	PA5-10	[16]
Acide nonadécan-1,19-dioïque ou acidetricosan-1,23dioïque	1,19-nonadécanediamine ou 1,23-tricosanediamine	Huile de colza	PA-19,19, PA-19,23 PA-23,19 PA-23,23	[18]
Diester du limonène ou autre diester	Diamine du limonène(R) et (S)	Limonène (R) et (S)	PA cycloaliphatique	[19]
Acide maléique	L-lysine	Acide amine	PA fonctionnel	[22]
Chlorure d'acyle	isosorbie	isosorbide	PA aromatique	[24-25]

III.3. Les poly (ester-amide) s

Les polyesteramides (PEA) s sont des polymères dont la chaîne présente des fonctions amide et des fonctions ester. Ces matériaux prometteurs combinent les bonnes propriétés thermomécaniques et la processabilité aisée des polyamides avec la ductilité et la biodégradabilité des polyesters. Comme ils ont la particularité d'être biocompatibles et métabolisables sans danger, ils trouvent leurs principales applications dans les implants médicaux absorbables et les vecteurs de médicaments. Certains des poly (ester-amide) s synthétisés par différents chercheurs sont brièvement discutés ci-dessous. La revue d'Okada [26] liste les synthèses de polyesteramides par polycondensation ou par ouverture de cycle (ROP).



Figure 13 : la synthèse du polycaprolactone (PCL)

Le ϵ -caprolactone (CLO) est un ester cyclique susceptible de polymériser en chaîne par ouverture de cycle (fig.13) [27].

L'ajout de ϵ -caprolactone (CLO) dans la polymérisation anionique du caprolactame (CLA) produit un copolymère appelé poly (caprolactame-co-caprolactone). Le mécanisme réactionnel a été discuté par Bernaskova [28].

Le mécanisme de base de la synthèse du polyamide 6 est retrouvé. Cependant, l'ester cyclique (CLO) peut agir en tant qu'activateur indirect de la formation du 1^{er} centre actif de la copolymérisation. En raison de sa grande activité, le CLO est converti en PCL de faible masse molaire dès sa dissolution dans le CLA à des températures aussi faibles que 90°C (Figure 14). L'incorporation du CLA dans la chaîne nécessite quant à elle de plus hautes températures (> 130°C).

Le mécanisme de propagation classique rentre en concurrence avec des réactions de transacylation décrites dans la Figure 15 provoquant une répartition aléatoire des unités CLO et CLA dans la chaîne. Toutes les études portées sur ce copolymère annoncent une statistique à l'échelle macromoléculaire des unités CLA et CLO quel que soit la température de polymérisation ou la composition avec une seule température de fusion et une seule transition vitreuse. [29,30]



Figure 14 : Homopolymérisation du CLO dissous dans le CLA à 90°C [31]

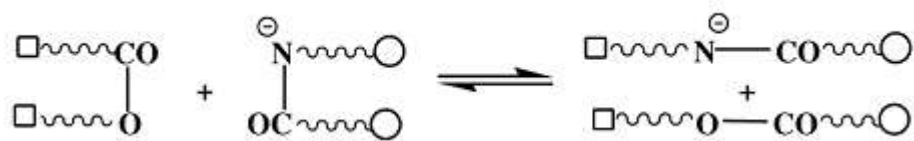


Figure 15 : Réaction de transacylation

L'ajout d'unités CLO dans la chaîne PA6 va considérablement pénaliser la cristallisation et donc modifier les propriétés finales. La température de fusion diminue avec l'augmentation en CLO jusqu'à une eutectique à 50°C à près de 75 % de CLO [31]. Cette évolution illustrée dans la Figure 16 se retrouve indépendamment de l'amorceur utilisé. Sur la même figure, on observe que la Tg du copolymère tend à suivre la loi des mélanges inverses (équation de Fox) avec la proportion en chacun des monomères. Quelques études ont été réalisées sur l'évolution des propriétés avec

le taux en monomères [31,32]. Ainsi, le module d'Young diminue et l'allongement à rupture augmente avec un taux croissant en unité CLO. De même, l'absorption en eau diminue, liée à l'hydrophobie de la PCL et son incapacité à créer des liaisons hydrogène. La résistance à l'impact augmente avec un taux croissant en unité CLO dans la gamme 10 à 90 % mais est la plus faible pour les deux homopolymères en raison de leur haute cristallinité. La PCL étant plus cristalline que le PA6, sa résistance à l'impact est encore plus faible que celle du PA6.

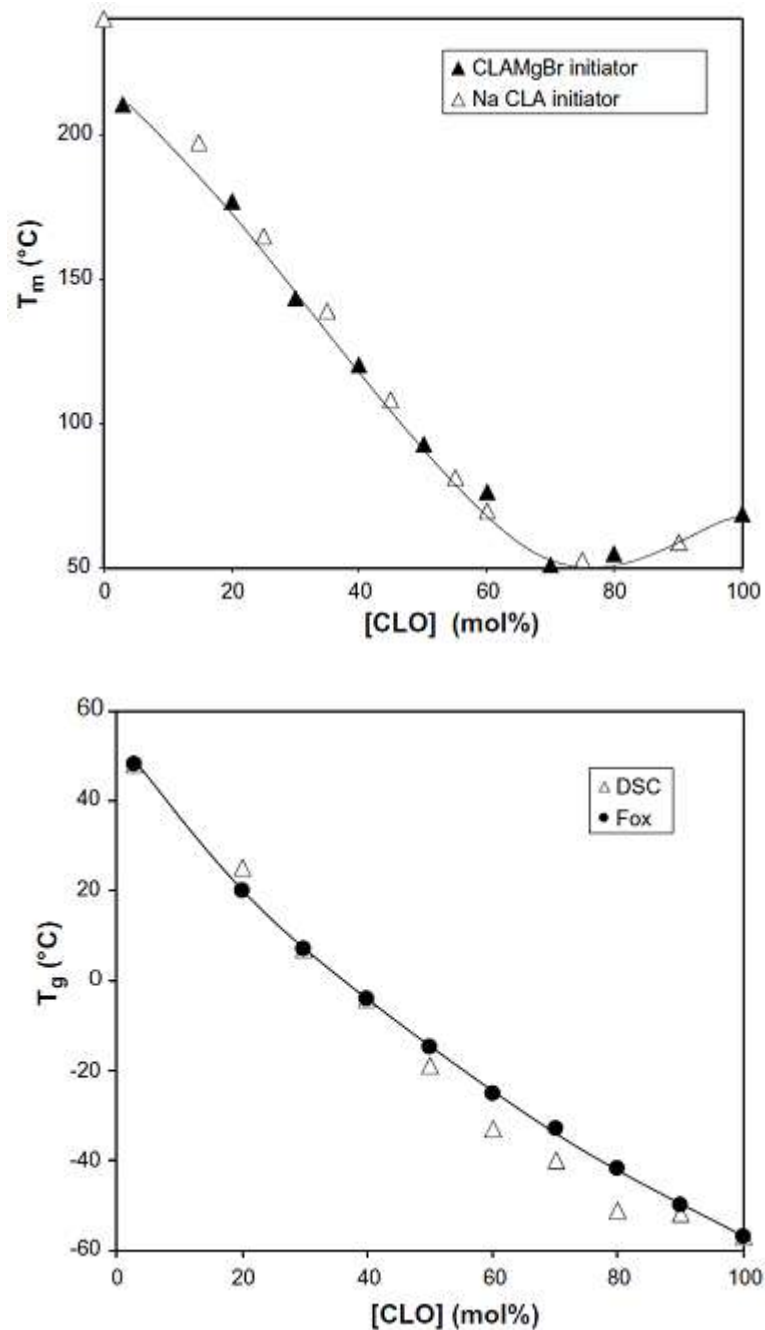


Figure 16 : Evolution de la température de fusion (T_m) et de la transition vitreuse (T_g) du poly (CLA-co-CLO) avec le taux (mol%) du CLO [31, 32]

Toncheva et al [33] ont synthétisé des polyesteramides poly (CLA-co-CLO) à partir d'oligomères (550 à 3200 g/mol) de PCL à fonctions téléchéliques réactives fondus dans le CLA, lequel est polymérisé anioniquement. Ils obtiennent un copolymère

linéaire statistique PEA avec une seule température de fusion et une seule température de transition vitreuse. Bien que les oligomères de PCL soient d'autant plus dégradables en température qu'ils sont courts, l'effet est inversé une fois qu'ils sont introduits dans la copolymérisation. Plus les blocs de PCL sont courts dans le copolymère, plus le copolymère est statistique, moins il se dégrade. Cependant, l'effet bénéfique de l'ajout de PCL sur la ténacité est d'autant plus important que les blocs de PCL sont longs à taux finaux égaux.

Il est à noter que pour la synthèse de polyesteramides par copolymérisation anionique, la caprolactone peut être remplacée par n'importe quelle lactone et le caprolactame par n'importe quel lactame [33-35] (fig.17). De manière générale, plus le cycle lactame est petit ou plus le cycle lactone est grand, plus le copolymère formé est rigide et possède une température de fusion élevée.

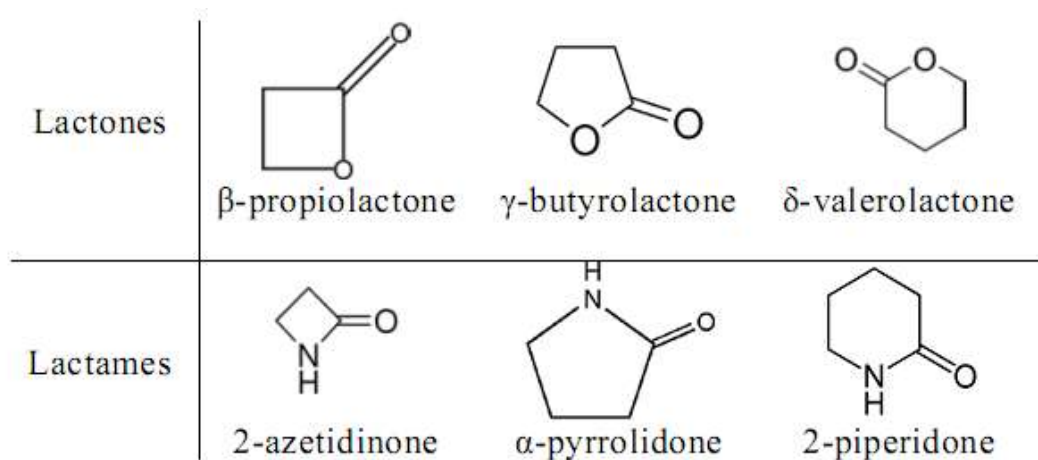


Figure 17 : Lactones et lactames utilisés dans la synthèse de polyesteramides par ouverture de cycle.

La synthèse de copoly (ester-amide) s utilisant l'acide *para*-aminobenzoïque (PABA) et le polyéthylène de téréphtalate (PET) par polymérisation à l'état fondu a été étudiée en détail [36].

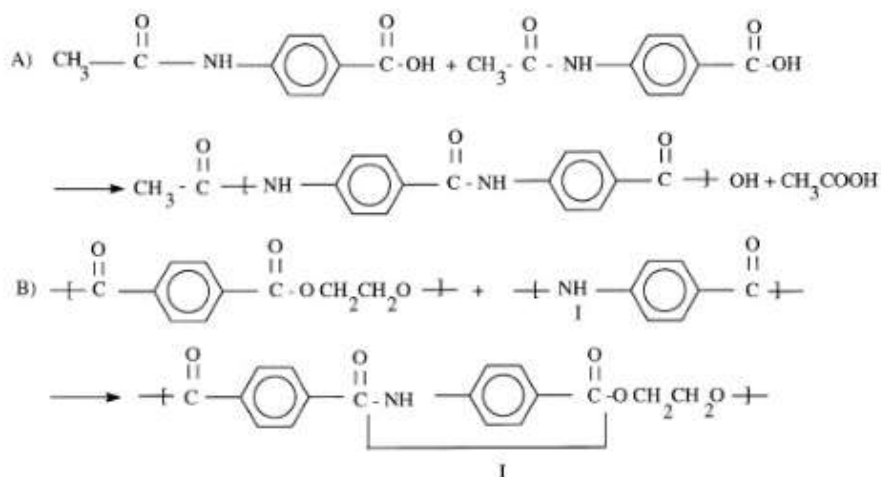


Figure 18 : Schéma indiquant l'incorporation de PABA dans le PET pour résulte copolyesteramide.

Ahmed et al [37] ont été préparés des revêtements à partir de résine de poly (ester-amide) s. Ceux-ci synthétisé à partir de l'huile de lin et une ressource renouvelable, ils ont plusieurs avantages qui incluent d'excellentes caractéristiques physico-mécaniques et anticorrosifs. Ces propriétés ont été encore améliorées lorsque de l'aluminium a été incorporé dans la résine de poly (ester-amide).

C'est à partir de 1998 que l'équipe de Puiggali [38-39] s'est investie dans la préparation des séries polyesteramides dérivant d'acides α -aminés. La méthode de synthèse proposée consiste à préparer, dans un premier temps, une bis (ester-amine) par double estérification d'un diol en le traitant par un excès d'acide α -aminé dont on réalise par la suite la polycondensation interfaciale avec un dichlorure d'acide (fig.19).

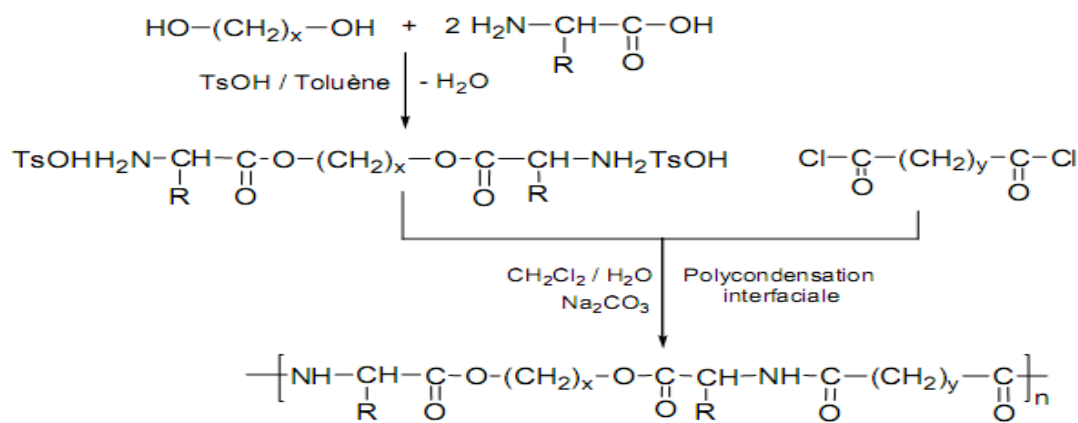


Figure19 :

Synthèse de PEAs par la méthode de Puiggali et al. [38,39]

Cette technique permet certes d'obtenir les PEAs attendus avec des structures régulières, mais de masses molaires relativement limitées. Citons à titre d'exemple le PEA formé par réaction L-alanine/dodécan-1,12-diol/dichlorure de sébaçoyle qui présente une masse molaire moyenne en nombre de 9000 g/mol (mesurée par SEC). Ce PEA présente une transition vitreuse à 0,7°C (DSC), valeur intermédiaire entre celle de l'homopolyester et celle de l'homopolyamide correspondants, et un pic de cristallisation à 22°C [38]. L'introduction d'une diamine dans le milieu réactionnel pendant la phase de polycondensation permet de diversifier les structures des PEAs et de modifier leurs propriétés thermiques (fig. 20) [39].

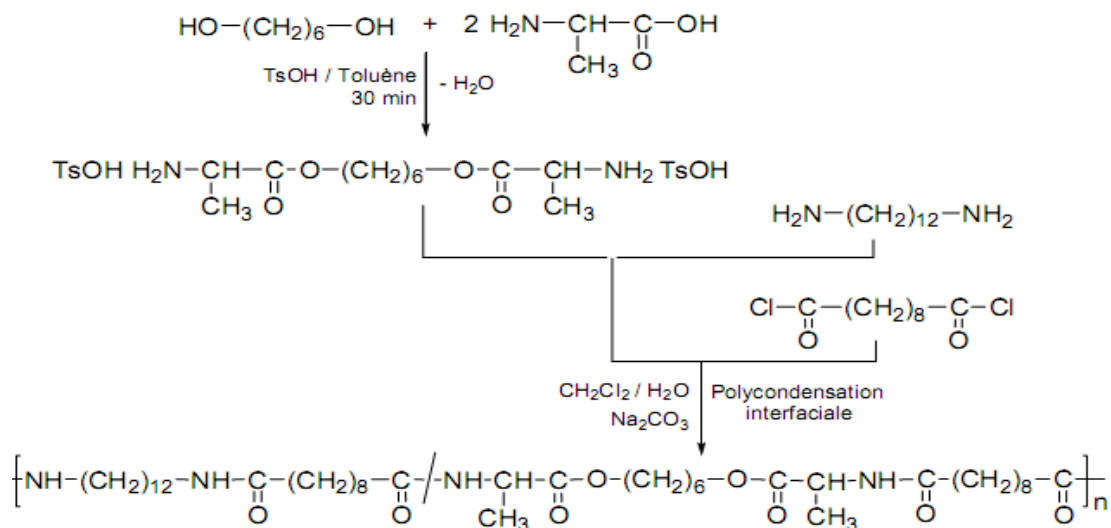
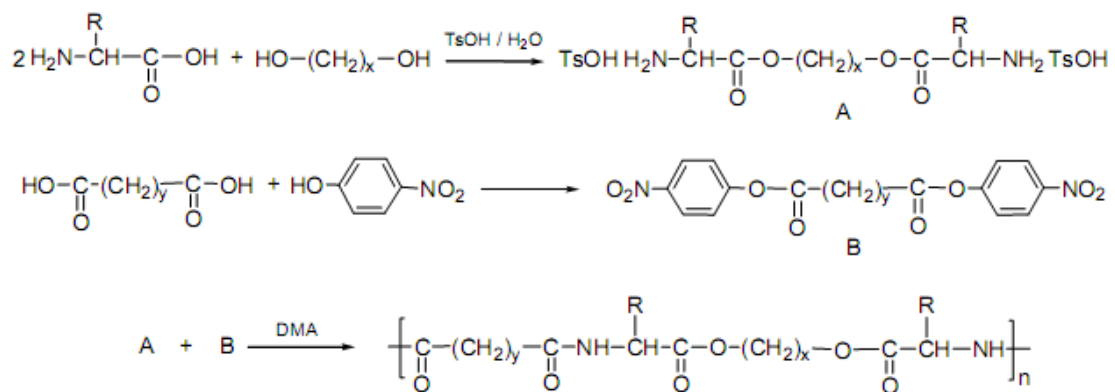


Figure 20: Synthèse de PEAs par polycondensation interfaciale d'une bis (ester amine) avec la dodécane-1,12- diamine et l'acide sébacique [39]

Les résultats publiés par Nagata [40] sur l'application de cette technique à d'autres diols et diacides associés à l' α -alanine font état, eux aussi, de masses molaires assez limitées (5000 à 11000 g/mol). Selon cet auteur, la dégradation enzymatique de ce genre de PEA est influencée par la structure L ou D de l' α -alanine utilisée. Le PEA issu de la L-alanine se dégrade beaucoup plus vite que ses homologues obtenus à partir de mélanges de L- et de D- α -alanine. Sa dégradation par hydrolyse des liaisons esters catalysée par la protéinase K montre une perte de masse de 78% après 8h d'incubation.

Les travaux, réalisés plus récemment par l'équipe de Chu [41-44], utilisent la même procédure que celle de Puiggali en première étape, mais la phase de polycondensation est une polyamidification en solution de la bis(ester-amine) intermédiaire par un diester de di-p-nitrophényle (fig. 21). Cette équipe a ainsi réussi à obtenir des PEAs à base de divers acides aminés (valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, méthionine et norleucine) avec des masses molaires allant de 24000 à 167000 g/mol et une dispersité en masses molaires assez étroite (IP= 1,20-1,81). Ces copolymères sont totalement amorphes, avec des températures de transition vitreuse variant entre 11 et 59 °C.



TsOH acide p-toluène sulfonique : x=3, 4,6 ; y=2, 4,8

Figure 21: Synthèse de PEAs par la méthode de Chu [41-44]

Les applications potentielles de la plupart de ces PEAs se situent dans le domaine biomédical. A titre d'exemple, les PEAs obtenus à partir de la phénylalanine, du butan-1,4-diol et de dichlorures d'acides tels que le chlorure d'adipoyle, le chlorure de sébaçoyle ou le chlorure de fumaroyle ont servi dans la préparation de microsphères pouvant être utilisées pour le relargage contrôlé de médicaments anticancéreux [41].

La synthèse de ce genre de PEAs, communément appelés polydepsipeptides, peut se faire par la méthode générale de préparation des polypeptides. Cette méthode fait intervenir plusieurs étapes comportant des opérations d'activation et de protection des différentes fonctions. A titre d'exemple, Franz et Klok [45] ont rapporté la synthèse de différents polydepsipeptides par polymérisation par ouverture de cycle de morpholine-2,5-diones substituées par un groupe fonctionnel en position 3 (fig.22). L'utilisation d'un rapport molaire monomère/amorceur égal à 40 et une durée de réaction de 168 h permettent d'obtenir des masses molaires élevées ($M_n = 16300$ g/mol; $M_w = 42000$ g/mol) avec des conversions en monomère de l'ordre de 95%.

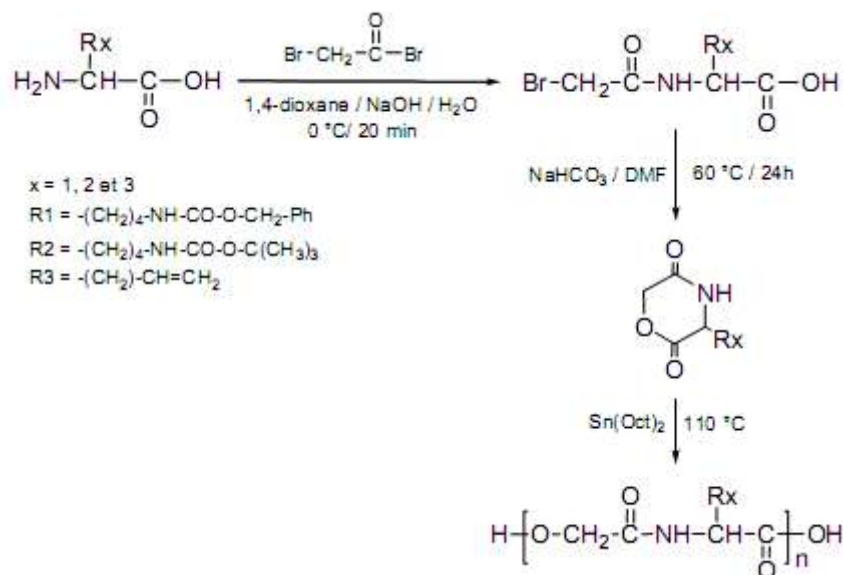


Figure 22 : Synthèse et polymérisation par ouverture de cycle de dérivés fonctionnalisés de la morpholine-2,5-dione [45]

Le polymère portant un groupe insaturé (R3) a pu ensuite être modifié chimiquement par des composés thiolés (fig.23), conduisant à une série de polydésipeptides possédant des groupes latéraux acide, amine, alcool, alkyle ou fluoroalkyle.

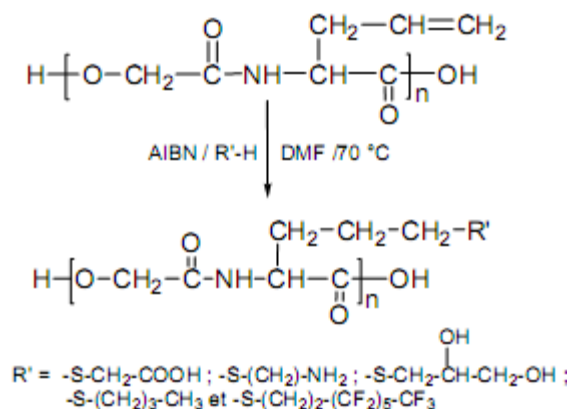


Figure 23 : Modification d'un polydésipeptide possédant des groupes latéraux insaturés [45]

Le même type de méthode a été utilisé par John et col [46] Pour préparer un poly (sérine-co-acide glycolique) semi-cristallin, de masse molaire moyenne en nombre 4000g/mol et présentant une température de fusion de 80°C (Figure 24). L'étude RMN 13C indique que ce polymère présente, comme attendu, une structure complètement alternée.

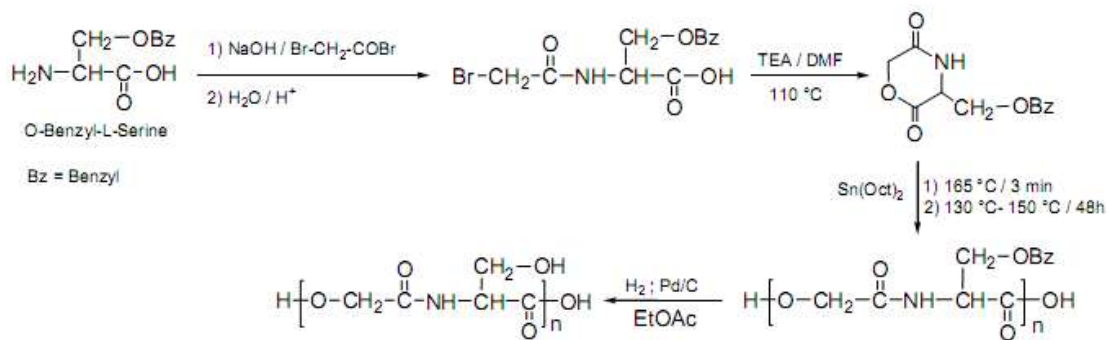


Figure 24 : Voie de synthèse du cyclo(acide glycolique-sérine(Bz))[46]

Les polydepsipeptides sont très intéressants pour des applications dans le domaine biomédical, car il est possible de greffer des molécules de principe actif sur les groupes latéraux fonctionnels. Cependant les dérivés substitués de la morpholine-2,5-dione sont des monomères encombrés et donc difficilement polymérisables. Une méthode alternative permettant de "diluer" les groupes latéraux est d'effectuer leur copolymérisation avec des esters cycliques comme le lactide ou l' ϵ -caprolactone. Ceci conduit évidemment à des copolyesteramides présentant un caractère statistique et non plus alterné.

Les effets de la température de polymérisation et la quantité d'agent d'allongement de chaîne, le 2,2'-bis (2-oxazoline), sur la synthèse de poly (ester-amide) s à base d'acide lactique ont été étudiés par Tuominen et al [47]. Ce polymère de poids moléculaire élevé a été produit seulement dans une plage étroite de paramètres de polymérisation. Les poly (ester-amide) s ont été analysés par GPC, DSC, IR et spectroscopie RMN.

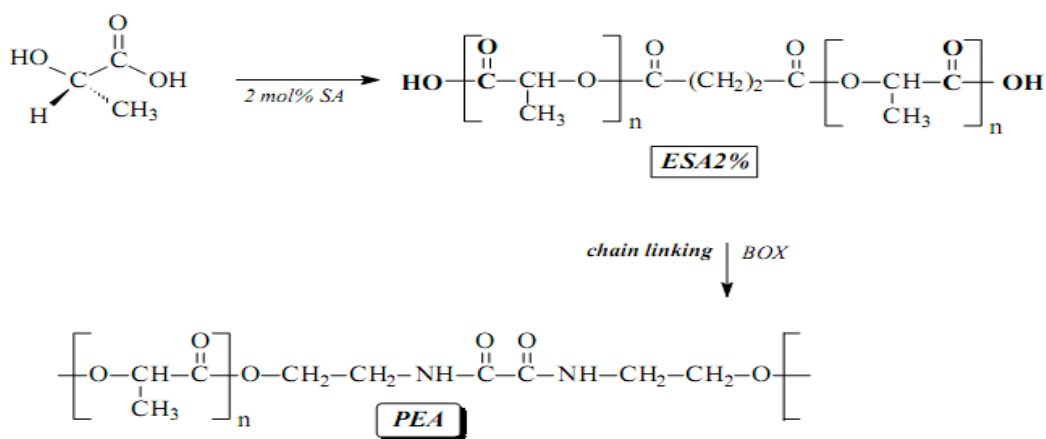


Figure 25: Synthèse poly (ester-amide)s à base d'acide lactique

Chevallier et al [48] ont étudié de nouveaux polymères complexes portant des cycles pyridine et des groupes carbonyle dans la chaîne principale. Les poly (ester-amide) s linéaires ont été obtenus à partir d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique et de dérivés d'éthanolamine.

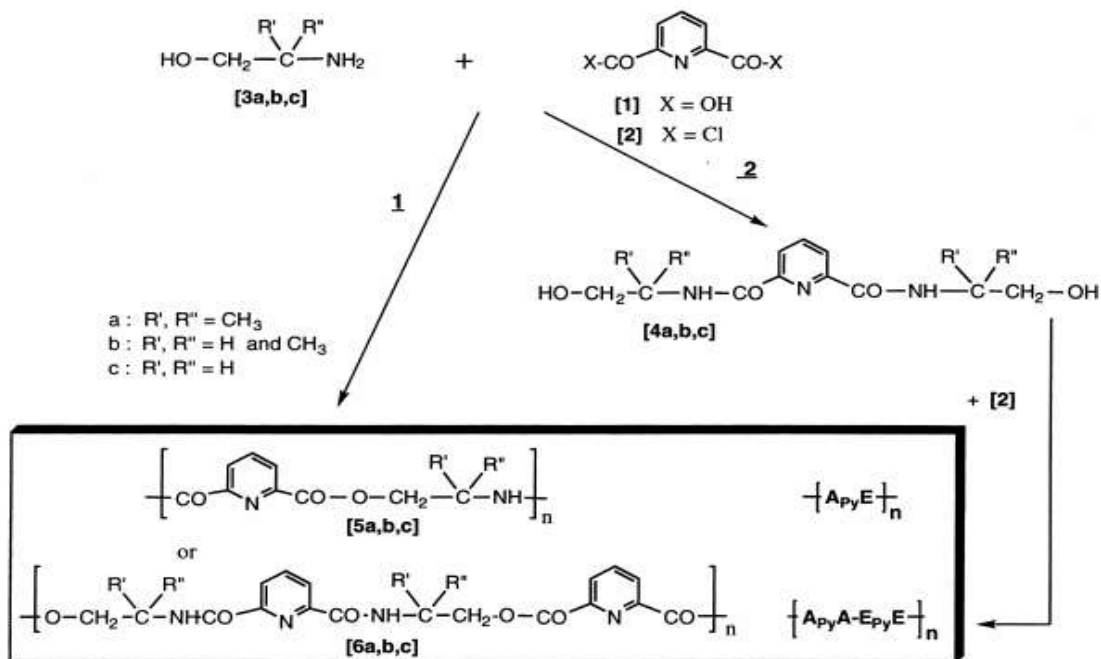
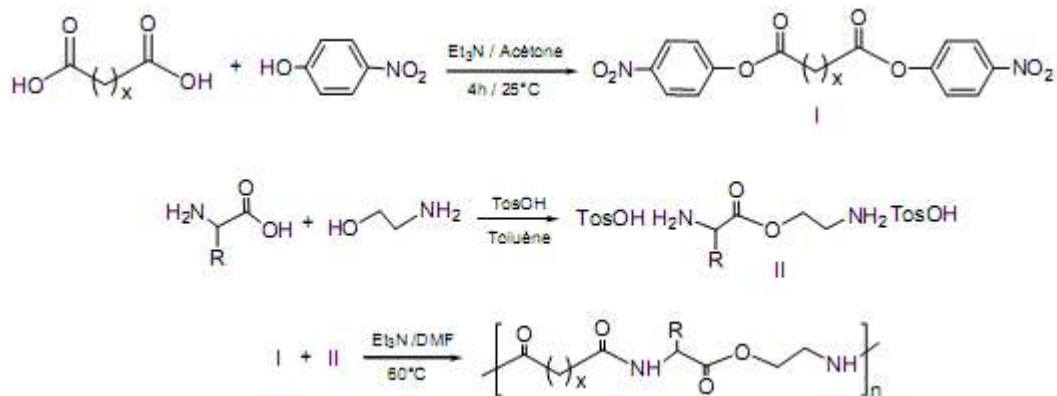


Figure 26: Différentes méthode de synthèse de poly (amide-ester) s from 2, 6-pyridine acide dicarboxylique et dérivés éthanol-amine.

A: amide; E: ester; Py: pyridine

De nouveaux poly (ester-amide) s ont été synthétisés par Fan et al. [49] à partir d'esters p-nitro-phényliques d'acides sébaciques ou adipiques et de diamines contenant des groupes ester α-amino-acides. La condition de polymérisation optimale était de 60 ° C dans du DMF.



TosOH : acide p-toluène sulfonique, x = 4,8

R= $\left\{ \begin{array}{ll} -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5: \text{L-Phénylalanine} & -\text{CH}_3: \text{L-Alanine} \\ -\text{CH}_2\text{-CH (CH}_3\text{)}_2: \text{L-Lecine} & -\text{H}: \text{Glycine} \\ -\text{CH (CH}_3\text{)}_2: \text{L-Valine} & \end{array} \right.$

Figure 27 : Synthèse de polyesteramides par polycondensation en solution d'un p-toluène sulfonate de diamonium dérivant d'un acide aminé avec un ester de di-p-nitrophenyle

La polycondensation d'une bis (ester amine) avec un dichlorure d'acide ou diester d'acide conduit par la technique interfaciale ou par polycondensation en solution aux PEAs de structure alternés correspondants. La polycondensation interfaciale permet l'obtention des PEAs avec des masses molaires relativement limitées tandis que la polycondensation en solution conduit aux PEAs avec des masses molaires moyennes en nombre pouvant atteindre jusqu'à 170000 g/mol. Cependant, ces méthodes font intervenir plusieurs étapes et passent par la préparation préalable d'un intermédiaire qu'il faut purifier.

Les PEAs à blocs peuvent être obtenus par ROP de l' ϵ -caprolactone amorcée par des prépolymères fonctionnalisés ou soit par ROP des N-carboxy anhydride amorcée par des PCL fonctionnalisées. Cependant, il existe également une méthode de synthèse de PEAs à bloc par réaction entre la PCL et un polyamide en présence d'un agent de couplage. [50]

La réaction entre un polyester et un polyamide conduit à des PEAs à blocs par réaction d'oligomères réactifs avec un agent de couplage. A ce sujet nous pouvons citer les travaux réalisés par Gube et col. [51] sur la synthèse de polyesteramides à blocs par couplage entre PCL-dihydroxylée (PCL-diOH) et polyamide 12 à terminaisons diamine (PA12-diNH₂).

L'agent de couplage utilisé est un dérivé d'oxazinone et d' ϵ -caprolactame synthétisé au préalable [52]. La réaction est réalisée en masse à une température élevée (fig.28). Dans un premier temps l'agent de couplage réagit sur la PCL-diOH pour conduire à une PCL à terminaisons di-oxazinone avec libération d' ϵ -caprolactame. Les extrémités oxazinone réagissent ensuite sur le PA12-diNH₂ pour conduire au PEA correspondant. L'utilisation de PCL-diOH et PA12-diNH₂ de différentes masses molaires et la variation du rapport molaire PCL/PA12 conduit à une série de PEAs semi-cristallins présentant deux points de fusion. Cependant les thermogrammes DSC de ces PEAs ne révèlent la présence que d'une seule transition vitreuse.

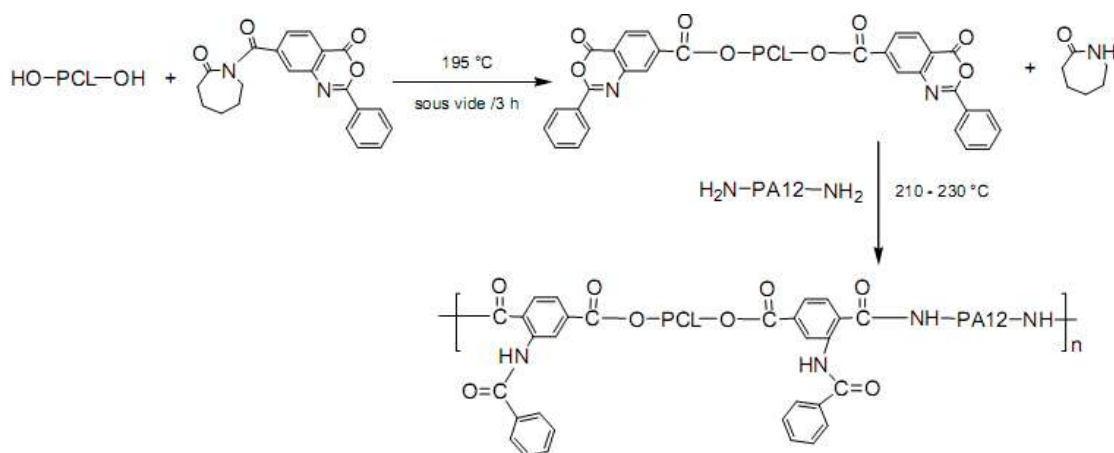
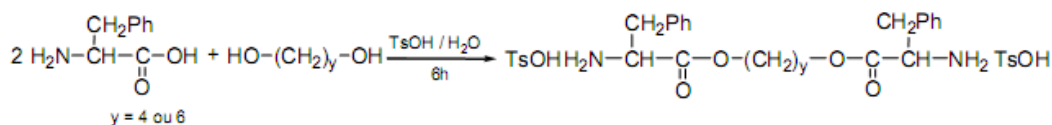


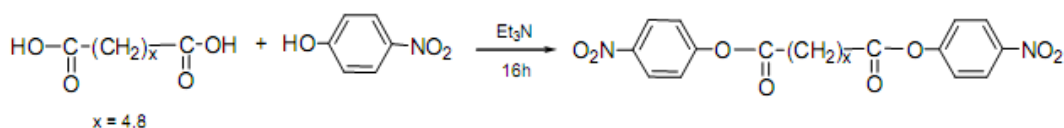
Figure 28 : Synthèse de PEAs à bloc PCL-PA12 [52]

Cette méthode de synthèse PEAs a été entreprise par Wu et Chu [53], sur la synthèse d'une série de copolymères triblocs PCL-PEA-PCL. Les PEAs à terminaisons di-NH₂ sont tout d'abord synthétisés en trois étapes :

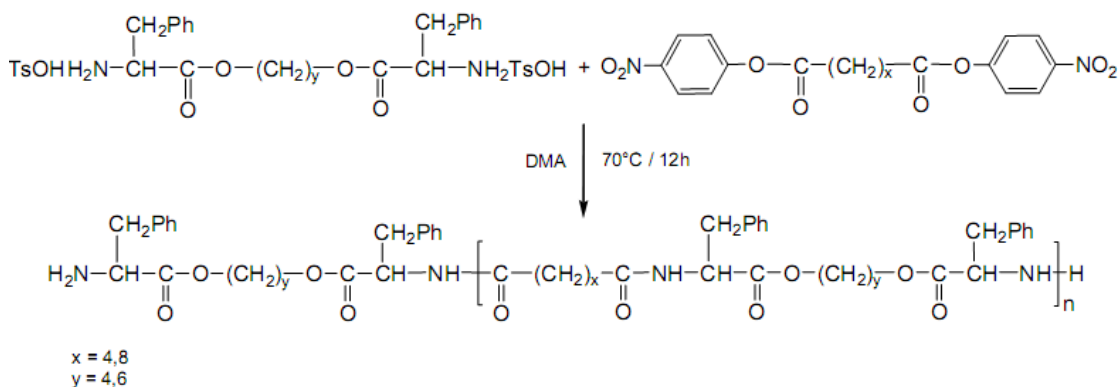
- La première étape est une double estérification du butan-1,4-diol ou d'hexan-1,6-diol par la L-phénylalanine:



- La deuxième étape est une double estérification du chlorure d'adipoyle ou de sébaçoyle par le paranitrophénol :



- La polycondensation du diester avec la diamine en excès, réalisée dans le troisième étape, conduit à des PEA-diNH₂ de masse molaire moyenne en nombre variant entre 4000 et 9000 g/mol :



Les prépolymères ainsi obtenus sont utilisés ensuite pour amorcer la polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en masse à 130°C en présence d'octoate d'étain (fig.29). Les masses molaires des copolymères obtenus à partir de mélanges PEA/CL de différentes compositions massiques (PEA/CL = 1 à 6) varient entre 32000 et 45000 g/mol.

