

CHIMIE ET PHYSICOCHEMIE DES POLYMERES

M2 « Pharmacotechnie et biopharmacie »

Florence Agnely
Université Paris-Saclay
UMR CNRS 8612 Institut Galien Paris-Saclay
Faculté de Pharmacie
17 avenue des Sciences
91400 Orsay
florence.agnely@universite-paris-saclay.fr

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

Chapitre 8

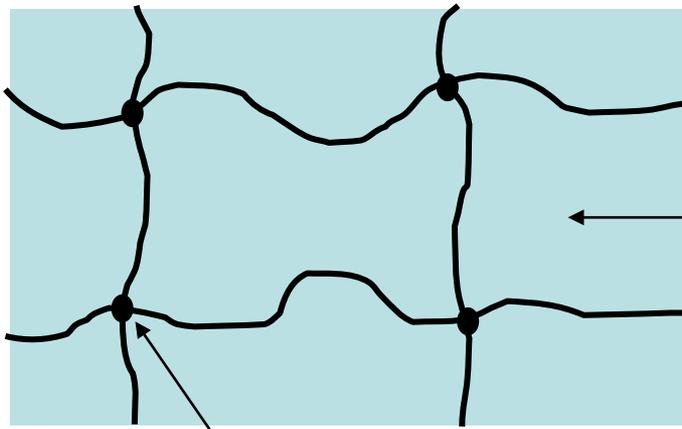
Les gels macromoléculaires

I. Introduction

Gel : dispersion particulière de deux milieux l'un dans l'autre, peut être obtenu avec une grande variété de systèmes : tensioactifs, émulsions, suspensions, polymères...

Gel macromoléculaire : système réticulé de chaînes macromoléculaires, gonflé par un liquide.

Hydrogel : gel macromoléculaire pour lequel le milieu liquide = solution aqueuse



Milieu liquide gonflant le réseau : petites molécules indépendantes

Réseau 3D

Noeud de réticulation

Système qui contient beaucoup de solvant et peu de polymère

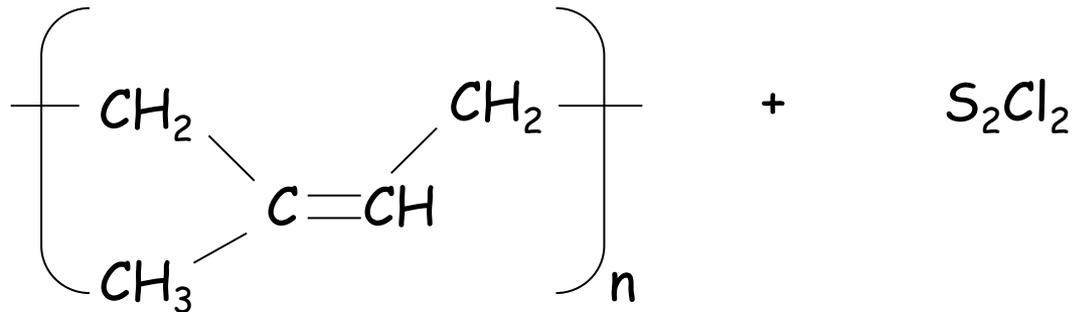
Comportement proche d'un solide du moins à certaines échelles de temps

Cas particulier : les hydrogels

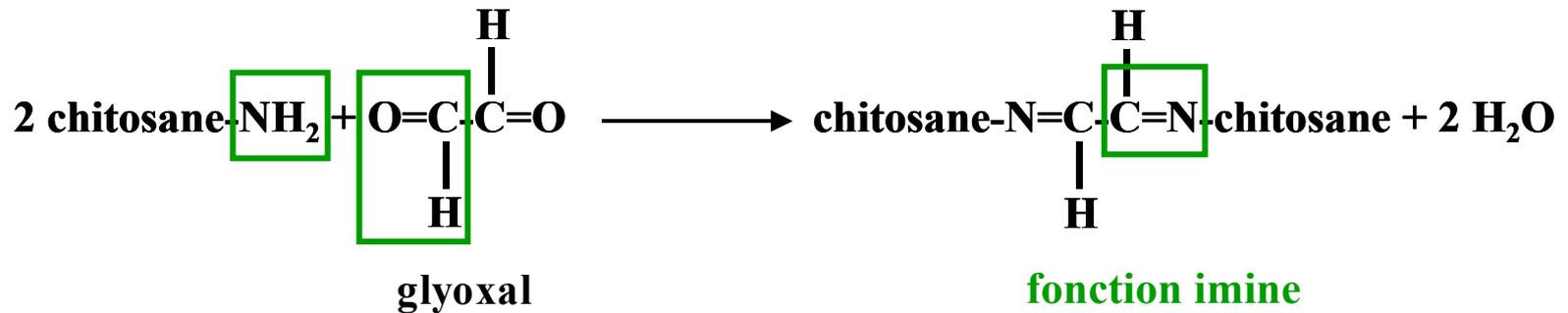
-réticulation de chaînes déjà existantes

Exemples :

★vulcanisation du caoutchouc



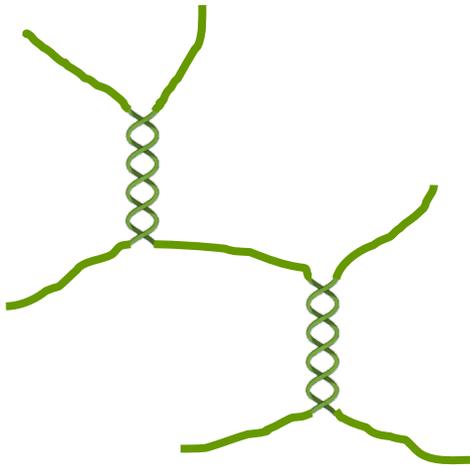
★réticulation du chitosane



II.2 Les gels physiques

Gels physiques : liaisons réversibles (par ex : liaisons H, associations hydrophobes...)

- Formation d'hélices



Formation de doubles
ou de triples hélices



gélification

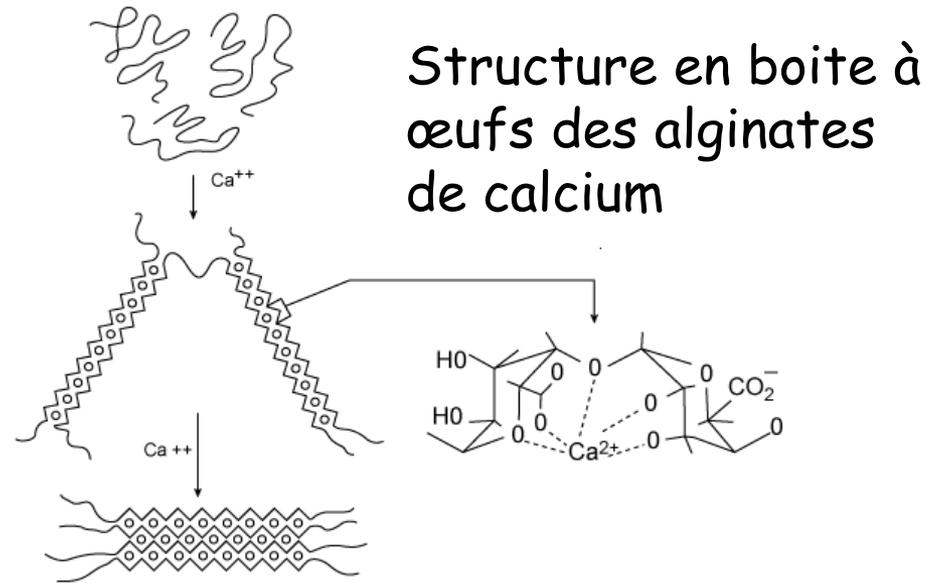
Avec les polysaccharides et les protéines

-complexation d'ions

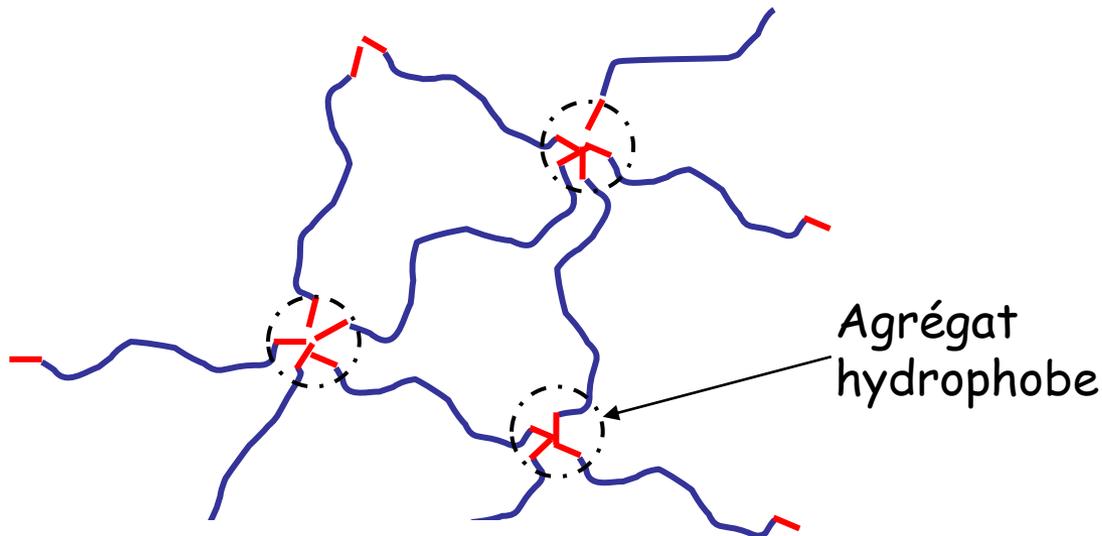
PVA + ions borate

Guar + ions borate

Alginate + ions calcium



- Associations hydrophobes : cas des polymères associatifs



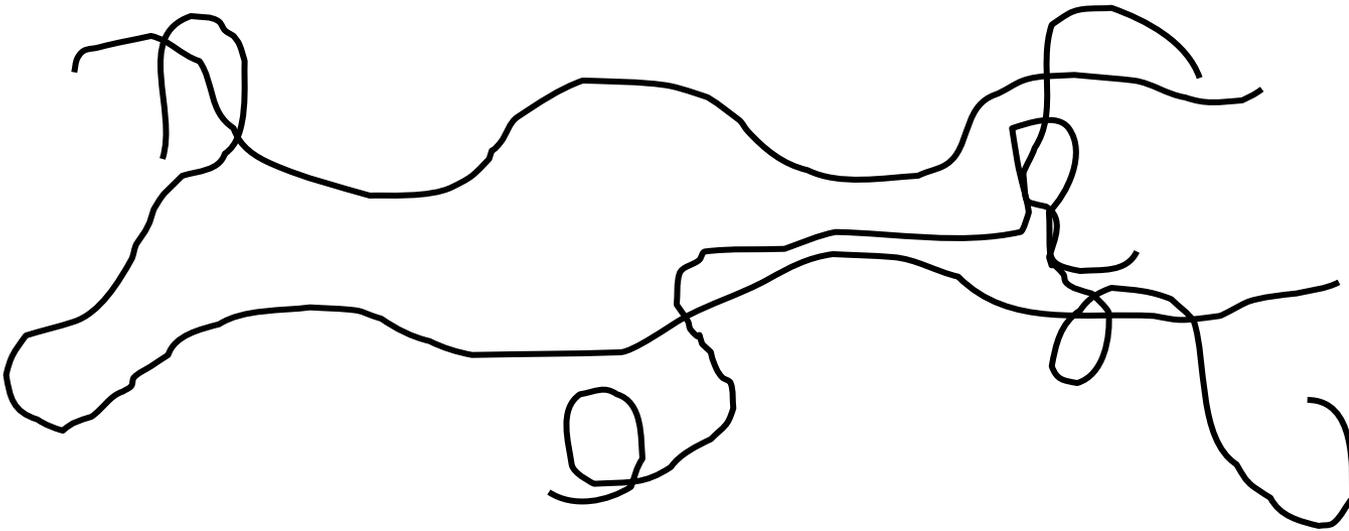
Associations hydrophobes



gélification

II.3 Les solutions enchevêtrées

Gels temporaires

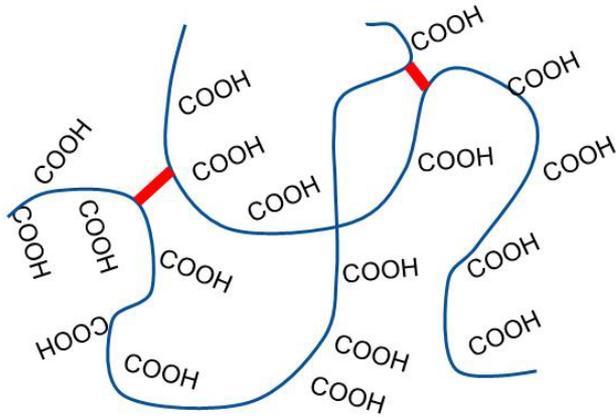
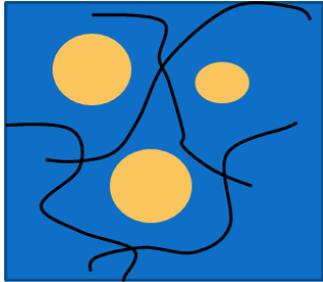