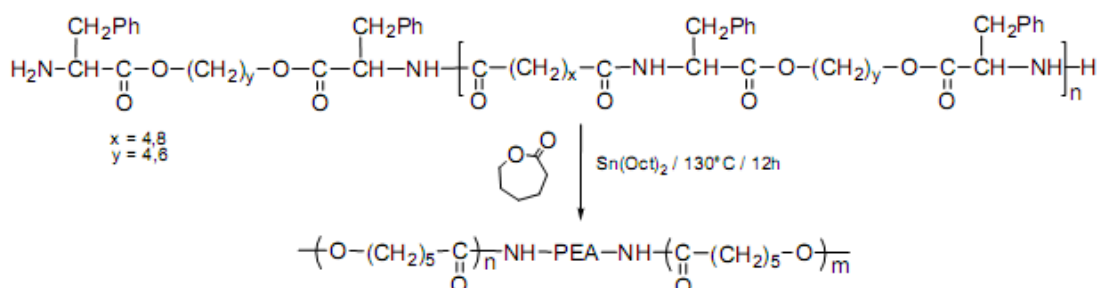


Figure 29 : Synthèse de copolymères à bloc PEA-PCL [53]

IV.4. les Bisoxazolines

IV.4.1 Généralité

Connues depuis longtemps [54], les 2-oxazolines sont des imino-éthers cycliques simples, contenant la séquence $-N=C-O-$. De nombreux composés hétérocycliques peuvent donner des réactions d'addition avec les groupes carboxyliques.



Schéma 1: structure générale d'oxazoline et oxazine

Oxazolines sont composés hétérocycliques à cinq chaînons comportant une double liaison. Celle-ci peut être située dans trois positions (localisée), donnant trois différents anneaux oxazoline.

La structure 2-oxazoline est la plus courante, tandis que 3 et 4-oxazolines.

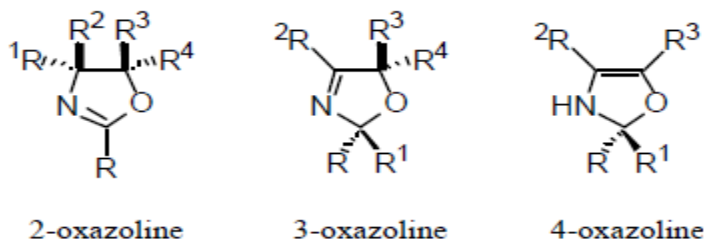


Schéma 2 : structure des dérivés oxazolines

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.

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 [55].

IV.4.2 Méthodes de synthèse des oxazolines

4.2.1 Synthèse par déshydratation de β ou γ hydroxyalkylamides

La procédure la plus générale pour la cyclisation des hydroxylamides en oxazolines est celle développée par Denmark [56] (fig.30). Il préconise le passage par un tosylate ou un mésylate qui en suite cyclisé en milieu basique. Ainsi, l'hydroxyamide est soumis à l'action du

chlorure de tosyloxy, par exemple, en présence de triéthylamine pour former, in situ, l'intermédiaire tosylate. Les conditions basiques permettent ensuite de terminer la réaction.

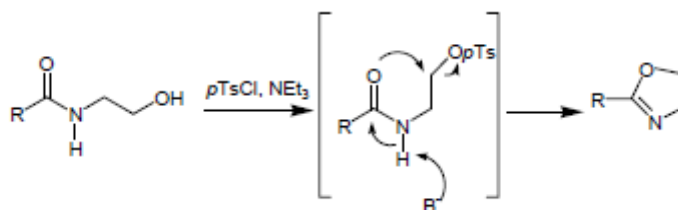


Figure 30 : formation des oxazolines selon Denmark

4.2.2 Synthèse d'oxazoline par réaction de Vilsmeier

La méthode très récente, utilisant le réactif de Vilsmeier (fig.31) semble très prometteur en tant que méthode générale avec une large application pour la production oxazoline. [57]

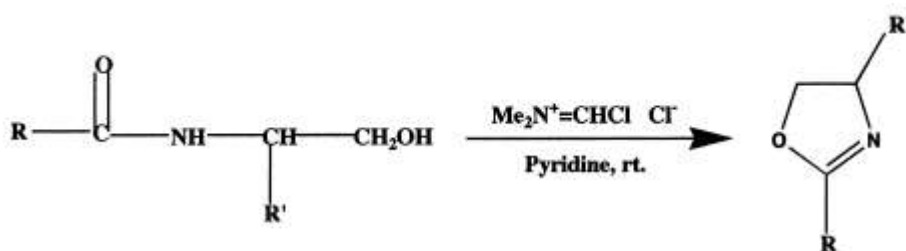


Figure 31 : Synthèse d'oxazoline par réaction de Vilsmeier

Les oxazolines sont préparées par différentes méthodes ; des revues ont détaillé chacune de ses méthodes de synthèses ont été proposées par Elderfield [58] et Frump [59]. Différentes méthodes de synthèse d'oxazolines peuvent être envisagées (fig.32) [60,61]. Il s'agit toujours de condenser un aminoalcool sur un acide carboxylique ou un dérivé d'acide.

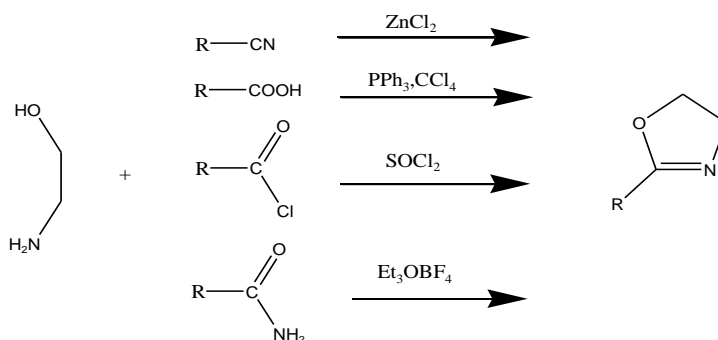


Figure 32 : Synthèse du cycle oxazoline

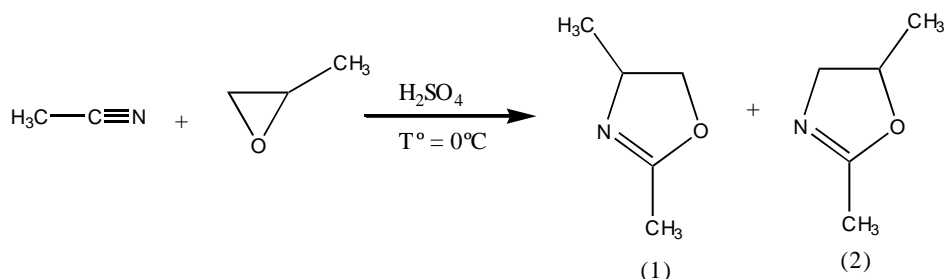
4.2.3 Synthèse à partir d'un nitrile

La formation du 2-oxazoline à partir d'un dérivé nitrile se fait par condensation de ce dernier avec, soit un époxyde [59, 62, 63], soit un aminoalcool [60,64,65]. Seeliger et al. [60, 66,67] 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.

4.2.3 Réaction d'un nitrile avec l'époxyde

Les rendements obtenus par cette voie sont très faibles [62], de plus quand l'époxyde est substitué, un mélange d'isomères est obtenu.



(1) : 2,4-diméthyl-2-oxazoline

(2) : 2,5-diméthyl-2-oxazoline

Figure 33 : formation d'oxazoline par réaction d'un nitrile avec un époxyde

4.2.4 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 [68]. Le mécanisme réactionnel est le suivant :

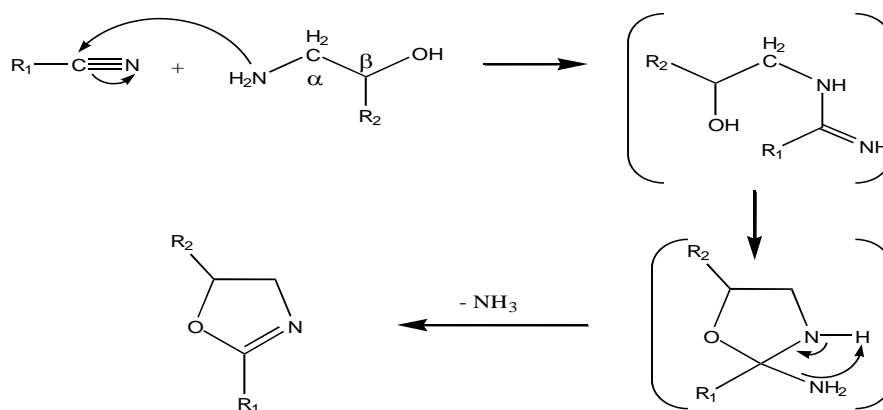


Figure 34 : Réaction d'un nitrile avec un aminoalcool

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 [60]. Les principaux catalyseurs sont le chlorure de zinc ZnCl_2 , l'acétate de cadmium $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, l'acétate de zinc $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 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 3 : Structure des oxazolines préparés à partir des nitriles

R₁	R₂	Catalyseur	Rendement %
CH ₃	H	A	73
Cyclohexane	H	B	62
n-C ₁₁ H ₂₃	H	A	77
n-C ₁₇ H ₃₅	H	A	77
C ₆ H ₅	H	A	85
C ₆ H ₅	CH ₃	C	76
C ₆ H ₅	H	C	72

A: Cd(CH₃COO)₂,2H₂O; **B:** Zn (CH₃COO)₂,2H₂O; **C:** ZnCl₂

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.

IV. 4.3 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 [69].

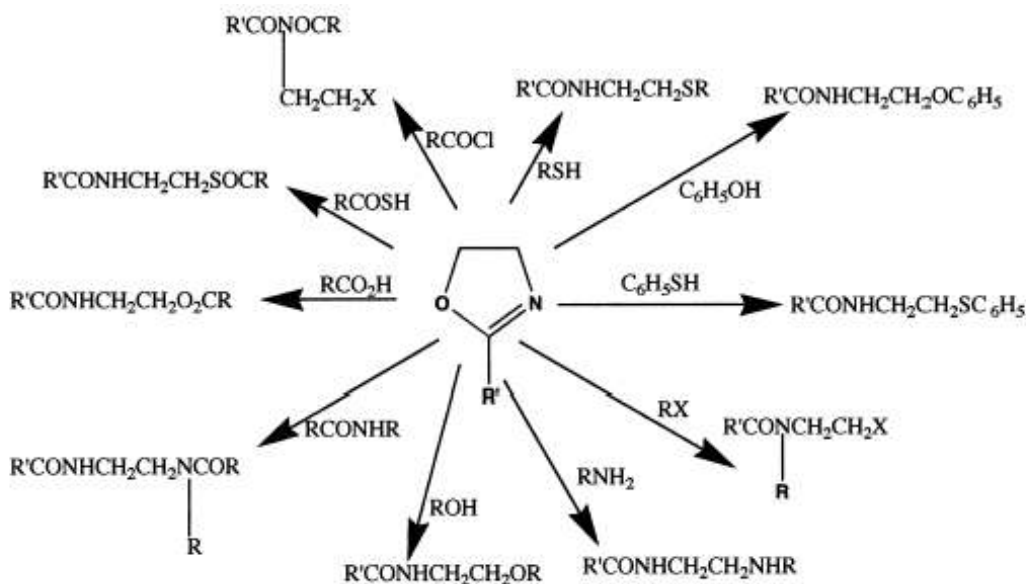


Figure 35 : Différentes réactions d'ouverture de cycle iminoéther

4.3.1 Ouverture par des acides carboxyliques :

Les oxazolines donnent par réactions d'ouverture avec des acides carboxyliques ; un enchaînement de type esteramide [59, 70,71].

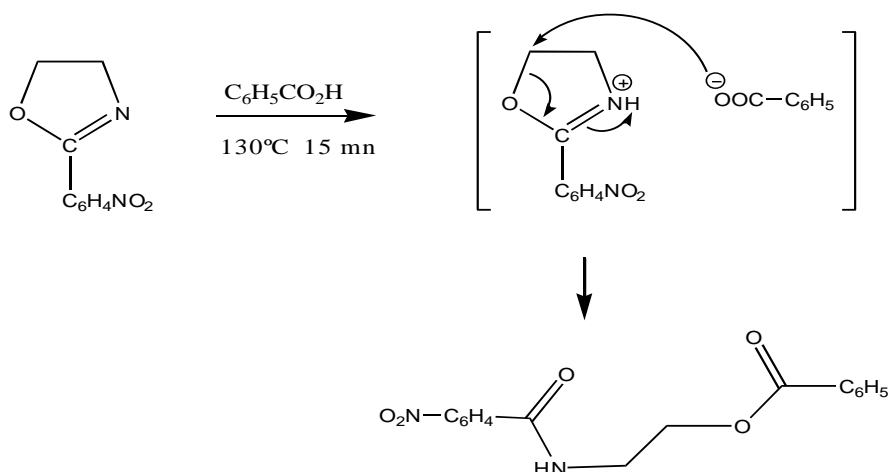


Figure 36 : Ouverture de la p-nitrophényl(2-oxazoline) par l'acide benzoïque

La réaction d'ouverture du cycle 2-oxazolines par les acides carboxyliques se fait par la rupture de la liaison C₅-O (fig.36). Elle passe aussi par un intermédiaire de type ammonium et tout comme la réaction d'hydrolyse les conditions opératoires sont à modifier selon le type et le degré de substitution. En effet plus les deux positions 4 ou 5 de l'oxazoline sont substituées, plus la température de la réaction sera élevée.

Dans un autre travail [73], il a été montré que cette réaction d'ouverture peut se faire aussi à partir de polymères possédant des groupements acide en chaîne latérale. Ces résultats montrent que la réactivité des cycles oxazolines avec les acides carboxyliques est très importante à haute température.

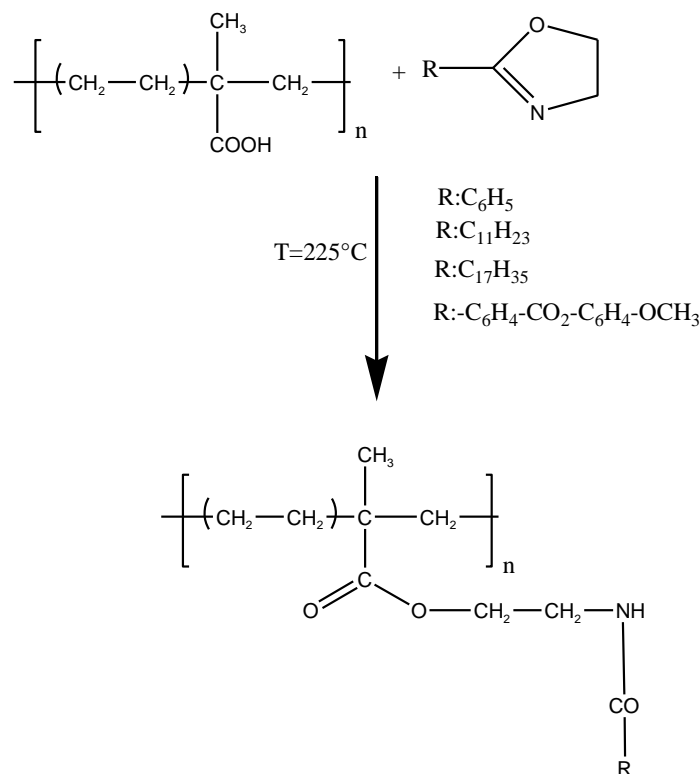


Figure 37: modification du copolymère (éthène-co-acide méthacrylique) par différentes oxazolines [73]

La réaction a été réalisée en masse à 225°C pendant quelques minutes. Des modélisations avaient été effectuées au préalable sur les mêmes oxazolines mais avec des monoacides comme l'acide caproïque et l'acide benzoïque. L'évolution de la réaction a été suivie par titrage des groupes oxazolines par une solution de HClO₄/AcOH, et les résultats expérimentaux montrent que plus de 90% de l'oxazoline de départ disparaît en moins de 5 minutes. La réactivité des cycles oxazoline vis-à-vis des acides carboxyliques, à haute température, semble donc très importante.

4.3.2 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 [59]. Ces polymères à enchaînement ester-amide dans la chaîne principale ont fait l'objet de nombreuses publications [74-76].

La première étude de cette réaction de polycondensations a été réalisée à la fin des années 50 par A. Jaeger [74] 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.

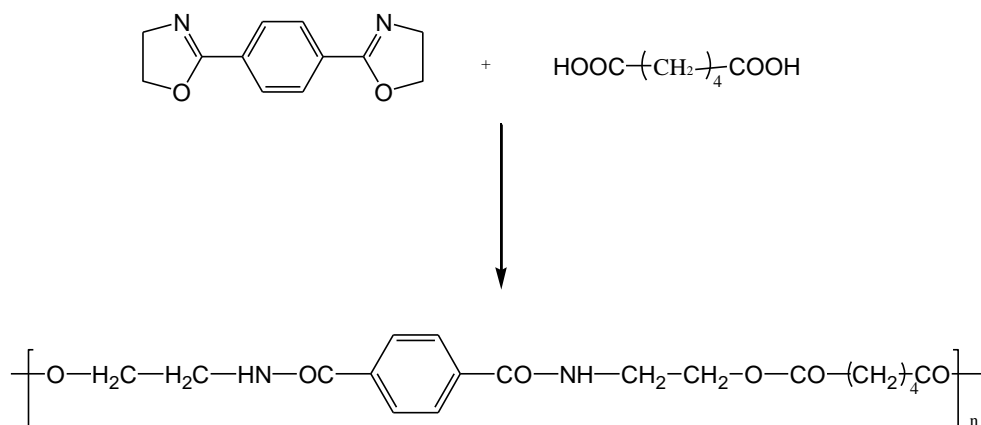


Figure 38: Réaction du para phényl-bisoxazoline avec l'acide adipique [74]

Ces travaux ont donné lieu à deux autres publications en 1966 [75] et en 1989 [76]. En 1966 le polycondensat est caractérisé par IR et la viscosité intrinsèque mesurée était de $0,07 \text{ dl g}^{-1}$. La réaction a été réalisée en solution dans le DMF à 120°C pendant 10 heures.

En 1989, l'auteur [76] 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 le 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 aux 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 g/mol
- les viscosités obtenues sont dix fois plus importantes que celles obtenues en 1966.

La réaction étant effectuée en solution à 120°C . Donc pour obtenir des poly (ester amide)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. (fig. 39) [77-89].

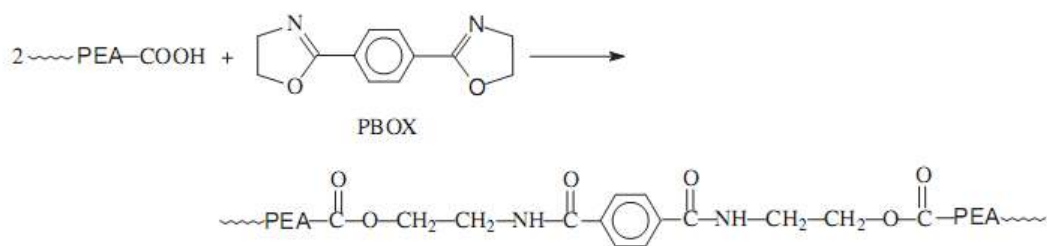


Figure 39 : Extension des chaînes de polymères par réaction de « prépolymères » à terminaison acide avec des bis-2-oxazolines.

Avec $\sim\sim\sim$ = chaîne de polymères.

Cette méthode a permis d'obtenir des polymères de masse molaires 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 et par dosage des fonctions acide.

Une série de nouveaux poly (ester-amide) s aromatiques et aliphatiques (PEA) ont été synthétisés par réaction de condensation de bis-oxazolines aromatiques avec des composés dicarboxyliques aliphatiques. Ces polymères ont un poids moléculaire moyen en nombre de 20 000 à 25 000. Ils ont des structures amorphes ou semi-cristallines. Ils présentent une bonne solubilité dans les solvants aprotiques. [90]

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 (H_2O , 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.

V. NOTION DE BIODÉGRABILITÉ :

V. 1. Définition d'un polymère biodégradable

Un polymère biodégradable est un polymère qui est 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_2O , CO_2), nouvelle biomasse ou résidus.

V.2. Méthodes de mesure de la biodégradabilité des matériaux

Ces méthodes permettent l'évaluation de la biodégradabilité des matériaux par des microorganismes aérobieques ou anaérobiques qualitative en se basant sur l'observation visuelle ou quantitative mesurant la perte de masse, la quantité d' O_2 ou de CO_2 consommée par les microorganismes lors de l'assimilation du substrat à dégrader. Pour cela différentes méthodes peuvent être utilisées :

V.1.2 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.

D. 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 [91] ou ajouté à la gélose [92] 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, les

chercheurs [93] ont isolé le *Saccharothrix waywayandensis* qui a eu la capacité de dégrader jusqu'à 95% du PLA après 7 jours d'incubation dans un milieu liquide.

E. 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 10^7 UFC/mL Unités Formant Colonies) de milieu [94]. 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. [95]

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 facile à mettre en œuvre. Elles constituent un test rapide qui permet l'orientation des formulations polymériques vers du biodégradable et la sélection des souches biodégradant les matériaux.

F. Méthode respirométrique :

Les mesures respirométriques permettent de quantifier, en condition aérobie, la dégradation du matériau plastique jusqu'à sa disparition complète du milieu, grâce à son assimilation par des microorganismes.

- La demande biochimique en oxygène DBO :

Cette méthode [96,97] mesure la Demande Biologique en Oxygène (DBO) nécessaire pour la dégradation d'un matériau par des microorganismes dans des respiromètres fermés. Elle nécessite que le matériau soit la seule source de carbone dans un milieu d'essai. 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 mesure de la DBO_5 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. Des études ont montré qu'avec cette méthode la cellulose est biodégradée à 100% après 50 jours en utilisant une boue issue d'une station d'épuration d'une usine [98].

V.3. Grandeurs permettant une évaluation de la biodégradation

La biodégradabilité d'un matériau consiste en sa minéralisation totale par le métabolisme des micro-organismes, non seulement du polymère de base, mais aussi des additifs inclus.

Plusieurs paramètres peuvent être suivis, dans des conditions expérimentales définies [99] :

- Le changement d'aspect du matériau :

Ceci consiste à observer la colonisation microbienne à la surface du polymère et à examiner les modifications macroscopiques (fragmentation, érosion,...) et/ou microscopiques (modification de la morphologie) de celle-ci. Les techniques utilisées sont notamment les microscopies optique, électronique ou à force atomique.

- La perte de masse :

L'évolution de la masse est mesurée en fonction du temps.

- L'évolution des propriétés thermiques et mécaniques :

L'évolution des propriétés thermiques (T_g , T_f ,...) et mécaniques telles que la résistance à la traction, l'allongement à la rupture, etc.... sont des mesures indirectes de la biodégradation d'un polymère. Ces méthodes permettent d'estimer des degrés de biodégradabilité par rapport aux propriétés d'origine du matériau.

La distribution des masses molaires :

Cette distribution peut être mesurée par chromatographie d'exclusion stérique (CES). Cette méthode est analytique et permet d'affiner la compréhension des mécanismes de dégradation.

- La consommation en oxygène :

C'est une méthode directe de mesure de l'activité biologique en présence du matériau. Elle nécessite néanmoins de bien connaître les mécanismes biochimiques impliqués afin de différencier les consommations en oxygène liées à la biodégradation du matériau de celles liées à d'autres processus (oxydation chimique, ...).

V.4. Les différents facteurs influençant la biodégradation

Quelle que soit l'origine du matériau, les facteurs limitant sa dégradation peuvent être liés à ses propriétés intrinsèques (structure et composition) et aux paramètres physico-chimiques de l'environnement de dégradation. Pour cela, avant toute évaluation de la dégradation, il est important de bien étudier le matériau (la nature des molécules qui le constituent, sa porosité, sa cristallinité...) et le milieu de dégradation (température, pH, humidité...). [100]

V.5.Mécanisme général de la biodégradation

Tous les matériaux polymères sont exposés aux conditions naturelles environnementales et leur surface est recouverte par des micro-organismes, exceptés dans le cas de pièces stériles [101]. Ces micro-organismes sont capables de dégrader une large gamme de polymères naturels et synthétiques.

V.5.1. 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 bio-assimilés par les micro-organismes. 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 (fig.40).

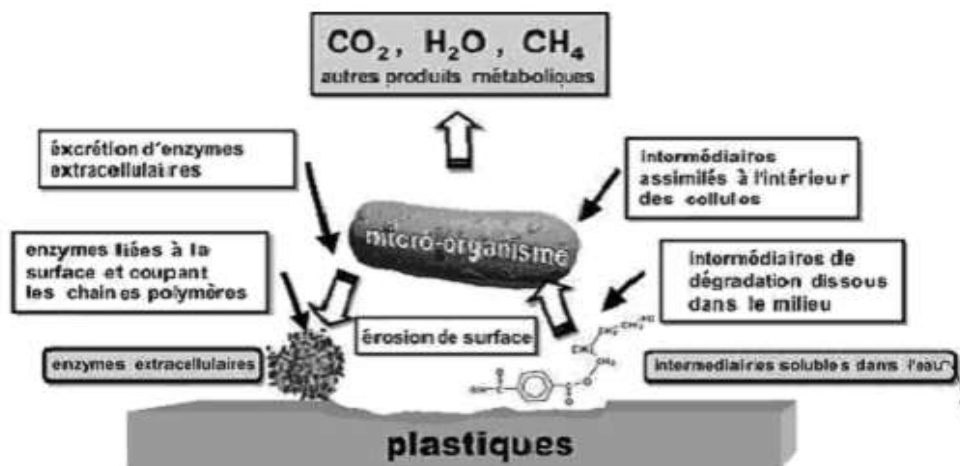


Figure 40: Mécanisme général de la biodégradation des plastiques d'après Müller [102]

Ainsi, les micro-organismes dégradent les polymères grâce à la production d'enzymes intracellulaires et extracellulaires comme les dépolymérase et les hydrolases [103]. 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 voies métaboliques appropriées et assimilés [102,104-107]

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 [106,108] (fig. 41). 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 [106].

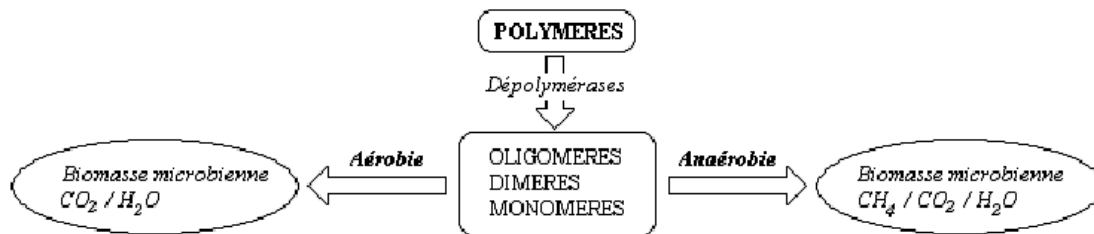


Figure 41 : Schéma des étapes de la dégradation des polymères en conditions aérobie et anaérobie [106].

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 [106, 107,109]. Elles réduisent la longueur des chaînes de polymères par des réactions d'hydrolyses ou d'oxydations.

V.5.2. 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. [110-112] L'exposition de matériaux polymères dans le milieu naturel à 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 considéré, 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.

V.5.3. Influence des paramètres intrinsèques

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 (copolymères) et ceux-ci peuvent être distribués statistiquement le long de la chaîne polymère (copolymères statistiques) ou distribués alternativement (copolymères alternés). La présence de longs blocs de chaque structure polymère (copolymères 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 [100].

Tous les facteurs décrits ci-dessus influent sur les résultats et doivent être pris en compte lors des mesures de biodégradation des matériaux plastiques. Ainsi l'analyse de la biodégradabilité des matières plastiques implique différentes approches scientifiques.

V.5.4. Les facteurs biologiques de la biodégradation

Il apparaît de plus en plus clairement que les micro-organismes jouent un rôle majeur dans l'organisation, le fonctionnement et l'évolution de la plupart des écosystèmes. Le terme de « micro-organismes » englobe un groupe d'êtres vivants de taille microscopique et pour la plupart unicellulaires. Deux grands ensembles se distinguent : les Procaryotes et les Eucaryotes. Les Procaryotes sont caractérisés par des cellules dépourvues de noyau. Par contre, la cellule eucaryote contient un noyau, organite limité par une enveloppe.

Les deux types de micro-organismes qui jouent un rôle déterminant dans la biodégradation des polymères naturels et synthétiques sont les champignons et les bactéries.

De nombreux microorganismes présents dans le milieu naturel sont capables d'hydrolyser les polymères naturels ou synthétiques par l'intermédiaire de leurs enzymes. La plupart des études menées sur la biodégradation des matériaux ont privilégié l'utilisation de souches fongiques [114]. Deux raisons ont principalement guidé ce choix :

- Les matériaux sont facilement envahis par les moisissures qui sont mieux équipées pour l'hydrolyse des polymères et leurs hyphes leur permettent de pénétrer profondément dans les tissus ;
- Les bactéries présentent pour la plupart des cas des caractères pathogènes nécessitant un équipement plus particulier et rendant plus difficile leur utilisation pour les tests de biodégradabilité.

VI. La microencapsulation

VI.1. Définition

La microencapsulation est une technique de protection de matières sensibles (à l'état solide, liquide ou gazeux) appelées aussi matières actives à l'aide d'une matière enrobante par formation de particules de taille micrométrique [114]. Ce procédé permet de créer une barrière de protection pour les molécules encapsulées et de contrôler leur relargage dans un milieu donné. Le contenu d'une capsule individualisée est protégé de l'environnement par la matière enrobante et peut être libéré sous l'action de la température, d'enzymes, du changement de pH du milieu, de l'action mécanique ou simplement par la diffusion à travers la matière enrobante poreuse.

VI.2. Historique

La première application industrielle de microparticules date des années 1950 quand Green et Schleicher ont encapsulé des particules de pigments dans des polymères naturels (protéine/gélatine et polysaccharide/gomme arabique) par coacervation complexe. Cette stratégie, utilisée pour la production de papier autocopiant qui a permis de remplacer l'ancienne feuille de "carbone" [115]. Au cours des dernières années, la microencapsulation s'est considérablement développée à l'échelle industrielle. Les microparticules ont des applications très variées, elles sont utilisées pour la production de textiles parfumés [116] et de produits cosmétiques [117,118], pour la protection des récoltes agricoles [119,120], dans l'agroalimentaire pour donner de nouvelles propriétés aux aliments (encapsulation d'arômes, colorants, épices) [114], mais aussi dans les produits phytosanitaires [121,122] et dans le domaine de la médecine et de la pharmacie [123-124].

VI.3. Classification des microparticules

Le type de particules obtenues par microencapsulation dépend des propriétés physico-chimiques de la matière active et de la matière enrobante, de leur composition et de la technique utilisée.

La morphologie des microparticules peut être observée par microscopie optique ou électronique. Deux structures peuvent exister [125] :

VI.3.1. Les systèmes réservoirs (microparticules) :

Les microparticules sont des structures réservoirs, sphériques, à paroi polymère et comportant un cœur hydrophile ou lipophile. Le principe actif est généralement dissous dans le cœur mais peut également être adsorbé à la surface des nanoparticules.

VI.3.2. Les systèmes matriciels (microsphères) :

Les microsphères sont des structures matricielles de forme sphérique constituées d'un réseau polymère. Le principe actif est soit dispersé dans le réseau polymère durant la formation des microsphères, soit adsorbé à la surface de ces particules après préparation par l'intermédiaire de liaisons de type hydrophobes, électrostatiques ou covalentes. Ces deux types de morphologie de microparticules ainsi que quelques variantes plus complexes sont présentés sur la Figure 42

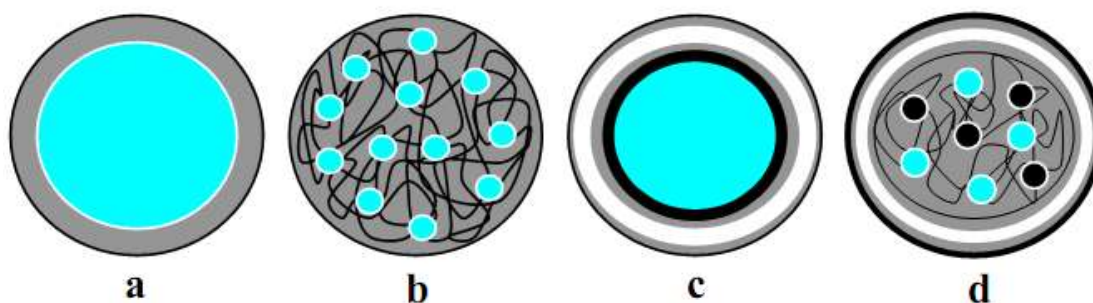


Figure 42: Morphologie de particules obtenues par microencapsulation : (a) microcapsule simple, (b) microsphère simple, (c) microcapsule multi-enveloppe, (d) microsphère avec double cœur

VI.4. Structure et taille de microcapsule :

En ce qui concerne leur forme, les microparticules ne sont pas nécessairement sphériques, elles peuvent également avoir une forme irrégulière. Lorsqu'une particule solide est encapsulée, la matière enrobante épouse généralement les contours de la particule, ce qui conduit à une grande variété de formes. En revanche, la taille est un dénominateur commun à ces systèmes : elle est comprise entre 1 μm et 1000 μm . En deçà, on parlera de nanoparticules et au-delà de minigranules.

VI.5. Matériaux d'encapsulation :

Les matériaux (polymères et lipides) utilisés pour obtenir ces structures sont nombreux et variés. Le tableau suivant porte les principaux polymères utilisés pour obtenir ces structures [126].

Tableau 4 : Principaux polymères utilisés pour obtenir des structures de nanoparticules

Matériaux	Non chimique
Polymère naturel	Amidon, Chitosane , Alginate ,Gélatine
Polymère synthétiques	Poly(lactide),poly(ϵ -caprolactone),polyéthylèglycol ,poly(isobutylcyanoacrylate),polyacrylate,polyméthacrylate
copolymères	Poly(lactide-co-éthylène glycol), poly(lactide-co-glycolide-co-éthylène glycol) Poly(ϵ -caprolactone- co-ethylene glycol) Poly(isohexadecylcyanoacrylate-co-polyéthylèglycol cyanoacrylate)
Lipides et cires minérales	Corps gras solide, glycérade. Cires (d'abeille, de carnauba...) cires minérales

VI.6. Techniques d'encapsulation

Les procédés de microencapsulation sont variés; il existe plusieurs classifications de ces techniques [125]. 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 5 Dubernet et Benoit [127] classent ces différentes techniques en trois catégories principales selon le procédé expérimental de fabrication des microparticules.

Tableau 5 : Procédés de microencapsulation

Procédés chimique	Procédés Physico-chimiques	Procédés Physico-mécanique
-Polymérisation interfaciale -Polymérisation en milieu dispersé -Polymérisation radicalaire ou anionique	-Coacervation (simple ou complexe) -Evaporation-extraction de solvant -Gélification thermique	-Atomisation -Gélification ou congélation de gouttes -Enrobage en lit fluidisé -Extrusion -Procédé basé sur la technologie des fluides supercritiques

Conclusion

Ce chapitre bibliographique est composé de trois parties. La première comporte sur les polyesteramides constituent une classe de copolymères intéressante, comme en témoignent les données de la littérature relativement abondantes sur ce sujet. Ils présentent en général de meilleures propriétés thermomécaniques que les homopolyesters correspondants et sont potentiellement biodégradables. Ces propriétés rendent les PEAs prometteurs pour des applications dans de nombreux secteurs, en particulier dans biomédicales ou environnementales. La synthèse de coupleur de chaîne de type bisoxazoline et l'ouverture de cycle avec les diacides donnent des poly (ester- amide)s Parmi les polyesteramides, biodégradabilité sont recherchées, Dans le chapitre suivant, un intérêt particulier sera porté sur l'étude de la dégradation hydrolytique et la biodégradation des polymères dans différentes conditions de température et d'humidité, mais aussi sur l'amélioration de sa stabilité face à l'hydrolyse. La troisième, relative à la microencapsulation, consiste en une brève description des différents procédés et matériaux permettant d'obtenir des microparticules individualisées chargées en différentes matières actives, ainsi que des principaux matériaux enrobants.

- [1] G. T. Peckham, E.M. Filichioni, in *Kirck-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Ed*, Wiley, New-York, 1967, 12, 170.
- [2] Thèse doctorat Nicolas Susperregui , Étude théorique de la polymérisation d'esters par voie organométallique et organique. Le 05 Novembre 2010 Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- [3] Michel F. chimie et physico- chimie des polymères, nouvelle présentation 2005 Dunode, Paris 2002
- [4] Guérin B., Polyamides, Techniques de l'Ingénieur, traité Plastiques et Composites., A3360, 1994, 1-19.
- [5] Huraux K., Durand. J.C., Poudre à base de polyamide et procédé de revêtement d'objet par fusion de ladite poudre, EP2531568 A1, 2012.
- [6] Persyn O., Miri V., Lefèvre J.M., Depecker C., Gors C., Stroeks A., Structural Organization and Drawability in Polyamide Blends, *Polym. Eng .Sci*, 44, 2004, 261-271.
- [7] Zimmerman J., Polyamides, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 11, 1990, 315-380.
- [8] Bernier J.C., Jacques R.A., Nylon, Rilsan et Kevlar : la grande aventure des polyamides, *Culture science chimie*, 2012.
- [9] Mark F.H, Bikales N.M., Overberge G.C., Menges G, *Encyclopedia of polymer science and engineering, polyamide*, Vol 11 , p.370, second edition.
- [10] Meier M.A.R., Metzger J.O., Schubert US., Plant oil renewable resources as green alternatives in polymer science, *Chem. Soc. Rev.* , 36 ,2007, 1788-1802.
- [11] Ayorinde F., Nana E., Nicely P., Woods A., Price E., Nwaonicha C., Syntheses of 12-aminododecanoic and 11-aminoundecanoic acids from vernolic acid, *JAOCS*, 74 ,1997, 531-538.
- [12] Latieule S., Arkema, biopolymère, le magazine des matières premières et des ingrédients Renouvelables, www.formuleverte.com , 2013.
- [13] Site internet : www.evonik.com, Vestamid® home, consulté le 16 octobre 2013.
- [14] Vasishtha A.K., Trivedi R.K., Das G., Sebacic acid and 2-octanol from castor oil., *JAOCS*, 67 ,1990, 333-337.
- [15] Lallier J.P., Mantsi F., Gillet J.P., Hildago M., Use of diamine microcapsules for thermal energy storage, WO2013088013 A1, 2013.
- [16] Site internet : <http://www.cathaybiotech.com>, consulté le 24 juin 2014.
- [17] Samenta S., He J., Selvakumar S., Lattimer J., Ulven C., Sibi M., Bahr J., Chisolm B.J., Polyamides based on the renewable monomer, 1, 13-tridecane diamine II: Synthesis and characterization of nylon 13,6, *Polymer* ,54 ,2013, 1141-1149.
- [18] Stempfle F, Quinzler D, Heckler, Mecking Stefan, Long-Chain Linear C19 and C23 Monomers

- and Polycondensates from Unsaturated Fatty Acid Esters, *Macromolecules*, 44 ,2011, 4159-4166.
- [19] Maulidan F., Meier M.A.R., Renewable Polyamide and Polyurethanes derived from Limonene, *Green Chem*, 15 ,2013, 370-380.
- [20] Thiagarajan S., Gootjes L., Vogelzang W., Wu J., Haveren J., Van E.D., Chiral Building Bloks from Biomass, 2,5-diamino-2,5-dideoxy-1,4-3,6 dianhydroiditol, *Tetrahedron* ,67, 2010, 383-389.
- [21] Jasinska-Walk L., Villani M., Wu J., Es D.V., Klop E., Rastogi S., and R.M., Koning E.C., Novel, Fully Biobased Semicrystalline Polyamide, *Macromolecules*, 44 ,2011, 3458-3466.
- [22] Jasinska-Walk L., Villani M., Dudenko D., Van A.O., Klop E., Rastogi S., Hansen R.M., Koning E.C., Local Conformation and Cocrystallization Phenomena in Renewable Diaminoisoidide-Based Polyamide Studied by FT-IR, Solid State NMR, and WAXD, *Macromolecules*, 45 ,2012, 2796-2808.
- [23] Majó A.M., Alla A., Bou J., Herranz C., Muñoz-Guerra S., Synthesis and Characterization of Polyamides obtained from Tartric acid and L-Lysine, *Eur. Polym. J.*, 40, 2004, 2699-2708.
- [24] Fenouillot F., Rousseau A., Colomines G., Saint-Loup R., Pascault J.P., Polymers from renewable 1,4:3,6-dianhydrohexitols (isosorbide, isomannide and isoidide), *Prog Polym. Sci.*, 35, 2010, 578-622.
- [25] Caouthar A.A., Loupy A., Bartolussi M., Blais J.C., Dubreucq L., Meddour L., Synthesis and characterization of new polyamides based on diphenylaminoisosorbide, *J. Polym. Sci.*, 43, 2005, 2480-2491.
- [26] M. Okada, Chemical syntheses of biodegradable polymers, *Progress in Polymer Science*, 27, 2002, 87-133.
- [27] C.G. Pitt, G.G.Pitt M.M.Gratz|G.L.Kimmel|J.SurlesA.Sohindler Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL- lactide), poly (ϵ -caprolactone), and their copolymers in vivo, *Biomaterials*, 2, 4, 1981, 215-220
- [28] A. Bernaskova, D. Chromcova, J. Brozek, J. Roda,, Polymerization of lactams, 95. Preparation of polyesteramides by the anionic polymerization of ϵ -caprolactam in the presence of poly (ϵ -caprolactone), *Polymer*, 45, 2004, 2141-2148.
- [29] W. Fan, L. Wang, S. Zheng, Double Reaction-induced Microphase Separation in Epoxy Resin Containing Polystyrene-block-poly(ϵ -caprolactone)-block-poly(n-butylacrylate) ABC Triblock Copolymer, *Macromolecules*, 43, 2010,10600-10611
- [30] X. Fang, R. Hutcheon, D.A. Scola, Microwave syntheses of poly (ϵ -caprolactam-co- ϵ -caprolactone), *Journal of polymer science. Part A: Polymer chemistry*, 2000,38, 1379-1390.
- [31] I. Goodman, A. Valavanidis, Copolyesteramides—II. Anionic copolymers of ϵ -caprolactam with ϵ -caprolactone, *European Polymer Journal*, 20, 1984, 529-557.
- [32] D. Chromcova, L. Baslerova, J. Roda, J. Brozek, Polymerization of lactams. 99 Preparation of polyesteramides by the anionic copolymerization of ϵ -caprolactam and ϵ -caprolactone, *Eur Polym Jr*, 44, 2008, 1733-1742.

- [33] N. Toncheva, R. Jerome, R. Mateva, Anionically prepared poly(caprolactam-co-caprolactone) and poly(caprolactam-co-valerolactone) copolymers: thermal and mechanical properties, *European Polymer Journal*, 47,2011, 238-247.
- [34] N.V. Lukasheva, A.V. Volokhina, G.I. Kudryavtsev, Copolymerization of α -piperidone with ϵ -caprolactam and α -pyrrolidone, *Polymer Science USSR*, 16,1974, 549-556.
- [35] F. Kobayashi, K. Matsuya, Copolymerization of α -pyrrolidone and ϵ -caprolactam, *Journal of Polymer Science. Part A: General Papers*, 1, 1963, 111-123.
- [36] A. R. Khan, J. Mathew, K. Al Shayji and M. Sari, Copolyesteramides: synthesis and kinetic analysis. *Eur. Poly. Jr.* 38, 2002, 1013.
- [37] S. Ahmed, S. M. Ashraf, A. Yadav and A. Jamal, Studies on Urethane-Modified Alumina-Filled Polyesteramide Anticorrosive Coatings Cured at Ambient Temperature. *Jr. Appl. Polym. Sci.*, 82, 2001, 1855.
- [38] N. Paredes and A Galan – Rodriguez, Puigalli J. , Synthesis and characterization of a family of biodegradable poly(ester amide)s derived from glycine *Jr. Polym. Sci. Part – A: Polym. Chem.*, 36, 1998, 1271.
- [39] E. Armelin, N. Paracuellos, A. Rodriguez-Galán, J. Puiggali, Study on the degradability of poly(ester amide)s derived from the α -amino acids glycine, and l-alanine containing a variable amide/ester ratio. *Polym.* 42, 2001, 7923-7932
- [40] M. Nagata, Synthesis and enzymatic degradation of poly(ester amide) stereocopolymers derived from alanine, *Macromol. Chem. Phys.*, 200, 1999, 2059.
- [41] K. Guo, C. C. Chu, Biodegradable and injectable paclitaxel-loaded poly(ester amide)s microspheres: Fabrication and characterization , *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2009, 89B, 491.
- [42] K. Guo, C. C. Chu, Synthesis of biodegradable amino acid-based poly(ester amide) and poly(ether ester amide) with pendant functional groups, *J. Appl. Polym. Sci.* 117, 2010, 3386.
- [43] J. Wu, C.-C. Chu, Water insoluble cationic poly(ester amide)s: synthesis, characterization and applications, *J. Mater. Chem. B* 2013, 1, 353.
- [44] H. Song, C. C. Chu, Synthesis and characterization of a new family of cationic amino acid-based poly(ester amide)s and their biological properties, *J Appl Polym Sci* 124, 2012,3840.
- [45] N. Franz, H.-A. Klok, Synthesis and modification of new biodegradable copolymers: Serine/glycolic acid based copolymers'*Macromol Chem Phys* 211, 2010,809.
- [46] G. John, S. Tsuda, M. Morita, Synthesis and modification of new biodegradable copolymers: Serine/glycolic acid based copolymers, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* 35, 1997, 1901
- [47] J. Touminen and J. V. Seppalac, *Macromolecules*, 33, 2000, 3530,.
- [48] P. Chevallier, J. C. Soutif, J. C. Brosse and A. Guerrero Rincon, Poly (amide-ester) s from 2,6-pyridine dicarboxylic acid and ethanolamine derivatives for metal ion complexation. Synthesis via

bis(2-oxazoline)-diacid reaction, Eur. Polym. J. 34, 1998, 767.

[49] Y. Fan, M. Kobayashi and H. Kise, Synthesis and specific biodegradation of novel polyesteramides containing amino acid residues, J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 39, 2001, 1318-1328.

[50] La thèse Abdoukader Ali Mohamed, Polyesteramides dérivés de la ϵ -caprolactone et d'acides amines naturels. Matériaux. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2014. Français.

[51] A. Gube, L. Jakisch, L. Häußler, K. Schneider, B. Voit, F. Böhme, Alternating block copolymers based on polyamide-12 and polycaprolactone more *Polymer International* 61 Polym. Int. 61, 2012, 157-162.

[52] L. Jakisch, H. Komber, F. Böhme, Multifunctional coupling agents: 5. Introduction of a new coupling agent for selective coupling of hydroxy and amino group containing polymers. Macromol. Mater. Eng., 292, 2007, 557.

[53] J. Wu, C.-C. Chu, Block copolymer of poly(ester amide) and polyesters: synthesis, characterization, and in vitro cellular response., Acta Biomater. 8, 2012, 4314.

[54] R. Andreasch, Monatsh. Chem., 5, 1884, 33.

[55] S.B. Brown, In Survey of Chemical Reactions of Monomers and Polymers during Extrusion Processing in Reactive Extrusion, Principles and Practice Munich, Hanser Publishers Edited by M. Xanthos, 1992, 75 – 199.

[56] Denmark, S.E. ; Nkajima, N. ; Nicaise, O.J.C. ; Faucher, A.M. ; Edwards, J.P.J. Org. Chem. 60, 1995 , 4884.

[57] Wuts PGM, Northuis JM, Kwan TA , The synthesis of oxazolines using the Vilsmeier reagent, J Org Chem Notes 2000.

[58] R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, New York, J. Wiley, 1977, 376-391.

[59] J. A. Frump, Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications, Chem. Rev, 5, 1971, 483 – 505.

[60] Witte, W. Seelingr , Liebigs. Ann. Chem, Syntheses with -metallated isocyanides. XV. 4-Ethoxycarbonyl-2-oxazolines and their hydrolysis to ethylesters of N-formyl- -hydroxy- -amino acids, 763, 1972, 1-16

[61] Thomas G. Gant, A. I. Meyers, M. Reuman, A. I. Meyers, The chemistry of 2-oxazolines (1985–present), Tetrahedron, 50, 1994, 2297-2360

[62] R. Oda , M. Okano , S. Tokiura, F. Misumi; Chem . Abs; 57, 1962, 12.453

[63] U. Junko, T. Osamu, F. Keizo; Tetrahedron Asymmetry; 5, 1994, 491.

[64] V. Rosnati, D. Misiti., Chem. Abstr. 1961.55. 5463-Rend. Ist. Super. Sanita.:. 23, 1960, 603.

[65] Maria B. Ezhovaa, Brian O. Patricka, Brian R. Jamesa,, Francis J. Wallerb, Michael E. Fordb , New chiral N,P-oxazolines, and their Ir complexes in asymmetric hydrogenation of an imine, J of Molecular Catalysis A: Chemical 224 , 2004, 71–79

- [66] Witte et W. Seeliger ; Angew. Simple Synthesis of 2-Substituted 2-Oxazolines and 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazines Chem. Internat. Edit ; 1972, 11, 287 – 288.
- [67] K. Aoi, M.Okada, Polymerization of oxazolines, Progress in Polymer Science, 21, 1996, 151-208
- [68] Carolus H. R. M. Wilsens,^{a,b,c} Nino J. M. Wullems,^a Erik Gubbels,^a Yefen Yao,^d Sanjay Rastogic,^e and Bart A. J. Noorder, Synthesis, kinetics, and characterization of bio-based thermosets obtained through polymerization of a 2,5-furandicarboxylic acid-based bis(2-oxazoline) with sebacic acid, Polym. Chem., 6, 2015, 2707.
- [69] B.M. Culbertson., Prog. Polym. Sci. 87,2002,579-626
- [70] Qinghao Meng ,Jinlian Hu A review of shape memory polymer composites and blend, Composites Part A: Applied Science and Manufacturing, 40, 11, 2009, 1661-1672
- [71] U. Schollkopf, D. HOPPE. Angen. Chem. Int. Edit; 1970, 9, 456.
- [72] E. M. Fry; J. Org . Chem; 15, 1950, 802
- [73] P. Muller, C. Worner ,R. Mulhaupt ; Macromol . Chem .Phys ; 196,1995, 1917.
- [74] A. Jaeger. Chem. Abstr ; 1959, 55, 5040 – Ger ; 1050, 540 (Feb. 12. 1959).
- [75] Tadatomi Nishikubo ,Takashi Iizawa , Atsushi Tōkairin, Addition reaction of poly(2-vinyl-2-oxazoline)s with thiols and carboxylic acids, Macromolecular Rapid Communications,2,1981,91-94.
- [76] Matthias Bruch ,Armin Burgath ,Ton Loontjens ,Rolf Mülhaupt, Synthesis and characterization of polyesteramides derived from an oxazoline-functional alcohol and dicarboxylic acid anhydrides,J. Polym. Sci ; part A :Polym. Chem,37,1999, 3367-3376
- [77] H. Inata , S Matsumara ; Chain extenders for polyesters. I. Addition-type chain extenders reactive with carboxyl end groups of polyesters, J Appl .Polym. . Sci . 30, 1985 , 3325.
- [78] H. Inata , S Matsumara ; J Appl .Polym. . Sci . 1986 ,32 ,5193
- [79] H. Inata , S Matsumara ; J Appl .Polym. . Sci . 1987 ,33 ,3069.
- [80] These A. Douhi – Université Pierre et Marie Curie. Paris VI, Soutenu 1993
- [81] T. Loontjens. W. Belt. D. Stanssens et P. Weerts; Polym. Bul; 30, 1993,13 –18.
- [82] R. Po, L. Abis, L. Fiocca and R. Mansani, Macromolecules, 28, 1995,5699-5705.
- [83] A. Douhi, A. Fradet., Polymer, Bulletin 36, 1996, 455-462.
- [84] H. Lefévre , A. Fradet., Macromol. Symp. 122, 1997, 25-31
- [85] C. Wörner, P. Müller and R. Mülhaupt., Polymer 39 , 1998,611-620.
- [86] J.Kylma, J. Tuominen, A. Helminen, J. Seppälä., Polymer 42, 2001,3333-3343
- [87] L. Nery, H. Lefebvre, A. Fradet., Macromol. Chem., Phys. 205, 2004, 448-455.
- [88] L. Nery, H. Lefebvre, A. Fradet. J. Polym. Sci.; Part A; Polym. Chem. 43, 2005, 1331-1341.
- [89] Shiyue Liu , Chenguo Li, Jingbo Zhao ,Zhiyuan Zhang , Wantai Yang, Synthesis and characterization of polyesteramides having short Nylon-6 segments in the main chains through

polycondensation and chain extension, *Polymer* 52,2011, 6046-6055.

[90] I. Ben Mansour, K. Alouani, E. Chauveau, V. Martin, F. Schiets, R. Mercier, Synthesis and characterisation of poly (ester-amide)s from aromatic bisoxazoline precursors, *European Polymer Journal* 46, 2010, 814–820.

[91] Calmon-Decriaud, A., Bellon-Maurel, V., & Silvestre, F. Standard Methods for Testing the Aerobic Biodegradation of Polymeric Materials. Review and Perspectives. Dans *Blockcopolymers - Polyelectrolytes - Biodegradation*, *Advances in Polymer Science*,135, ,1998, 207-226

[92] Tokiwa Y., Clabia P., «Biodegradability and biodegradation of poly (lactide)», *Appl Microbiol Biotechnol*, 72,2006, 244-251.

[93] Jarerat A., Tokiwa Y., «Poly (l-lactide) degradation by *Saccharothrix Waywayandensis*», *Biotechnology Letters*, 25,2003, 401-404.

[94] Coma V., «Proposition d'une méthodologie pour l'estimation de la biodégradabilité de matériaux d'emballage», Thèse de l'Université Champagne-ardenne, 1992.

[95] Ikura Y. Kudo T.,«Isolation of a microorganism capable of degrading poly-(L-lactide) », *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 45,1999, 247-251.

[96] Évaluation de la biodégradabilité aérobie ultime des matériaux plastiques en milieu aqueux -- Méthode par détermination de la demande en oxygène dans un respiromètre fermé 1999 Norme internationale ISO 14851

[97] SO, *Plastiques - Evaluation de l'action des micro-organismes*. Organisation internationale de normalisation, 1997. Norme internationale ISO 846

[98] V. Mezzanotte, R. Bertani, F. Degli Innocenti, M. Tosin-Influence of inocula on the results of biodegradation tests, *Polymer Degradation and Stability* 87, 2005, 51-56.

[99] Clarinval, A.M. and F. Montfort Windels, *Les polymères biodégradables*. CRIF Centre de recherche collective des secteurs, 2003.

[100] Fouzia Jbilou, Elaboration de matériaux à base de farine de maïs : évaluation et compréhension des relations entre structure et cinétique de biodégradation, Université Claude Bernard-Lyon I, 2011.French.

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

[102] Müller R.-J.,. Chapitre 12-Biodegradability of Polymers: Regulations and Methods for Testing, General aspects and special applications, *Biopolymers*, Volume 10, Volume Editor: Alexander Steinbüchel, Wiley-VCH, 2004,365-374.

[103] Gübitz G. M., Paulo A. C.,. New substrates for reliable enzymes: enzymatic modification of polymers, *Current opinion in biotechnology* 14 (6), 2003, 577-582.

- [104] Ratajska M., Boryniec S., 1 Physical and chemical aspects of biodegradation of natural polymers, *Reactive and functional polymers*, 38,(1), 1998, 35-49.
- [105] Gu J.-D., Ford T. E., Mitchell R., *Microbial degradation of materials: general processes*, Uhlig's corrosion handbook, second edition, R. Winston Revie editor, 2000, 349-365
- [106] Gu J.-D., a. *Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials: recent research advances*, *International biodeterioration & biodegradation* 52 (2), 2003, 69-91.
- [107] Müller R. J., Kleeberg I., Deckwer W.-D.,. *Biodegradation of polyesters containing aromatic constituents*, *Journal of biotechnology* 86,2001, 87-95.
- [108] Feuilloley P., 1999. Un label européen de biodégradabilité, *Biofutur* n°193, 19-21.
- [109] Kaczmarek H., Świątek M., Kamińska A., . *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), 2004,35-45.
- [110] Chiellini E., Corti A., D'Antone S., Solaro R., *Biodegradation of poly (vinyl alcohol) based materials*, *Progress in polymer science* 28 (6), 2003,963-1014.
- [111] 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), 2004,547-556.
- [112] Weiland M., Daro A., David C, *Biodegradation of thermally oxidized polyethylene*, *Polymer degradation and stability* 48 (2), 1995,275-289.
- [113] Coma, V., Couturier, Y., Pascat, B., Bureau, G., Cuq, J. L., & Guilbert, S. *Estimation of the biofragmentability of packaging materials by an enzymatic method*. *Enzyme and Microbial Technology*, 17(6), 1995, 524-529.
- [114] Augustin M.A. and Hemar Y., *Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients*. *Chem Soc Rev*, 38, 2009,902-912.
- [115] Dubey R., Shami T.C. and Bhasker Rao K.U., *Microencapsulation technology and application*. *Defence Sci J*, 59,2009, 82-95.
- [116] Rodrigues S.N., Fernandes I., Martins I.M., Mata V.G., Barreiro F. et al., *Microencapsulation of limonene for textile application*. *Ind Eng Chem Res*, 47, 2008,4142-4147.
- [117] El-Zawahry M.M., El-Shami S. and El-Mallah M.H., *Optimizing a wool dyeing process with reactive dye by liposome microencapsulation*. *Dyes Pigments*, 74, 2007,684-691.
- [118] Ge X., Wan Z., Song N., Fan A. and Wua R., *Efficient methods for the extraction and microencapsulation of red pigments from a hybrid rose*. *J Food Eng*, , 94, 2009,122-128.
- [119] Bingham G., Gunning R.V., Gorman K., Field L.M. and Moores G.D., *Temporal synergism by microencapsulation of piperonyl butoxide and α -cypermethrin overcomes insecticide resistance in crop pests*. *Pest Manag Sci*, ,63 ,2007, 276-281.

- [120] Stelinski L.L., McGhee P., Haas M., Ilichev A.L. and GutL.G., Sprayable microencapsulated sex pheromone formulations for mating disruption of four tortricid species: effects of application height, rate, frequency, and sticker adjuvant. *J Econom Entomol*, 100, 2007,1360-1369.
- [121] Nordstierna L., Abdalla A.A., Masuda M., Skarnemark G. and Nydén M., Molecular release from painted surfaces: Free and encapsulated biocides. *Prog Org Coat*, 69, 2010, 45-48.
- [122] Scher H.B., Rodson M. and Lee K.S., Microencapsulation of pesticides by interfacial polymerization utilizing isocyanate or aminoplast chemistry. *Pestic Sci*, 1998, 54, 394-400.
- [123] Benita S.,Hoffman A. and Donbrow M., Microencapsulation of paracetamol using polyacrylate resins (Eudragit Retard), kinetics of drug release and evaluation of kinetic model. *J Pharm Pharmacol*, 37, 1985, 391.
- [124] Sugamori M.E. and Sefton M.V., Microencapsulation of pancreatic islets in a water insoluble polyacrylate. *ASAIO Trans*, 35, 1989,791.
- [125] Richard J. and Benoit J.P., Microencapsulation. *Techniques d'Ingénieur*, J 2210, 1-20, 2000,
- [126] Christine Vanthier, Kawthar Bouchemal, Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles, Vol 26, N° 5, PP 1025-1058, 2008.
- [127]C. Dubernet, J.P.Benoit, La microencapsulation: Techniques et ses applications en biologie- L'actualité Chimique, 12, 1986, 19-28.

CHAPITRE 2

Synthèses et caractérisations des bis-Oxazolines et poly (ester-amide)s

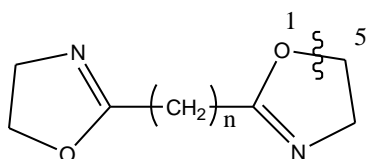
Introduction

L'obtention de polymères de masse molaire supérieure à 10000 g/mol 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 dures 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. [1]

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.

La formation de 2-oxazoline à partir d'un dérivé nitrile se fait par condensation de ce dernier avec l'aminoalcool le plus utilisé

Dans l'étude bibliographique nous avons montré les différentes méthodes de préparation des cycles imino-éther [2,3].

Dans ce travail, nous nous intéressons exclusivement à la structure du 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 diacide carboxylique.

Nous avons pensé à réaliser la synthèse de la 1,4 (phénylène) bis 2-oxazoline (PBO para) et le 1,2-bis (2-oxazoliny1-2) éthane (EBO) comme coupleurs de chaîne. Nous de avions par la suite les méthodes de synthèse mises en œuvre pour préparer les copolymères étudiés dans un premier temps, puis dans un deuxième temps les techniques d'analyse et de caractérisation employées dans cette étude.

IV. Synthèse de coupleur de chaîne

Bilan Général :

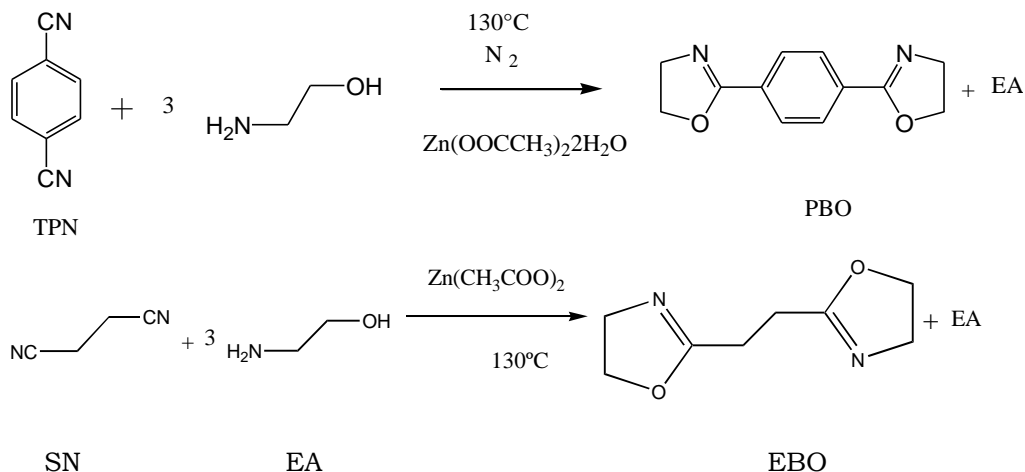


Figure 1 : réaction de la formation des coupleurs de chaîne para PBO et EBO (EA : Éthanolamine)

I.1 Produits Chimiques et réactifs

Les produits chimiques commerciaux qui ont été utilisés dans cette partie de travail sont : L'éthanolamine EA (Prolabo), le succinonitrile SN (Prolabo), Acétate de Zinc Di-hydraté (Fluka), tertphtalonitrile TPN (Prolabo)

I.2 Mode Opératoire

Une mole de dinitrile (TPN ou SN) est dissoute dans trois moles d'EA, on ajoute 0.025 mole d'acétate de Zinc di-hydraté, le mélange est chauffé à reflux (130°) pendant 4 heures sous atmosphère inerte (N_2). Un dégagement d'ammoniac (NH_3) a été observé à la fin de réaction, on a récupéré un produit de couleur jaune verdâtre (le cas de TPN).

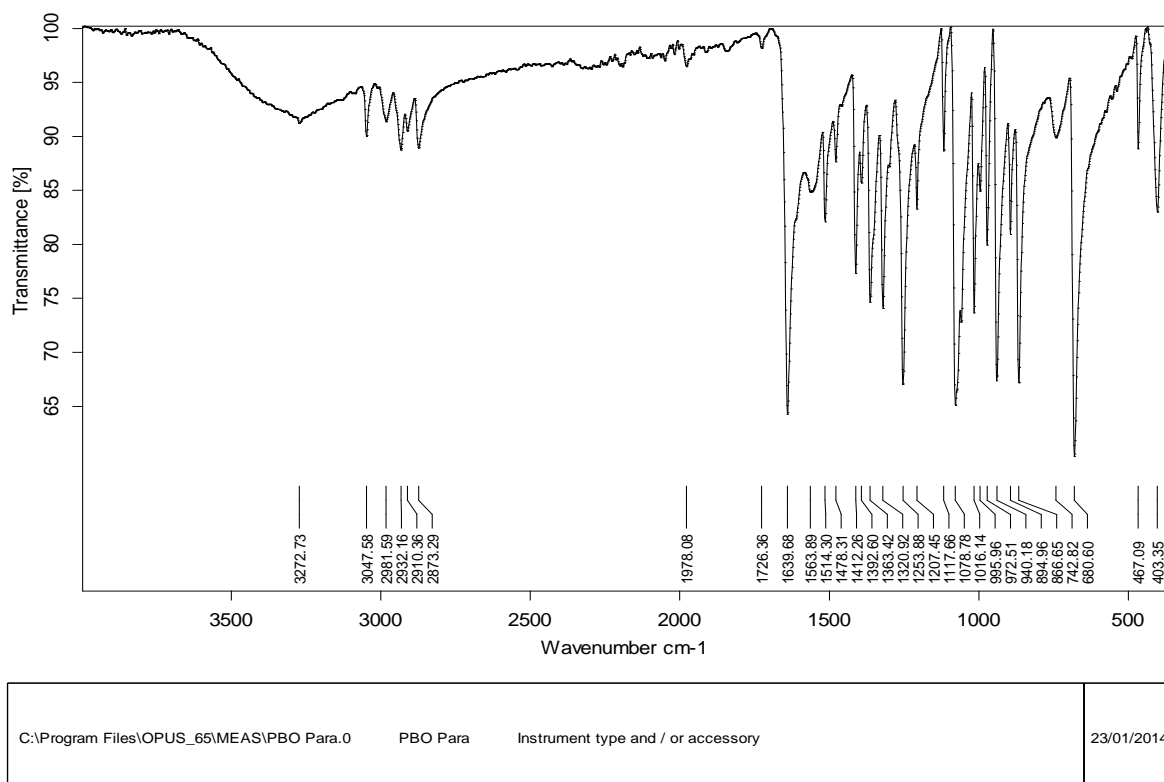
Le produit recueilli a été solubilisé sous agitation magnétique avec chauffage dans le THF et il a été noté que ce produit était soluble en petite quantité dans le solvant en augmentant la quantité du produit à solubiliser, il devenait insoluble, un précipité jaune a été récupéré à chaud par une filtration sous vide, après séchage on a obtenu une poudre jaune.

2^{eme} cas : Préparation de la bisoxazoline : 1,2-bis (2-oxazoliny1-2) éthane, on remplace TPN par SN, à la fin de la réaction une pâte de couleur marron a été formée. Cette dernière

est ensuite chauffée et distillée sous pression réduite (180°C, 5-10 mmHg), pour obtenir enfin la EBO (poudre blanche) [4].

I.3 Résultats et discussion

I.3.1 Analyse par FTIR



Seite 1 von 1

Figure 2 : Spectre infra rouge de la PBO para

Le spectre FTIR du PBO (figure 2) présente une band très apparent à 1639.68 cm^{-1} liée à la fréquence de la fonction $-\text{C}=\text{N}-$. D'autres bands observés à 3047.58-3072.73 cm^{-1} et 2873.29-2981.59 cm^{-1} correspondent aux respectivement aux élongations $-\text{CH}$ aromatiques et $-\text{CH}_2$ aliphatiques Les CH_2 (s) de l'oxazoline apparaissent dans un domaine de 1420-1410 cm^{-1} et plus exactement à 1413.7 cm^{-1} . L'éther cyclique C-O-C apparaît vers 1250 cm^{-1} et 1253.88 cm^{-1} . Le spectre est en accord avec la structure admise recherchée.

I.3.2 Analyse par RMN¹H

L'étude spectroscopique par RMN¹H montre l'existence de deux groupements méthylène différents, les hydrogènes proches (CH_2)^a de l'azote seront plus déblindés que les hydrogènes (CH_2)^b avoisinant l'oxygène sont caractérisés par des triplets a des déplacements chimiques respectives : $\delta=4,50$ ppm et $\delta= 4,10$ ppm et le doublet fin à $\delta= 7,95$ ppm correspond aux protons du noyau aromatique. Les autres pics sont attribués l'éthanolamine ($\delta=3.82$ ppm, $\delta=1.82$ ppm) (figure 3).

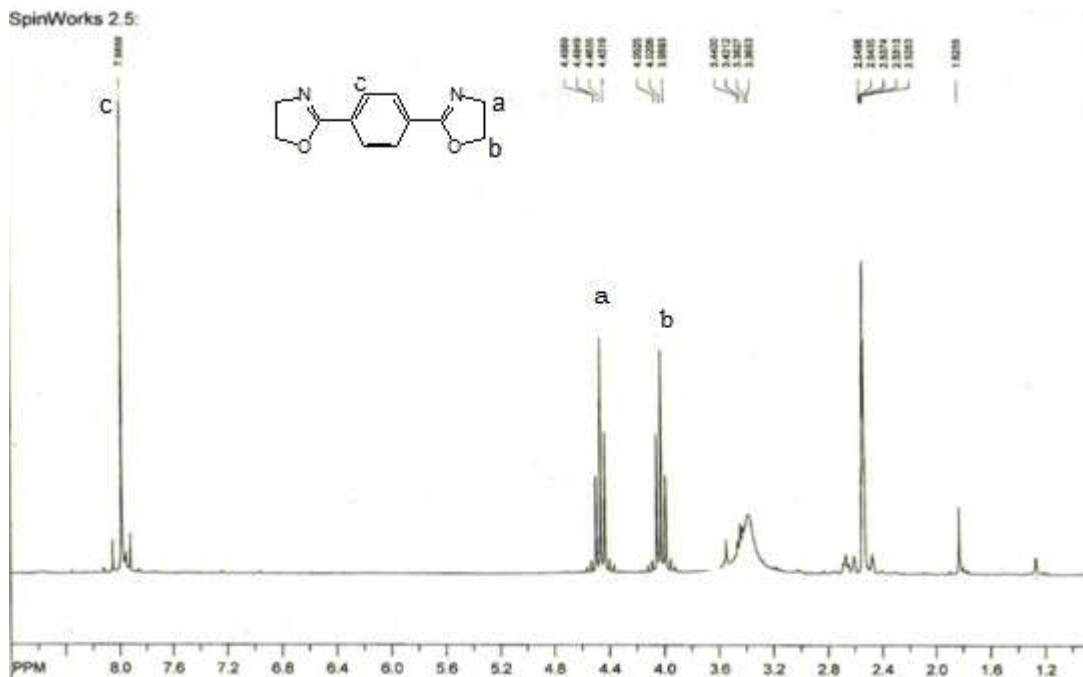


Figure 3 : spectre RMN¹H PBO_{para} dans le DMSO

I.3.3 Analyse par RMN ¹³C

L'analyse du spectre RMN ¹³C 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 C₂ donne un signal 68 ppm et le carbone numéro 1 proche d'un azote présente un pic à 55.47ppm il sera le carbone le moins déblindé. (Figure 4)

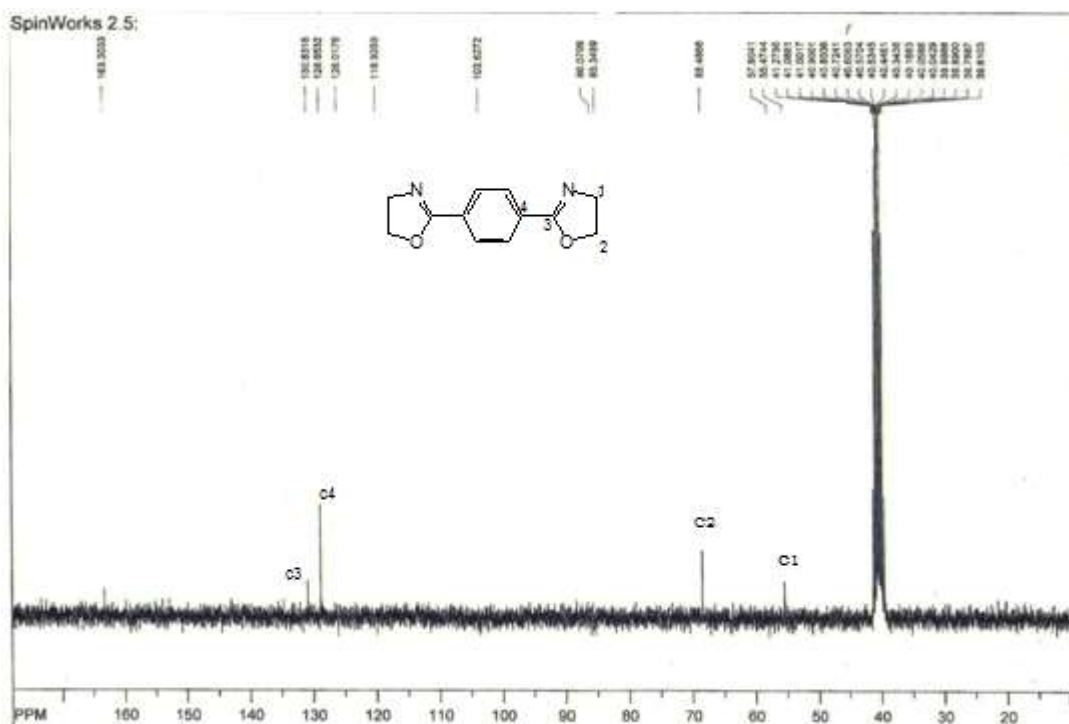


Figure 4 : spectre RMN ¹³C de la PBO_{para} dans le DMSO

Tableau 1 : les Attributions des déplacements chimiques des signaux en RMN¹H et ¹³C de La PBO_{para}

RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
Attributio	δ (ppm)	Attributio	δ (ppm)
n	DMSO	n	DMSO
Ha	4.10	C1	55.47
Hb	4.50	C2	68.46
Hc	7.95	C3	130.83
		C4	115

I.3.4 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Le thermogramme DSC a été enregistré à partir de 25°C à 300°C à une vitesse de chauffage à 10°C par minute de chauffage sous atmosphère d'azote. Figure 5 donne balayage DSC, qui indique que le point de fusion du composé est de 245° C (mp. 243°- 246° C).

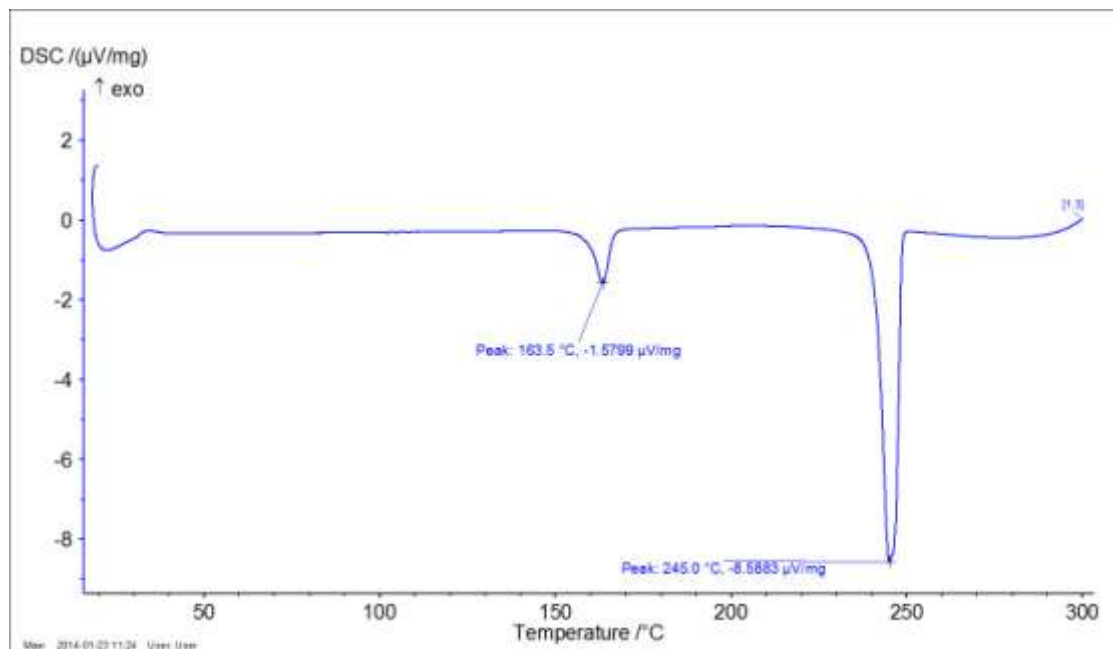


Figure 5 : Thermogramme de PBO_{para}

1.3.5 Analyse par RMN ^1H et ^{13}C

Nous avons repris la synthèse de l'EBO selon le même mode opératoire décrit précédemment [4], le spectre RMN ^1H (fig.6) effectué correspond exactement à la structure du coupleur de chaîne de type iminoéther, on note les attributions des pics dans le tableau 2. Le déplacement chimique $\delta=2.28$ pic triplets correspond l'hydrogène (H_a) le groupement méthylène (CH_2) de succinonitrile, on remarque l'apparition de deux triplet vers 3.5 et 4.16 ppm correspondant aux protons (H_c) et (H_b) du groupement (CH_2) voisinage du l'azote et l'oxygène respectivement. Nous avons également relevé sur spectre RMN ^{13}C (fig.6).