Enchevêtrements

Influence de la concentration et de la masse molaire

SOME EXEMPLES OF GELS

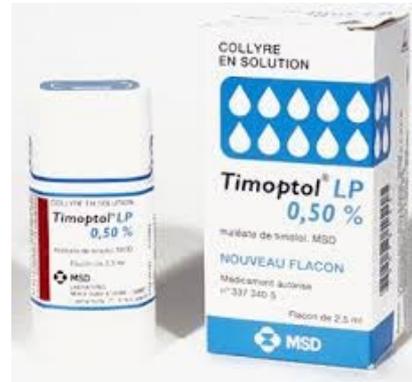
Super absorbing gels, chitosan gels, hyaluronic acid solutions, carbomers, gellan gum



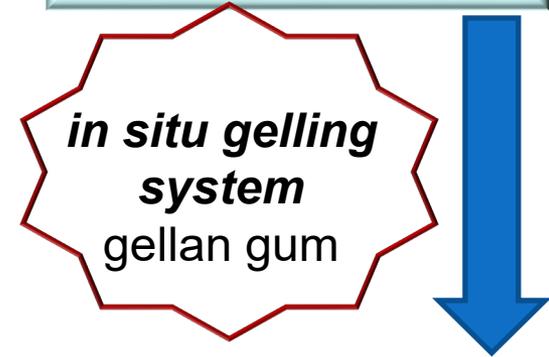
carbomers



Ex : Timoptol® LP
Treatment of glaucoma
Timolol



Liquid :
Easy instillation,
Good spreading



Mucoadhesive and
transparent gel
Slower elimination

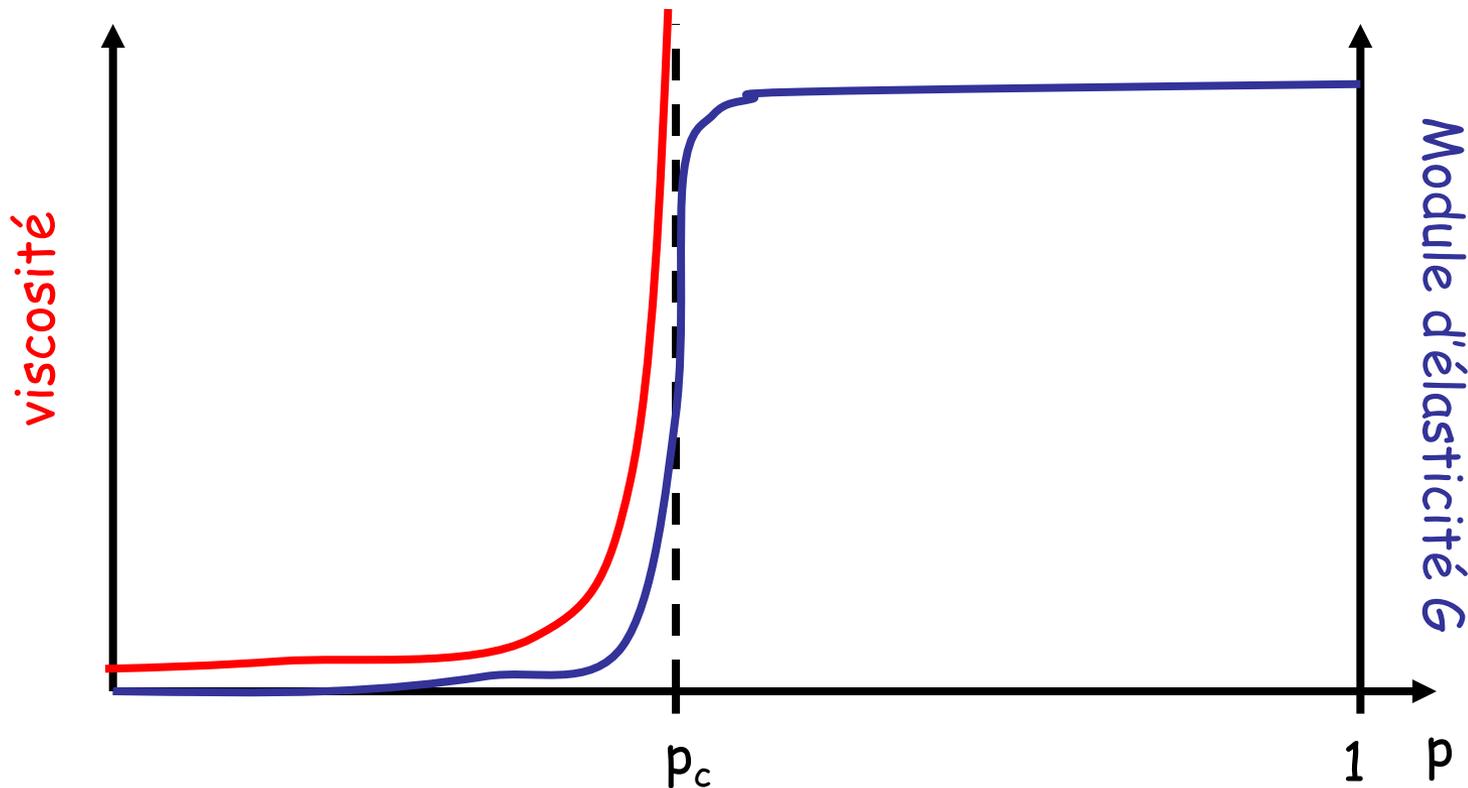
III. La transition sol-gel et sa manifestation

Transition entre un état sol et un état gel

Divergence de \overline{M}_w et de R_g

Point de gel

Exemple de la réaction de polycondensation



III.1 Détermination du point de gel

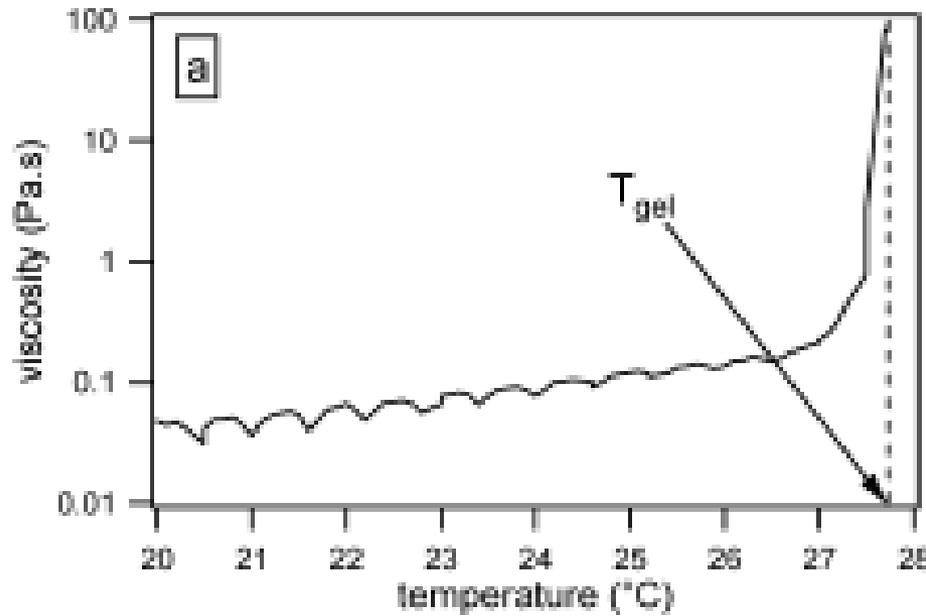
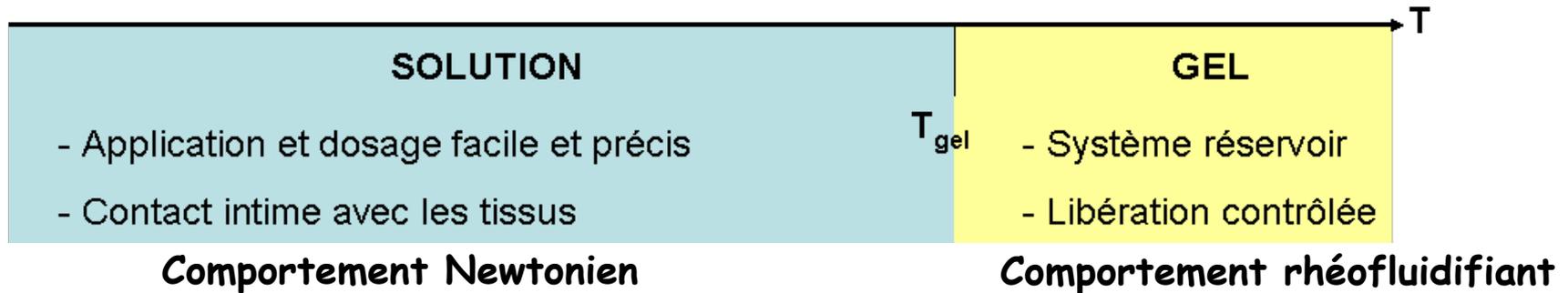
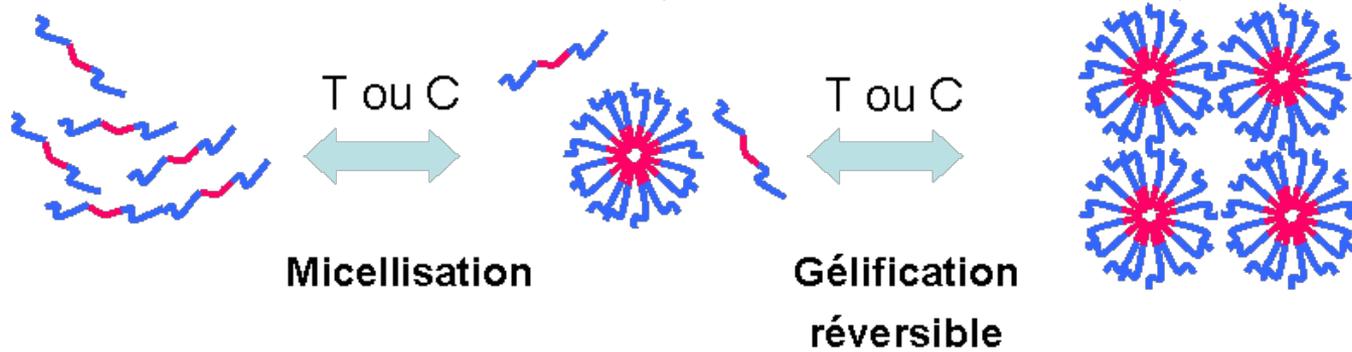
Synthèse d'échantillons autour du point de gel et classification comme sol ou gel

- Critère de solubilité dans un bon solvant
- Mesure de R_g par diffusion de la lumière
- Caractérisation rhéologique

Evolution du rayon de giration en fonction du degré d'avancement
de la réaction de polycondensation conduisant à un
poly(uréthane)

D. Durand 1990

Gélification en fonction de la température d'un gel de poloxamer



Poloxamer P85 aqueous solution 30% m/m
 $\dot{\gamma} = 5 \text{ s}^{-1}$
 Heating rate: $1^\circ\text{C}/\text{min}$

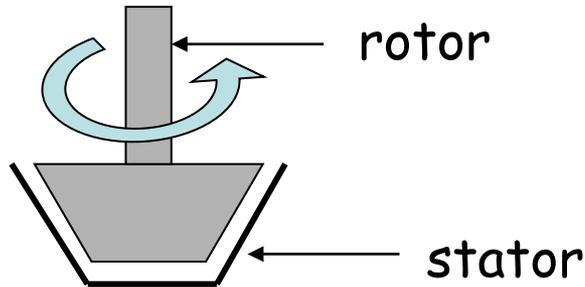
Artzner et al.
 Langmuir 2007

⚠ **Problème: déstructuration possible de l'échantillon sous cisaillement, inhibition de la formation du gel**

III.2 Caractérisation rhéologique du point de gel

A) Rappels sur quelques paramètres rhéologiques

Cf. cours de N. Huang pour plus de détails



Couple de rotation $M(t)$ exercé sur le rotor \Rightarrow contrainte de cisaillement $\tau(t)$ (unité Pa)

Angle de rotation du rotor $\phi(t)$ \Rightarrow déformation au sein de l'échantillon $\gamma(t)$ (sans unité)

Vitesse angulaire de rotation du rotor $\Omega(t)$ \Rightarrow vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}(t)$ (unité s^{-1})

Comportement élastique parfait : $\tau = G\gamma$

Comportement visqueux parfait : $\tau = \eta\dot{\gamma}$

Etude en mode dynamique

$$\gamma = \gamma_0 \sin \omega t$$

$$\tau = \tau_0 \sin(\omega t + \delta)$$

δ déphasage de la contrainte par rapport à la déformation

$$\tau = \tau_0 \sin \omega t \cos \delta + \tau_0 \cos \omega t \sin \delta$$

G' : module de conservation ou module élastique (unité Pa)

$$G' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos \delta$$

G'' : module de perte ou module visqueux (unité Pa)

$$G'' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin \delta$$

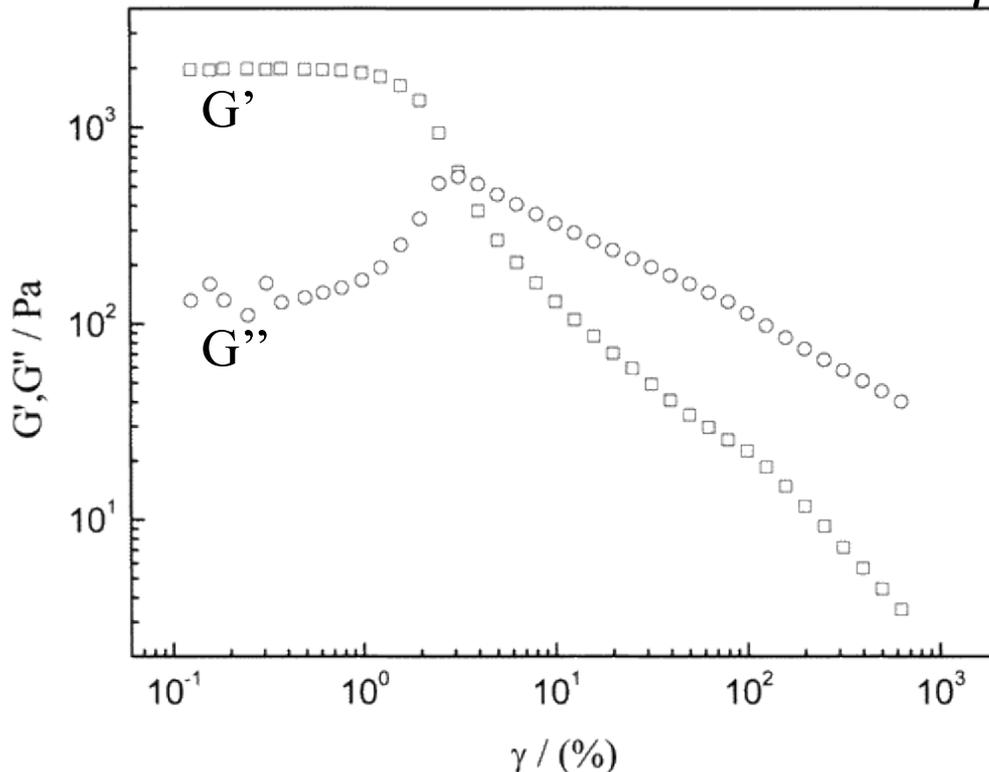
G' et G'' dépendent de la fréquence

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

B) Recherche du régime linéaire

Le domaine linéaire correspond au domaine des déformations pour lequel le matériau ne subit pas de déstructuration irréversible (domaine des petites déformations). Dans ce domaine, les modules élastique et visqueux ne dépendent pas de l'amplitude de la sollicitation.

Balayage en déformation sous une fréquence de 1 Hz pour du PS-PANa-PS en solution aqueuse ($c = 1\%$ m/m)

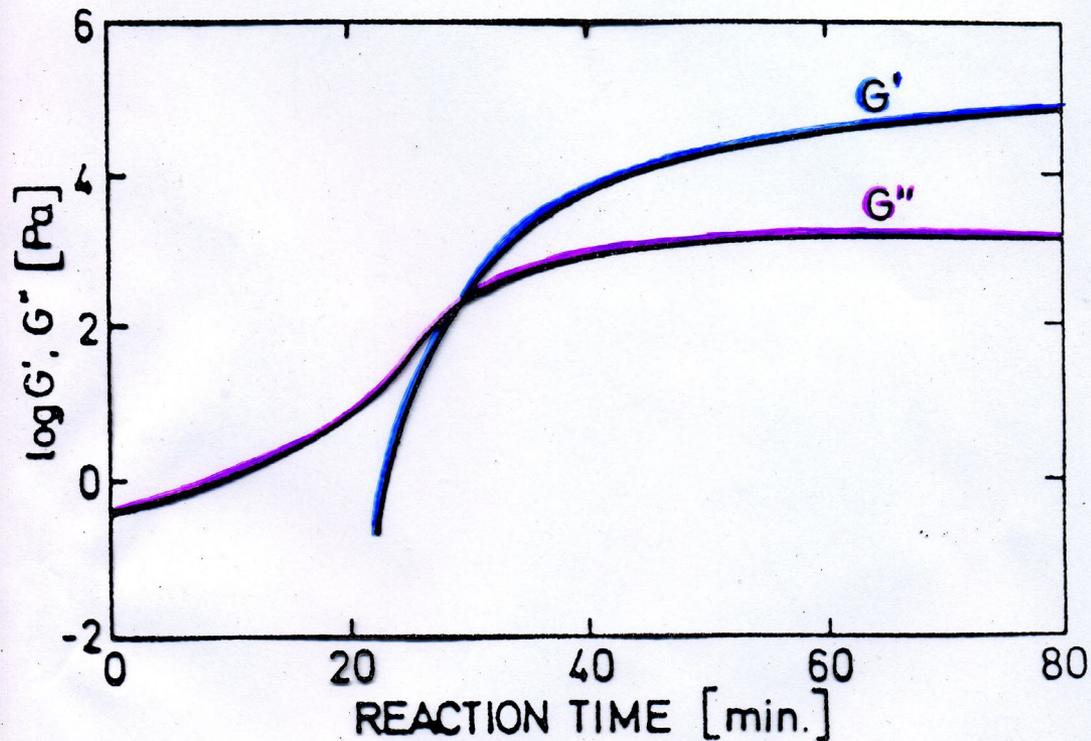


Tsitsilianis et al. macromolecules, 2002

C) Détermination du point de gel

★ Mesures à une fréquence constante

Evolution de G' et G'' en fonction du temps pour une réaction de réticulation typique avec $\omega = \text{constante}$



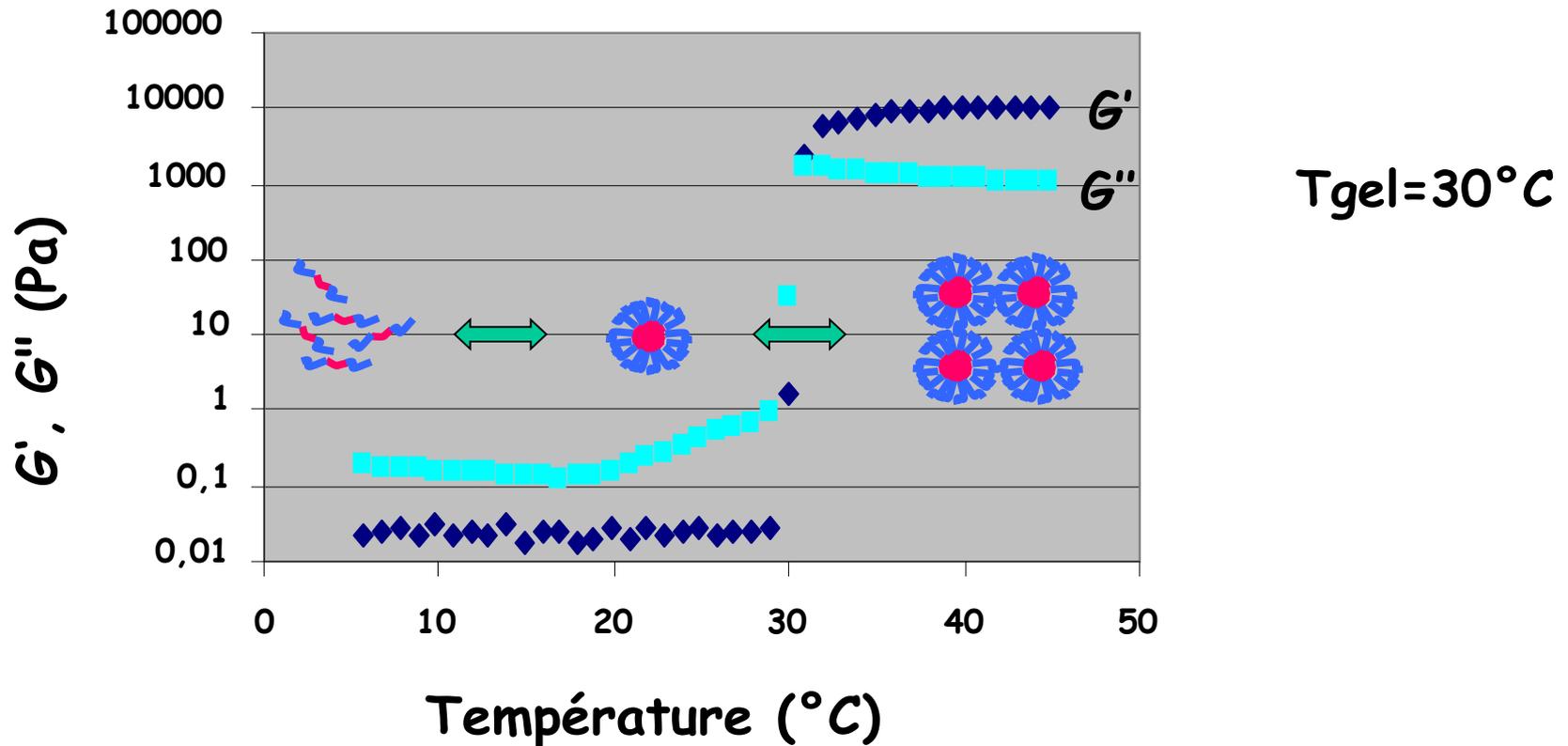
H.H. Winter (1987)

Pb : le point de gel dépend de ω !