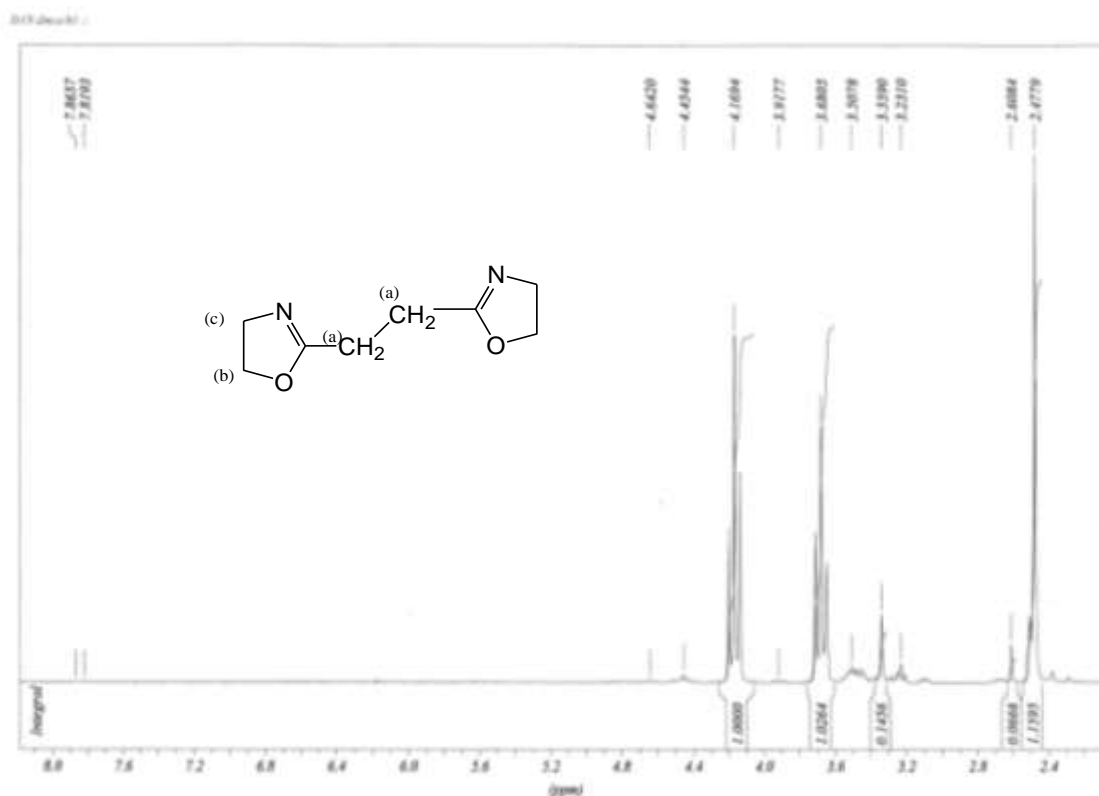


Figure 6: Spectre RMN ^1H de la EBO dans le DMSO

RMN¹³C

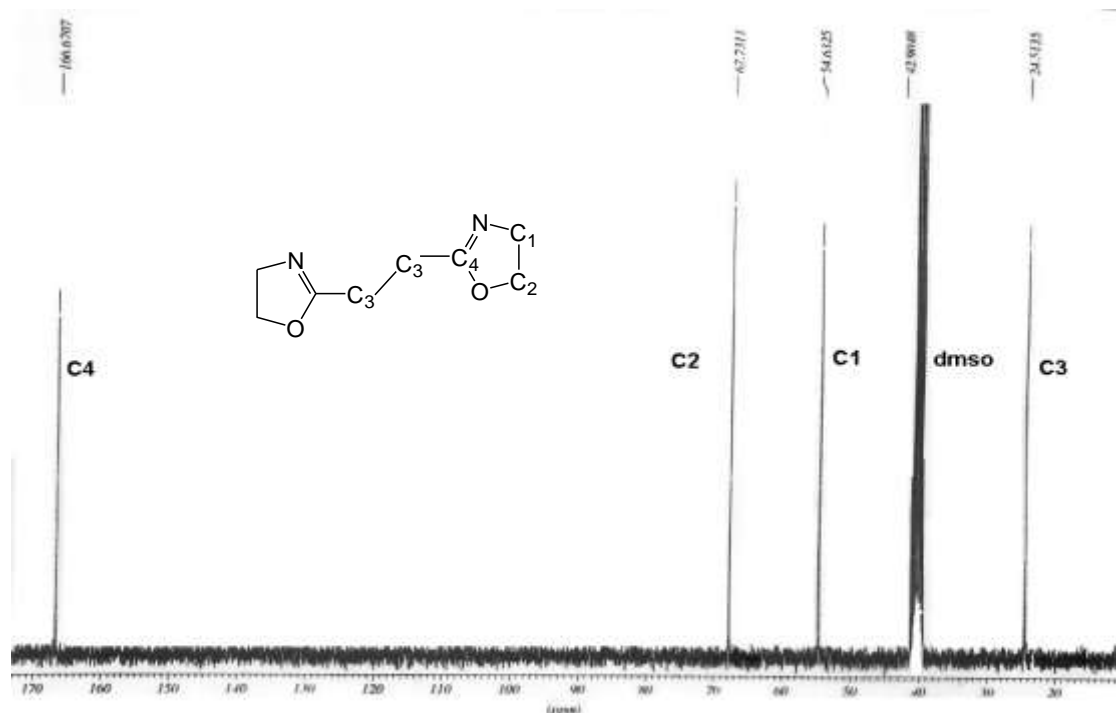


Figure 7: Spectre RMN¹³C de la EBO

Les résultats de l'interprétation spectroscopiques RMN sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Attribution de déplacements chimiques des signaux en RMN¹H et ¹³C de la EBO

RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
Attribution	δ (ppm)	Attribution	δ (ppm)
Ha	2.45	C1 (sp ³)	54.6
Hc	3.7	C2 (sp ³)	67.7
Hb	4.15	C3 (sp ³)	24.5
		C4 (sp ²)	166.6

Ces résultats permettent par la suite d'utiliser les bisoxazolines préparées comme coupleur de chaîne pour des polyesters à terminaisons diacides.

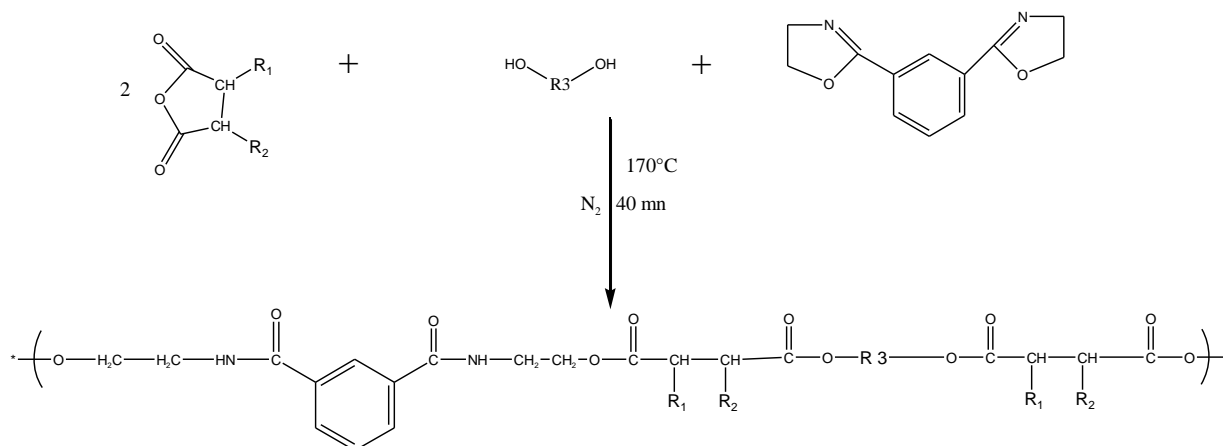
L'objectif de cette partie est d'illustrer le procédé de synthèse d'une série des copolyesteramides obtenus par cette polymérisation. Elle comprend aussi les techniques expérimentales de caractérisations utilisées.

V. Synthèse et caractérisation des polyesteramides

II.1 Produits Chimiques et réactifs

Les produits chimiques commerciaux qui ont été utilisés dans cette partie de travail sont : 1,3-phénylène) bis (2-oxazoline) (PBO_m) (C₁₂H₁₂O₂N₂ Mikuni chemical), anhydride succinique (AS) (C₄H₈O₃ Fluka ,chemica), éthylène glycol (EG) (C₂H₆O₂ Réedel-de Haen), anhydride phtalique (A ph) (C₈H₄O₃ Réedel-de Haen), chloroforme (CHCl₃), Cyclohexane (C₆H₁₂), 1.4dioxane (C₄H₈O₂) (Fluka, chimika), Heptane (C₇H₁₆), 1,4-butanediol (BD) (C₄H₁₀O₂ Fluka), Trans-1.2 cyclohexane dicarboxylic acide (HP) (C₈H₁₂O₄ sigma aldrich), Diéthylène glycol (DEG) (C₄H₁₀O₃ Fluka), anhydride 2-octen-1 yl succinic (OS)(C₁₂H₁₈O₃ sigma aldrich), 1,4 -phénylène) bis (2-oxazoline) (PBO_p) préparé la 1^{ère} partie de chapitre 2.

Nous avons synthétisé une série de six copolymères à partir de 2comonomères différentes en faisant varier les substituant R₁, R₂ et R₃ en présence d'un 3^{ème} comonomère le méta 1,3 -phénylène bisoxazoline (fig.8) et selon le mode opératoire en (II.2) suivant :



désignation	AS	OS	Aph	HP	EG	BD	DEG
-R ₁	-H	-H			--	--	--
-R ₂	-H	-C ₈ H ₁₅			--	--	--
-R ₃	--	--	--	--	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₄	O-(CH ₂) ₄

Figure 8 : Schéma réactionnel de la formation des polyesteramides

II.2 Mode opératoire

La préparation des polyesteramides ont été effectuées selon le protocole suivant:

Nous nous proposons d'étudier dans un premier temps la polycondensation en masse d'un mélange. Les bisozazoline, l'anhydride et les diols ont été mélangés dans un rapport molaire respectivement 1/2/1 [5], pris comme système modèle, avant d'étendre notre étude à différentes compositions (fig.8), le mélange est chauffé à reflux pendant 40 mn sous atmosphère inerte (N₂) dans un bain d'huile thermostaté à 170°C. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : compositions de mélange réactionnel

Poly (ester-amide) s	diols	Anhydrides	Bisoxazoline	Etat physique
PEA-1	EG	AS	m PBO	Solide marron
PEA-2	EG	A ph	m PBO	Visqueux jaune
PEA-3	BD	A ph	m PBO	Solide marron
PEA-4	DEG	A ph	m PBO	Poudre beige
PEA-5	EG	HPA	m PBO	Marron clair
PEA-6	EG	OSA	m PBO	Visqueux jaune

Au début de réaction le mélange réactionnel est devenu homogène, il a pris une couleur jaune claire, en suite le mélange a changé de couleur vers le marron (brun) et le produit a durci dans le ballon à la fin de la réaction. Le PEA₂ et les autres polymères obtenus ont été solubilisés dans le chloroforme puis purifié par précipitation dans l'heptane. Les solubilités des produits recueillis (PEA) s ont été testées dans plusieurs solvants, le tableau 4 récapitule les résultats obtenus.

Dans la 2^{ème} partie de notre travail nous nous sommes intéressés à la polycondensation d'oligomère polyester avec la PBO_{para} préparé dans le chapitre II pour conduire au polyestéramide correspondant PEA-7 selon le mode opératoire (II.3).

La réaction que nous étudions peut être écrite de la manière suivante :

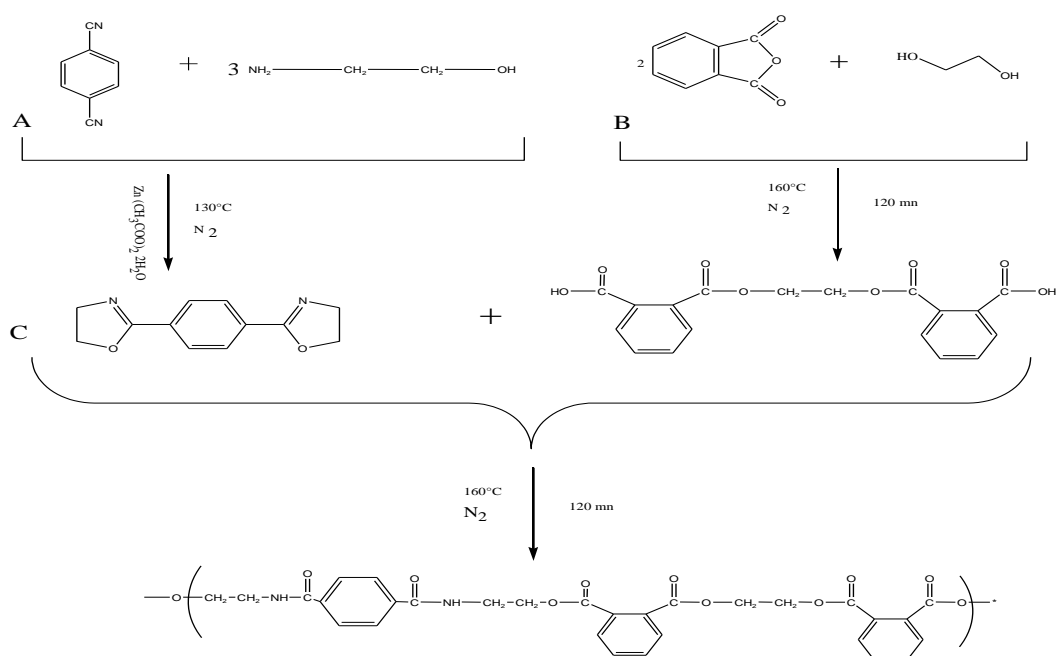


Figure 9 : Schéma de bilan général de la réaction de **A)** formation de la bisoxazoline PBO, **B)** préparation oligomère réactif, **C)** couplage d'oligomère polyester ω ω'diacides et PBO (PEA-7)

II.3 Mode opératoire :

Le procédé expérimental adopté pour la préparation des polyestéramides se déroule selon les étapes suivantes :

La polycondensation d'oligomère polyester avec la PBO_{para} est réalisée en trois phases pour conduire au polyestéramide correspondant PEA selon le schéma réactionnel de la Figure 9.

Dans la première phase, le mélange AF /EG est agité à une température de 160 °C sous courant d'azote pendant 40 mn pour réaliser l'estérification de la AF par EG former le dimère correspondant.

La deuxième phase, réalisée elle aussi sous courant d'azote à 200 °C-240°C pendant 2h sous une pression de 0,1 mbar, permet la transformation du mélange obtenu en fin de la première phase en oligomères.

La croissance des chaînes des polyesteramides est réalisée au cours d'une troisième phase qui consiste à agiter le mélange réactionnel pendant 2 h à 170 °C.

Le PEA-7 a été préparé par une réaction de couplage d'oligomère polyester ω ω diacides et la 1,4 (phénylène) bis (2-oxazoline). Nous avons réalisé la réaction de polyaddition un rapport équimolaire entre le diacide et PBO (schéma 1.C). Le poly (ester-amide) obtenu a été solubilisé dans le chloroforme puis précipité dans l'heptane pour donner après évaporation de solvant une poudre de couleur jaune.[6]

II.4 Résultats et discussion

II.4.1 Test de solubilité

Les solubilités des PEA s ont été étudiées dans différents solvants organiques communs. Les résultats sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4 : Les propriétés de solubilité des (PEA)s dans différents solvants

Solvant	Poly (ester-amide) s					
	PEA-1	PEA-2	PEA-3	PEA-4	PEA-5	PEA-6
Eau	-	-	-	-	-	-
Méthanol	-	+	+	-	+	+
Toluène	-	++	+	+	+	+
chloroforme	-	++	++	++	+	++
THF	-	++	++	++	++	++
Cétone	-	++	+	+	++	++
DMF	-	++	+	+	+	+
1.4dioxane	-	++	++	++	++	++
Diéthyle éther	-	-	-	-	-	-
Heptane	-	-	-	-	-	-
DMSO	-	++	++	++	++	++

- Insoluble

+ soluble

++ très soluble

Les PEA s sont soluble dans les solvants polaires aprotiques. Ils sont généralement insolubles dans un solvant protique polaire tel que l'eau, l'éthanol et complètement insolubles dans des solvants non polaires tels que l'heptane et le diéthyle éther.

Les résultats montrent que les poly (ester-amide) s ont un caractère hydrophobe.

II.4.2 Analyse par FTIR-ATR

Les spectres IR du PEA s (annexe1) montre les principales bandes d'absorptions relatives à la fonction ester, à la fonction amide et aux segments aliphatiques et aromatique.

Le spectre (figure 8) nous servira de référence lors de l'étude de l'extension de ce procédé à différentes compositions PBO/EG/AF voir tableau 3. Les différentes fréquences de vibration sont consignées dans le tableau 5.

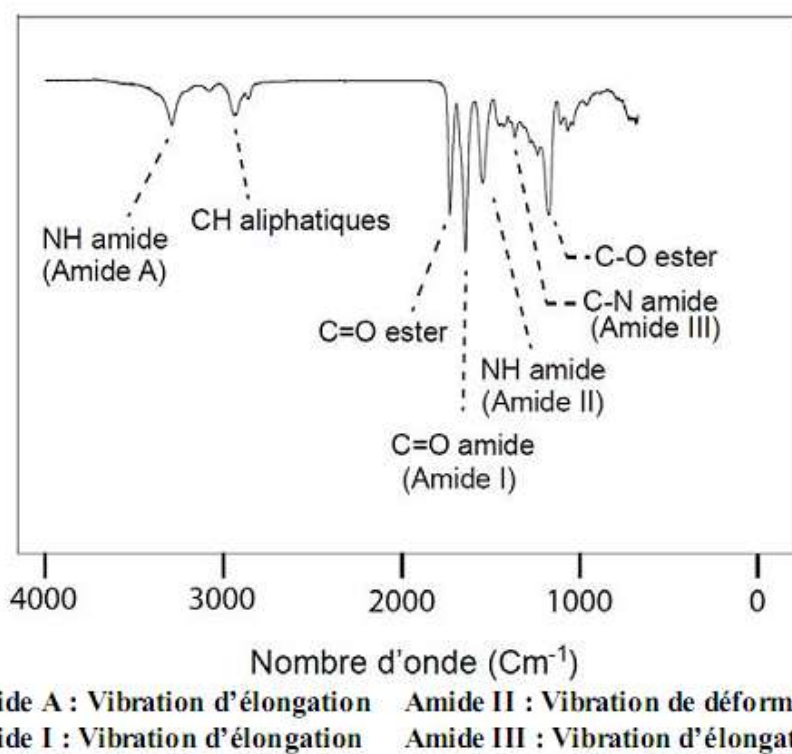


Figure 10 : principales bandes d'absorption des polyesteramides [7]

Tableau 5 : Attribution des différentes vibrations relevées sur le spectre FTIR du PEAs

	Nombre d'onde (cm ⁻¹)						
	NH	NH	C-O	C=O	C=O	CH	CH
		(amide I)	(ester)	(ester)	(amide I)	aliphatique	aromatique
		l)					e
PEA-1	3227.7	1541.6	1307.3	1733.4	1656.6	2913.71	-
	3	1	4	8	0		

PEA-2	3370.6	1578.9	1255.7	1703.5	1642.6	2930.41	3076.21
	7	5	9	6	2		
PEA-3	3382.1	1579.1	1255.7	1707.5	1642.2	2953.80	3077.20
	3	2	5	9	8		
PEA-4	3356.2	1576.0	1258.4	1714.2	1641.1	2954.84	3096.28
	7	9	5	6	8		
PEA-5	3348.7	1530.8	1254.4	1714.4	1641.5	2944.01	3068.49
	3	3	4	9	9		

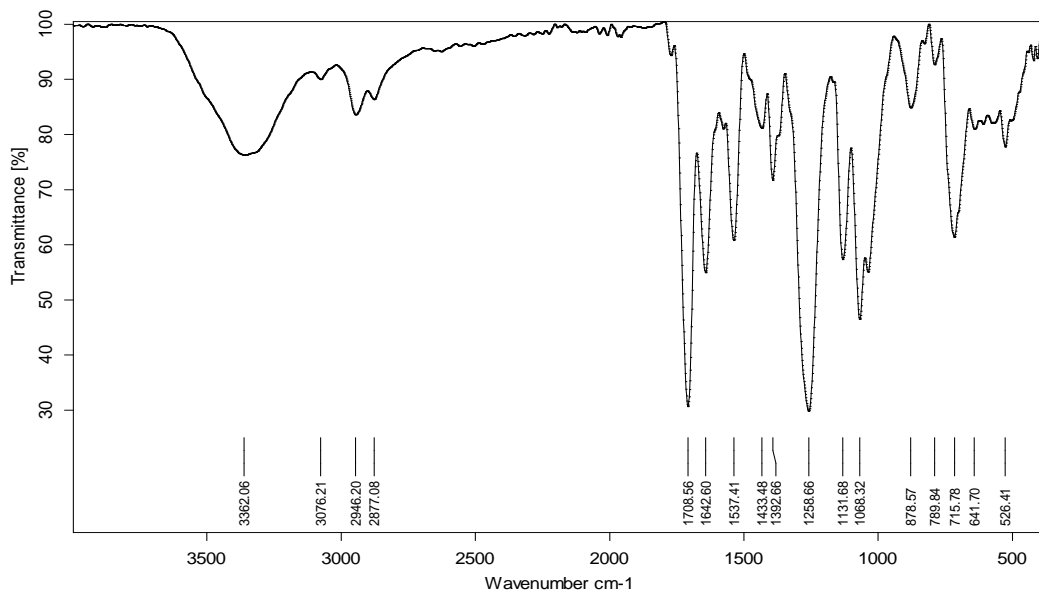


Figure 11 : Spectre IR du PEA-2

II.4.3 Analyse par RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du PEA-2 obtenu en fin de polycondensation (fig.12). En comparant les trois spectres de produit de départ et les réactifs. La principale modification relevée concerne l'apparition des signaux relatifs aux groupes méthylène liée à l'oxygène de fonction ester et la fonction amide respectivement à 3.82-4.13 et 3.49 ppm sur le spectre de la Figure 12. Ceci témoigne de la croissance des chaînes macromoléculaires par l'ouverture de cycle bis 2-oxazoline au cours de la réaction d'une part et on remarque l'apparition d'un triplet vers 8.72 ppm correspondant au proton NH du groupement oxamide formé après ouverture du cycle de la m PBO. L'attribution des différents signaux relatifs aux enchaînements ester, amide ou cycle aromatique d'anhydride conduit aux résultats consignés dans le tableau 6. D'autre part l'absence de pics correspondant à d'éventuels pics parasites montre que cette réaction est totale et qu'elle n'est pas accompagnée de réactions secondaire détectables.

Les renseignements fournis par l'étude RMN¹³C sont très importants et plus précisément l'absence de deux pics vers 50 et 69 ppm correspondant aux deux groupes méthylène de chaque cycle oxazoline dans le milieu réactionnel.

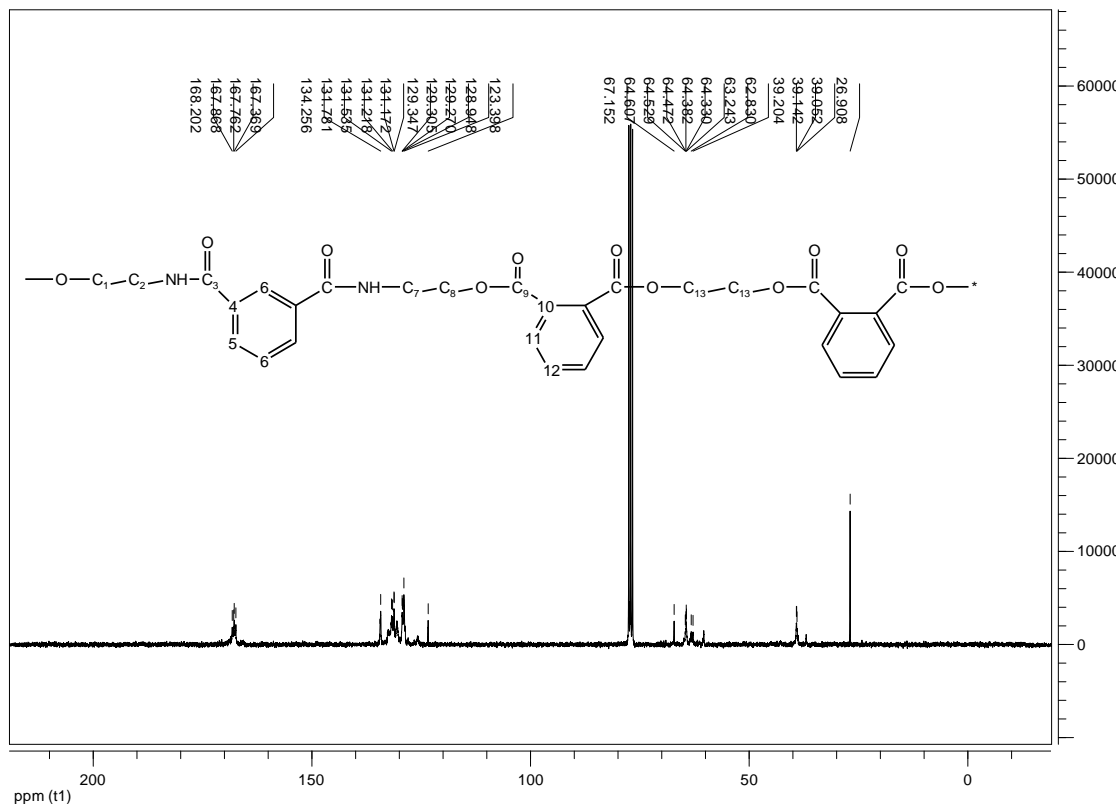


Figure 13 : Spectre RMN ¹³C du PEA-2

Tableau 6 : déplacements chimiques (δ ppm), et attribution des résonances RMN¹H et RMN¹³C dans CDCl₃ du PEA-2

RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
Attribution	δ (ppm)	Attribution	δ (ppm)
A1	4.13	C1	64.57
A2	3.49	C2	36.95
A3	8.72	C3 amide	167.76
A4	8.25	C4	134.28
A5	7.54	C5	130.54
A6	7.92	C6	128.86
A7	3.82	C7	39.20
		C8	67.15
		C9 ester	168.20
		C10	131.29
		C11	129.93

C12	132.01
C13	60.37

II.4.5 Analyses thermiques

Le comportement thermique des poly (ester-amide) s synthétisés a été examiné par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG)

- **Propriétés thermiques :**

La connaissance de la tenue thermique des PEA s ainsi que de leur température de transition vitreuse est nécessaire pour déterminer les conditions et les limites de mise en œuvre de ce nouveau polymère.

A – Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La détermination de la température de transition vitreuse du PEA-2 a été déterminée par Calorimétrie différentielle à balayage (DSC), à 10°C/min sous atmosphère d'azote. La figure 14 présente un thermogramme du PEA-2.

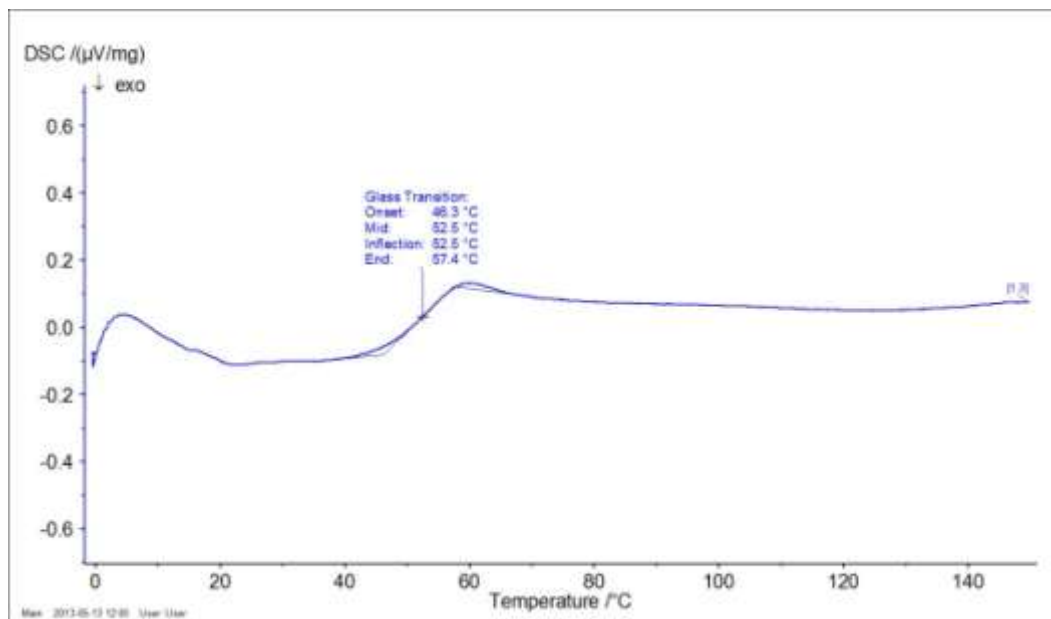


Figure 14: Analyse DSC d'un PEA-2

Le thermogramme DSC du polyesteramide PEA-2 (Figure 14) met en évidence la présence d'une transition vitreuse à une température relativement basse, ce qui l'absence de la température de cristallisation justifie que le polymère est visqueux et collant à température ambiante, cela complique sa manipulation et sa mise en œuvre, reflétant ainsi que polymère est amorphe.

B – Analyse thermo-gravimétrique

L'analyse thermogravimétrique (ATG-ATD) est une méthode basée sur le suivi de la perte de masse des échantillons en fonction de la température. Elle donne accès à la température de dégradation mais également permet de déterminer la température de mise en œuvre. Nous avons analysé par cette méthode les deux polymères PEA-2 et PEA-3.

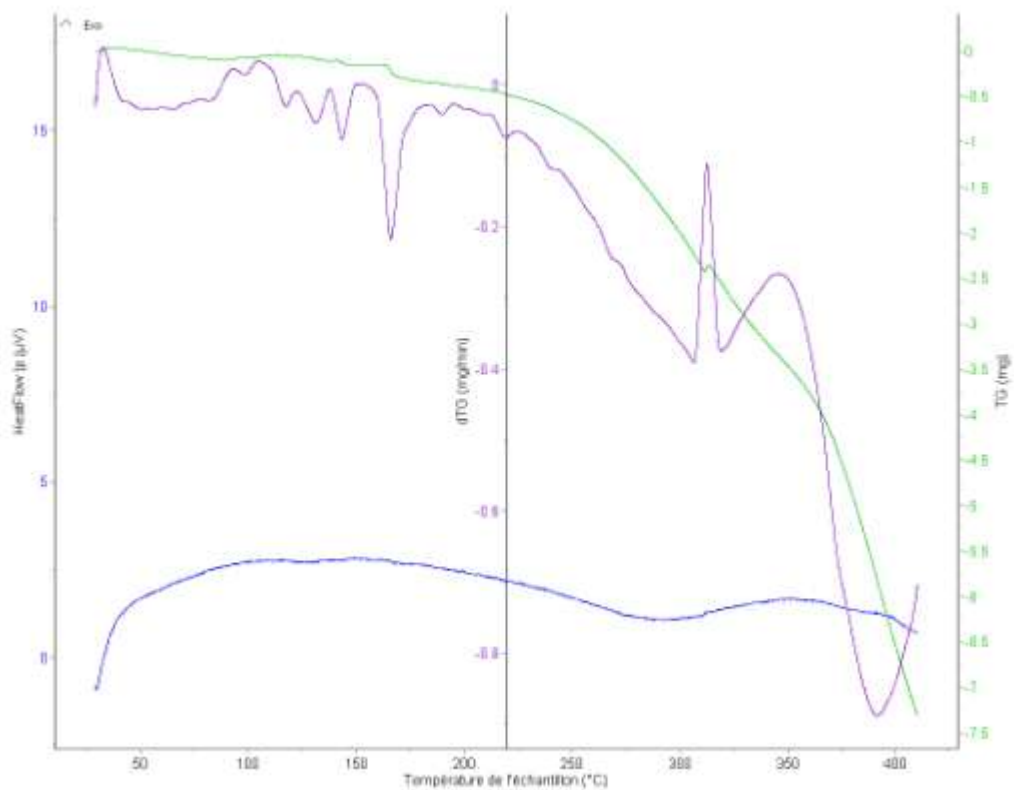


Figure 15 : Thermogramme d'ATG-ATD du PEA-2

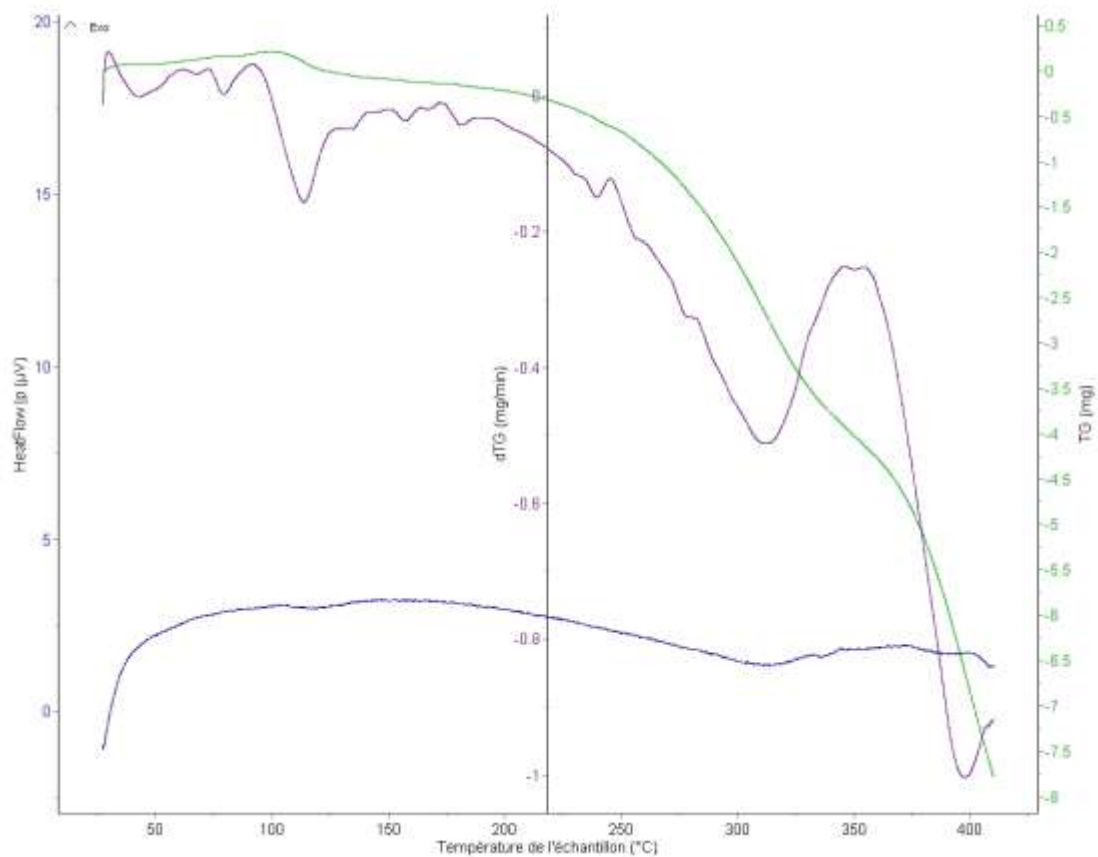


Figure 16 : Thermogramme d'ATG-ATD du PEA-3

On constate que l'allure générale des courbes est voisine avec un début de dégradation vers 180°C et une dégradation maximale vers 218°C et complète vers 400°C.

En effet, la courbe obtenue dans le cas du polymère PEA-3 est un stable jusqu'à environ 118°C, température à partir de laquelle commence la dégradation, elle est complète vers 400°C. (fig.16)

Les caractéristiques thermiques des polyesteramides sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 7: Caractéristiques thermiques des polyesteramides

sample	DSC		ATG		
	Tg °C	T onset °C	T max °C	Tend °C	
PEA ₁	28.9	-	159.7*	-	
PEA ₂	52.5	128	132-168-185-218	385.5	

* T determinate by DSC

II.4.6 Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)

Les propriétés morphologies ont été déterminées par DRX aux grands angles. Le diffractogramme présentées sur la Figure 17.

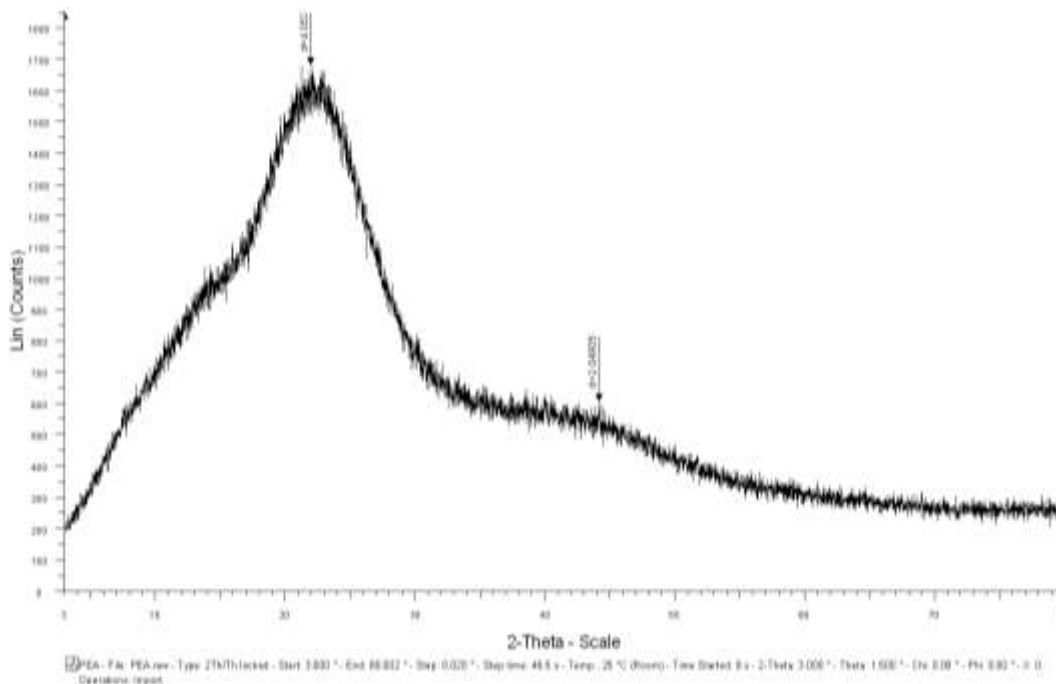


Figure 17 : Diffractogramme DRX du PEA-2

La figure 17 montre le diagramme de diffraction des rayons X enregistré de 3° à 80 ° en 2θ du PEA-2 à température ambiante. Ce diagramme est dépourvu de pics de Bragg et ne présente qu'un halo de diffusion ayant un caractère bimodal. Cette absence de pic de Bragg confirme que le PEA-2 est complètement amorphe.