Variations de G' et G'' en fonction de la température pour une solution aqueuse de poloxamer P407 $C= 17\%$ wt/wt,

$f = 1$ Hz, vitesse de chauffage $1^\circ\text{C}/\text{min}$

Constant déformation constante (dans le domaine linéaire)



↪ Problème: le point de gel dépend de la valeur de la fréquence imposée pour réaliser l'expérience

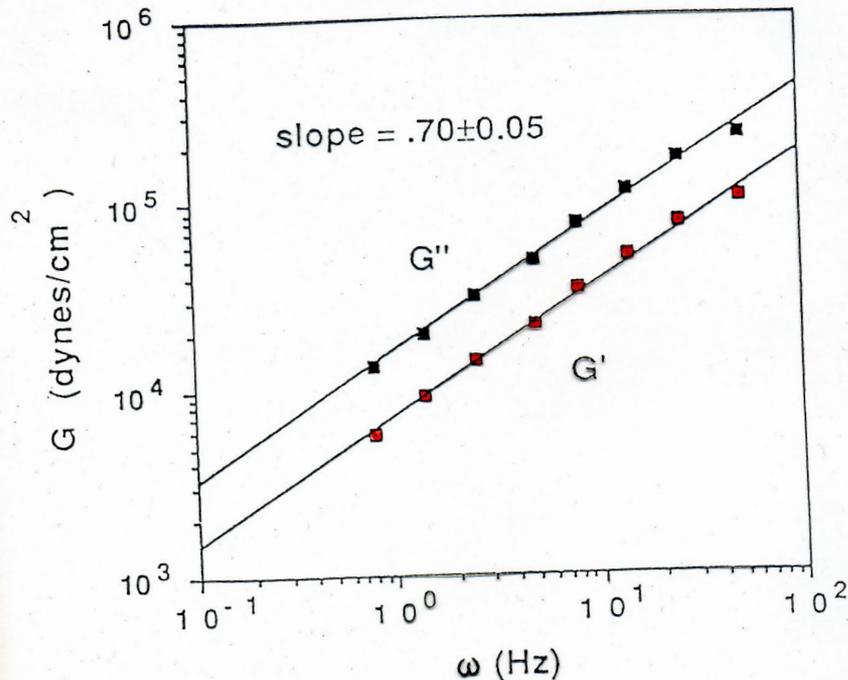
★ Mesures en fonction de la fréquence

« Au point de gel $G' // G''$ sur toute la gamme de fréquences »

$$G' \propto G'' \propto \omega^n$$

n dépend de la stoechiométrie et de la structure du gel

Critère de Winter et Chambon



Comportement d'une résine
époxy au point de gel
($T=90^\circ$)

$$G' \propto G'' \propto \omega^{0,70 \pm 0,05}$$

J.E. Martin, D. Adolf, J.P.
Wilcoxon (1988)

Gels thermosensible de poly(isopropylacrylamide)

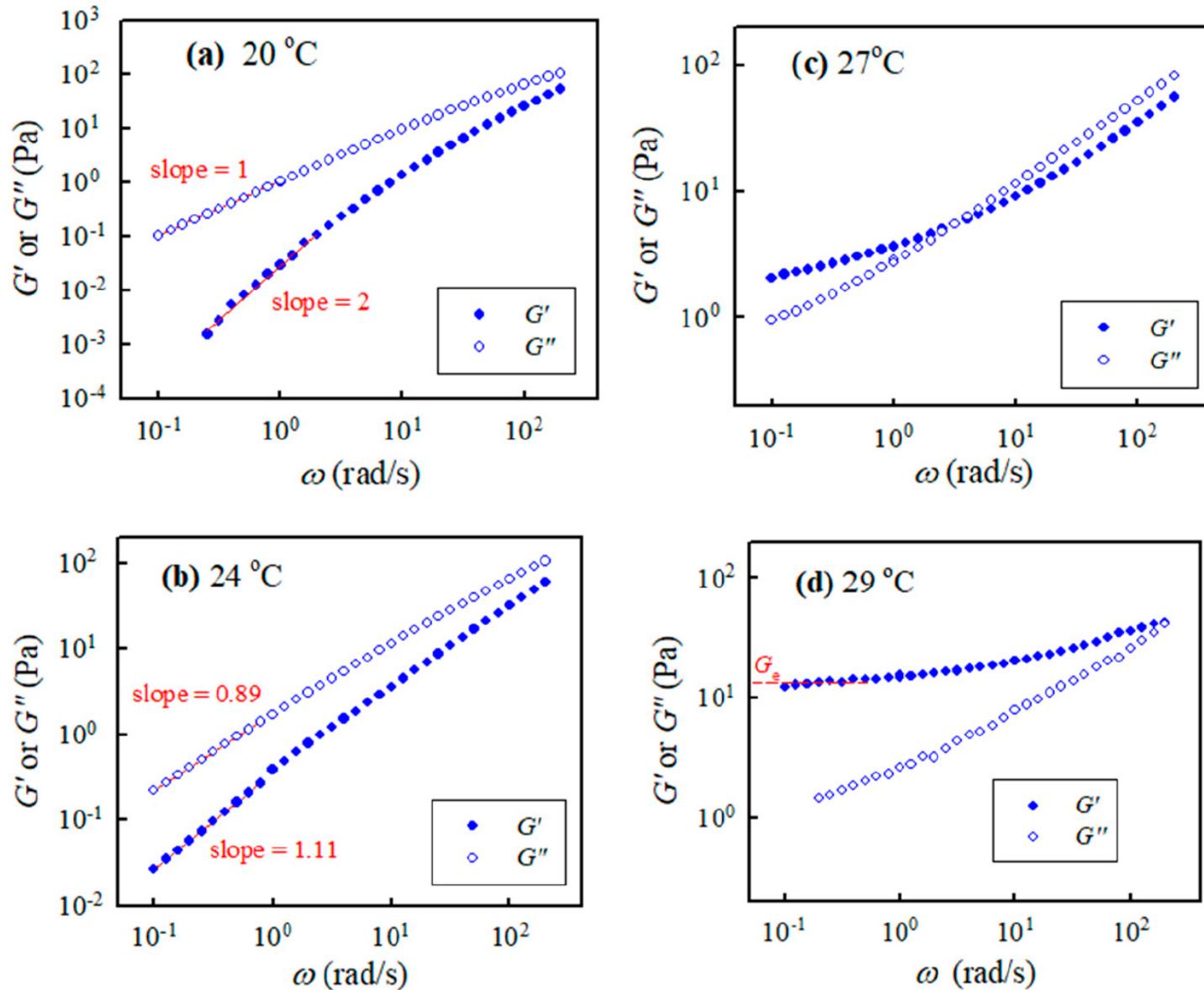
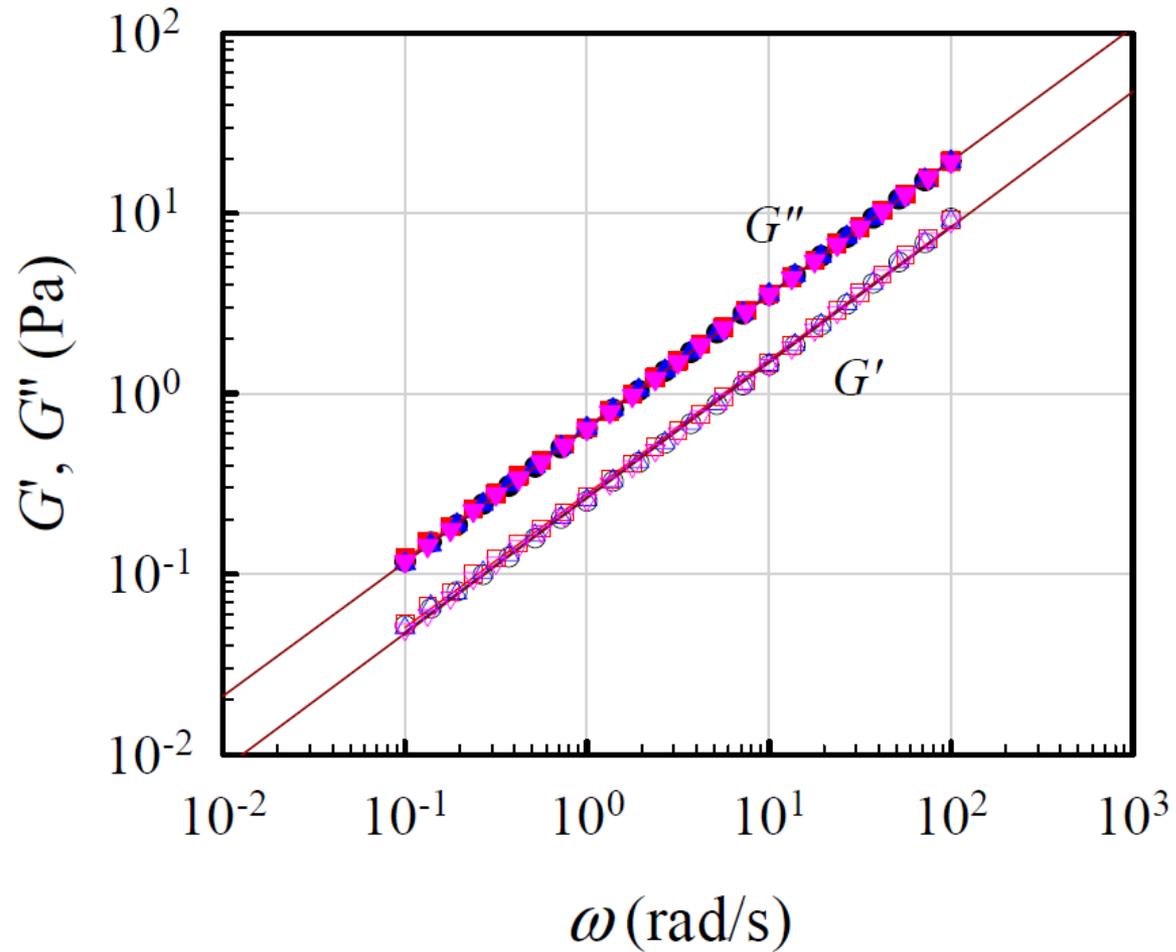
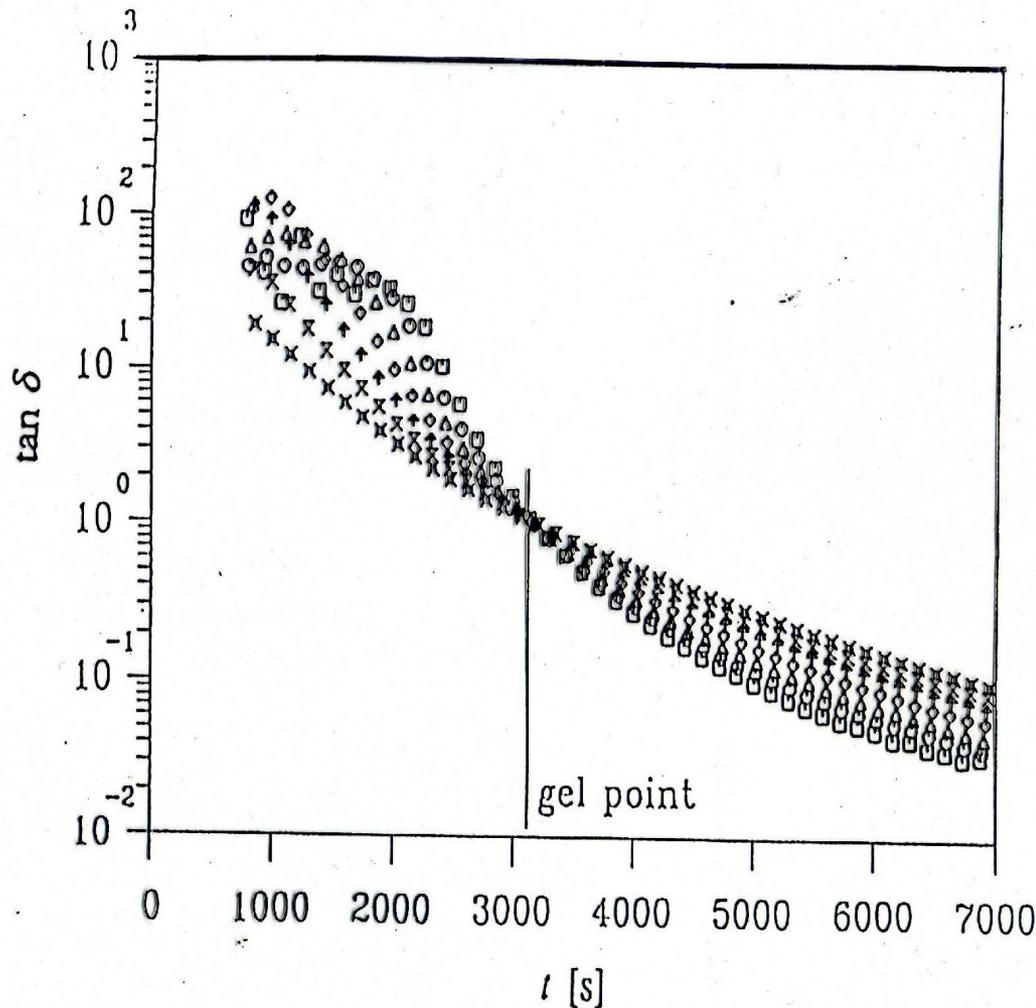


Figure 4. Storage modulus and loss modulus of the 10 wt% a-PNIPAM/H₂O vs. applied frequencies at different temperatures of (a) 20, (b) 24, (c) 27 and (d) 29 °C.

Gels thermosensible de poly(isopropylacrylamide) à T_{gel}



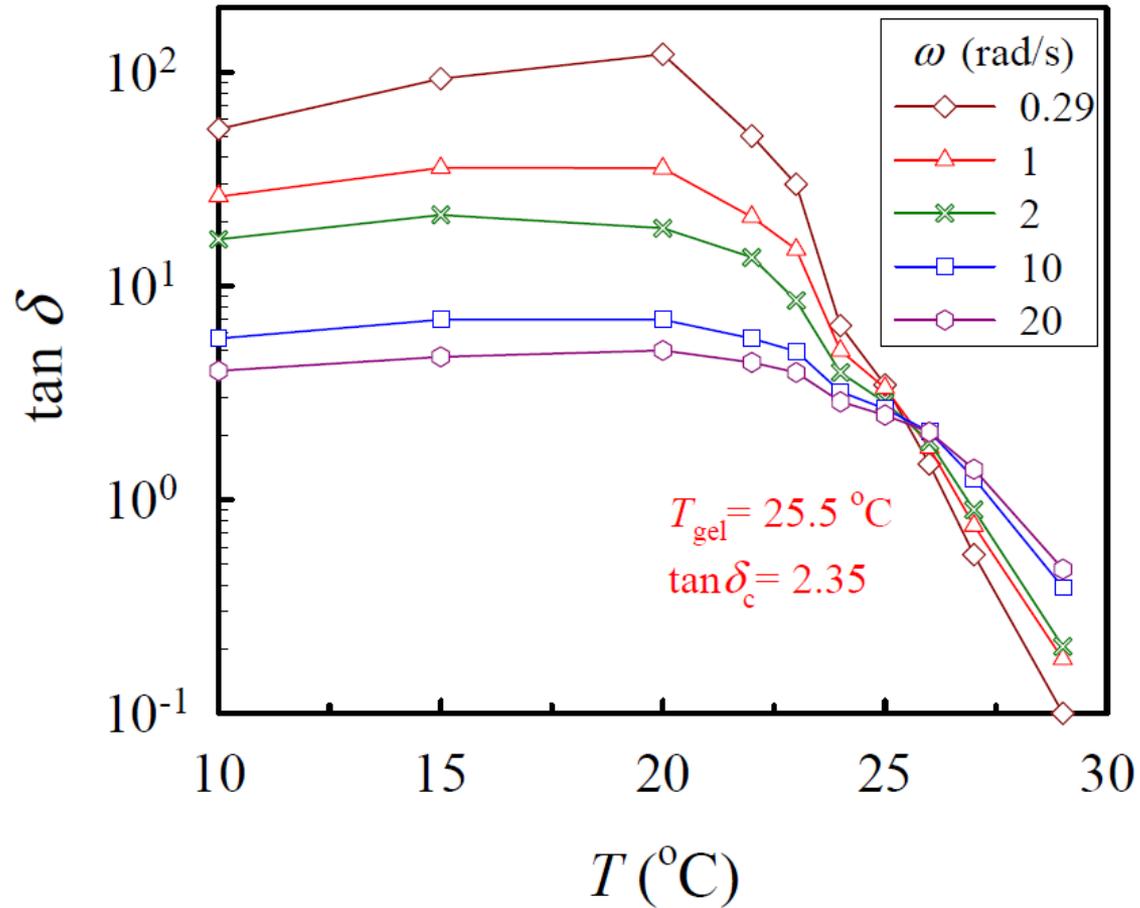


M.E. de Rosa, 1994

point de gel = point
qui est indépendant
de ω

Fig. 26. $\tan \delta$ of a crosslinking PBD ($M_w = 18\,000$) as a function of reaction time [31]. Parameter is the frequency ω . The polymer is vulcanized at the pendant vinyl units with a bifunctional silane crosslinker using a platinum compound as catalyst. The curves intersect at the gel point resulting in $\tan \delta \neq f(\omega)$

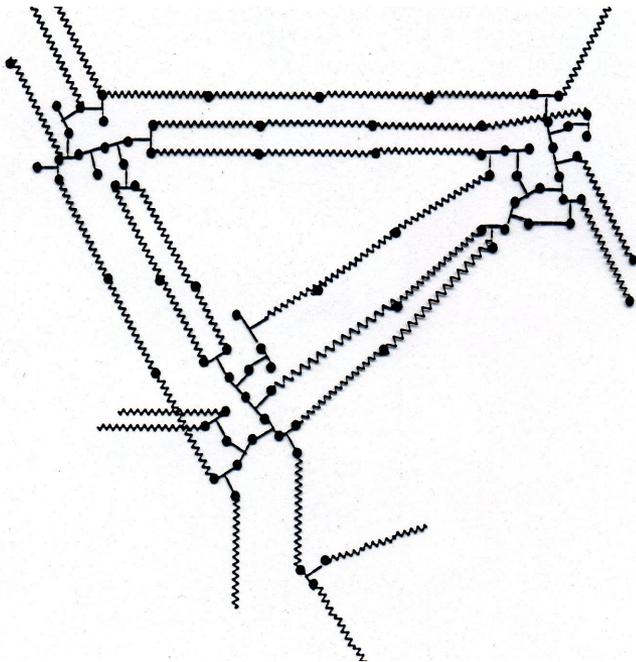
Gels thermosensible de poly(isopropylacrylamide)



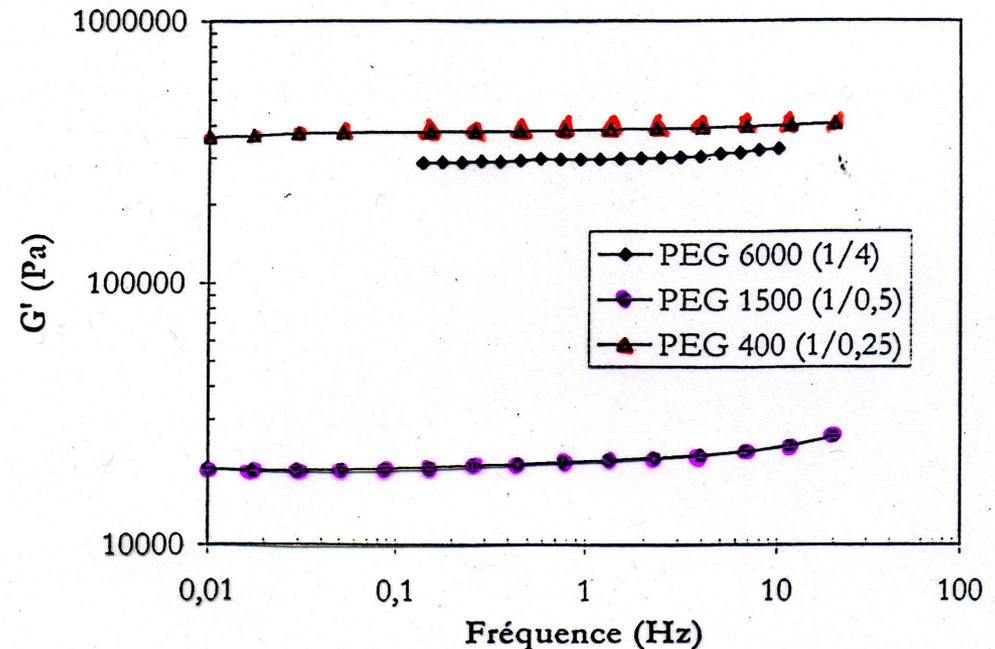
D) Temps de vie des jonctions et réponse rhéologique

★ Gels chimiques

Gels chimiques à base de PEG

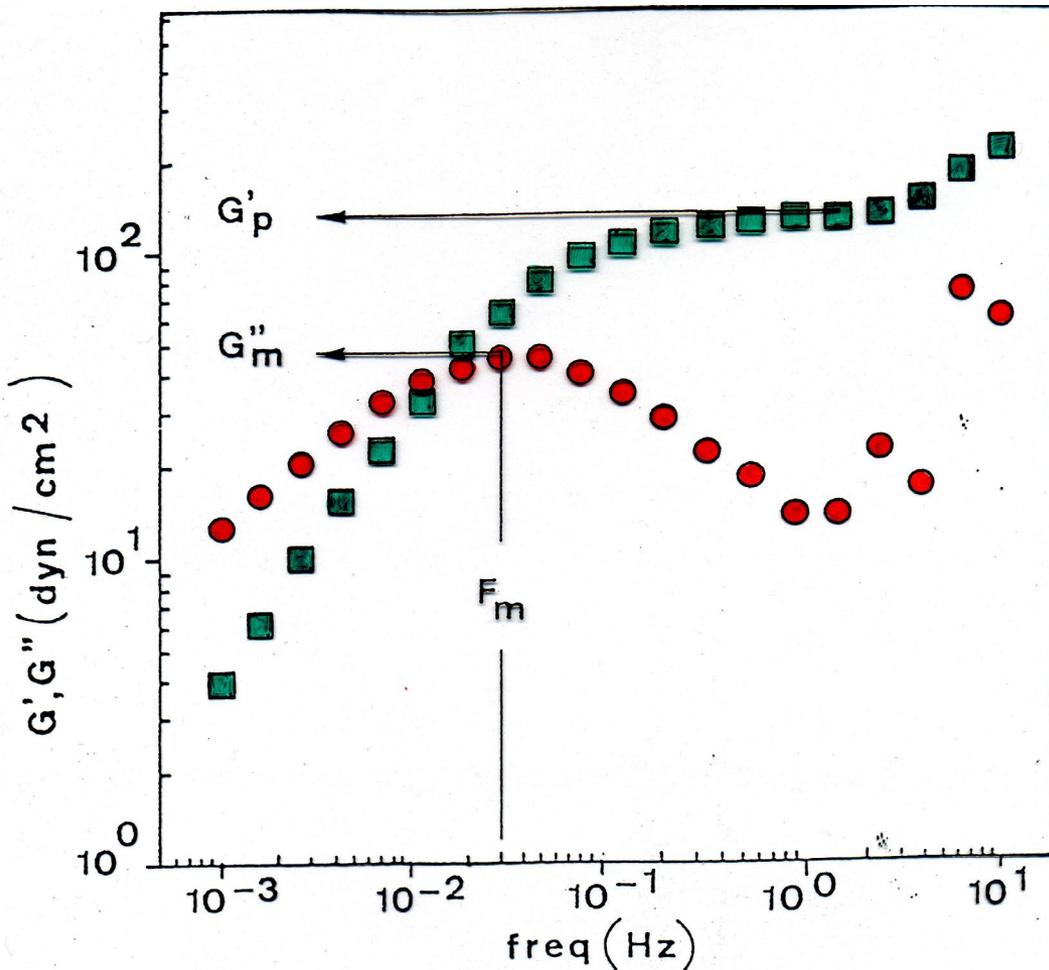


M. Iza, 1997



$G' \gg G''$ sur toute la gamme de fréquence et faible dépendance avec la fréquence