II.4.7 Analyse par FTIR

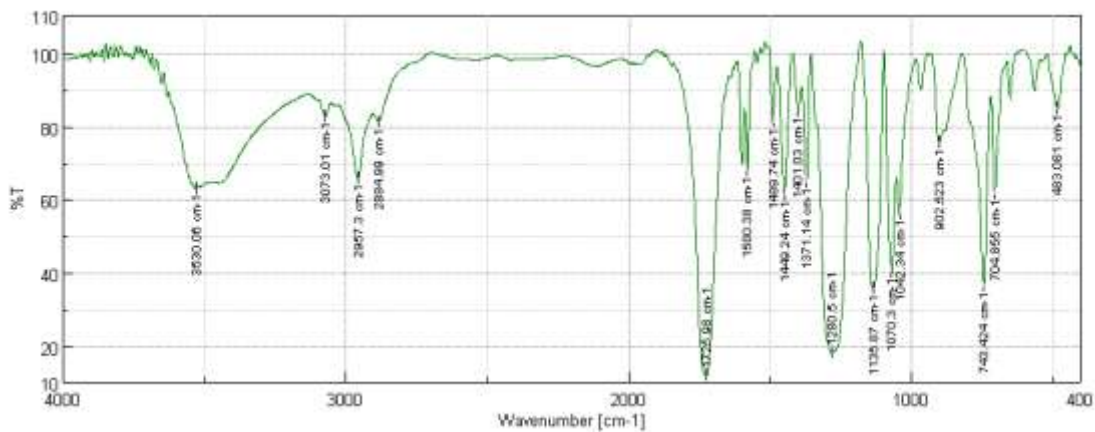
La réaction de couplage a été suivie par spectroscopie infrarouge pour suivre l'évolution de nouveaux groupes fonctionnels apparus au cours de la réaction de couplage du PBO avec un polyester en faveur du copolyesteramide (PEA-7). Des prélèvements au cours de temps ont été faits pour le suivi de cette réaction de couplage.

Après 120 mn de réaction, un prélèvement d'échantillon a été analysé par infra-rouge (Figure 18 **c**), le spectre présente ainsi deux bandes larges de vibration de valence à 3407.6 cm⁻¹ caractérisant l'absorption de la liaison N-H des amides. L'apparition aussi de deux bandes de déformation à 1539.88 cm⁻¹ et une autre à 742.40 cm⁻¹ confirment l'existence de la fonction N-H. On remarque aussi une autre bande de vibration à une fréquence de 1649.89 cm⁻¹ révélant la formation de la fonction C=O linéaire de la fonction amide.

On constate de la l'allure du spectre IR après 20 min de réaction (Figure 18 **b**) est semblable au spectre (Figure 18 **c**). On peut estimer que dans les conditions testées, la réaction de couplage est très rapide au bout 20 min. On notera toutefois que la bande de

vibration de cette liaison est en faveur d'une formation de la fonction amide NH de carbonyle oxamide de la PBO ouverte.

a)



b)

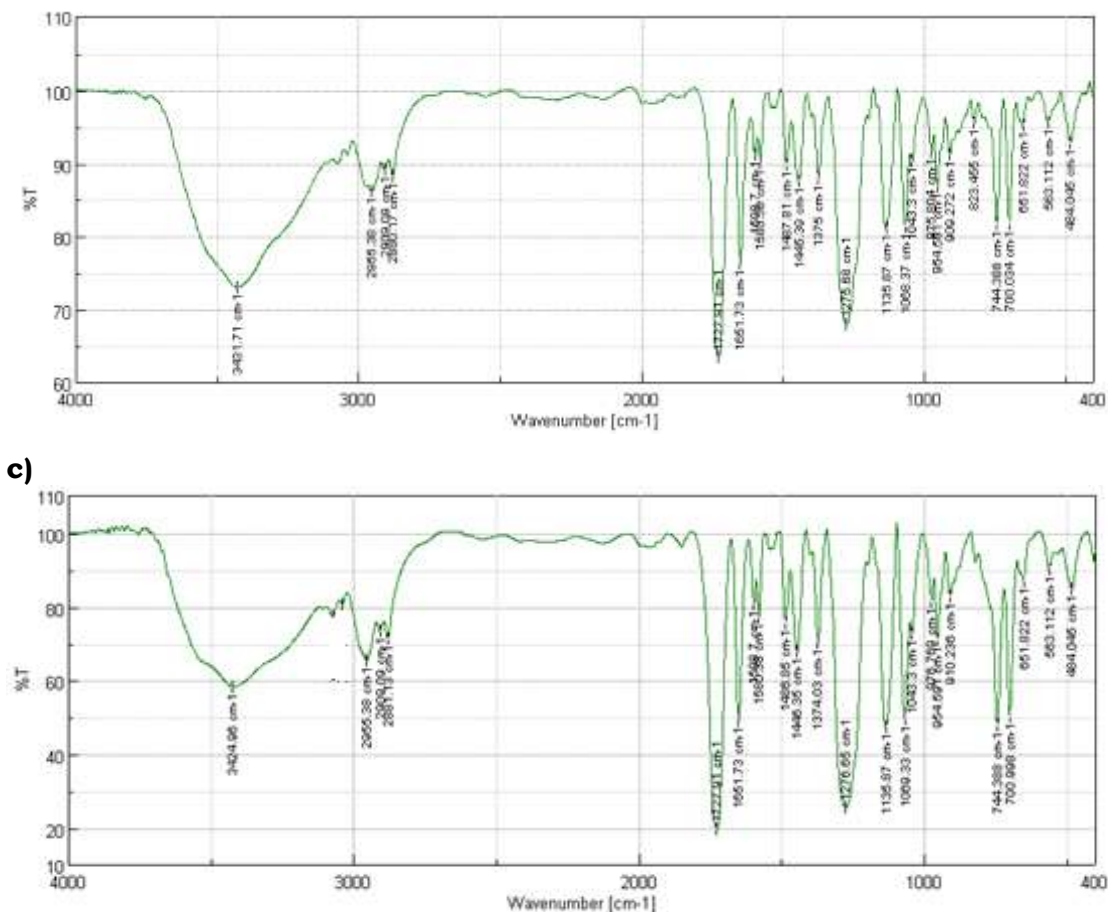


Figure 18: Spectres IR du a) polyester, b) PEA-7 (20 mm), c) PEA-7 (120 mm)

II.4.8 Analyse par RMN ¹H

Le produit issu de la réaction de couplage entre le polyester initial dicarboxy et le coupleur de chaîne PBO para préparés dans la 1^{re} partie à partir d'un mélange équimolaire de chaque réactif [5], a été caractérisé par RMN¹H (300 MHz) dans le CDCl₃, il a donné le spectre représenté dans la figure 19, Les déplacements chimiques des différents protons sont rassemblés dans le tableau 8.

Tableau 8 : déplacements chimiques des différents protons du PEA-7

RMN ¹ H

Attribution	δ (ppm)
A1 (CH ₂ -CH ₂ -O)	4.08
A2 (-CH ₂ -CH ₂ -NH-)	3.71
A3 (-NH-)	7.96
A4 (CH ,aromatique)	7.87
A5 (CH ,aromatique)	7.51
A6 (CH ,aromatique)	7.71
A7 (-O-CH ₂ -CH ₂ -O-)	3.82

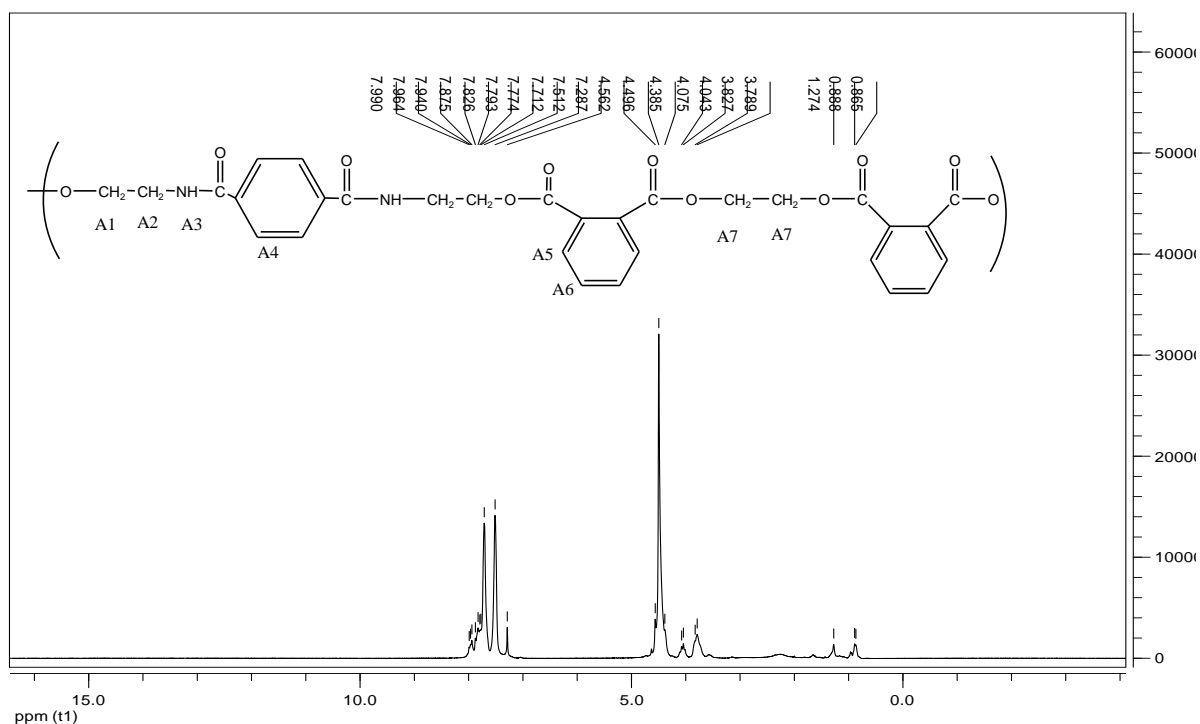


Figure 19 : Spectre RMN ¹H du PEA-7

D'après le spectre RMN¹H correspondant au polyester couplé avec la bisoxazoline, on constate l'apparition d'un triplet vers δ 7.99 ppm correspondant au proton NH formé après l'ouverture de cycle oxazoline.

D'autre part, on remarque l'apparition d'un triplet et d'un quadruplet vers δ =4.08 ppm et δ =3.71 ppm qui correspondent aux protons des deux groupements CH₂-OCO et CH₂-NHCO d'hétérocycle ouvert. Les cycles aromatiques donnent des signaux à partir de δ = 7.28 ppm. Ce spectre montre que la réaction de couplage se fait par ouverture du cycle.

Conclusion

Nous nous sommes parvenus dans cette partie du travail à réaliser la polycondensation en masse de bisoxazoline, d'anhydride et de diol dans des proportions 1/2/1, les réactions de polycondensation ont été réalisées sans solvant afin de limiter les réactions parasites, les résultats ont été affirmés par analyses spectroscopiques. L'analyse par RMN indique la présence d'enchaînements ester/ ester/ amide.

Nous avons jugé intéressant de généraliser cette méthode de synthèse à des mélanges bisoxazoline /anhydride/ diols de différentes compositions et proportions, de faire ressortir ce qui pourrait présenter la composition des PEAs.

L'analyse DSC indique que ces PEAs sont amorphes reflétant ainsi l'analyse DRX.

Enfin, la température de transition vitreuse du PEA est de l'ordre de 52°C, ce qui est favorable pour sa mise en œuvre. Sa température de dégradation est d'environ 218°C ce qui le rend utile pour des applications industrielles.

[1] Bennabi Lamia thèse de magister, Synthèse et caractérisation de polyesteramide par réaction de couplage entre polyester et une bisoxazoline « Phénylebisoaxazoline»,(2008-2009) , Université Djillali Liabes, sidi bel-abbès (Algérie)

- [2] H. Witte, W. Seelinger. Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1974, 6, 996
- [3] J. V. Allen, J.M.J. William., Enantioselective palladium catalysed allylic substitution. Electronic and steric effects of the ligand *Tetrahedron Asymmetry*, 5, 491, 1994
- [4] Belarbi Lahcen thèse doctorat d'état, synthèse et caractérisation de polyesteramides par polycondensation de polyesters et de bisoxazoline, soutenue le 16 Décembre 2007 , Université Djillali Liabes, sidi bel-abbès (Algérie)
- [5] R. Po, L. Abis, L. Fiocca, R. Mansani. Synthesis and Characterization of Poly(ester-amide)s from Bis(2-oxazoline)s, Anhydrides, and Diols. *Macromolecules*, 1995, 28, 5699-5705.
- [6] H. W. Abiras, L. Bennabi, L. Belarbi, K. Guemra, Monomer synthesis 2,2'-(1,4 -phenylene)-bis (2-oxazoline) polymer precursor and their application to the synthesis of copolymer. *J M P E*, 2016, 2, 91-94.
- [7] La thèse Abdoukader Ali Mohamed, Polyesteramides dérivés de la ϵ -caprolactone et d'acides amines naturels. *Matériaux*. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2014. Français

CHAPITRE 3

Étude de dégradation chimique et biodégradation des polyesteramides

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons étudier la biodégradation de deux polyestéramides (PEA-1/PEA-2) selon différentes méthodes de test en milieu solide et par respirométrie en milieu liquide en présence de boues activées ainsi qu'une étude de dégradation chimique de PEA-2 par hydrolyse in- vitro.

I. Etude de la biodégradation en milieu solide :

La méthode utilisée pour le milieu solide et 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 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'étude 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 diminution de masses viscosimétriques. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence car les conditions d'incubation, notamment la température est susceptible d'être responsable 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. [1]

Cette méthode appuyera les résultats trouvés, elle reste une méthode qualitative et non quantitative, aider pour choisis les souches ce test par exemple les champignons.

I.1 Les champignons

Les champignons, ou mycètes, sont des eucaryotes thallophytes non chlorophylliens. Les microbiologistes utilisent le terme « mycète » pour désigner des organismes eucaryotes, porteurs de spores, dépourvus de chlorophylle, dont la nutrition se fait par absorption. Les champignons sont principalement des organismes terrestres ; plus de 80 000 espèces sont identifiées [2]. Avec les bactéries et quelques autres groupes d'organismes hétérotrophes, les mycètes jouent un rôle important comme agents de décomposition. Ils dégradent des matières organiques complexes de l'environnement en substances organiques simples et en composés inorganiques. Les mycètes, en particulier les levures, sont essentiels à beaucoup de procédés industriels impliquant une fermentation (exemple : la fabrication d'antibiotiques et de boissons alcoolisées).

Ces champignons non chlorophylliens, donc incapables de photosynthèse, doivent trouver leur carbone dans les composés organiques. Comme de nombreuses bactéries, les mycètes peuvent produire des enzymes hydrolytiques qui digèrent les substrats externes.

I.1.a. *Aspergillus Niger*

Aspergillus Niger est fréquemment rencontré dans les céréales, les fruits et les légumes moisissés, le fourrage, les produits laitiers... Ce champignon est utilisé dans l'industrie alimentaire pour la production d'enzymes alimentaires (amylases, cellulase, lactases, pectinases,..) et d'acides organiques (citrique et gluconique).

Les *Aspergillus* ont une croissance rapide. Poudreux ou duveteux, leur couleur varie du blanc au noir en passant par le brun et le vert. Les spores se forment dans des têtes aspergillaires et sont de couleur noire. De classe 1, *l'Aspergillus Niger* est peu pathogène mais peut provoquer certaines affections telles que l'aspergillose (formation d'un bouchon mycélien entraînant bourdonnement et surdité).

Il apparaît sous forme d'une moisissure de couleur noire sur les fruits et légumes. Il se trouve dans les sols. *A. Niger* est utilisé dans l'industrie pour la production d'acide citrique et d'acide gluconique.

I.2 Protocole expérimental:

La biodégradation des polyesteramides a été étudiée en milieu solide synthétique qui favorise la multiplication des champignons puisque on veut tester nos polymères sur ce type de souche et plus particulièrement *Aspergillus Niger* qui est l'un des champignons les plus connus du genre *Aspergillus*.

I.2.a Milieu d'essai

Le milieu d'essai se compose de :

- NaNO_3 2g
- KH_2PO_4 0.7g
- K_2HPO_4 0.3g
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.5g
- KCl 0.5g
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.01g
- Eau distillée 1000mL

Le pH du milieu préparé a été vérifié, pH=6.

I.2 .b Préparation des boîtes de Petri

A fin de réaliser un milieu de culture solide, 200 mL de milieu liquide sont placés dans un flacon autoclavable et 7g d'agar sont ajoutés au milieu (photo 1). Le mélange ainsi réalisé est stérilisé par autoclavage à 121°C pendant 20 mn afin d'éviter toute contamination éventuelle par d'autres micro-organismes. Le milieu liquide (15 à 20 mL) chaud ($\pm 50^\circ\text{C}$) est coulé uniformément dans une boîte de Petri stérile. Celle-ci est laissée au repos à température ambiante près de la flamme d'un bec Bunsen jusqu'à gélification de l'agar.



Photo 1 : milieu d'essai de la biodégradation solide

I.2. c Préparation de l'inoculum pour obtention de colonies bactériennes

La suspension bactérienne a été préparée dans 9mL d'eau distillée à partir d'un morceau de fromage noirci (photo3), le milieu de culture utilisé pour la prolifération des souches recherchées est le milieu gélosé TGEA, c'est un milieu aussi adapté pour les levures ainsi que les bactéries.

Un aliquote de 1mL de suspension bactérienne est mélangé avec 5mL de milieu de culture liquide dans un tube de 15 mL stérile. L'ensemble est ensuite placé position horizontale sous agitation dans un incubateur à 37°C toute une nuit. Un étalement sur boîte de milieu TGEA est obtenu en

étendant un petit volume d'inoculum liquide de 0.1 mL à la surface du gel d'agar au moyen de pipette pasteur coudé forme « L » étaloir stérilisé par flambage. Après une incubation de deux nuits à l'étuve à 37°C, on a obtenu le résultat illustré dans les photos 5 et 6. Chaque bactérie forme une colonie visible à l'œil nu permettant une estimation du nombre de bactéries.

La manipulation d'extraits bactériens ont été réalisées a proximité de la flamme d'un bec Bunsen afin de travailler dans une atmosphère stérile.

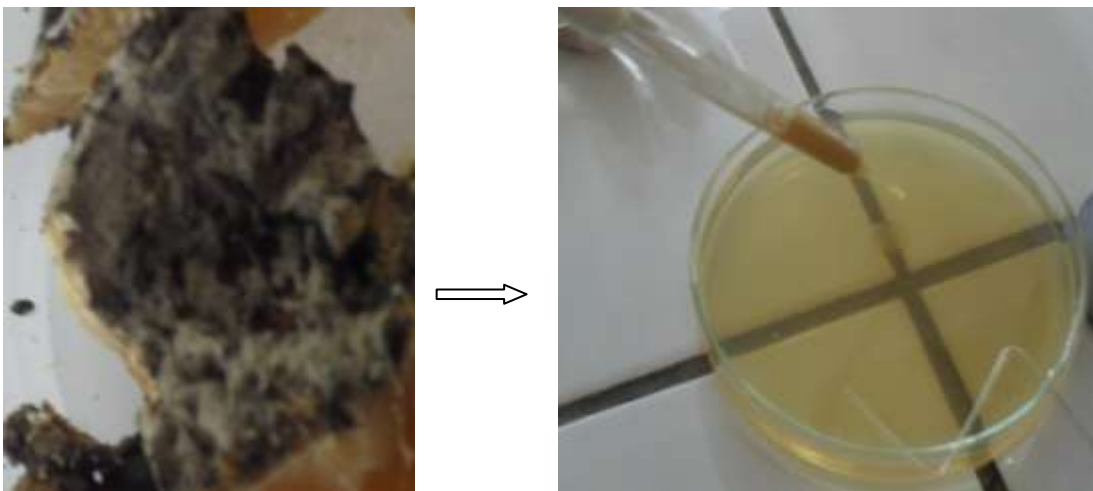


Photo 2 : étalement de la suspension bactérienne dans le milieu TGEA à partir du fromage



Photo 3 : étalement de la suspension **Photo 4** : ensemencement milieu TGEA par touche



Photo 5 : Milieu TGEA après ensemencement avec la suspension du fromage noirci

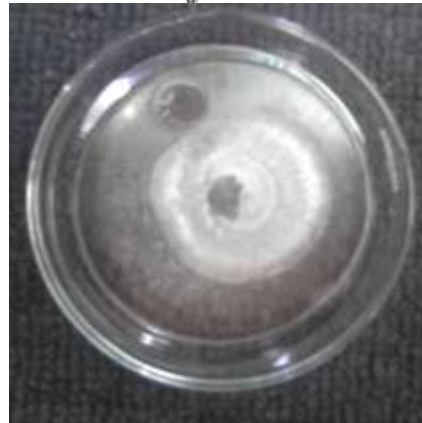


Photo 6 : Milieu TGEA après ensemencement par touche

L'activité bactérienne de la suspension préparée a été vérifiée par microscope (Photo 7)



Photo 7 : vue microscopique après coloration de la suspension d'ensemencement

I.2.d La mise en œuvre du test :

Le milieu d'essai préparé a été écoulé dans les boîtes pétri stériles, les polyesteramides (PEA-1 et PEA-2), ont été ajoutés à l'état brut dans le milieu gélosé ensemencé avec la suspension préparée à partir des souches isolées dans le milieu TGEA. Les boîtes de pétri ont été incubées à 30°C pendant 48 heures.

I.3 Résultats et discussion :

Après 48 heures d'incubation on a noté une zone d'hydrolyse pas très visible pour confirmer qu'il y a eu biodégradation on se qui concerne le PEA2 il faudrait appuyé ceci avec d'autre tests complémentaires, par contre pour le milieu contenant PEA-1 aucun changement n'a été noté.

Les photos 8 après incubation PEA-1 n'a montré aucune sensibilité aux souches testées. En ce qui concerne le PEA-2 on a noté une grande zone d'hydrolyse mais avec le temps prolonger après 30 jours la photo 9 montre une très bonne affinité à ses souches.

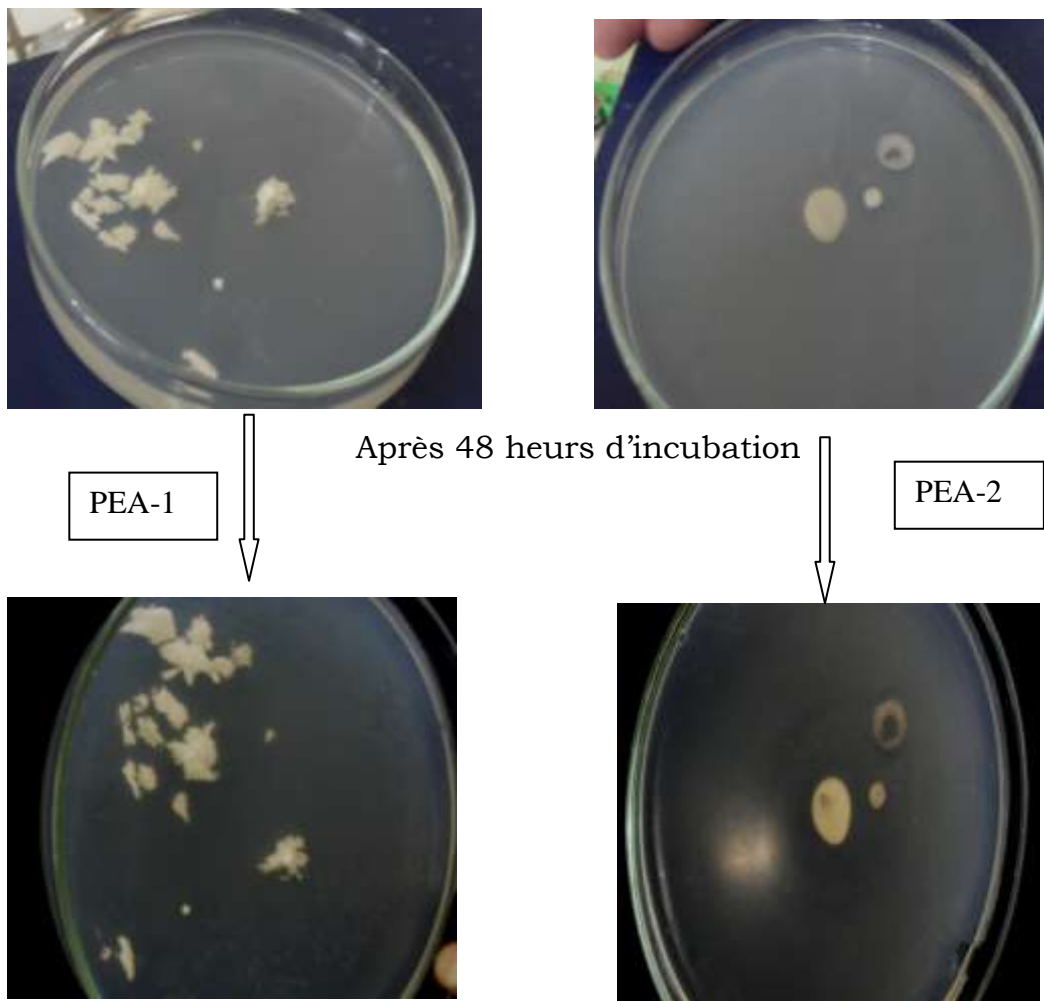


Photo 8 : évolution des milieux de biodégradations des polyesteramides après 48 h



Photo 9 : évolution du milieu du PEA-2 après 30 jours. (Envahissement du milieu)
Pour plus de précision les mêmes souches ont été testées sur un polymère biodégradable la PCL qui a montré une très bonne affinité à ses souches, puisque on note une zone d'hydrolyse entourant le polymère déposé sur le milieu d'essai et des gouttelettes d'eau déposées sur le polymère attestant qu'il y a eu une activité bactérienne, donc on peut conclure que la poly- ϵ -caprolactone est sensible à ce genre de souches [3](Photo10)



Photo 10 : zone d'hydrolyse entourant la poly- ϵ -caprolactone.

II Etude de la biodégradation du PEA-1 et PEA-2 en milieu liquide :

II.1.1 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 DBO₅ 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 DBO₅ 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, et le polymère à étudier comme seule source de carbone [4].

II.1.2 Calcul de la DBO :

La valeur réelle de la DBO est calculée selon équation 1 :

$$\text{DBO (mg O}_2\text{ /L)} = \text{valeur lue} \times \text{facteur} \quad \text{Équation 1}$$



Figure 1 : Appareil pour mesure de la DBO₅

Tableau 1 : conversion de la valeur de la DBO₅ en fonction de la prise d'essai

Portée de mesure	Quantité ml	Facteur
0 - 4	432	1
0 - 8	365	2
0 - 200	250	3
0 - 400	164	10
0 - 800	97	20
0 - 2000	43.5	50
0 - 4000	22.7	100

II. 2 Protocole expérimental :

II. 2.a Milieu d'essai

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 (KH_2PO_4 8,5g/L, K_2HPO_4 21,75g/L, NH_4Cl 0,5g/L, Na_2HPO_4 33,4g/L)
- 1mL des solutions B (MgSO_4 22, 5g/L),
- 1 ml de la solution C (CaCl_2 6,1g/L) et D (FeCl_3 0.25g/L)

Le tout est mis dans 500ml d'eau distillée puis compléter la préparation à 1000mL, le pH de la solution a été amenée à 6.9

II.2.b Préparation de l'inoculum à partir des boues activées

L'inoculum utilisé pour cette méthode est constitué d'une boue activée récupérée à la station d'épuration de la ville de Sidi Bel-Abbès. Cette boue est caractérisée par sa matière sèche qui est déterminée après séchage à 105°C pendant une nuit.

Un prélèvement de 50 ml est effectué en conditions stériles à partir du surnageant résultant de la décantation d'un litre de boue activée. Ce prélèvement, dépourvu de matière en suspension d'aspect limpide est utilisé comme inoculum pour la réaliser les tests de biodégradation en milieu liquide avec la communauté des boues activées.

II.2.c La mise en œuvre du test

La mesure de la DBO du PEA-1 et le PEA-2 a été effectuée dans un milieu synthétique pendant une semaine. Une masse de l'ordre de 100 mg a été introduite dans chaque réacteur de l'oximètre ainsi que 3 ml 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 25°C durant la période d'essai (environ 1 semaine).

II.3 Résultats et discussion :

Les figures représentées ci dessous donnent les résultats obtenus après une semaine de suivi cinétique de la DBO des polymères PEA-1 et PEA-2 : La demande biochimique des matériaux (PEA-1 et PEA-2) a été calculée selon l'équation suivante équation 2 :

$$\boxed{DBO_m = DBO_{tot} - DBO_b} \quad \text{équation 2 [5]}$$

Avec:

- DBO_m : la demande biochimique du matériau
- DBO_{tot} : demande biochimique du matériau dans le respiromètre
- DBO_b : demande biochimique du blanc ou le témoin (boue activée)

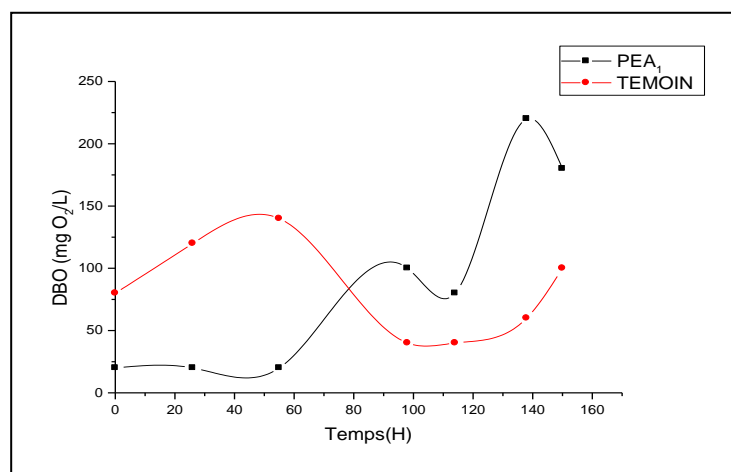


Figure 2: Suivi cinétique de la DBO du PEA-1 (A.S)

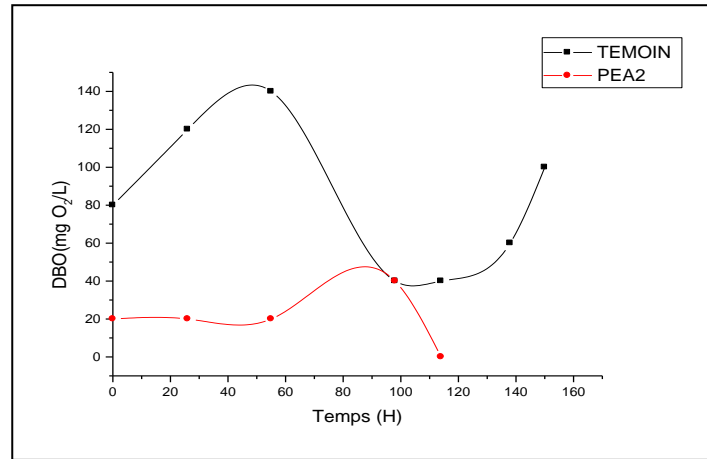
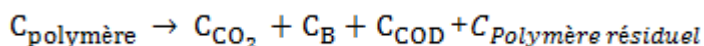


Figure 3 : Suivi cinétique de la DBO du PEA-2 (A.PH)

La figure 2 montre un démarrage différents du témoin (blanc : l'inoculum de la boue activée seul) en comparaison avec le PEA-1. Pour la PEA-1 il ya eu une phase d'adaptation pour les microorganismes avant d'observer une augmentation de la DBO qui s'explique par le début de biodégradation de ce matériau. Au delà de 100 h on observe aussi une diminution de la DBO du témoin suivi d'une légère augmentation vers la fin de l'expérience (appauvrissement du milieu nutritionnel).

En se qui concerne le PEA-2 (figure 3), une phase d'adaptation a été observée aussi suivie d'une légère augmentation de la DBO qui va tendre a s'annuler vers la fin de l'expérience, ce qui nous laisse à dire que les microorganismes n'ont aucune affinité pour le PEA-2.

Durant la biodégradation aérobie dans un environnement aqueux, le carbone organique d'un polymère est converti par les micro-organismes en dioxyde de carbone (C_{CO_2}), en biomasse microbienne (C_B) et en carbone organique dissous (C_{COD}).



III Dégradation chimique:

L'hydrolyse chimique est catalysée par un composé acide ou basique [6,7]. 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, ce 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 [8]. 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 libère 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.

III.1 Protocole expérimental:

Les solutions d'hydrolyse ont été préparées avec l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium. Une solution mère à 0.5% de PEA-2 a été préparée dans le dioxane [9]. La viscosité relative de la solution mère a été le point de départ du suivi cinétique de la viscosité relative; des solutions d'hydrolyses acides et basiques testées, qu'on appellera η_0 (PEA-2), 10 mL de solution du PEA-2 mère a été mélangés avec 90 mL de chaque solution acide et basique préparée, à des pH différents, les pHs choisis sont comme suit :

- Milieux acides : pH=1.02, pH=2.7
- Une solution neutre pH= 6.66
- Milieux basiques : pH=13, pH= 9.45, pH=11.80

Des prélèvements des solutions au cours de l'hydrolyse ont été effectués et une mesure de viscosité relative a été faite.

$$\text{viscosité relatives : } \eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0}$$

III.2 Résultats et discussion :

Etude d'hydrolyse de la PEA-2 par viscosimétrie

Les résultats de l'hydrolyse de PEA-2 dans différents milieux tamponnés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Viscosités relatives de l'hydrolyse de chimique du PEA-2

Mesures des viscosités relatives ($\eta_{0 \text{ rel}} = 0.98$)

Jours	pH=1.02	pH=2.7	pH=5.66	pH=13	pH=9.45	pH=11.80
0	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98
1	0.88	0.92	0.95	0.88	0.87	0.87
2	0.88	0.90	0.89	0.89	0.90	0.90
3	0.88	0.87	0.88	0.86	0.87	0.88
4	0.87	0.87	0.87	0.87	0.87	0.88
8	0.86	0.87	0.87	0.87	0.87	0.88
11	0.86	0.87	0.87	0.87	0.86	0.86
22	0.85	0.86	0.85	0.87	0.85	0.85
25	0.85	0.85	0.84	0.86	0.84	0.85
35	0.85	0.85	0.84	0.86	0.84	0.85

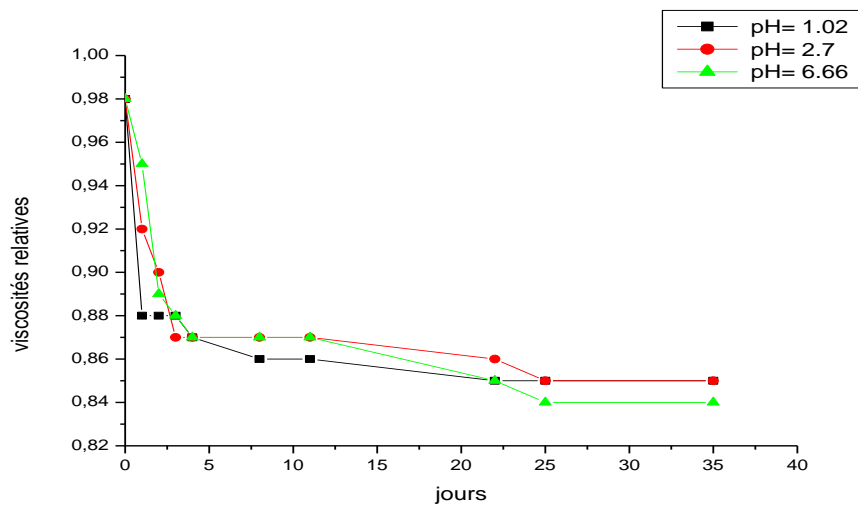


Figure 4 : Evolution de l'hydrolyse acide du PEA-2

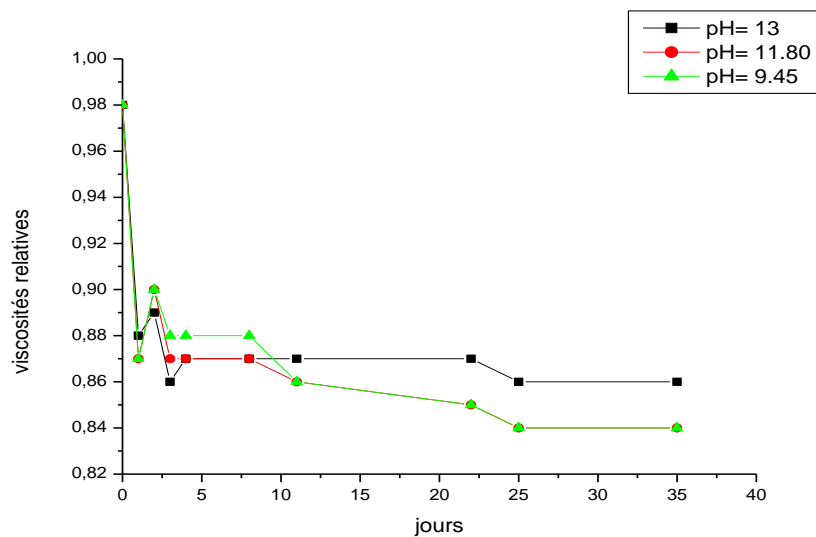


Figure 5: Evolution de l'hydrolyse basique du PEA-2



Discussion :

Le graphe représenté dans la figure 4-5 montre que la viscosité relative a chuté par rapport à la viscosité relative mère et ceci dans les gammes des pHs choisis, l'hydrolyse du polyesteramide a été visible dans le milieu acide, basique et le milieu neutre, en atteignant un palier. La variation de la viscosité relative dans les pHs basique est beaucoup plus notable dans le pH=9.45, La nucléophilie très importante des atomes d'oxygènes existant dans la chaîne carbonée du polyesteramide a facilité l'attaque de l'hydrogène acide ce qui à impliqué une dégradation hydrolytique en milieu très acide de même pour le milieu basique , l'électrophilie des atomes de carbones des fonctions carbonyles a donné une grande accessibilité au ions hydroxydes pour donner lieu une importante dégradation du polyesteramide en milieu basique.

On peut conclure que le polyesteramide a été dégradé partiellement dans les trois milieux acide, basique et neutre.

Le processus de dégradation hydrolytique des polymères (PEA-1/PEA-2) a été décrit dans le schéma 2. La vitesse de dégradation du copolymère polyester-amide a été déterminée par la teneur de la fonction ester, car la fonction d'ester est beaucoup plus grosse que l'amide. La composition chimique doit donc avoir un grand effet sur le comportement de dégradation hydrolytique de ces polymères.