★ Gels physiques



-Aux temps courts
(fréquences élevées) :
comportement comme un
gel chimique ($G' \gg G''$ et
dépend peu de la
fréquence)

-Aux temps longs
(fréquences faibles) :
comportement comme un
liquide visqueux qui
s'écoule ($G'' > G'$ et
dépend de la fréquence)

Exemple de données rhéologiques d'un gel galactomannane-borax.

($C_g = 4,4 \text{ g/l}$, $C_b = 0,64 \text{ g/l}$, $T = 25^\circ\text{C}$, $\text{NaCl } 1 \text{ M}$)

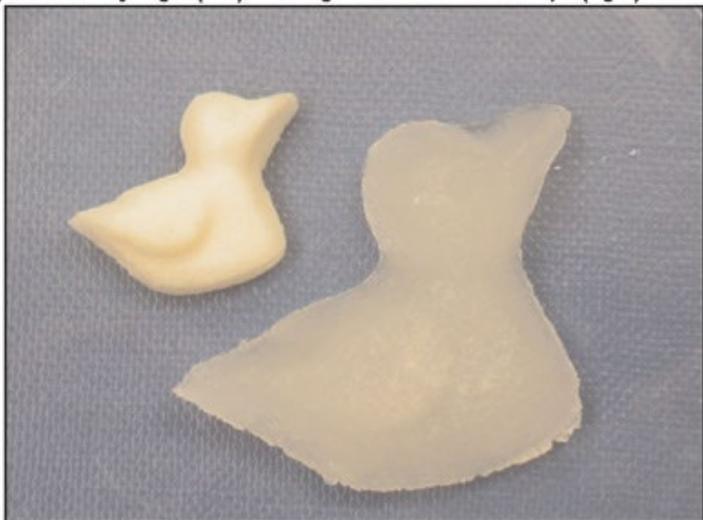
E. Pezron, 1988

IV. Gonflement des gels

IV.1 Rappel de la thermodynamique des polymères en solution

$$\Delta G_m = RTN_1\phi_2\chi_{12} + RT[N_1 \ln \phi_1 + N_2 \ln \phi_2]$$

IV.2 Gonflement d'un gel neutre



$$\Delta G_m = RT[N_1 \ln \phi_1 + N_1\phi_2\chi_{12}]$$

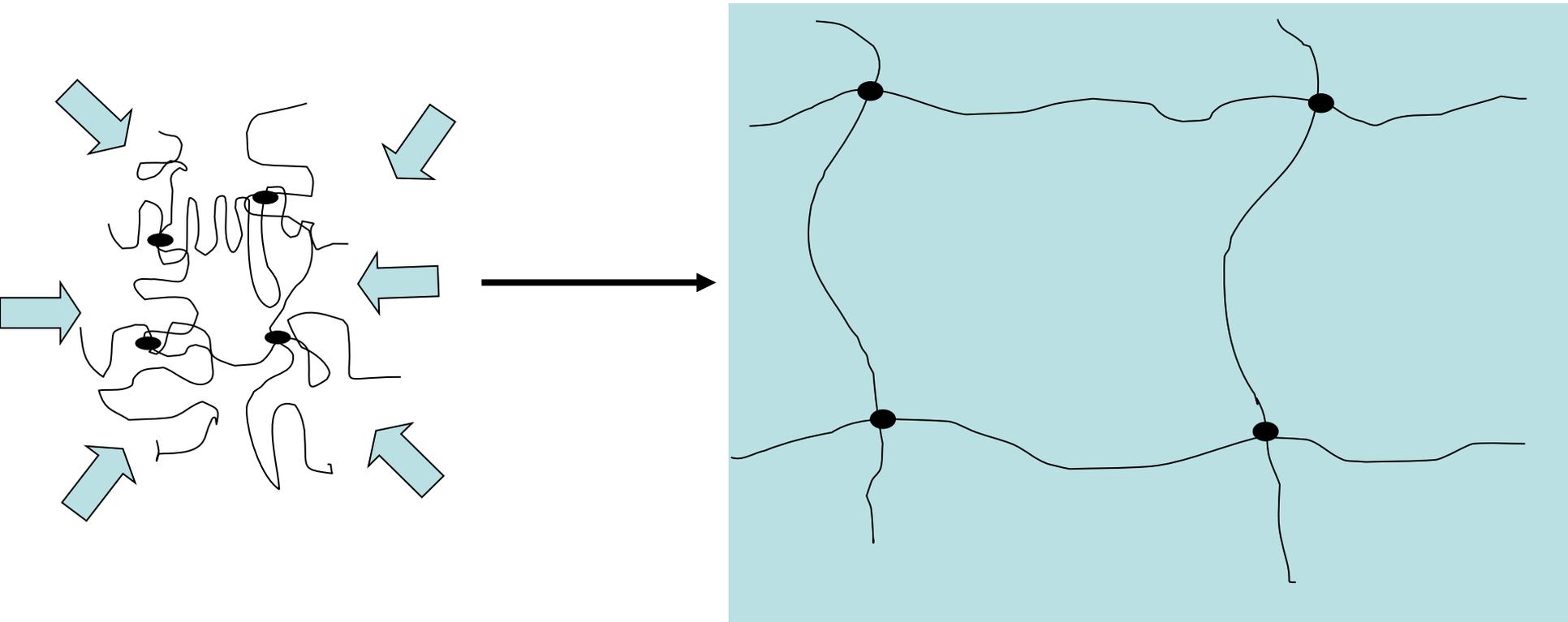
$$\Delta G = \Delta G_m + \Delta G_e$$

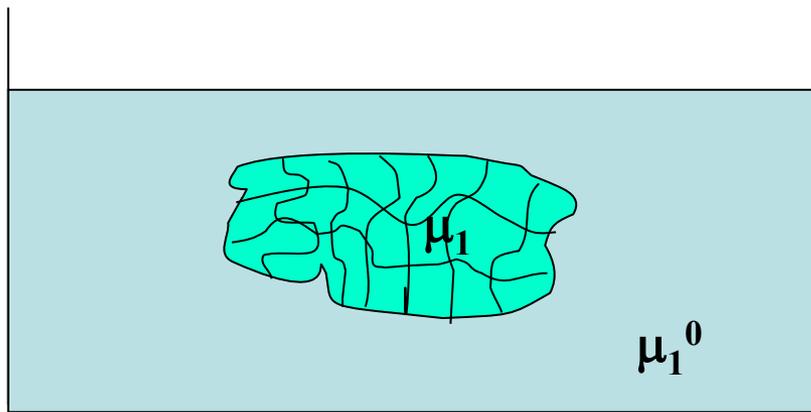
ΔG_m : Enthalpie libre de mélange

ΔG_e : Enthalpie libre élastique

Forces qui déterminent le gonflement à l'équilibre :

- Force osmotique qui tend à diminuer la concentration en polymère au sein du gel de façon à minimiser ΔG_m (en bon solvant)
- Force élastique de rappel qui s'oppose à la diminution d'entropie des chaînes au cours du gonflement





A l'équilibre de gonflement

$$\mu_1 = \mu_1^0 \implies \Delta\mu_1 = 0 \implies \Pi = 0 = \Pi_m + \Pi_e$$

Paramètre de gonflement :

$$q = \frac{V}{V_0} = \frac{V}{V_{\text{xérogel}}} = \frac{1}{\phi_2}$$

Le gonflement augmente avec la qualité du solvant

Le gonflement diminue avec la densité de réticulation

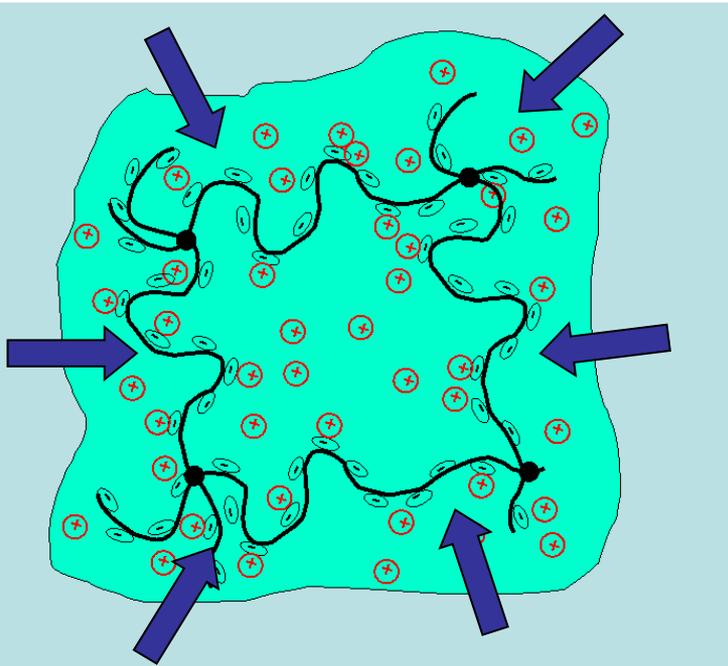
IV.3 Gonflement d'un gel chargé (gel de polyélectrolyte)

A) En solvant pur

$$\Delta G = \Delta G_m + \Delta G_e + \Delta G_{ion}$$

Pour les gels faiblement chargés on peut négliger les interactions électrostatiques entre les charges du polymère

ΔG_{ion} : entropie translationnelle des contre-ions mobiles confinés dans le réseau afin de respecter l'électroneutralité
Terme favorable au gonflement



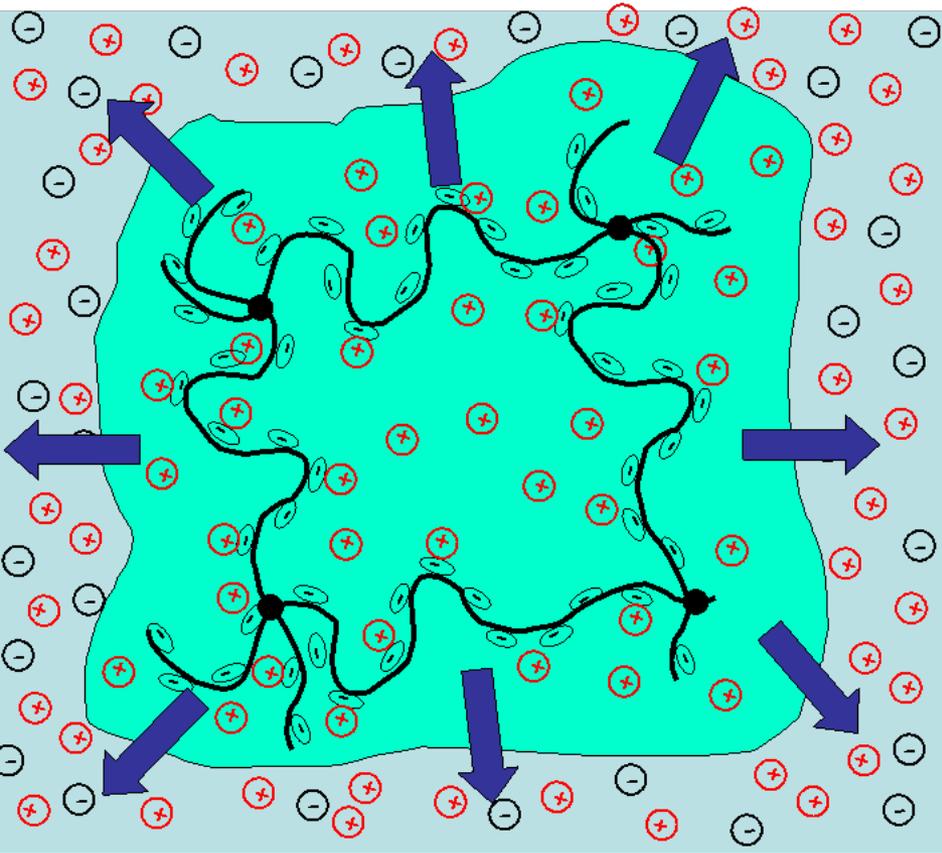
A l'équilibre de gonflement :

$$\Pi = \Pi_m + \Pi_e + \Pi_{ion} = 0$$

$$\Pi_{ion} = RTC_i$$

C_i : concentration en contre-ions libres dans le réseau

B) En présence de sel



A l'équilibre de gonflement :

$$\Pi = \Pi_m + \Pi_e + \Pi_{\text{ion}} = \Pi_{\text{ion}}^*$$

Π_{ion}^* : Pression osmotique due
aux ions à l'extérieur du gel
Terme défavorable au
gonflement

$$\Pi_m + \Pi_e = RT(C_i^* - C_i)$$

Si $(C_i^* - C_i) \rightarrow 0$ On retrouve le cas du gel neutre

Illustration : les polymères superabsorbants

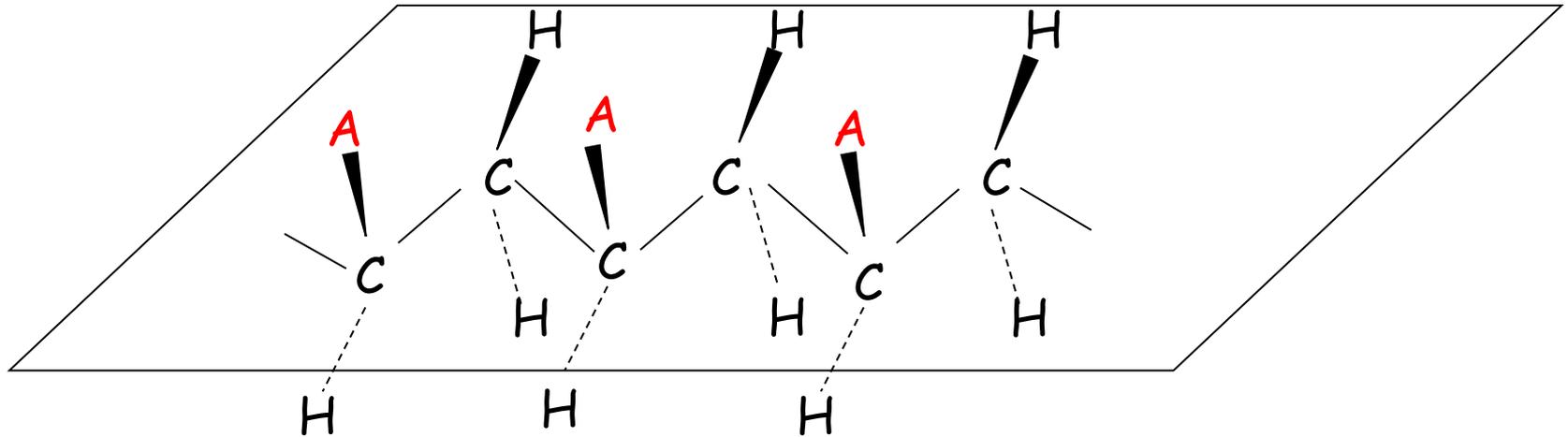
Chapitre 9

Les propriétés thermiques et mécaniques des polymères

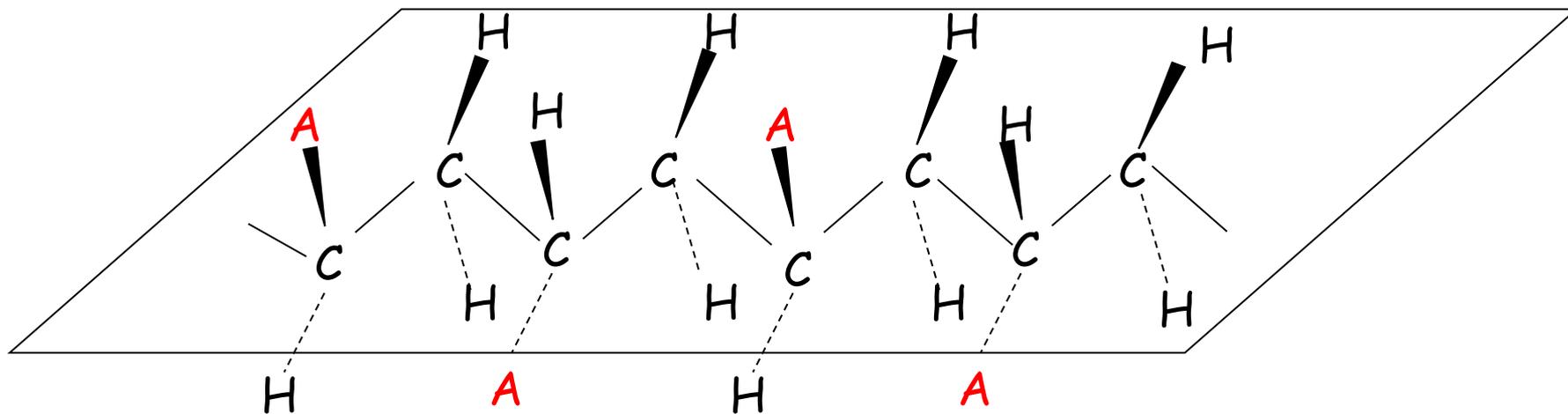
I. La cristallinité des polymères

I.1 Influence de la tacticité

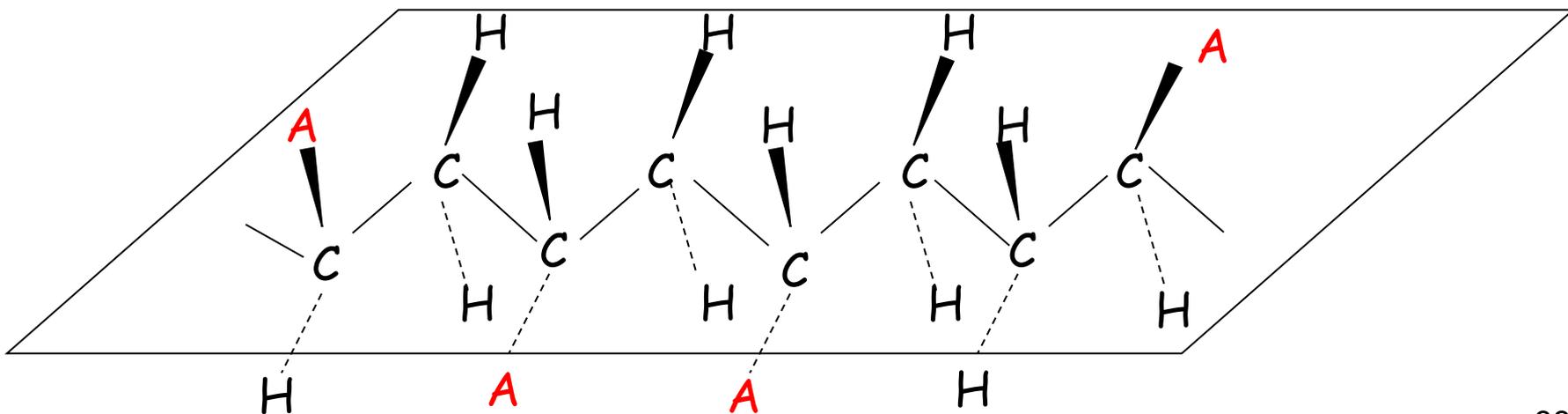
Enchaînement isotactique



Enchaînement syndiotactique



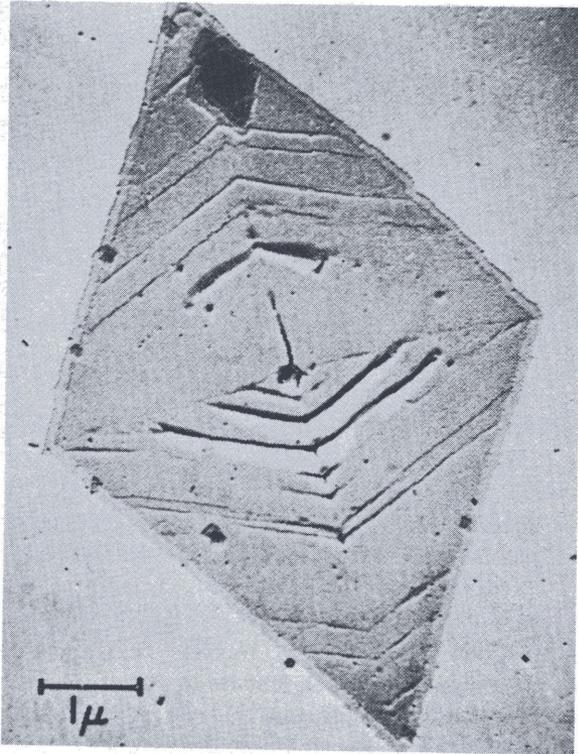
Enchaînement atactique



I.2 Morphologie des cristaux

Cristallisation à partir de solutions

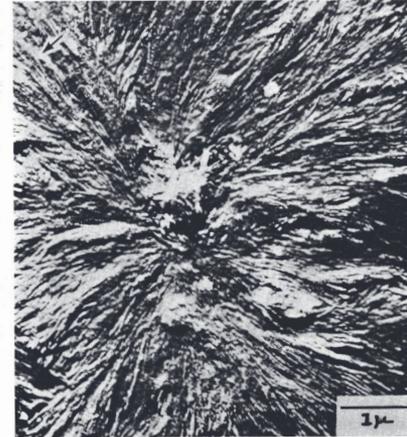
⇒ lamelles



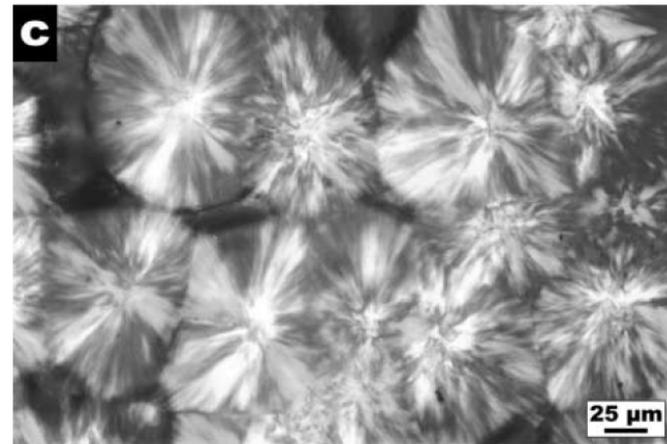
D'après Monnerie, 1995

Cristallisation à partir de l'état fondu

⇒ sphérolites



D'après Monnerie, 1995



D'après Bassett, 2003

I.3 Température de fusion

$$T_f = T_f^0 \left(1 - \frac{2\gamma}{l\Delta H_f} \right)$$

ΔH_f : variations d'enthalpie de fusion

γ : énergie de surface au niveau des lamelles

l : épaisseur des lamelles

T_f^0 : température caractéristique des polymères, signification thermodynamique

II. Les polymères amorphes

Structure chimique et stéréochimique pas suffisamment régulière \Rightarrow pas d'organisation