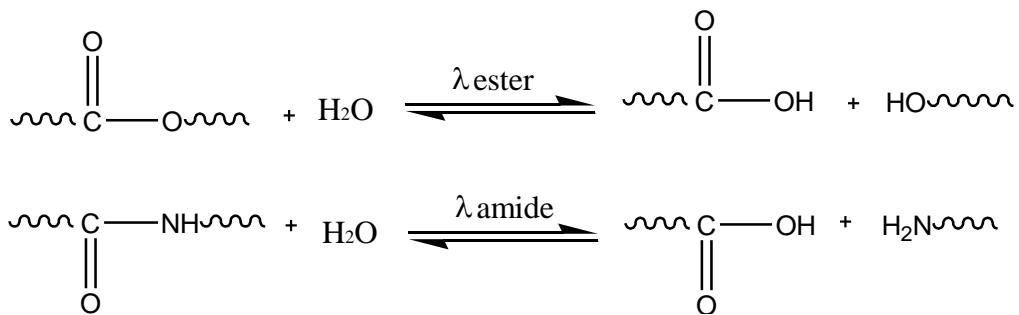


Schéma 1. Le procédé proposé de dégradation hydrolytique de polyesteramide
 En même temps, le comportement de dégradation était également affecté par d'autres facteurs, notamment le poids macromoléculaire, le pH du milieu de dégradation, la température d'incubation et l'épaisseur des échantillons d'essai [10]

Conclusion

L'objectif de cette partie de travail a consisté en la mise au point d'un protocole de test de biodégradation pour de nos matériaux polymères en milieu solide et en milieu liquide fondé sur le test respirométrique avec une mesure de la consommation d'oxygène.

Le test de croissance en milieu liquide pauvre a permis d'évaluer la capacité des micro-organismes à utiliser un polymère comme source de carbone

La variation de la DBO du blanc de la boue activée et du PEA-1 a montré une croissance après avoir observé une phase d'adaptation, indiquant que le PEA-1 a été une bonne source de carbone, en comparaison avec le PEA-2.

A l'issue de cette étude, les procédures expérimentales utilisées ont montré des différents résultats une dégradation chimique partielle ce qui est indiqué pour le PEA-2 qui se dégrade dans des pHs fortement acide et basique. La structure de nos polymères est sensible à l'hydrolyse même en milieu neutre.

L'étude de la biodégradation des polyesteramides a montré que le PEA-2 a plus de sensibilité aux souches testées par rapport au PEA-1 et particulièrement aux champignons *A. Niger*. Il s'est avéré que le choix des souches est un facteur essentiel qu'il faut prendre en compte lors des essais milieu solide.

Pour avancer un taux de biodégradation calculé à partir de la méthode respirométrique (DBO), il va falloir calculer l'écart type à partir de trois essais pour chaque matériau testé, même si cette méthode est très utilisée pour l'estimation de la biodégradation des matériaux polymères, néanmoins elle présente beaucoup d'inconvénients, l'un des inconvénients le plus majeur reste la reproductibilité de cette méthode; chaque essai doit être triplé en optimisant les conditions pour effectuer cette méthode comme la température, le polymère qui doit être sous forme de petits fragments ou de film très fin, pour faciliter sa digestion ainsi que ses propriétés intrinsèques qui doivent être connues pour pouvoir interpréter les résultats obtenus avec prudence et cela reste nos perspectives pour nos futures recherches.

- [1] Bennabi Lamia thèse de doctorat, étude de la dégradation de copolymères blends à base du polyε-caprolactone et d'ethylcellulose. Microencapsulation et étude de la libération, (2017), université Djillali Liabes, sidi bel-abbès (Algérie)
- [2] Chandra. R, Rustgi. R.; Biodegradable polymers. Progress in Polymer Science, 1998,23(7),1273-1335.
- [3] Bennabi. L, belarbi .L, moulay .M, abiras. H-W.; syntheses and characterization of biodegradable materials based on poly-ε caprolactone and ethyl cellulose. Journal of Chemical Sciences, 2012, 10(4), 1859-1868.
- [4] Évaluation de la biodégradabilité aérobie ultime des matériaux plastiques en milieu aqueux - Méthode par détermination de la demande en oxygène dans un respiromètre fermé 1999 Norme internationale ISO 14851
- [5] Mezzanotte .V, Bertani .R, Degli Innocenti .F, Tosin.M.; Influence of inocula on the results of biodegradation tests. Polymer Degradation and Stability, 2005, 87, 51-56.
- [6] Bonhomme. S, Cuer. A, Delort. A-M, Lemaire. J, Sancelme. M, Scott G.; Environmental degradation of polyethylene. Polymer degradation and stability, 2003, 81 (3), 441-452.
- [7] Jae Hwan. J, Moonhor .R, Heesoo .K; Acid-and base-catalyzed hydrolyses of aliphatic polycarbonates and polyesters. Catalysis Today, 2006, 115,283–287.
- [8] 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, 4(4), 213-223.
- [9] Bennabi.L ,belarbi.L ,bousalem.S, and mesli.M.; synthesis and charactersation of biodegradable polyesteramide based on poly (ε-caprolactone) and study of degradation. Oriental Journal of Chemistry, 2011, 27, (2) 537-543.
- [10] Zhiyong .Q, Sai .L, Yi .H, Hailian. Z, Xiaobo. L.; Hydrolytic degradation study of biodegradable polyesteramide copolymers based on ε-caprolactone and 11-aminoundecanoic acid.Biomaterials, 2004, 25, 1975–1981

CHAPITRE 4

Micoencapsulation et relargage de diclofénac de sodium DS

Introduction

Le souci principal de la pharmacie, il y a quelque décennie, était de trouver des molécules actives et d'en réduire les effets indésirables. La chimie organique de synthèse a permis de maîtriser ce domaine et d'élargir l'arsenal thérapeutique. Actuellement, rares sont les pathologie organiques pour lesquelles on ne dispose pas de traitement, et la découverte de molécules actives intéressantes a diminué cette dernière décennie.

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif. Cette molécule doit -par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu'à la cible.

Les formes à libération modifiée permettent de diminuer le nombre de prises en gardant des taux sanguins efficaces, sans déborder vers les concentrations inefficaces ou toxiques. En effet, en contrôlant la cinétique de libération à partir du réservoir médicamenteux .

Il existe actuellement plusieurs méthodes d'encapsulation .on citera la microencapsulation par simple émulsion-évaporation de solvant qui permet l'élaboration de système microparticules de type microsphères.

Le choix de la technique dépend de l'hydrophilicité ou hydrophobicité du principe actif à encapsuler[1]

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la microencapsulation par simple émulsion-évaporation de solvant donc en utilisant le diclofénac de sodium (DS) comme principe actif.

Dans ce travail, nous étudions la libération du diclofénac de sodium à partir d'une matrice à base d'un mélange de deux polymères (le polymère préparé dans les chapitres 2 (PEA-2) et la Cellulose acétate butyrate commerciale (CAB). Nous présentons également les propriétés de ce principe actif.

I. Propriétés du principe actif

I.1 Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques :

Le diclofenac de sodium (le voltarène) fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est l'un des plus utilisés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition réversible de la cyclooxygénase (COX) dont il existe deux iso-enzymes (COX-1, constitutive et ubiquitaire et COX-2, inductible dans les monocytes macrophages et les polynucléaires).

Les effets indésirables (gastro-toxicité ; effets sur le rein et un effet plaquettaire) [2] pourraient être le fait de l'inhibition de la COX-1 gastrique et rénale, alors que les propriétés thérapeutiques probablement celles de l'inhibition de la COX-2. Ce mode d'action explique à la fois les propriétés thérapeutiques et la plupart des effets indésirables.

Les AINS sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde (4,5% dans les pays industrialisés), auxquels viennent s'ajouter une consommation importante sous forme d'automédication. Leur utilisation s'étend bien au-delà des seules maladies inflammatoires ou médicamenteuses à visée analgésique, quelle que soit l'origine de la douleur. Ils génèrent un certain nombre d'effets adverses, qui résultent pour l'essentiel de leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. Il en découle un certain nombre de complications potentielles et des contre-indications à leur administration.

Le diclofenac de sodium a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. C'est un inhibiteur de la cyclooxygénase. Il semble diminuer les concentrations intracellulaires d'arachidonate libre dans les leucocytes, peut être par altération de la libération ou du recaptage des acides gras [3].

I.2 Propriétés Physico-chimiques :

Le diclofénac sodique présente une monographie à la pharmacopée européenne 6^{ème} édition [4]. C'est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) parmi les plus utilisés [5].

Définition :

Le diclofénac sodique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent du [2-[(2,6 dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium, La figure ci-dessous représente la formule développée.

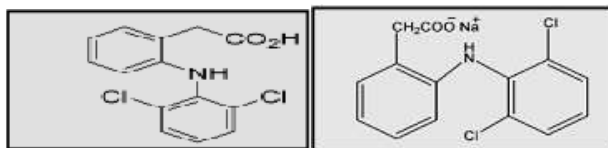


Figure 1 : Formule développée du diclofénac sodique

Le tableau 1 ci-dessous, regroupe des caractéristiques physico-chimiques du diclofénac de sodium

Propriétés physico-chimique du diclofénac de sodium	
La formule brute	$C_{14}H_{10}NNaO_2$
La masse molaire	318.13
Forme physique	Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.
Point de fusion	280°C
pKa	4,0
L'absorption max dans UV visible	276 ± 2 nm
Solubilité	C'est une poudre assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone.
Impuretés	Selon la Pharmacopée Européenne, il existe cinq impuretés du diclofénac de sodium.

II. Mode opératoire

II.1 Simple émulsion (H/E)

La préparation de microparticules par cette méthode comprend cinq étapes fondamentales [6], décrites dans la Figure 2 :

- i) Le polymère et le principe actif (2g+0.3g) sont tout d'abord dissous dans un solvant organique volatil le dichlorométhane DCM (20ml)
- ii) Une émulsification est réalisée par agitation de cette solution organique (phase interne) dans un large volume de phase externe aqueuse contenant un tensioactif approprié tel que polyéthylène glycol sorbitan monooleate (tween 80 0.5%) pour

l'obtention d'une émulsion huile dans l'eau (O/W), l'élimination du solvant organique est effectuée par évaporation.

- iii) L'évaporation du solvant a été réalisée par agitation mécanique 600 rpm de l'émulsion (O/W) par l'ajout de cette première émulsion à un volume important d'eau (100 mL) afin d'augmenter la diffusion du solvant organique vers le milieu extérieur. L'évaporation du solvant induit la mise en contact directe du polymère avec la phase aqueuse où il est insoluble, ce qui entraîne la précipitation du polymère qui à son tour englobe le principe actif conduisant ainsi à la formation de microparticules solides.
- iv) Les microparticules sont recueillies par filtration sous vide
- v) Un séchage des microparticules est alors effectué dans des conditions appropriées.

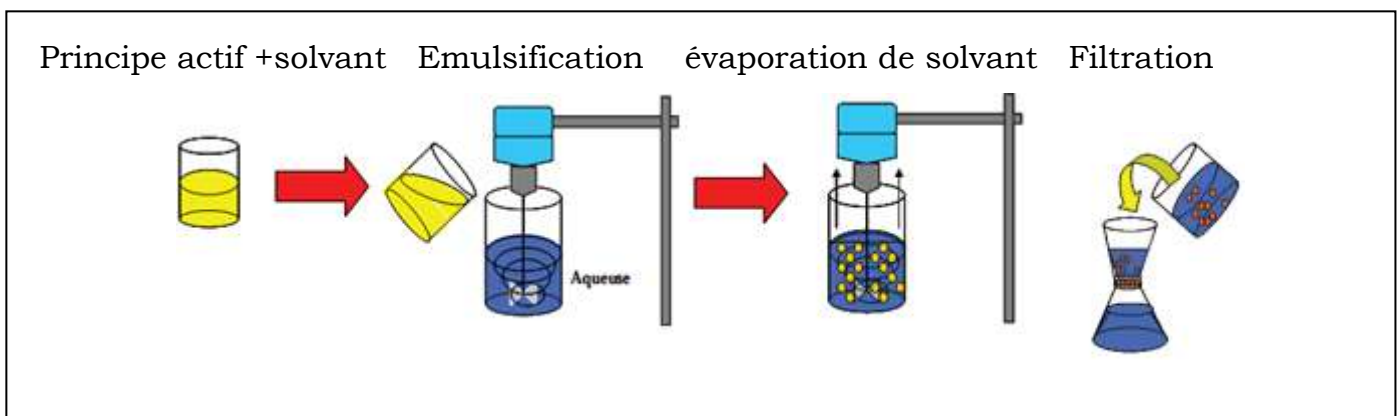


Figure 2 : Principales étapes suivies lors de la préparation de microparticules par la méthode d'émulsion (O /W) évaporation de solvant.

II.2 Hydrolyse et suivi de la libération

Nous avons utilisé le même dispositif expérimental, pour l'ensemble des cinétiques réalisées.

Composition du milieu d'étude

Pour nos différentes études cinétiques, on a peu choisi uniquement de la reconstitution d'un milieu physiologique de pH=7.4 car à le principe actif est (pH=1.2 le principe actif est insoluble)

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.

Le milieu physiologique artificiellement reconstitué : pH=7.4 à 37°C, va 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 réalisées.

II.3 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, à 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.

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.

II.4 Les Conditions opératoires choisies

Les conditions de mesure, 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 : Maintenue constante durant toutes les expériences et elle est fixée à 600 rpm à l'aide d'un agitateur magnétique.

La température : Maintenue 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 pour notre principe actif dans le milieu d'étude.

III. Méthodes d'analyse et de caractérisation des microsphères préparés

III.1 Analyse du principe actif libéré par spectrophotométrie UV- visible

On établit le spectre d'absorption UV-VIS ainsi que la droite d'étalonnage à la longueur d'onde du maximum d'absorption du principe actif dans le milieu proposé.

Le spectre d'absorption $DO=f(\lambda)$ de solutions connues du diclofénac de sodium (DS) dans le milieu d'étude pH=7.4, permet de déterminer la longueur d'onde à laquelle est maximale (λ_{max}). Cette valeur est maintenue constante pour toutes les mesures qui sont faites dans le même milieu.

a) Recherche de λ_{max} du diclofénac de sodium DS :

Le spectre d'absorption de la DS dans le milieu d'étude pH=7.4 est présenté sur la figure 3, la droite d'étalonnage a été établie à la longueur d'onde à laquelle l'absorbance est maximale $\lambda_{max}= 280 \text{ nm}$

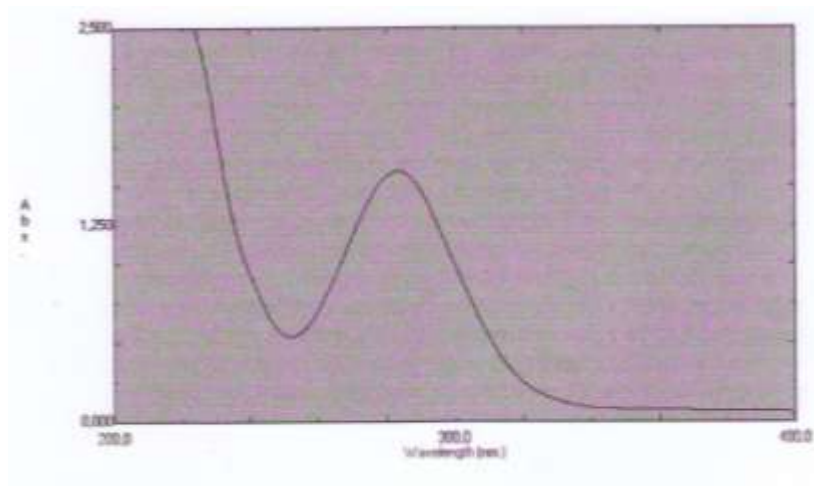


Figure 3 : Spectre d'absorption UV-VIS de DS dans pH=7.4 à 37°C

b) Calcul de ϵ de l'agent actif :

Les droites d'étalonnage $DO=f(C)$ ou $A=f(C)$, sont obtenues à partir de 5 à 6 solutions standard de concentration (C) connues pour les valeurs de $[10^{-4}, 8.10^{-5}, 6.10^{-5}, 4.10^{-5}, 2.10^{-5}]$ Mol.L⁻¹. La tangente à l'origine de la droite $DO=f(C)$ permet de calculer la valeur de " ϵ ", selon la loi de Beer-Lambert.

$$A = DO = \text{Log}(I_0/I) = \epsilon \cdot l \cdot C \quad ; \quad DO = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Où: * I/I_0 : Transmittance T .

* ϵ : Coefficient d'absorption spécifique (L. mol⁻¹.cm⁻¹).

* C : la concentration en mol/L de la solution.

* l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

La droite $DO= f(C)$ étant linéaire, sa pente à l'origine correspond à ϵ .

La courbe d'étalonnage du DS est donné ci-dessous (figure 4)

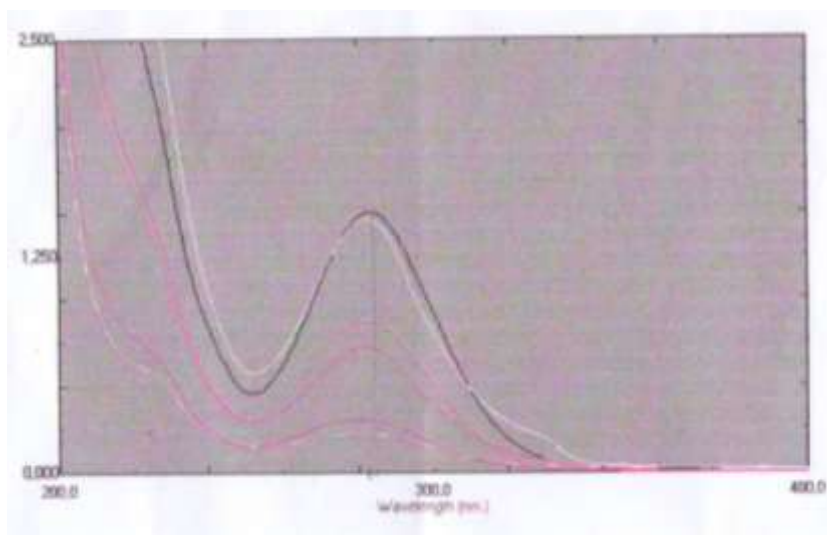


Figure 4 : la courbe d'étalonnage du DS dans le milieu de pH=7.4

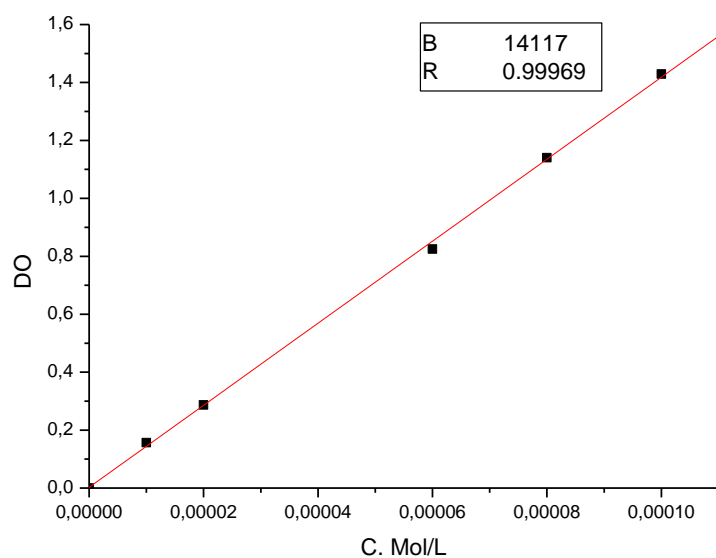


Figure 5 : droite d'étalonnage de DS dans pH=7.4 à 37°C

Les valeurs expérimentales des maximums d'absorption « λ_{\max} » et le coefficient d'extinction molaire « ϵ » pour le principe actif étudiée (le diclofénac de sodium) dans le milieu d'étude pH=7.4 à 37°C sont regroupées, dans le tableau 2.

La valeur de ϵ trouvée correspondant aux valeurs calculés pour B

Tableau 2 : Valeurs de « λ_{\max} » et coefficient d'extinction molaire « ϵ » du DS dans le milieu pH=7.4

Principe actif	λ_{\max} nm	ϵ (L.Mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	r^2
Diclofénac de sodium DS	280	14117	0.99969

III.2 Caractérisation des microsphères obtenues

Cette partie regroupe les résultats des caractérisations obtenus des différentes formulations microsphères préparées. Nous avons caractérisées par IR, microscopie optique, MEB, DSC et DRX, suivies de la libération du principe actif DS dans des systèmes proposées.

a) Détermination de la quantité de principe actif encapsulé :

La quantité de principe actif contenue dans les microsphères préparées a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant adéquat. On a effectué les extractions en plusieurs fois. Après un temps suffisant pour la solubilisation et le transfert du principe actif vers le solvant, la solution obtenue est analysée par spectrophotométrie UV-VIS afin de déterminer la masse de principe actif extraite des microparticules.

La teneur de principe actif a été déterminée par extraction dans l'éthanol absolu selon le protocole suivant :

Dans un erlenmeyer bouché introduire hermétiquement, une masse d'environ 0,1g de microsphères dans 50 mL d'éthanol absolu et sous agitation pendant 4 heures. La solution récupérée est dosée après une dilution appropriée avec l'éthanol absolu par UV-Vis à la longueur d'onde du maximum d'absorption dans ce milieu.

La teneur de principe actif PA (% T) est calculée par l'équation suivante :

$$\text{Teneur en PA (T, \%)} = \frac{\text{Masse en PA dans les Microsphères}}{\text{Masse des Microsphères}} \times 100 \% \quad (1)$$

Le rendement (Rdt) ou l'efficacité (EE) de l'encapsulation est défini par le rapport de la quantité de PA déterminée par extraction sur la quantité introduite initialement par encapsulation.

$$\text{Efficacité (EE, \%)} = \frac{\text{Teneur en PA expérimentale}}{\text{Teneur théorique en PA}} \times 100\% \quad (2)$$

b) Distribution de taille :

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, de suspensions, et des 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 " le nombre de particules de la classe i et « d_i » leur diamètre respectif.

Le diamètre moyen en nombre (d10): est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad (3)$$

Le diamètre moyen en surface (Diamètre de Sauter) (d32) : est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad (4)$$

Le diamètre moyen en masse : (d43) est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad (5)$$

La polydispersité d'un système de microparticules : est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre :

$$Dispersion = d_{43} / d_{10} \quad (6)$$

Un système monodispersé 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.

IV. Résultats et discussion

IV.1 Résultats granulométriques

L'examen de 500 microsphères sous microscope optique a permis de calculer les diamètres moyens : en poids, en nombre et en surface.

Un exemple de calcul des diamètres moyennes les plus significatifs (d_{10} , d_{32} et d_{43}), la distribution en taille (δ) et les fréquences à l'aide d'un tableur Excel selon les équations données ci-dessus, est donné dans les tableaux

3 et 4 :

Formulation F1

Tableau 3 : Résultats granulométriques de formulation F1

Classe	effectif ni	ni*di	Fréq,nombre	nidi2
1	3	600	0,5033	12.10 ⁴
2	77	30800	12,9194	12,32.10 ⁶
3	192	115200	32,2147	69,12.10 ⁶
4	181	144800	30,3691	115,84.10 ⁶
5	81	81000	13,5906	81.10 ⁶
6	55	66000	9,2281	792.10 ⁵
7	6	8400	1,0067	117.10 ⁴
8	1	1600	0,1677	256.10 ⁴
La somme	596	448400	100	371,92.10 ⁶

classe	Fréq,surface	ni*di3	Fréq,masse	ni*di4
1	0,0322	24.10 ⁶	0,0071	4800.10 ⁶
2	3,3125	4928.10 ⁶	1,4679	1,9712.10 ¹²
3	18,5846	41472.10 ⁶	12,3540	2,48832.10 ¹³
4	31,1464	92672.10 ⁶	27,6059	7,41376.10 ¹³
5	21,7788	8100.10 ⁶	24,1289	8,1.10 ¹³
6	21,2949	95040.10 ⁶	28,3113	1,14048.10 ¹⁴
7	3,1619	16464.10 ⁶	4,9044	2,30496.10 ¹³
8	0,6883	4096.10 ⁶	1,2201	6,5536.10 ¹²
La somme	100	3,35696.10 ¹¹	100	3,25648.10 ¹⁴

Diamètres moyennes (μm)

Dispersion(δ) = 1,28

$d_{10}=752,3489$

$d_{32}= 902,6027$

$d_{43}=970,0681$

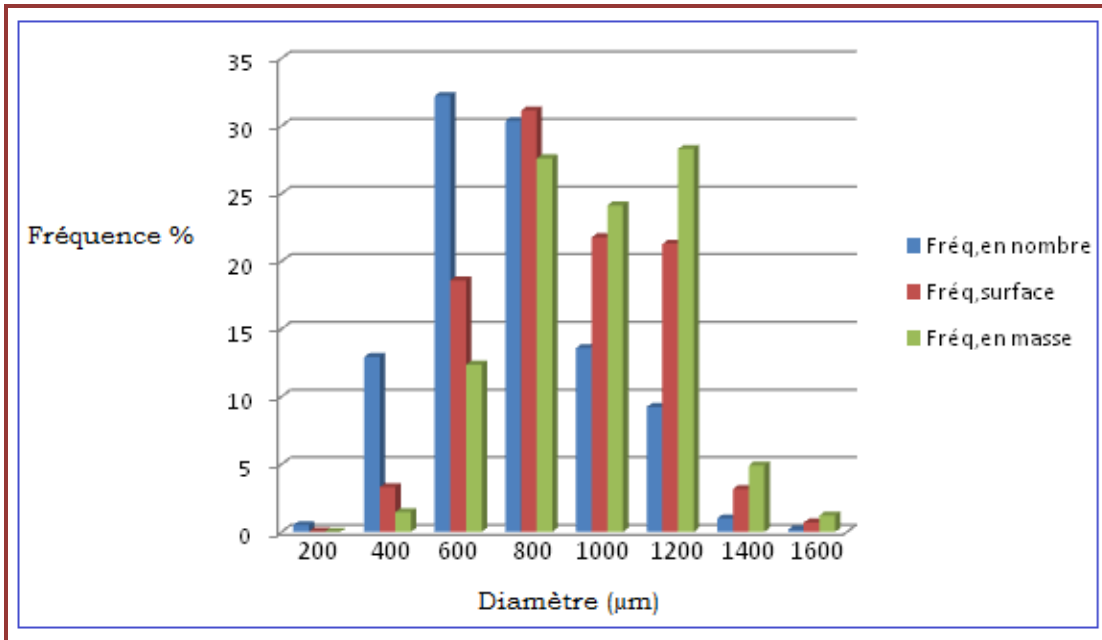


Figure 6 : représentation graphique de la distribution en taille des microsphères F1

Formulation F2

Tableau 4: Résultats granulométriques de formulation F2

Classe	effectif n_i	$n_i \cdot d_i$	fréq, nombre	$n_i \cdot d_i^2$
1	18	720	2,9508	$28,8 \cdot 10^3$
2	59	4130	9,6721	$289,1 \cdot 10^3$
3	59	5900	9,6721	$590 \cdot 10^3$
4	216	34560	35,4098	$5529,6 \cdot 10^3$
5	123	24600	20,1639	$4920 \cdot 10^3$
6	108	32400	17,7049	$9720 \cdot 10^3$
7	22	8800	3,6065	$3520 \cdot 10^3$
8	5	2500	0,8196	$1250 \cdot 10^3$
La somme	610	113610	100	$2584,75 \cdot 10^4$

Classe	fréq,surface	ni*di3	fréq,masse	ni*di4
1	0,1114	1,152.10 ⁶	0,0167	0,4608.10 ⁸
2	1,1184	20,237.10 ⁶	0,2933	14,1659.10 ⁸
3	2,2826	59.10 ⁶	0,8553	59.10 ⁸
4	21,3931	884,736.10 ⁶	12,8257	1,41558.10 ¹¹
5	19,0347	984.10 ⁶	14,2647	1,968.10 ¹¹
6	37,6051	2916.10 ⁶	42,2723	8,748.10 ¹¹
7	13,6183	1408.10 ⁶	20,4113	5,632.10 ¹¹
8	4,8360	625.10 ⁶	9,0604	3,125.10 ¹¹
La somme	100	6898,125.10 ⁶	100	20,9622.10 ¹¹

$d_{10}=186,2459$
 $d_{32}=266,8778$
 $d_{43}=303,8826$

Diamètres moyennes (μm)

Dispersion(δ) = 1,63

Les résultats granulométrique sont représentés sous forme d'organigramme de distribution en taille des microsphères obtenues (figure 7)

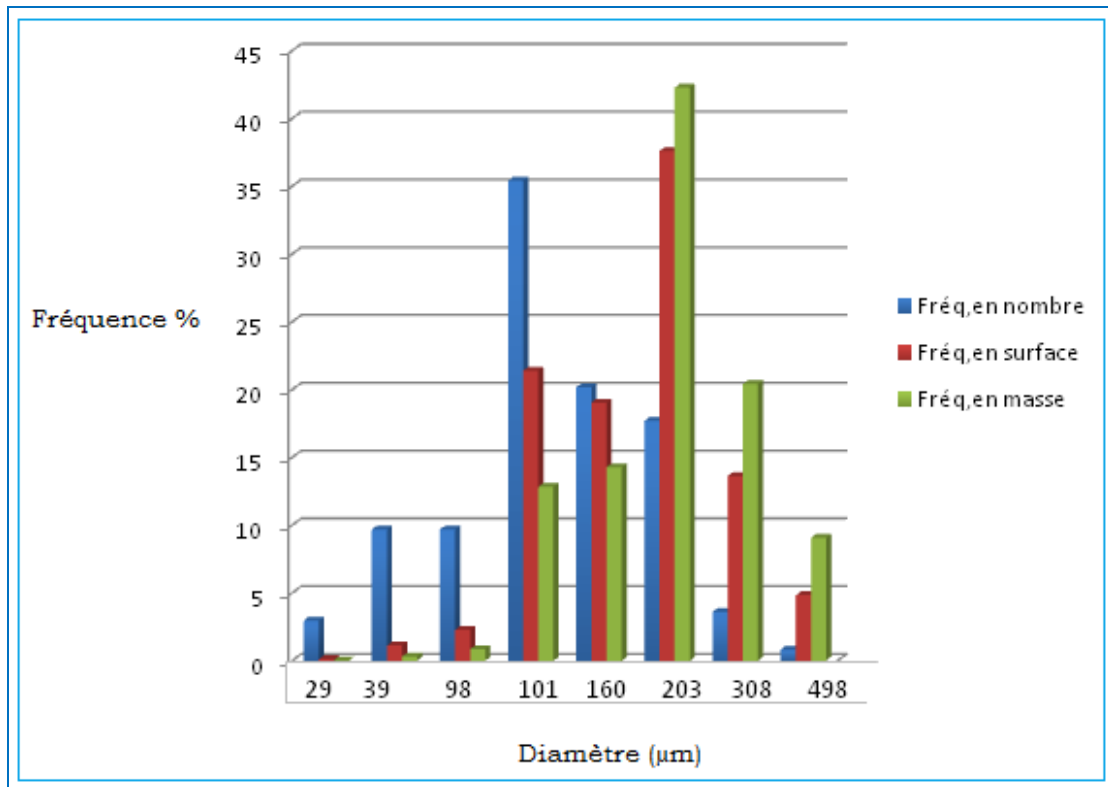


Figure 7 : représentation graphique de la distribution en taille des microsphères F2

Les résultats regroupés dans le tableau 5 donnent les différents diamètres moyens des microsphères préparées, la distribution en taille, l'efficacité et les taux d'encapsulation de chaque formulation de microsphères.

La teneur en principe actif (taux d'encapsulation) et l'efficacité d'encapsulation sont représentés par les équations données précédemment (1,2). La masse a été déterminée par la technique d'extraction dans un solvant adéquat (EtOH absolu).

Tableau 5 : Caractéristiques des Microsphères

Code	Variable de Processus	T %	EE %	$d_{10} \mu\text{m}$	$d_{32} \mu\text{m}$	$d_{43} \mu\text{m}$	Dispersion
F1	CAB	4.04	20.20	752.34	902.60	970.06	1.28
F2	CAB/PEA (1/1)	3.96	30.37	186.24	266.87	303.88	1.63

Nous constatons que la dispersion est bien supérieure à 1 pour les deux microsphères, ce qui montre que le système est polydispersé.

Nous observons, comme on pouvait s'y attendre que les microsphères à base de mélange de PEA/ CAB sont plus polydispersé que les microsphères à base de CAB seul. L'ajout du PEA a permis la réduction d'agglomérats au cours de formulation. Comme le montrent les images obtenues par microscopie optique et MEB (figures 8-10). Le diamètre moyen des microparticules est aussi réduit de 752.34 μm à 186.24 μm l'exemple diamètre en nombre.

Dans les mêmes conditions opératoires, l'EE est plus élevée avec les microsphères de formulation F2 que celles en CAB seule (F1).

IV.2 Caractérisation, observation de la surface et morphologie des microsphères par microscope optique et par microscopie électronique à balayage (MEB)

IV.2.1 Observation au Microscope Optique

La forme et la taille des microsphères ont été déterminées par microscope optique (OPTIKA 4083.B1). L'analyse au microscope montre la forme plus ou moins sphérique des microsphères préparées et la variété de leurs tailles. La figure 8 représente l'observation par microscope optique des échantillons F1 et F2.

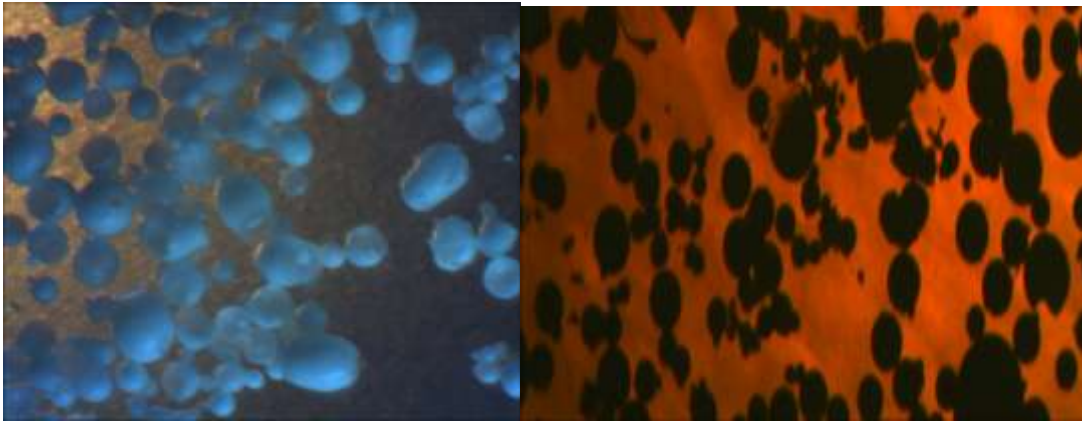


Figure 8 : Observation des microsphères F1 (CAB seul) et F2 (mélange CAB/PEA-2) par microscope optique.

L'analyse par microscope optique de la formulation F1 nous a permis de donner la forme et aussi la taille de ces particules. Les photos enregistrées montrent que ces microparticules sont de forme douteusement sphérique, quelque microparticules sont sous forme ovoïde, tandis que la formulation F2 montre que les microsphères préparées ont une forme plutôt sphérique.

IV.2.1 Caractérisation et observation de la surface et morphologie des microsphères par microscope électronique à balayage MEB

La caractérisation de forme, de la taille et de la surface des microsphères est réalisée par Microscopie Electronique à Balayage (MEB, quanta 200 FEI).

Une petite quantité de poudre des microsphères est mise sur un support métallique sur lequel est placée une pastille de carbone double face autocollante.

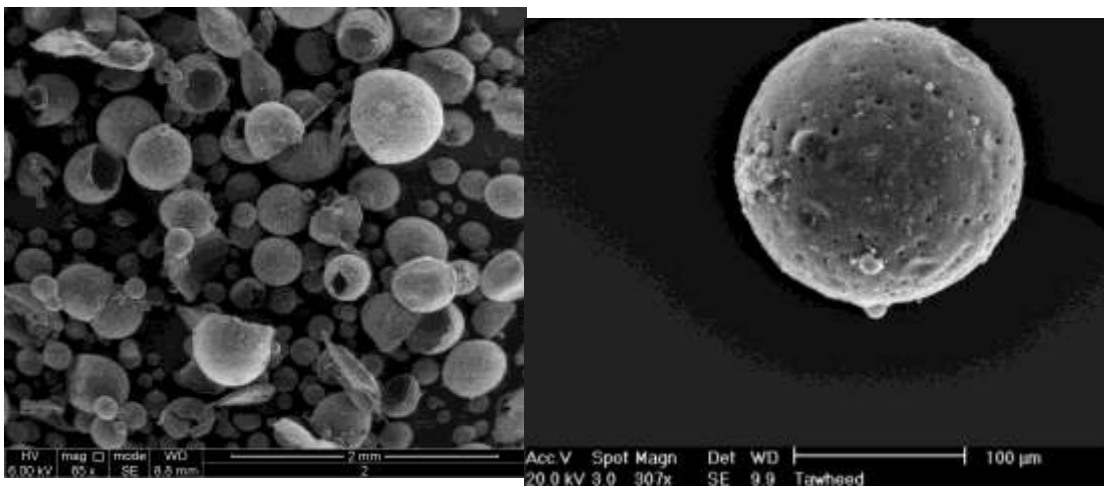


Figure 9: Photos par MEB des microsphères de F2 avec différents agrandissements

Les images enregistrées par le Microscope à Balayage Electronique (MEB) (figure 9) montrent des microparticules de forme sphérique et quelque microparticule déformée et la présence de formation d'agrégats. L'aspect de la surface dépend principalement du polymère d'enrobage. En effet, les microsphères du mélange PEA/CAB (F2) possèdent une surface poreuse et rugueuse. Avec la cellulose acétate butyrate, les microsphères sont de surface beaucoup moins poreuse et plus lisse, ils présentent des formes ovoïdes et irrégulières (figure 10).

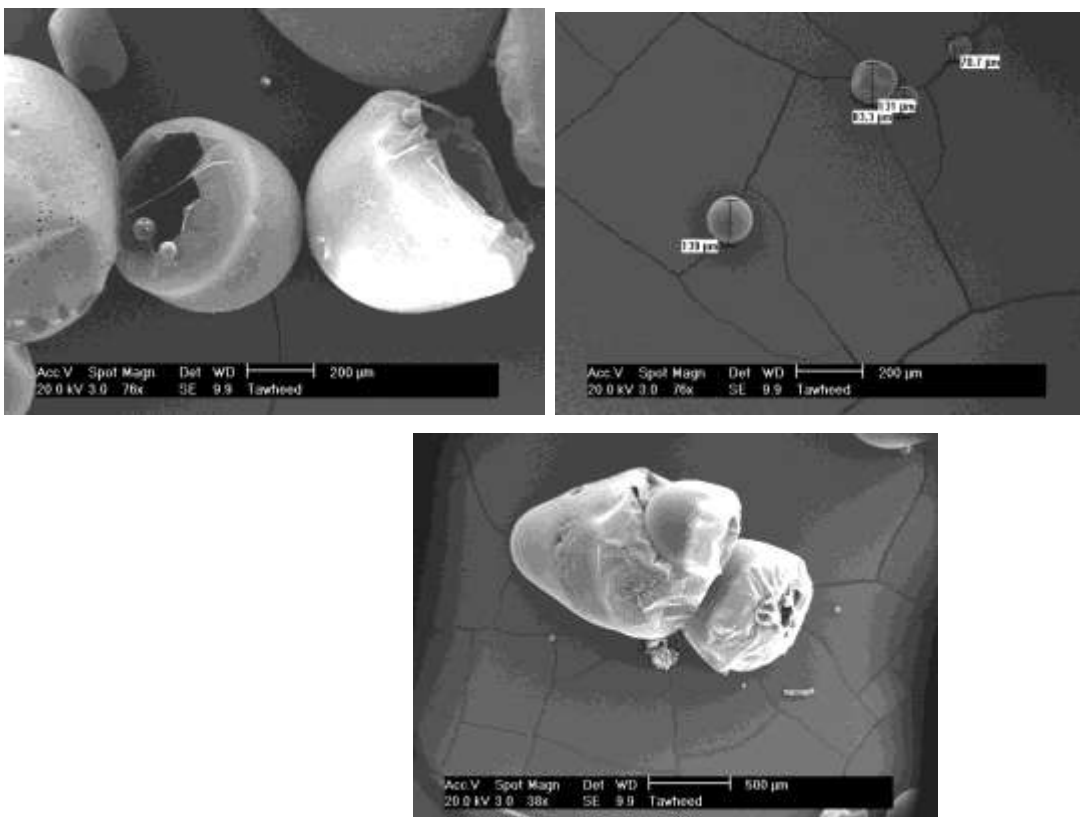


Figure 10 : Photos par MEB des microsphères de F1 avec différents agrandissements

IV.3 Analyse des microsphères par spectroscopie Infra-Rouge :

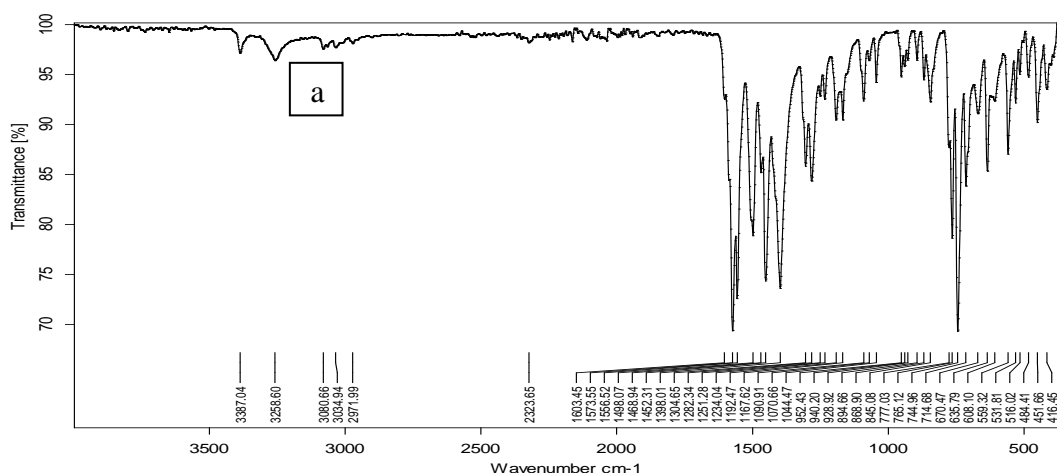
L'analyse FTIR (figure 11) a montré que le spectre des microsphères est la somme des spectres du principe actif (diclofénac de sodium), la matrice utilisée (mélange physique de CAB et PEA) et de la formulation correspondante F2, Les résultats prouvent la présence effective du DS dans les microsphères et l'absence de réaction chimique entre les composantes du système.

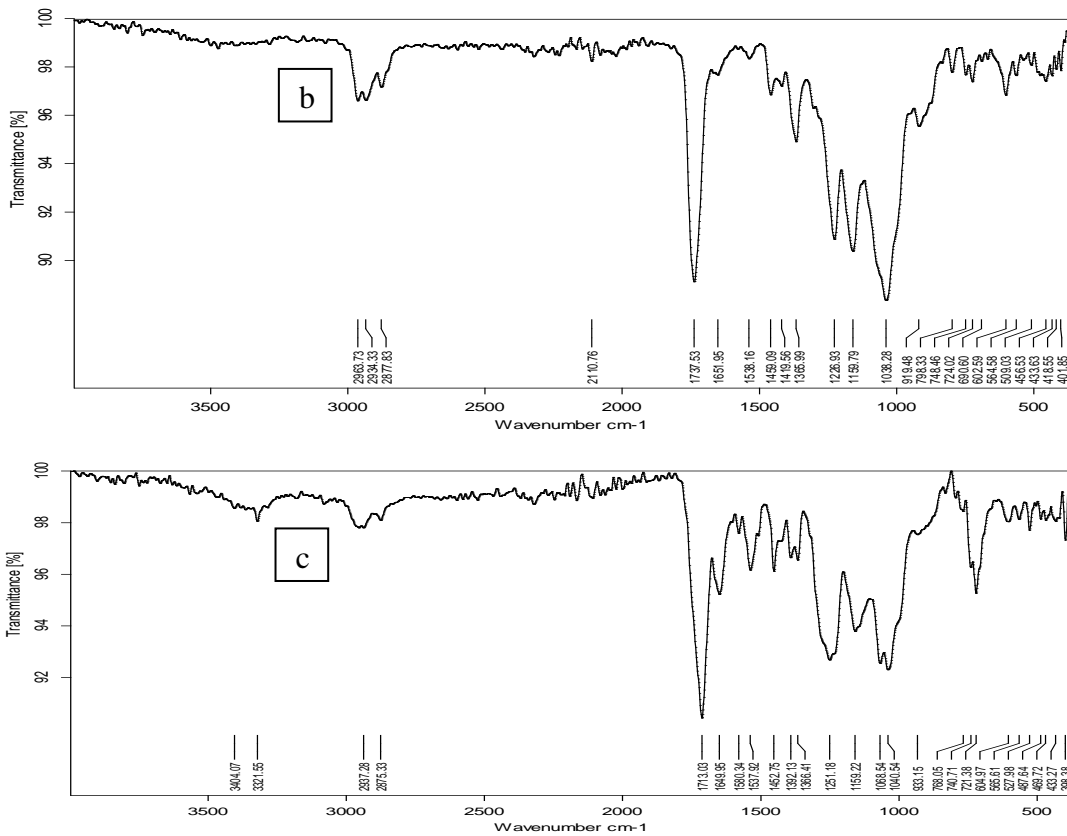
Les principales bandes caractéristiques au DS relevées sont (figure 13 a) :

Les deux bandes situées dans l'intervalle 3387,07 et 3258,06 cm^{-1} caractérisant le groupement (NH) de l'amine secondaire. CH aromatiques la vibration de valence à 3034,94-2971,99 cm^{-1} , à 1574 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence des groupements (C=C) aromatiques, à cm^{-1} bandes d'absorption des groupements (-COO), et à 744,96 cm^{-1} pour la bande de vibration de valence deux groupes C-Cl.

Pour le spectre IR de la formulation F2 (figure 3, c) on remarque la présence des même bandes caractéristiques du DS dans le spectre du DS mais d'une moindre intensité, à 1580,34 cm^{-1} (-C=O) de l'ion carboxyle du principe actif DS et à 740,71 cm^{-1} indique la présence de (C-Cl) de SD.

Ces résultats FTIR confirment la présence du médicament dans les microsphères. Des différentes bandes de groupes fonctionnels décrits dans le spectre IR du diclofénac sodique (figure 13). Ces observations ont révélé la nature intacte du diclofénac sodique présent dans les microsphères.





Nous avons par la suite effectué des mesures thermiques par DSC du principe actif DS, de la CAB et des microsphères correspondants, le travail a été également complété par des études par DRX, on a obtenu les résultats suivants :

IV.4 Analyse Thermique (DSC)

Les thermogrammes DSC ont été déterminés sur un appareil (NETZSCH DSC 204F1Phoenix). Les mesures ont été effectuées selon un cycle thermique de 0 à 300 °C, avec une vitesse de chauffage de 5°C/min.

Une étude comparative a été réalisée entre les thermogrammes de DSC des polymères (CAB+PEA-2) du principe actif (DS) et des microsphères de formulation correspondent (F2). Les thermogrammes d'analyse obtenus sont représentés sur les figures 12.

Le thermogramme de la figure 12 (a) correspond au CAB une température de fusion de 168.1°C.

La figure 14 (b) représente le thermogramme du diclofénac de sodium (SD). Il apparaitre un pic fin endothermique à 287.5 °C c'est la température de fusion.

Le thermogramme DSC (c) des microsphères de F2 montre le point de fusion du DS est à 256°C en présence de deux polymères CAB/PEA (Cette valeur est inférieure à celle obtenues pour la DS 287.5 °C).

Ce décalage correspond à une interférence entre DS et la matrice du mélange des deux polymères. Ainsi, nous pouvons prédire que, le principe actif DS déposé sur la surface des microsphères suite à ces hypothèses (la figure 11), se trouve dans la partie amorphe du polymère PEA, ce qui confirme les résultats obtenus à partir de la DRX.

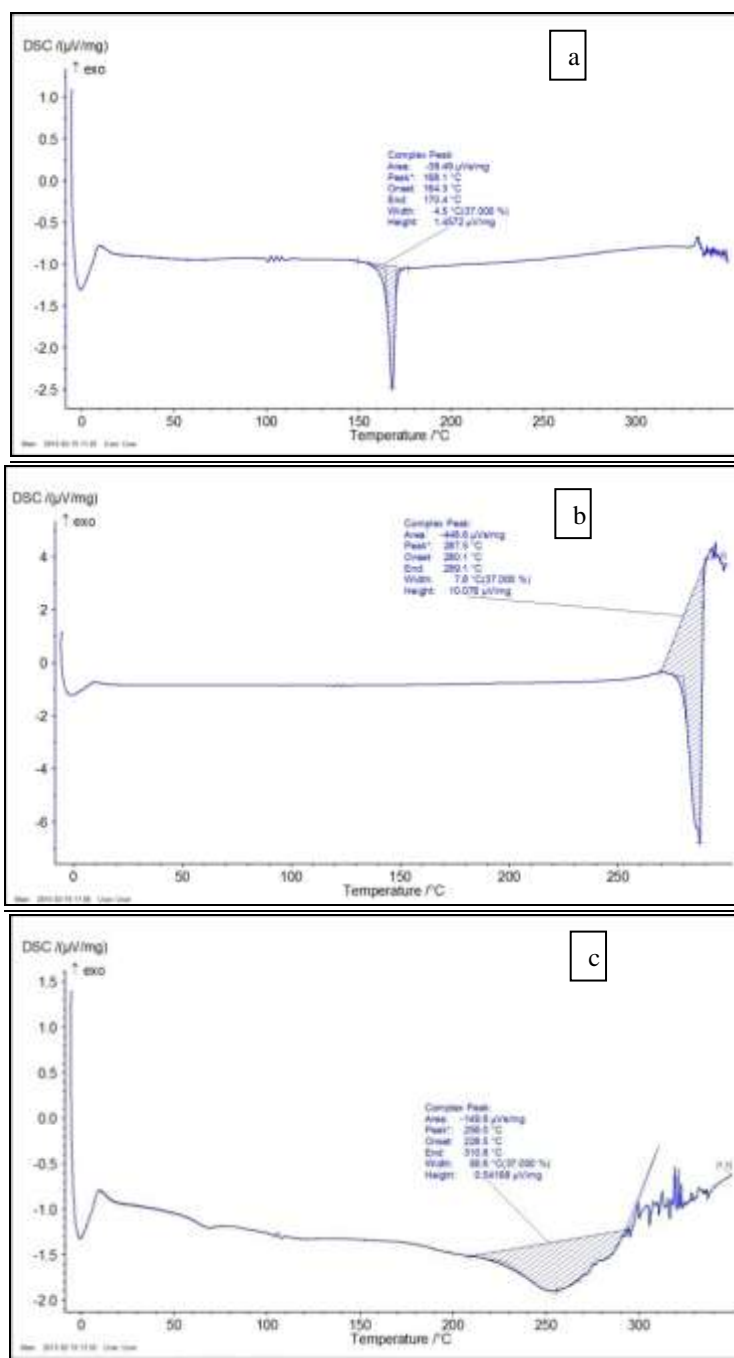
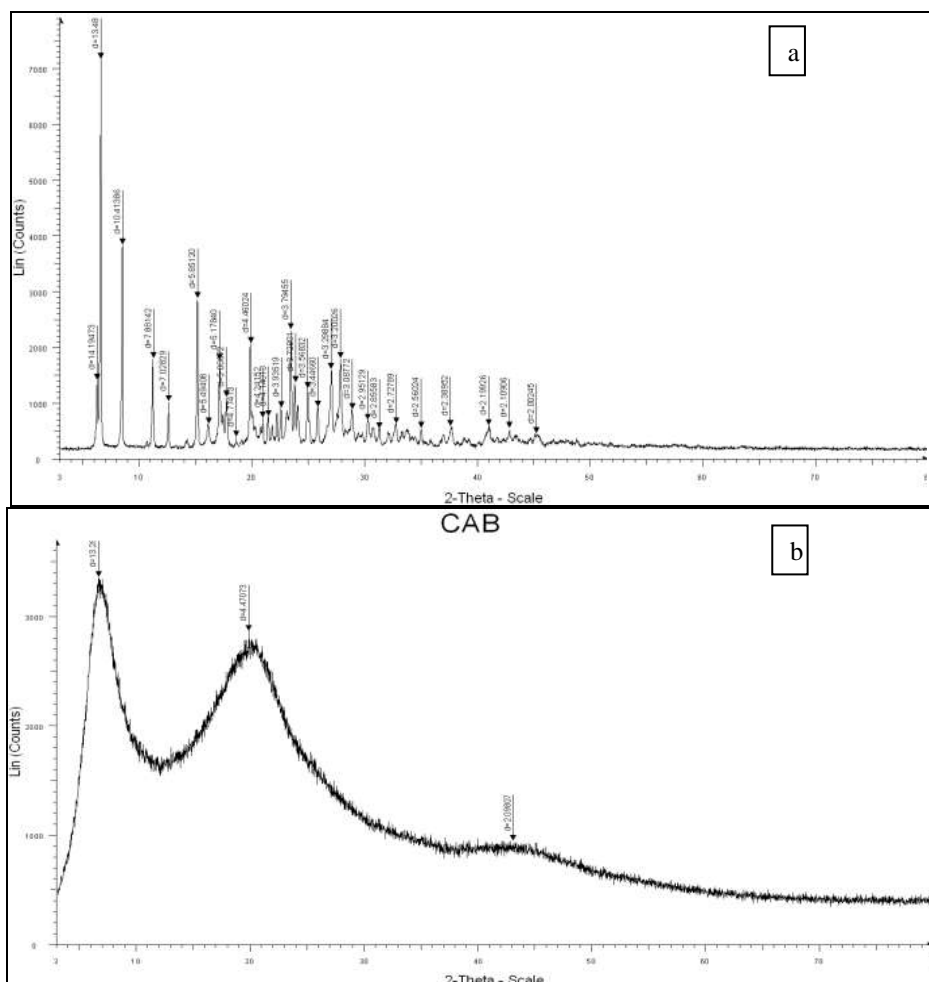


Figure 12: Thermogrammes DSC de (a) (CAB), (b) pure DS et (c) microsphères F2

IV.5 Caractérisation par DRX

La diffraction de rayons X (DRX) est la méthode la plus simple pour déterminer l'état des matériaux. La technique DRX a été largement utilisée avec la DSC pour étudier l'état physique des principes actifs dans la matrice de polymère. Elle se base sur la mesure des angles de diffraction des rayons X par les plans cristallins de l'échantillon à analyser. L'appareil utilisé est un diffractomètre à poudre (diffractomètre DRX BRUKER D8, avance cathode Cu=1,54). Les analyses ont été réalisées à température ambiante. L'échantillon à analyser est placé sous forme de poudre sur un support plat. Les conditions d'acquisition correspondent à une plage angulaire en 2θ allant jusqu'à 80°C .



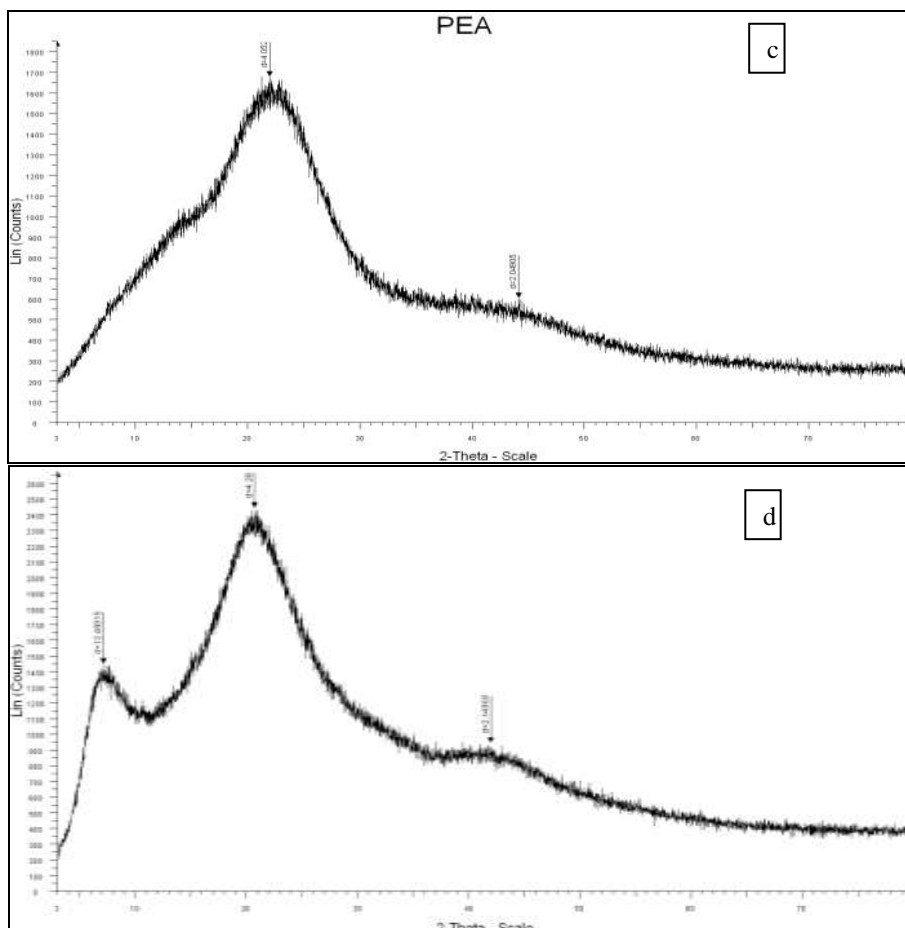


Figure 13: Diffractogrammes DRX de (a) du diclofénac de sodium (DS), (b) cellulose acétate butyrate CAB (essai à blanc), (c) PEA et (d) microsphères F2

Dans notre étude, on a réalisé les diffractogrammes DRX de principe actif DS pur, cellulose butyrate acétate et les microsphères correspondantes (Figure 13).

La nature cristalline du DS a été clairement démontrée par la DRX contenant des pics bien définis entre 2θ de 6° à 45° (Figure 13 a).

Cependant les microsphères (F2) ne contiennent pas de pics associés aux cristaux du principe actif, ce qui suggère que le DS est bien dispersée dans la partie amorphe de la matrice polymère et plus précisément le PEA.

VI.6 Cinétique de libération du PA par les microsphères :

Le taux de la libération de PA est déterminé lors de la dissolution de 0,1g de microsphère dans un volume de 50 ml de solutions de $\text{pH}=7.4$, la quantité libérée a été suivie par spectroscopie UV-VIS, à $37^\circ\text{C}\pm 1$ maintenue sous agitation constante, chaque temps est prélevé un volume $V_p=3\text{mL}$ du milieu liquide à l'aide d'une pipette.

Le volume prélevé est analysé par UV-VIS pour déterminer la quantité de principe actif libéré à l'instant « t ». Le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience. On mesure l'absorbance (DO) par UV-Vis pour chaque, prélèvement.

La concentration de la solution C_p est obtenue en appliquant la loi de Beer-Lambert :

$$DO = \varepsilon * C_p * l \quad \text{Où } (l=1) \text{ et } C_p = \frac{DO}{\varepsilon}$$

Pour aboutir à la masse m_t de principe actif dans le flacon, on applique l'équation suivante:

$$m_t = \frac{DO \cdot V_F \cdot M_{pa}}{\varepsilon}$$

Avec :

V_F : le volume du flacon

C_p : la concentration de la solution prélevée

M_{pa} : la masse molaire du principe actif

m_t : la masse du principe actif libéré (mg) à l'instant t

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée m_t sur la masse initiale en principe actif m_i contenu dans la formulation.

$$\% PA = \frac{m_t}{m_i} * 100$$

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (min) dans la figure 14.

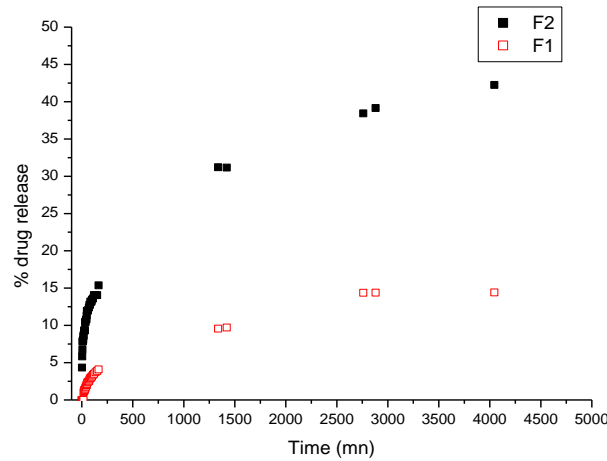


Figure 14 : le taux de libération du PA à partir des microsphères F1 et F2 en fonction du temps à pH=7.4

Interprétation des résultats

L'étude comparative de la libération du DS est faite à partir de deux formulations de microsphères F1/F2. Les résultats montrent que la libération à partir des microsphères en CAB seul (F1) est plus rapide que celle des microsphères à partir du mélange de deux polymères (F2) dans les premières minutes. La vitesse de libération est plus prononcée dans la formulation F1 que dans le cas du (F2).

On remarque que le taux de libération de la formulation F2 plus élevé que F1, on obtient des taux de libération pour les formulations F1 et F2 de 14,43% et 45,54%, respectivement. Cela peut être attribué à la propriété hydrophobe du CAB qui provoque un retard de la pénétration de l'eau, cette dernière peut pénétrer facilement dans la partie amorphe du polyesteramide, facilitant ainsi la diffusion du médicament à travers les régions amorphes pendant la libération. Notons aussi que la quantité de DS libérée est très dépendante de la matrice utilisée.

V. Modélisation mathématique des profils de libération

L'application des modèles mathématiques facilite l'interprétation quantitative de ces résultats et la compréhension des mécanismes de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique. Il existe plusieurs modèles théoriques et empiriques décrivant le profil de libération.

Les modèles mathématiques classiques les plus utilisées pour décrire les mécanismes mis en jeu d'un relargage de médicament sont : la cinétique d'ordre un, le modèle d'Higuichi et de Kosmeyer-Peppas [8,9]. Un système à libération contrôlée idéal est celui qui libère le médicament selon une cinétique d'ordre zéro. Les profils

de relargage obtenus précédemment correspond à une cinétique d'ordre zéro. En plus nous avons utilisé les modèles mathématiques classiques d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas.

Le modèle mathématique d'Higuchi est décrit par l'équation suivante :

$$\text{Equation d'Higuchi [7]: } Q = a t^{1/2} + c$$

Où Q est le pourcentage de principe actif libéré

Le modèle de Korsmeyer-Peppas est décrit par la formule suivante :

$$\text{Equation de Korsmeyer-Peppas [8] : } M_t/M_\infty = k(t)^n$$

Où k est la constante cinétique

Nous avons représenté graphiquement le pourcentage de DS relargué en fonction du temps suivant l'ordre zéro (figure 15), le modèle d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas (annexe 2). Afin de sélectionner l'équation la plus appropriée à la modélisation des données. Les coefficients de régression obtenus à l'issue de la modélisation sont présentés dans le tableau 4.

Les données s'ajustent le mieux au modèle d'ordre zéro comme l'indiquent les valeurs élevées des coefficients de régression du tableau 6, donc les résultats montrent et que ce modèle est très adéquat pour décrire le mécanisme du relargage du DS.

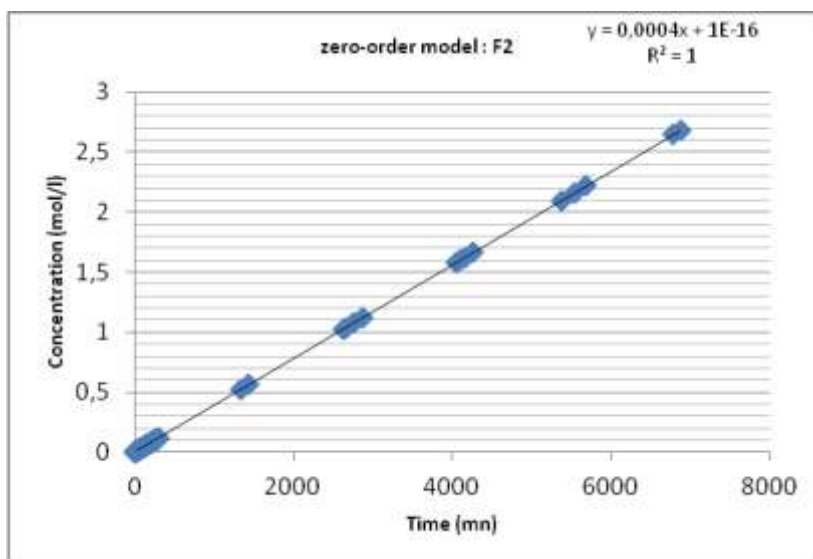


Figure 15 : Cinétique de libération de formulation F2 pour un pH = 7.4 modèle d'ordre zéro

Tableau 6 : Paramètres cinétiques associés aux modèles cinétiques

Code	Modèles mathématiques						
	Ordre zéro		modèle d'Higuchi		modèle de Korsmyer-Peppas		
	K_0	R^2	K_H	R^2	n	K_{K-P}	R^2
F1	0.0004	1	0.2760	0.9876	0.5113	0.3765	0.9767
F3	0.0004	1	0.6162	0.9818	0.2878	1.7700	0.9872

Conclusion

Tous les résultats obtenus au cours de ce chapitre permettent de conclure que la microencapsulation est un procédé complexe qui peut être influencé par plusieurs paramètres, notamment le matériau enrobant. Nous avons pu élaborer de nouvelles formulations chargées de Diclofénac de sodium et composées de cellulose acétate butyrate et un polyestéramide (PEA-2) synthétisé comme matrice par le procédé de microencapsulation par émulsion-évaporation de solvant.

Les microsphères obtenues ont été caractérisées par infrarouge, microscopie électronique à balayage MEB, DSC et DRX. Ces systèmes des diamètres moyen en nombre, en surface et en masse déterminé par microscopie optique puis effectués par des calculs à l'aide d'un tableur Excel.

La libération du Diclofénac de sodium a été établie à 37°C dans un milieu de pH=7,4. Les microsphères obtenues sont alors capables de contrôler la libération de l'agent actif. Ainsi, certains modèles ont été appliqués pour élucider le mécanisme de libération.

La cinétique de libération de formulation microsphères F2 montre un taux de libération plus important et plus lent au premier temps que la formulation microsphères F1 ayant un faible taux de libération.

- [1] Meryem Mouffek thèse doctorat, Etude de la libération de diverses amines aromatiques et hétérocyclique actives libres et engagées via la fonction azométhine dans des formes galéniques type microsphères. Effet retard, (2018), université Djillali Liabes, sidi bel-abbès (Algérie)
- [2] P. JUNI, A. WS. RUTJES, and P. A. DIEPPE, Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs. Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ*, 2002, 324, 1287.
- [3] INSEL, P.A., Diclofenac, in *Les bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*, G. GILMAN, Editor. 1998,644.
- [4] Diclofénac sodique, in *Pharmacopée Européenne 6ème édition*. 2008, Conseil de l'Europe: Strasbourg.
- [5] McNeely, W. and K.L. Goa, Diclofenac-Potassium in Migraine: A Review. *Drugs*, 1999,57, 991-1003.

Conclusion générale

Dans ce travail de thèse, nous avons peu développé de nouveaux polymères biodégradables de type polyesteramides pour des applications pharmaceutiques, médicales ou agronomiques.

Pour réaliser la synthèse de tels polymères, nous avons procédé à la copolymérisation par réaction des bisiminoethers de type bis-Oxazoline avec les extrémités réactives carboxyles l'oligomère préparés à partir de diols et anhydride. La synthèse est articulée autour de deux principales étapes qui sont la synthèse et la caractérisation de coupleurs de chaînes type bisoxazolines et la préparation de polyesteramides par polycondensation. Ensuite, nous avons réalisé une étude de dégradation hydrolytique et enzymatique des oligomères obtenus. A la fin nous avons réalisé une étude cinétique de libération de diclofénac de sodium à partir de différentes formules des microsphères obtenus par microencapsulation par la technique de l'évaporation de solvant.

Dans la première partie consacrée à la synthèse et caractérisation, un deux coupleurs de chaîne type bisoxazolines : PBO para, EBO ont été synthétisés. 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 et succinonitrile vis-à-vis l'éthanolamine. Les spectres RMN et IR 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 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 des oligomères à terminaisons dicarboxyliques-bisoxazolines telles que les réactions de trans-estérification inter et intramoléculaires.

L'étude de la biodégradabilité de nos copolymères: PEA-1, PEA-2 ; a montré la sensibilité à différentes souches testées et plus particulièrement aux champignons A. Niger. Les résultats obtenus nous ont permis de sélectionner la souche la plus performante pouvant dégrader du maximum nos polyesteramides.

Nous avons par la suite préparé les microsphères encapsulant la diclofénac de sodium dans une matrice polymérique PEA-2 ainsi que dans des polymères blends

CAB. Ce travail nous a permis également d'optimiser de façon à atteindre un intervalle les tailles moyennes voulues avec le tween 80 , A partir de nos résultats expérimentaux de la libération du principe actif à pH=7.4, et d'après l'étude comparative des deux formulations microsphères (la matrice qui change), ce dernier F2, à cause de leurs surfaces importantes et leur morphologie, facilitent la libération prolongée de la DS.

Enfin, différents modèles mathématiques ont été testés. Ils ont montré que la libération est gouvernée par la diffusion. Elles représentent une cinétique idéale pour atteindre une action thérapeutique prolongée et sans fluctuation dans le temps.

La technique de formulation par microencapsulation a donné des résultats intéressants permettant encore d'approfondir cette étude en perspective, l'étude sera en premier lieu, l'optimisation des conditions expérimentales pour obtenir des microsphères bien sphériques et individualisées composées de la même matrice.

De même l'étude de l'optimisation des conditions expérimentales de microencapsulation avec chaque matrice est envisagée pour permettre d'élaborer les microsphères avec les propriétés désirées, et surtout de prendre en considération toutes les conditions et facteurs pouvant changer le comportement de ces microsphères dans les différents milieux physiologiques concernant les applications biologiques et pharmaceutiques.

PUBLICATIONS
ET COMMUNICATION

Production scientifique

Ce travail de thèse a donné lieu à deux articles dans une revue internationale, nationale et à différentes communications (par affiches).

- **Publication dans une revue internationale :**

H. W. Abiras, L. Belarbi, L. Bennabi, K. Guemra, Preparation, characterization and degradation study of poly(esteramide) copolymers, *Mor. J. Chem.* 6N°1 (2018) 62-69.

- **Publication dans une revue nationale :**

Abiras Hadjer Wilaa Bennabi Lamia, Belarbi Lehcene, Guemra Kaddour, Monomer synthesis 2,2'-(1,4-phenylene)-bis(2-oxazoline) polymer precursor and their application to the synthesis of copolymer, *Journal of Materials, Processes and Environment and Environment* 4(2), 2016, 91-94.

- **Communication par affiche internationale**

ABIRAS Hadjer Wilaa, BELARBI Lahcen, BENNABI Lamia, Synthesis and characterization of poly(esteramide) derived from bis(2-oxazoline), anhydride and diol study of degradation, *Science and engineering of polymeric materials*, 17-18 Mars 2014, Hammamet-Tunisia

- **Communication par affiches nationales**

ABIRAS Hadjer Wilaa, BELAREBI Lahcen, BENNABI Lamia, Préparation des poly(esteramides) à partir de diol, bisoxazoline et différents anhydrides, évaluation de biodégradabilité, 11-12 Mai 2014, Boumerdès – Algérie

ABIRAS Hadjer Wilaa, BELAREBI Lahcen, BENNABI Lamia, Préparation un poly(esteramide) à partir de diol, anhydride et bisoxazoline, évaluation de biodégradabilité, 12-13 Mars 2014, Mascara-Algérie

Abiras Hadjer Wilaa Bennabi Lamia, Belarbi Lehcene, Guemra Kaddour, Monomer synthesis 2,2'-(1,4-phenylene)-bis(2-oxazoline) polymer precursor and their application to the synthesis of copolymer, 07-08 Novembre 2016, Boumerdès – Algérie.

Preparation, characterization and degradation study of polyesteramide copolymers

H W. Abiras^{a*}, L.Belarbi^b, L.Bennabi^a, K. Guemra^a

^aLaboratory of Macromolecular Physical Organic Chemistry, Djilali Liabes University, BP89, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria.

^bLaboratory of Applied chemistry, ACTR Ain Temouchent University/ DGRCT, BP284, Ain Temouchent 46000, Algeria

Abstract

Poly (ester-amide)s (PEA) were synthesized via a polycondensation reaction of 1,3-phenylene bis (2-Oxazoline) carboxylic anhydride, and diol. The polymerization proceeds through the formation of a dicarboxy ester by reaction of two anhydride molecules with one diol molecule and subsequent 2-oxazoline ring opening by attack of the dicarboxy ester. The expected structures of the polymers were confirmed by FTIR and ¹H-NMR. Thermal properties of the poly (ester amide)s were characterized by Differential scanning calorimeter (DSC), X-ray diffraction (XRD) and Thermogravimetric analysis (ATG). Hydrolytic and enzymatic degradations in solid media using *Aspergillus Niger* of the materials were performed. The biodegradation of polymers were also carried in liquid medium and the source of microorganisms is an inoculum based on activated sludge, by measuring the net biochemical oxygen demand (BOD) under the aerobic conditions. The biodegradation of polymers was observed by changing of BOD a long of 7 days.

*Corresponding author:

hadjerw7@gmail.com

Received 16 Oct 2016,

Revised 14 Sept 2017,

Accepted 19 Oct 2017

Keywords: Polyesteramides; hydrolytic degradation; BOD; *Aspergillus Niger*.

1. Introduction

Recently, poly(esteramides) (PEAs) attracted scientific interest, since they may be designed to couple the excellent mechanical properties of polyamides and the biodegradability of polyesters [1-3]. It is well known that high molecular weights can be achieved by adding highly reactive coupling agents (chain extenders) during the last steps of melt polycondensation reactions. Bioxazolines have been revealed as highly efficient coupling agents for polyesters and polyamides. Furthermore, they can be commercially available at reasonable prices. PEAs with relatively low molecular weights were firstly synthesized when carboxyl-terminated polyamides were coupled with dioxazolines [4]. Reported the synthesis of PEAs with high molecular weights by the coupling reaction of carboxyl-terminated polyamide 12 with 2, 2'- (1, 3-phenylene)-bis (2-oxazoline) [5]. Synthesized linear PEA_n from bisoxazoline (2, 2'- (1,4-phenylene) bis (2-oxazoline) or 2, 2'-bis (oxazoline) and dicarboxylic acids prepared *in situ* by reacting a diol with a monoanhydride [6]. Aromatic aliphatic (PEA)s were also investigated. For example, Böhm and al have prepared alternating (PEA)s by polyaddition reaction of aromatic bisoxazolines with aliphatic dicarboxylic acids [7]. The synthesis of a series of new aromatic aliphatic (PEA)s obtained from polymerization of bisoxazoline aromatic compounds with aliphatic linear or cyclic dicarboxylic acid are reported [8]. Poly(esteramide) copolymer is a new type of biodegradable material, which was developed recently. Due to the polar nature of the amide groups in the polyamide segments and their ability to form hydrogen bonds. Thus, these copolymers may have good thermal and mechanical properties even at relatively low molecular weight. On the other hand, the hydrolytically degradable ester bond in the main chain gives the copolymer good degradability [9]. Biodegradable polymers in this connection are defined as those which are degraded in biological environments, when living cells or microorganisms [10]. Fungi are potential organisms for biodegradation since they have a rich source of degrading enzymes and have the ability to survive in harsh environments under low nutrient and moisture conditions. They have the ability to extend and penetrate into cracks and crevices through the distribution of hyphae [11]. Use of *Aspergillus Niger* for the degradation of the block polymers PCL-b-EC (Ethy/Cellulose) was preparing with extender chain 1, 4 phenylene bis (2-oxazoline) by reacting of the prepolymer poly (ϵ -caprolactone) has been reported [12].

2. Experimental

2.1. Materials

Succinic anhydride (S) was purchased from FLUKA, ethylene glycol (EG) and phthalic anhydride (P) and dioxane were purchased from Riedel-de Haen, 1,3 phenylene Bis (2-oxazoline)(PBO) was purchased from Mitsui Chemical, heptane and chloroform were purchased from Sarcis-Hamouet.

2.2. Synthesis of poly(esteramides)

The polymers were prepared in a one-pot synthesis by mixing the bis (2-oxazoline), the anhydride, and the diol in the molar ratio 1:2:1 and the reaction was performed at 170°C for 40 min under inert atmosphere (N₂). In general, poly (ester-amide) PEA, from S/PBO/EG was dark brown in color, and second polymer from P/PBO/EG was light yellow. (PEA_n from P/PBO/EG) was dissolved in chloroform and precipitated in heptane.

2.3. Methods

The infrared spectra were recorded on a BRUCKER Alpha FT-IR spectrometer (equipped with Alpha's Platinum ATR single reflection diamond ATR module). The proton magnetic resonance (¹H NMR) spectra of polymers were obtained on a BRUCKER at 300 MHz, sample was recorded in chloroform d₆.

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on a NETZSCH DSC 200 FC unit at a heating rate of 20°C min⁻¹ from 30 to 400°C under argon. The glass transition temperature (T_g) was determined from the first heating scan. Second (DSC) Analyses were performed on a DSC device type DSC 204 F1 Phoenix-NETZSCH. Sample the PEA₂ was heated from 0° to 150°C at a rate of 20°C min⁻¹. Thermogravimetric analysis (ATG) (LABSYS Evo SETARAM) was carried out under air atmosphere in the temperature range 30–400°C with a heating rate of 10°C min⁻¹.

2.4. Study of chemical degradation of PEA₂

A series of acidic and basic aqueous solutions of varying pH were prepared from hydrochloric acid (HCl) and sodium hydroxide (NaOH), respectively. Dioxane solutions of each polymer were prepared to 0.5% of solid content. The respective acidic or basic aqueous solutions were then added to the polymer solutions at 10 wt % , with respect to the total weight of the polymer solutions. The prepared solutions were poured into Ubbelohde viscosimeters that were immersed in a water bath at 25°C, relative viscosities were measured as a function of time, as previously reported in literature [13].

2.5 Biodegradation study

2.5.1. Solid media

The composition of growth medium is the degradation medium was the following: (Per litre of distilled water): NaNO₃: 2 g, KH₂PO₄: 0.7 g, K₂HPO₄: 0.3 g, MgSO₄·7H₂O : 0.5 g, KCl : 0.5 g, FeSO₄·7 H₂O : 0.01 g. The medium was supplemented with 14 g/L agar to generate solid medium. The PEA₁ and PEA₂ were inoculated with *Aspergillus Niger* and the solid media were incubated at 30°C for 72 h and 30 days. The polymers PEA₁ and PEA₂ were deposited to solid media.

2.5.2. Liquid media

Liquid medium biochemical oxygen demand

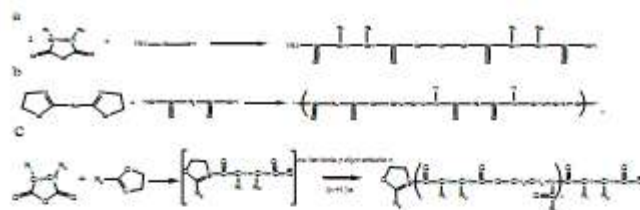
Biodegradation tests were carried out using the standard ISO 14851 which specifies a method for determining the biochemical oxygen demand in a closed respirometer [14]. The bottles are supplied with a magnetic stirrer and sealed with a cap containing an electronic pressure indicator. Biochemical oxygen demand (BOD) determinations were carried out in 500 mL bottles containing 14 mg of the test sample, 0.15 g of inoculum activated solid wedge 57 mL of the test medium. The mineral medium contained 10 mL/L of Solution A: KH₂PO₄ (8.5 g/L), K₂HPO₄ (2.75 g/L), Na₂HPO₄·2H₂O (33.4 g/L), NH₄Cl (0.5 g/L), 1 mL/L of Solution B: MgSO₄·7H₂O (22.5 g/L), 1 mL/L of Solution C: CuCl₂·2H₂O (36.4 g/L) and 1 mL/L of Solution D: FeCl₃·6H₂O (0.25 g/L) and to about 500 mL of water. The BOD of the inoculum was determined in blank tests performed only with mineral medium and inoculum. The tests were stopped when O₂ consumption was no longer detectable, test bottles were incubated at 25°C in the dark. These values (Net BOD) were subtracted from the values BOD_∞ of the test materials samples and values BOD₀ of the blank flasks using the equation:

$$\text{Net BOD} = \text{BOD}_\infty - \text{BOD}_0 \quad (1)$$

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization of PEA₁ and PEA₂

The polymerization proceeded through the formation of a dicarboxyester by reaction of two anhydride molecules with one diol molecule and subsequent 2-oxazolone ring opening by attack of the dicarboxy ester according to Scheme 1.



Scheme 1: a) reaction diol with monoanhydride, b) reaction of bisoxazoline and diacid, c) reaction of 1,3-oxazoline with cyclic diacid/diacid anhydride

3.1.1. FTIR spectra

The structures of the synthesized PEA₁ were confirmed by FTIR and ¹H-NMR spectra. The FTIR spectra in figure 1 showed strong primary amide absorption band at around 3370.67 cm⁻¹ groups formed by the ring-opening polymerization of PBO with diacid/diacid, a peak at around 3071.24 cm⁻¹ for the intermolecular hydrogen bonded amide, 1640.79 cm⁻¹ for symmetric N-C bond (amide I) and 1578.95 cm⁻¹ asymmetric for N-C bond (amide II). As can be seen, the amide I region is more intense than amide II indicating asymmetry in the structures of the PEAs. The peak at 1711.86 cm⁻¹ corresponds to the ester carbonyl (C=O).

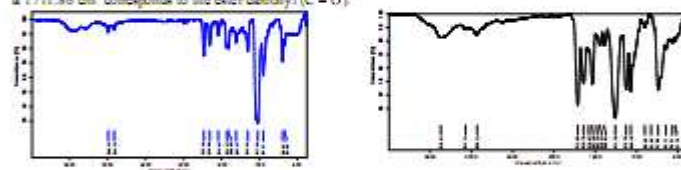


Figure 1: FTIR spectra of polyoxazoline amide PEA₁ and polyoxazoline amide PEA₂.

3.1.2. Proton Nuclear Magnetic Resonance

The ¹H-NMR spectrum of polyoxazoline amide (PEA₁) is reported in figure 2 from which it can be seen that the polymers were obtained, the protons of -CH₂- attached with ester groups was observed at δ = 3.82-4.13 ppm, and the proton of -CH₂- attached with amide nitrogen at 3.49 ppm. The peaks for phthalic anhydride cyclic aromatic of bis 2-oxazoline were found in the aromatic region at δ = 7.52-7.92 ppm. The single at 8.25 ppm corresponding to N-H of the acid.

Structure of PEA

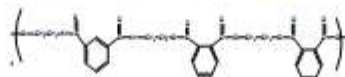


Table 1: Thermal properties of PEA₁ and PEA₂ polymers

sample	DSC		ATG	
	T _g °C	T _{onset} °C	T _{max} °C	T _{end} °C
PEA ₁	28.9	-	159.7*	-
PEA ₂	52.5	128	132-168-185-218	385.5

*T decreases by DSC

3.2 Chemical degradation of PEA₂

The hydrolytic degradation of PEA₂ dissolved in dioxane in the presence of 10 wt % acidic or basic aqueous solutions, was performed for a range of pH values at 25°C. For each PEA₂ solution, viscosity changes due to the hydrolytic degradation of PEA₂ were monitored as a function of time, and the results plotted in the graph shown in figure 5.

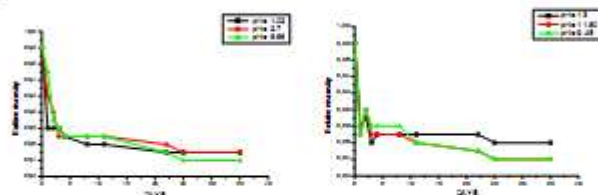


Figure 5: Variation of relative viscosities of PEA₂ in acidic pH and basic pH on the time

This graph revealed that at pH a ranging from 1.02 to 6.66 the relative viscosity of the PEA₂ solutions decreased to a stable one stage. This pattern indicated that PEA₂ undergoes hydrolysis at a neutral pH. The rates of hydrolysis are very similar in the (pH 2.7). However, the solution viscosity is observed to decrease significantly over time in strongly acidic (pH 102). Moreover, viscosity decreases are also observed for PEA₂ solutions in strong basic conditions (pH > 9.45), and these occur significantly more rapidly than those conducted in basic solutions (Fig. 5). A increase in relative viscosity was observed in 2days therefore after this period the relative viscosity decreases after then stabilized.

3.3 Enzymatic degradation of PEA

Solid media: The *Aspergillus Niger* was isolated from cheese. The solid media namely TGEA was inoculated by bacterial suspension prepared and the solid media was incubated for 48 h at 30°C in the oven. The PEA₁ and PEA₂ were inoculated with *Aspergillus Niger*, isolated from cheese and the solid media was incubated at 30°C for 45 days. Polymers were deposited on the surface of the solid media. After 48 h of incubation a hydrolysis zone and water was observed at surface of polymers and in petri dishes, this proves that there is an affinity between the Fungi and the polymers [12]. The hydrolysis zone was noted after 48 h and the specific color of *Aspergillus Niger* (dark) was observed after 45 days in PEA₂ (Fig. 6) but not observed in PEA₁ (Fig.7). This result might be explained by the physico-chemical properties for example to its crystallinity [15]. Usually, the biodegradation occurs preferably in the amorphous regions of the polymer which have higher mobility of the chains and therefore are more accessible to the

microorganisms. The *Aspergillus Niger* that grew on the media containing the various samples was capable of degrading and using the polymers as sole carbon source.



Figure 6: PEA₂ deposited on solid medium of growth of *Aspergillus Niger*

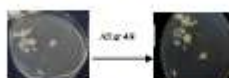


Figure 7: PEA₁ deposited on solid medium of growth of *Aspergillus Niger*

3.4 Biochemical oxygen demand (BOD)

The efficiency of the biodegradation of polymer in aerobic liquid medium was detected by measuring the biological oxygen demand (BOD). The BOD values were measured and reported in (Fig.8). These results have shown that PEA₁ presents a higher O₂ consumption than PEA₂. The variation of BOD of PEA₁ was the fastest compared to the other polymers. There is a consumption of O₂, thus confirming the multiplication and growth of aerobic bacteria and their ability to assimilate biopolymers as only carbon source. Moreover, it should be noted that a time interval, consumption of O₂ was low and similar for all polymers. This period of time could represent a period of adaptation in which, microorganisms assimilate polymers as carbon source by secreting the necessary enzymes [16]. The biodegradability test suggests that PEA₁ is more biodegradable than PEA₂.

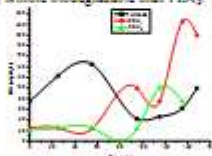


Figure 8: Evolution of BOD of PEA₁ and PEA₂ and sample of sludge at 25 °C

4. Conclusion

The polyesteramides were prepared via copolymerization of bis (2-oxazolone) anhydrides, and diol with ordered structures, as confirmed by FTIR and ¹H-NMR. As a general characteristic most poly (ester amide)s are amorphous confirmed by DRX. The hydrolytic degradability of the polyesteramide PEA₁ was examined in dioxane solutions containing 10 wt % acidic or basic aqueous solutions of varying pH were subjected to viscosimetry analysis. The polyesteramide studied reveal excellent hydrolytic degradability, depending on the acidic and basic conditions of the dioxane solution. The effect of *Aspergillus Niger* on polyesteramides was investigated, the result of study of biodegradation on solid medium of polymers with fungi is complete with PEA₂ and partial with PEA₁. On the other hand, the fungi which used polymer as sole carbon source (and which grew on solid media). In our study, the analysis of the biodegradation of polymers in liquid medium reveals that the polyesteramides (PEA₁ and PEA₂) were better hydrolyzed by microorganisms living in activated sludge but there was a difference between the degradation rate.

Acknowledgements- The authors gratefully acknowledge to Pr. A. MESLI, Director of the Laboratory of Macromolecular/Physical and Organic Chemistry for his support.

References

- [1] C.F. Ana, H.G. Maria, N.S. Pedro, *Prog.Polym. Sci* 39 (2014) 1291-1311
- [2] A. R. Galas, F. Lourdes, P.Jordi, Nova Science Publishers Inc 2011, 208-272.
- [3] M. Okada, *Prog Polym. Sci.* 27 (2002) 87-133.
- [4] A. Douhi, A. Frazer, *J.Polym.Sci. Polym. Chem.* 33 (1995) 691-699.
- [5] Y. Chalasset, M.Taha, *J Polym. Sci. Part A; Polym. Chem.* 35 (1997)3697-3705.
- [6] R. Po, L. Abis, R. Manassis, *Macromolecules* 28 (1995)5699-5705.
- [7] J. Laston, J. Kromek, O. Marcus, I. Jarigova, F Böhme, *Polym Adv. Technol.* 18 (2007)165-172.
- [8] I. Ben Messour, K. Aouani , E. Charveau, V. Martin, F. Schiers, R. Mercier, *Eur Polym. J.* 46 (2010) 814-820.
- [9] Q. Zhijong, L. Sai, L. Cao, L. Xiaobo, *Polym. Degrad. Stab.* 81 (2003) 279-286.
- [10] Y. Kada, H. Teuji, *Macromol. Rapid Commun.* 21 (2000)117-132.
- [11] A. Tishul, M. Dohle, *Biomacromolecules* 11 (2010) 20-28.
- [12] I. Bessabi, L. Belabi, M. Moulay, H.W. Ahlms, *Inter. J.Chem. Sci.* 10 (2012)1859-1868.
- [13] J.H. Jang M. Ree. *Cat.Today.* 115 (2006) 283-287.
- [14] ISO14551 Determination of the ultimate aerobic biodegradability of plastic materials in an aqueous medium method by measuring the oxygen demand in a closed respirometer (1997)
- [15] M.Thakore, S. Desai, H.D. Sawade, S. Devi, *Eur Polym. J.* 37 (2001)151-160.
- [16] T. Koxentini Kallal, H. Houichi, A. Sayari, M. Kamoun., *J. Mater. Environ. Sci* 6 (2015) 2542-2549.

Monomer synthesis 2,2'-(1,4-phenylene)-bis (2-oxazoline) polymer precursor and their application to the synthesis of copolymer

Hadjer Wilaa, Ahiras¹, Lamia, Bennabi^{1,2}, Lahcen, Belarbi², Kaddour, Guemra¹

- ¹ Laboratory of Macromolecular Physical Organic Chemistry, Djilali Liabes University, BP98, Sidi Bel Abbas 22000, Algeria
² Ibn Khaldoun University, BP P 78 zaamra, Tiar et 14000, Algeria
³ Laboratory of Applied chemistry,ACTR, Univ Ain Tenouchent DGRCT, BP 284, Ain Tenouchent 46000, Algeria.

ABSTRACT — This work is concerned the cyclic imino ether (coupler chains) synthesis, namely, 1,4 (phenylene) bis (2-oxazoline) (PBO) from condensation reaction of a nitrite derivative dicyanobenzene (DCB) with ethanolamine (EA). The reaction is carried out in bulk at elevated temperature 130 °C in the presence of zinc acetate catalyst. The PBO was characterized by infrared spectroscopy (IR), ¹H NMR spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC).

In the second part, the polyaddition reaction between chain coupler 1,4 (phenylene) bis (2-oxazoline) and oligomere with carboxy end groups, were established the structural analysis by ¹H NMR and IR show the feasibility these coupling reactions.

Keywords: 1,4 (phenylene) bis (2-oxazoline), ring opening, polyaddition, carboxyl group.

1.Introduction

Known for over a century [1], the 2-oxazolines are simple cyclic imino ethers, containing the sequence $-N=C-O-$.



Fig.1 General structure of oxazoline and oxazine

Oxazolines are prepared by various methods; reviews have detailed each of its synthesis methods proposed by Elderfield [2] and Frump [3]. Oxazolines different synthesis methods may be considered (Fig.2) [4-5]. It is always condensing an amino alcohol with a carboxylic acid or acid derivative.

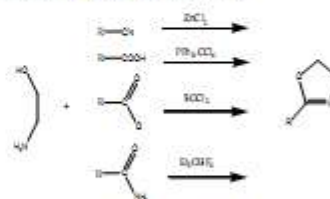


Fig.2 Synthesis of oxazoline ring

All the cyclic imino ethers, they appear the most used. This is due to their high reactivity. Thus, this heterocycle has been widely used in organic synthesis such as precursor in the design of complex compound [6-7].

It served as activating group, such as coordinating ligand, as protecting group, but also as a reactant in addition reactions with organic acids, phenols, thiols or anilines [8-12].

The purpose of using these reactions to subsequently synthesize copolymers (esteramide) (PEA) from bisoxazoline that structure is reported (Fig. 3).

Corresponding author: Ahiras Hadjer Wilaa
 Research field: functional polymer and environment
 Address: Laboratory of Macromolecular Physical Organic Chemistry, Djilali Liabes University, BP98, 22000, Algeria
 E-mail: hadjerw7@gmail.com

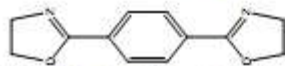


Fig.3 1, 4 (phenylene) bis (2-oxazolone) (PBO)

II. Experiment section

1. Materials and methods

Zinc acetate dihydrate, ethylene glycol (EG) were purchased from Fluka, phthalic anhydride (PA), dicyanobenzene (DCB) and chloroform were obtained from Reedel-de Haen, ethanolamine (EA) and tetrahydrofuran (THF) were purchased from Aldrich.

The Infrared spectrum of the PBO were recorded on a BRUCKER Alpha FT-IR spectrometer (equipped with Alpha's Platinum ATR single reflection diamond ATR module), and other FTIR spectra were recorded using an FTIR-8300 Shimadzu spectrophotometer (Shimadzu, Japan). Samples were prepared in KBr disks and transmittance was measured from 400 to 4000 cm^{-1} .

The proton magnetic resonance ($^1\text{H NMR}$) spectra of polymers were obtained on a BRUCKER at 300 MHz; sample was recorded in chloroform d_6 .

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on a device type DSC 204 F1 Phoenix•NETZSCH.

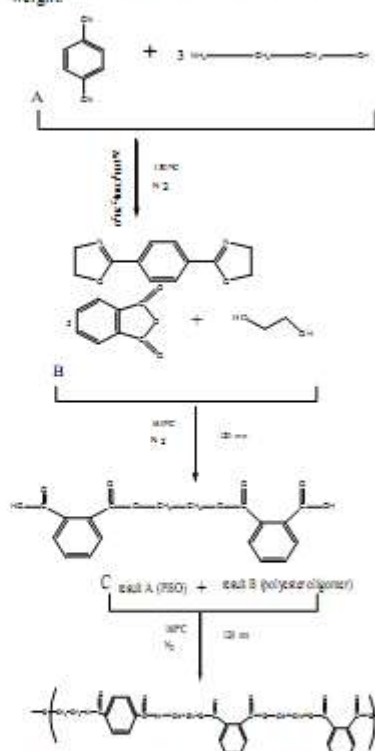
2. Monomer synthesis (PBO)

One mole of dinitrile (DCB) was dissolved in three moles of ethanolamine (EA) in the presence of Zinc acetate dihydrate at 2.5 mole% (scheme A). The mixture was refluxed for 4 hours under inert atmosphere (N_2) and maintained at a temperature of around 130 °C. Release of ammonia (NH_3) was observed at the end of reaction product was recovered a green-yellow color. The product collected was dissolved in THF heating with magnetic stirring, after drying yielded of yellow powder.

3. Synthesis of poly (ester-amide)

The PEA was prepared by coupling reaction of polyester oligomer with ω /diacides and the bisoxazolines 1,4 (phenylene) bis (2-oxazolone). We performed the polyaddition reaction of an equimolar ratio between the diacid and coupler of chains PBO under inert atmosphere (N_2)

(scheme C). The temperature of the mixture is raised slowly from 120 °C to 160 °C. Poly (ester-amide) obtained was dissolved in chloroform and then precipitated with heptanes, then dried under vacuum at 40 °C up to constant weight.



Scheme 1: A) Synthesis of bisoxazolone with polycondensation method, B) polyester oligomer, C) coupling reaction between polyester oligomer ω /diacides and PBO.

III. Results and discussion

Interpretation of the IR spectrum

Fig. 4 (a) shows the FTIR spectrum of the In the PBO. The peaks at 1639.68 cm^{-1} indicate the presence of the function $\text{C}=\text{N}$. Other peaks were observed at 3047.58-3072.73 cm^{-1} and

2873.29-2981.59 cm^{-1} correspond to $\text{-CH}_2\text{-CH}$ aromatic protons and aliphatic protons, respectively. This peaks confirmed the presence of an aromatic ring. The characteristic absorption band at 1412.26 cm^{-1} was assigned to CH_2 (s) oxazoline which appear in a range of 1410-1420 cm^{-1} . Cyclic ether appears around 1250 cm^{-1} . The spectrum is consistent with the desired structure allowed.

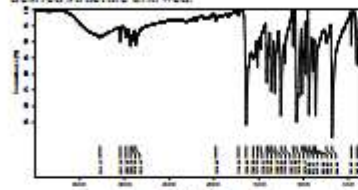


Fig. 4 IR spectrum of PBO

2. ^1H NMR

The ^1H NMR showed the existence of three different methylene groups. The peak in the region δ 4.49-4.4 ppm corresponding to CH_2 group protons attached to oxygen, peak in the region δ 3.98-3.44 ppm corresponds to other CH_2 group protons attached to nitrogen and at δ 7.95 ppm corresponding to aromatic ring protons. The other peaks are attributed to ethanolamine (δ 3.82 ppm, δ 1.82 ppm) (Fig. 5).

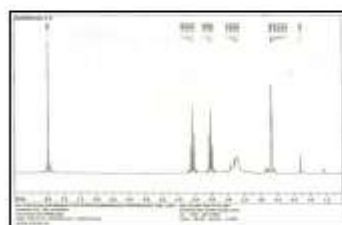


Fig. 5 ^1H NMR spectrum of PBO

3. Thermal analysis (DSC)

4. The DSC thermogram was recorded from 25°C to 300°C at a heating rate of 10°C per minute under nitrogen atmosphere. Fig. 2 gives DSC scan of PBO, which indicates that the melting point of the compound is 245°C (mp 243°C + 246°C).

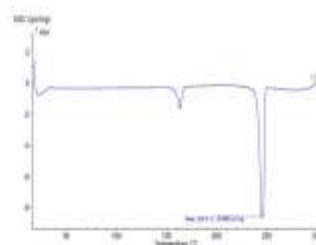


Fig. 6 thermogram of PBO

5. Infrared spectral studies

Poly (ester-amide) PEA was prepared by the coupling reaction between PBO and polyester oligomer as illustrated in Scheme 1. PBO react with carboxylic acids through the ring opening between positions 1 and 5 of the oxazoline, producing compounds possessing both amide and ester bonds. This has been confirmed by both FTIR spectral analyses, as shown in Fig. 7 (b). The FTIR spectra shows the absorption bands at 1731.76 cm^{-1} and 1448.28 cm^{-1} that were attributed to the linear ester and carboxyl terminal groups respectively. There are wide bands stretching vibration at 3407.6 cm^{-1} which characterize the absorption of the bond N-H amide. The amide bands were noted respectively at 1539.88 cm^{-1} . The signal at 1649.89 cm^{-1} was attributed to the C=O of the amide.

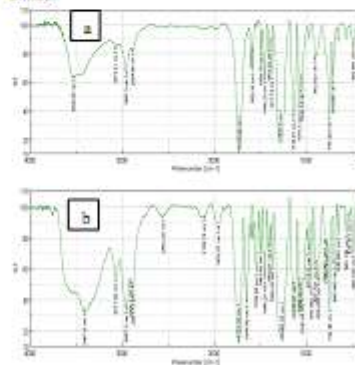


Fig. 7 a) IR spectrum of the polyester oligomer b) IR spectrum of the poly(ester-amide) PEA

6. ¹H NMR

According to the ¹H NMR spectrum corresponding to the polyester coupled with the bisoxazoline, there is the appearance of a triplet at $\delta = 7.99$ ppm corresponding to the proton NH formed after opening the oxazoline ring. They also note the occurrence of a triplet and a quadruplet to $\delta = 4.08$ and $\delta = 3.71$ ppm ppm corresponding to the protons of two groups CH₂-OCO and open heterocycle-CH₂-NHCO. The aromatic rings give signals to $\delta = 7.28$ ppm. This spectrum shows that the coupling reaction is by ring opening (fig. 8).

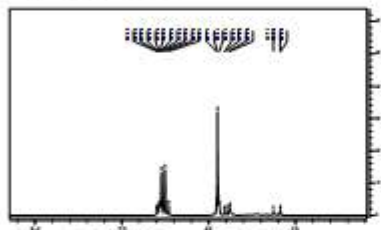


Fig. 8 ¹H-NMR spectrum of the PEA.

IV. Conclusions

In this study we synthesis 1,4 (phenylene) bis (2-oxazoline) (PBO) by condensation of ethanolamine with the dicyanobenzene by weight in the presence of zinc acetate as catalyst. The structural analysis by ¹H NMR and IR consistent with the structure recommended.

These results later use bisoxazoline prepared as chain coupler with polyesters acids end groups PBO finds application in polymer synthesis as a chain extender/chain coupling.

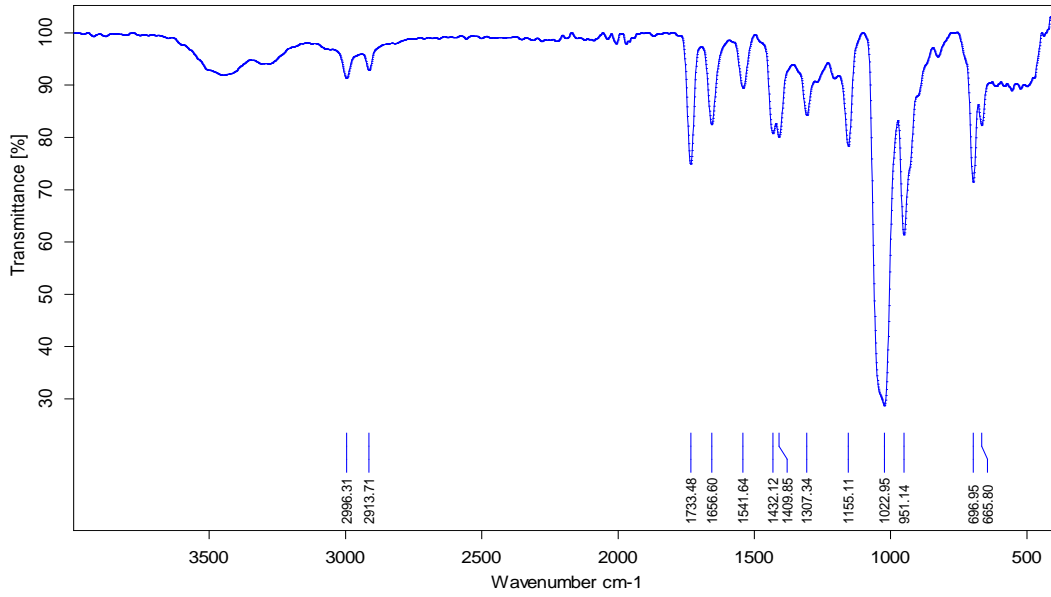
The coupling reaction was confirmed by structural analyzes ¹H NMR and IR. It allows us to achieve the ester amide structure in the main chain by ring-opening reaction with carboxyl acid. The results were satisfactory.

V. References

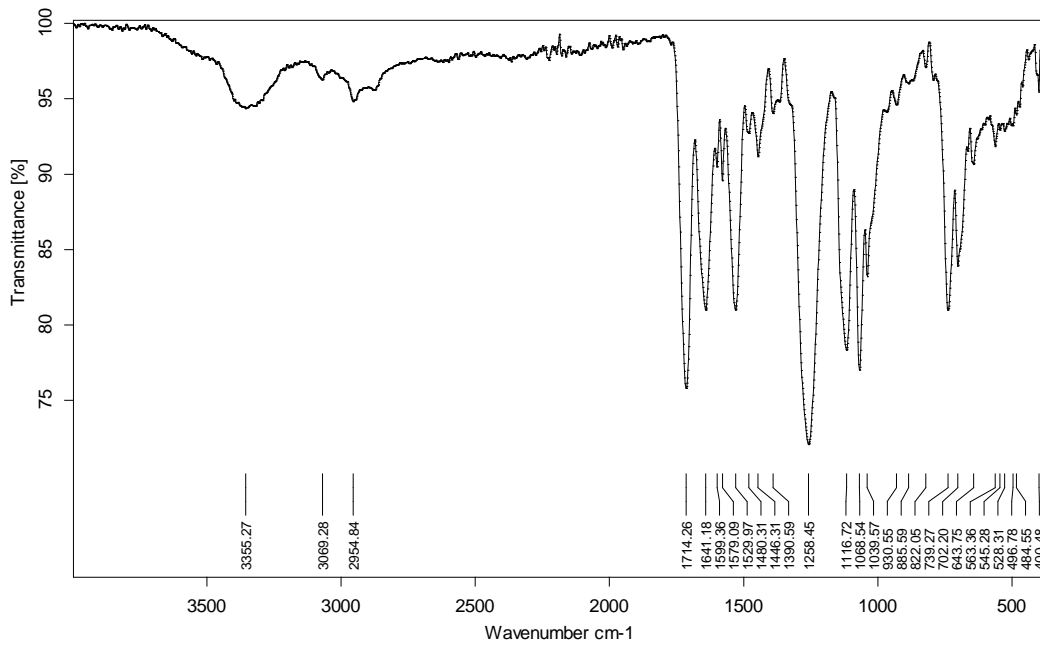
- [1] M. Tillier, Synthesis and study of new oxazoline-based ligands, Ph.D. Dissertation, Dept. Chem. Sci. Fig., Stockholm Univ., 2008
- [2] R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds (J. Wiley 1977, pp.276-391)*

- [3] J. A. Frump, Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications, *Chemica Reviews* 5 (1971) 483-505.
- [4] T. Loontjens, W. Belt, D. Smitssen, P. Weerts, Synthesis of 1,2-bis(2-oxazolyl)-2ethane and its application as chain extender for poly(ethylene terephthalate), *Polymer Bulletin* 30 (1993) 13-18.
- [5] J. J. de Meyers, *Oxazoline Method, Name Reaction* (Springer, 2014, pp. 393-394)
- [6] A. I. Meyers, E. D. Mihalich, The Synthetic Utility of 2-Oxazolines, *Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker* 15 (1976) 270-281.
- [7] T. Guet, A. I. Meyers, The chemistry of 2-oxazolines, *Tetrahedron* 50 (1994) 2297-2360.
- [8] G. Odian, F. Shi, Thermal polymerization of hydroxy- and mercapto-substituted 2-oxazolines, *Macromolecules* 26 (1993) 17-23
- [9] F. Böhme, D. Leister, A. Balser, Comparison of the coupling behaviour of diisocyanate and bisoxazolines in modification of liquid crystalline poly(ethylene terephthalate-co-oxycyclohexane), *Macromolecular Materials and Engineering* 224 (1995) 167-178.
- [10] I. Ben Mansour, K. Aouani, R. Mercier, synthèse de monomères bisoxazolines précurseurs de polymères et étude des réactions oxazoline/acide carboxylique et oxazoline/alcool par réactions modèles, *Journal de la Société Chimique de Tunisie* 11 (2009) 145-157.
- [11] J. Luskaf, J. Konek, O. Markus, I. Janigová, F. Blümel, Synthesis and polymerization reactions of cyclic imino esters. 3. Poly (ester amides) of the AA + BB type on the basis of 2-oxazolines, *Polymers for Advanced Technologies* 18 (2006) 165-172.

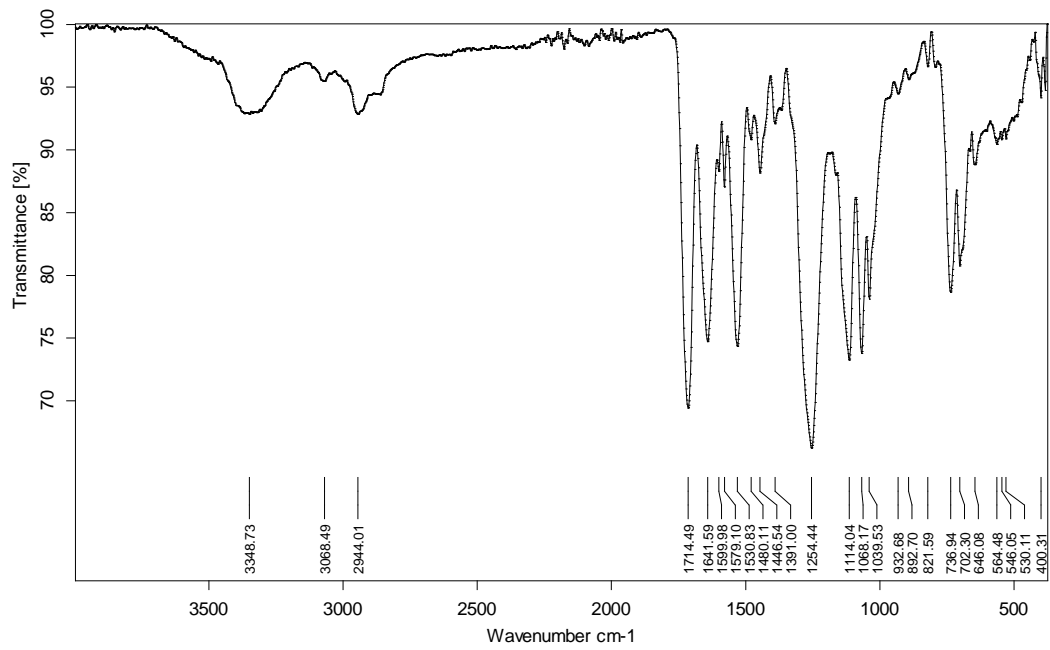
Annexe



PEA-1

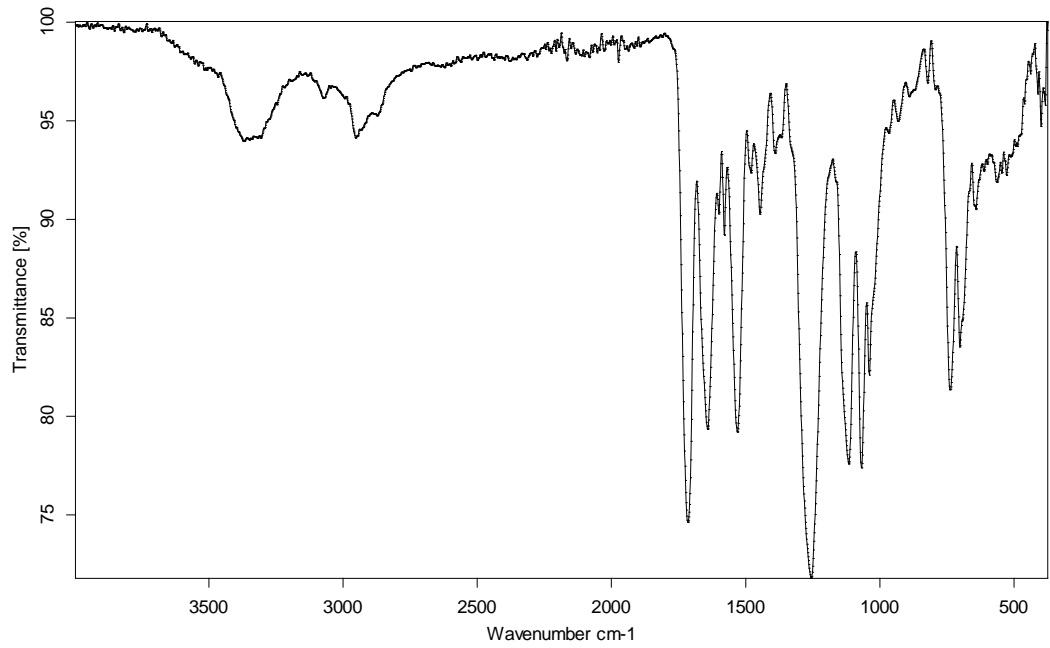


C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\461	PEA-4	Instrument type and / or accessory	03/05/2016
-----------------------------------	-------	------------------------------------	------------



C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\462	PEA-5	Instrument type and / or accessory	03/05/2016
-----------------------------------	-------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1



C:\Program Files\OPUS_65\MEAS\463	PEA-6	Instrument type and / or accessory	03/05/2016
-----------------------------------	-------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

توضح هذه الأطروحة تحضير سلسلة من بولي (إستر-أميد) عن طريق البلمرة بالتكاثف (2-أوكسازولين)، أنهيدريد الكربوكسيلية وديول. ولقد أجريت على البولييمرات الناتجة عن التكاثف المتعدد التحليل الطيفية بالأشعة الحمراء والرنين المغناطيسي النووي. وقد تميزت الخصائص الحرارية للبولي (إستر أميد) عن طريق المسح التفاضلي المسعري، التحليل الوزني الحراري و حيود الأشعة السينية. تم إجراء التحلل المائي والانزيمي في وسط الصلبة باستخدام الفطريات من نوع أسبرجيلوس النيجر من المواد. كما تم التحلل البيولوجي المنشطة، من خلال قياس الطلب الأكسجين البيوكيميائي تحت الظروف الهوائية. للبوليمرات في وسط سائل بواسطة طريقة تبخير مذيب مستحلب بزيت في الماء. تم إعداد المجهرية معابة بديكوفيناك صديوم باستخدام بولي أستر أميد و السيلولوز خلات بوتيرات / كما مادة المصفوفة البولييمرية. وقد لوحظت مورفولوجيات ميكروكرات التي تم حيود الأشعة السينية، والطيفية بالأشعة IR، وقد تم تشخيص الميكروكرات الحصول عليها باستخدام المسح الضوئي المجهر الإلكتروني وتتميز المسعر المسح الضوئي التفاضلي الحمراء. أتبع العمل بدراسة عملية التحرير العنصر الفعال. الكلمات المفتاحية: التحلل، البيولوجي، بولي (إستر-أميد)، التكثيف المتعدد، أكسازولين، مقرن السلاسل، الطلب البيولوجي للأكسجين، مستحلب، ميكروكبسلة، التحرر المراقب.

Abstract:

This cadre our study consists to prepare a eriel of the poly (ester-amide)s by reacting bis (2-oxazoline), carboxylic anhydride and diol. The polymers resulting from polycondensation were characterized by means of FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR. Thermal properties of the poly (ester amide) s were characterized by Differential scanning calorimeter (DSC), X-ray diffraction (XRD) and Thermogravimetric analysis (ATG). Hydrolytic and enzymatic degradations in solid media using Aspergillus Niger of the materials were performed. The biodegradation of polymers were also carried in liquid medium by measuring the net biochemical oxygen demand (BOD) under aerobic conditions.

Microspheres containing sodium diclofnac were prepared by a simple oil-in-water (O/W) emulsion solvent evaporation method. Formulation microspheres were prepared by using PEA/CAB as polymeric matrix material. The obtained microsphere morphologies were observed using Scanning Electron Microscopy (SEM) and characterized by Differential scanning calorimeter (DSC), X-ray diffraction (XRD), and FTIR spectroscopy. The workis followed by kinetic study of principal active release

Key words : Biodegradation, poly (ester-amide), polycondensation, bis (2-oxazoline), coupleurs de chaines, BOD, Aspergillus Niger, microencapsulation, contrôllé release.

Résumé :

Ce travail, concerne la préparation d'une série des polyesteramides par polycondensation du bis (2-oxazoline), de l'anhydride carboxylique et du diol. Les polymères résultant de la polycondensation ont été caractérisés au moyen de FTIR, RMN¹H, RMN¹³C. Les propriétés thermiques des poly (ester amides) ont été caractérisées par calorimètre à balayage différentiel (DSC), diffraction des rayons X (DRX) et analyse thermogravimétrique (ATG). Les polymères ont subis des dégradations hydrolytiques et enzymatiques dans des milieux solides en utilisant Aspergillus Niger. La biodégradation des polymères a été réalisée en milieu liquide en mesurant la demande biochimique en oxygène (DBO) nette dans les conditions aérobies.

Les microsphères contenant du diclofénac sodique ont été préparées par une simple méthode d'évaporation par solvant en émulsion huile-eau (H / E). Les microsphères ont été préparées en utilisant du PEA / CAB comme polymère de matrice. Les morphologies des microsphères obtenues ont été observées par microscopie électronique à balayage (MEB) et caractérisées par calorimètre à balayage différentiel (DSC), diffraction des rayons X (DRX) et spectroscopie FTIR, le travail a été suivi par une étude cinétique de libération du principe actif.

Mots clés: Biodégradation, poly (ester-amide), polycondensation, bis (2-oxazoline), coupleurs de chaines, DBO, Aspergillus Niger, microencapsulation , libération contrôlée.