Ex : PS atactique

PMMA

Transition *solide* \Rightarrow *liquide* plus progressive : fluidification

Pour $T < T_f$ phénomène de **TRANSITION VITREUSE**

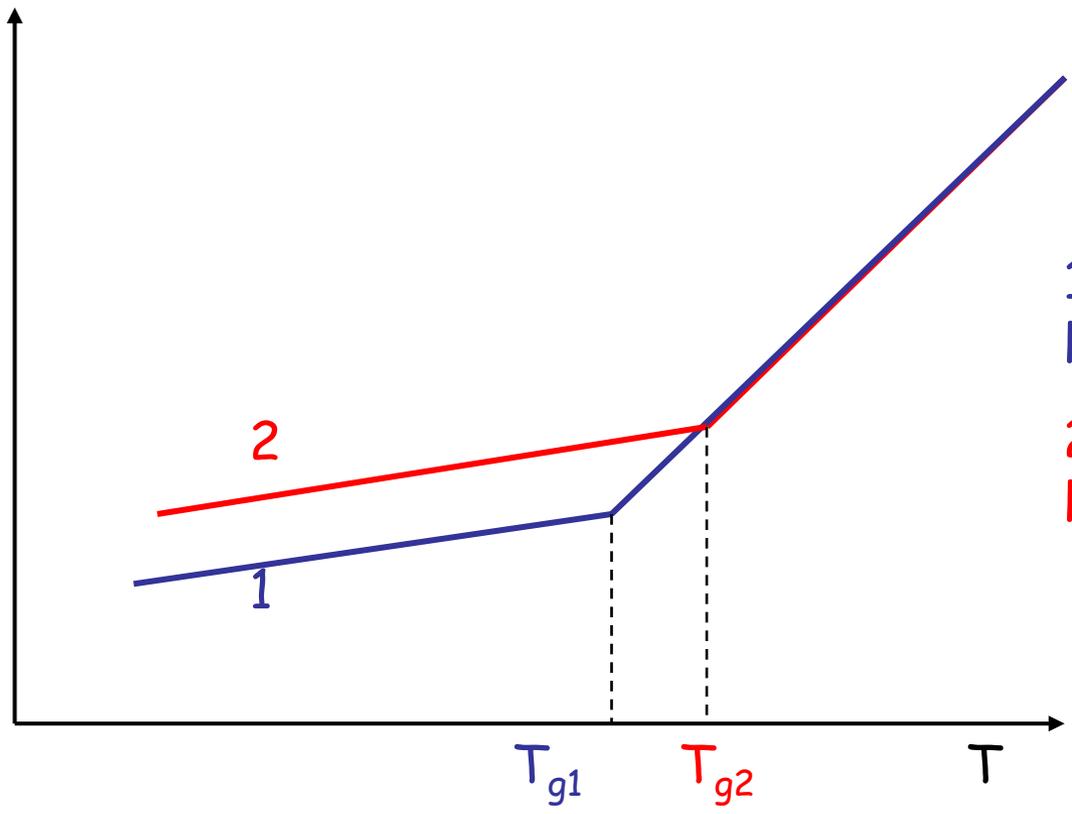
II.1 Manifestation de la transition vitreuse

Transition vitreuse : phénomène qui apparaît dès que l'on a un état amorphe (polymères amorphes, polymères semi-cristallins)

Variations rapides de nombreuses propriétés :

- volume spécifique
- viscosité
- chaleur spécifique
- propriétés mécaniques...

Volume spécifique

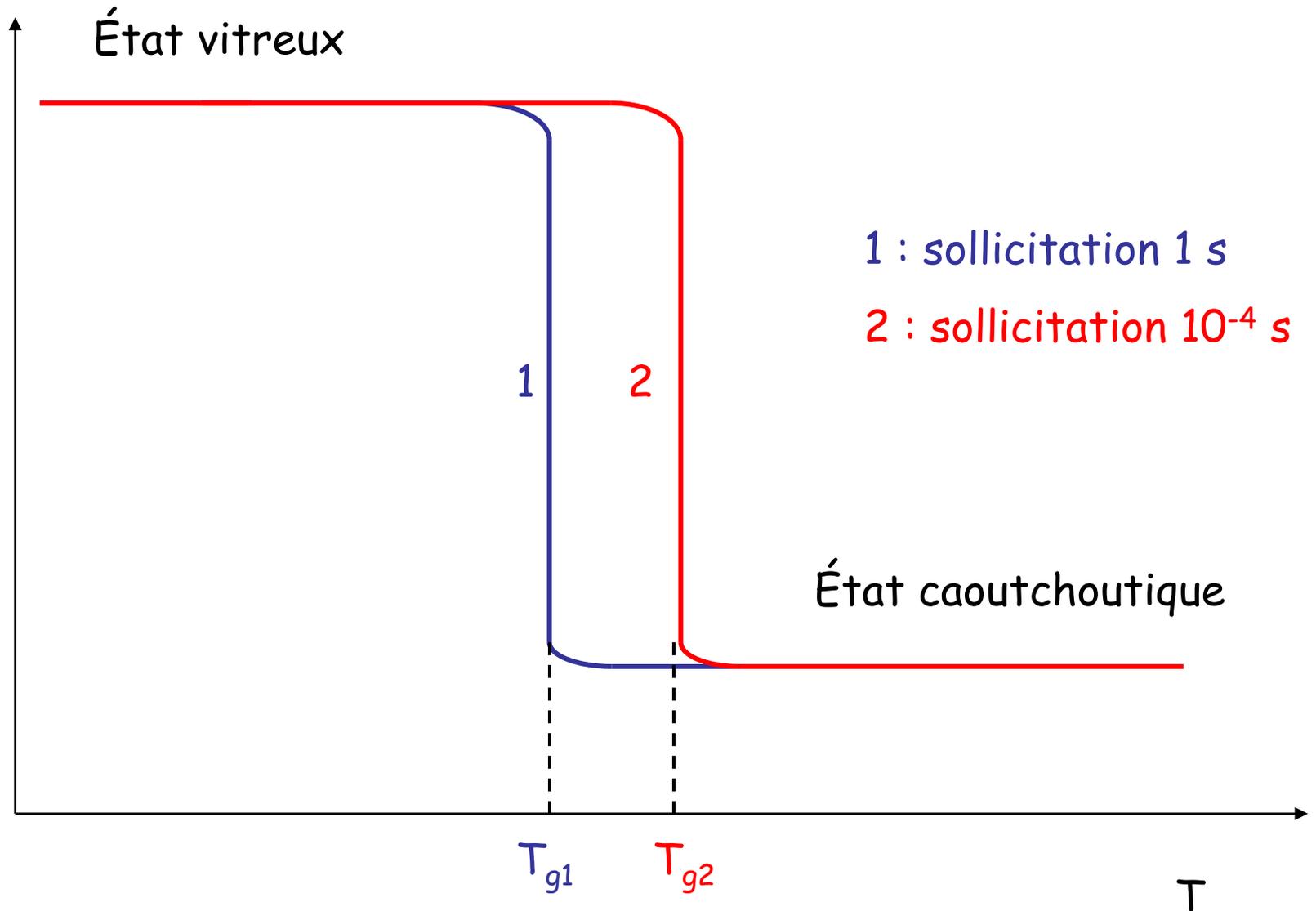


1 : variation lente de la température

2 : variation rapide de la température

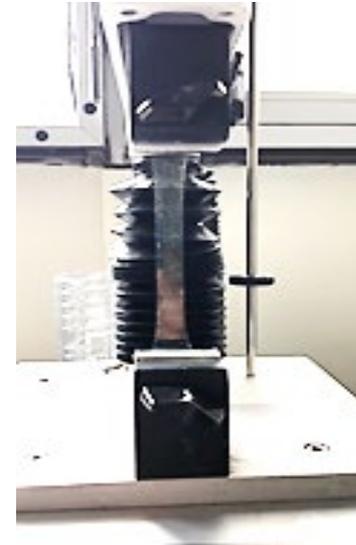
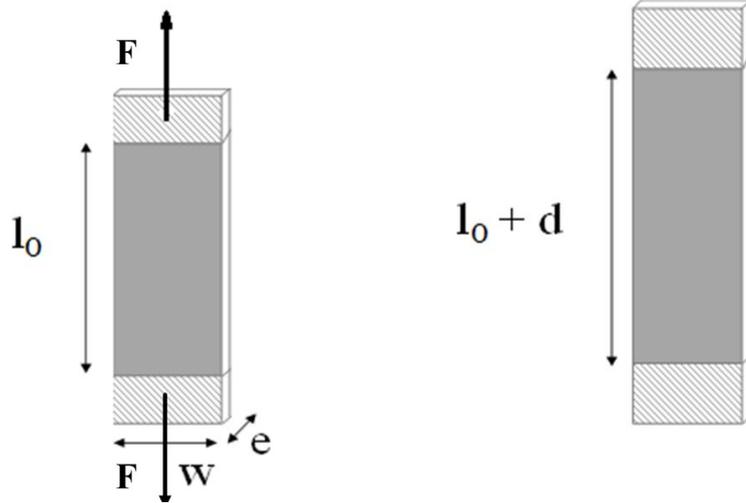
Ex : refroidissement	1°C/min	T _g PS = 105°C
	0,01°C/min	T _g PS = 95°C

Log E



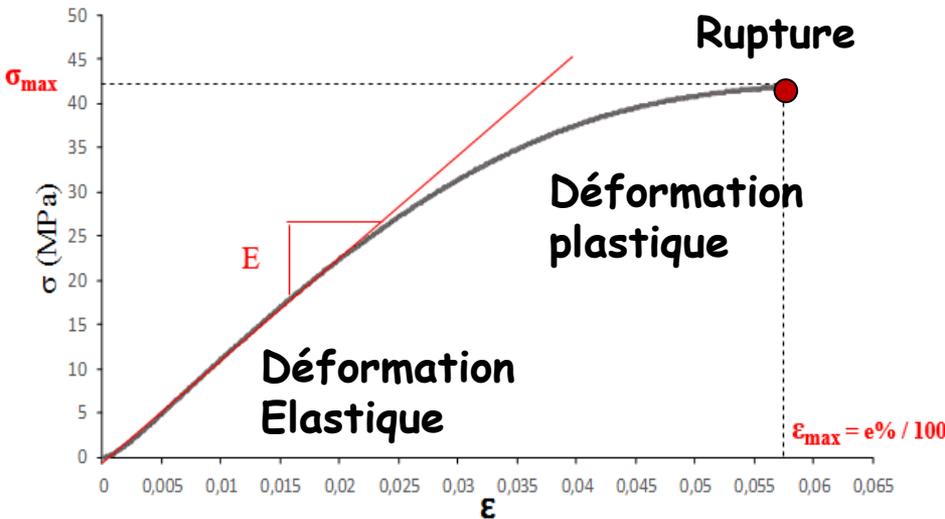
COMMENT ETUDIER LES PROPRIETES MECANIQUES ?

Analyseur de texture



Contrainte: $\sigma = \frac{F}{e \times w}$

Elongation: $\varepsilon = \frac{d}{l_0}$



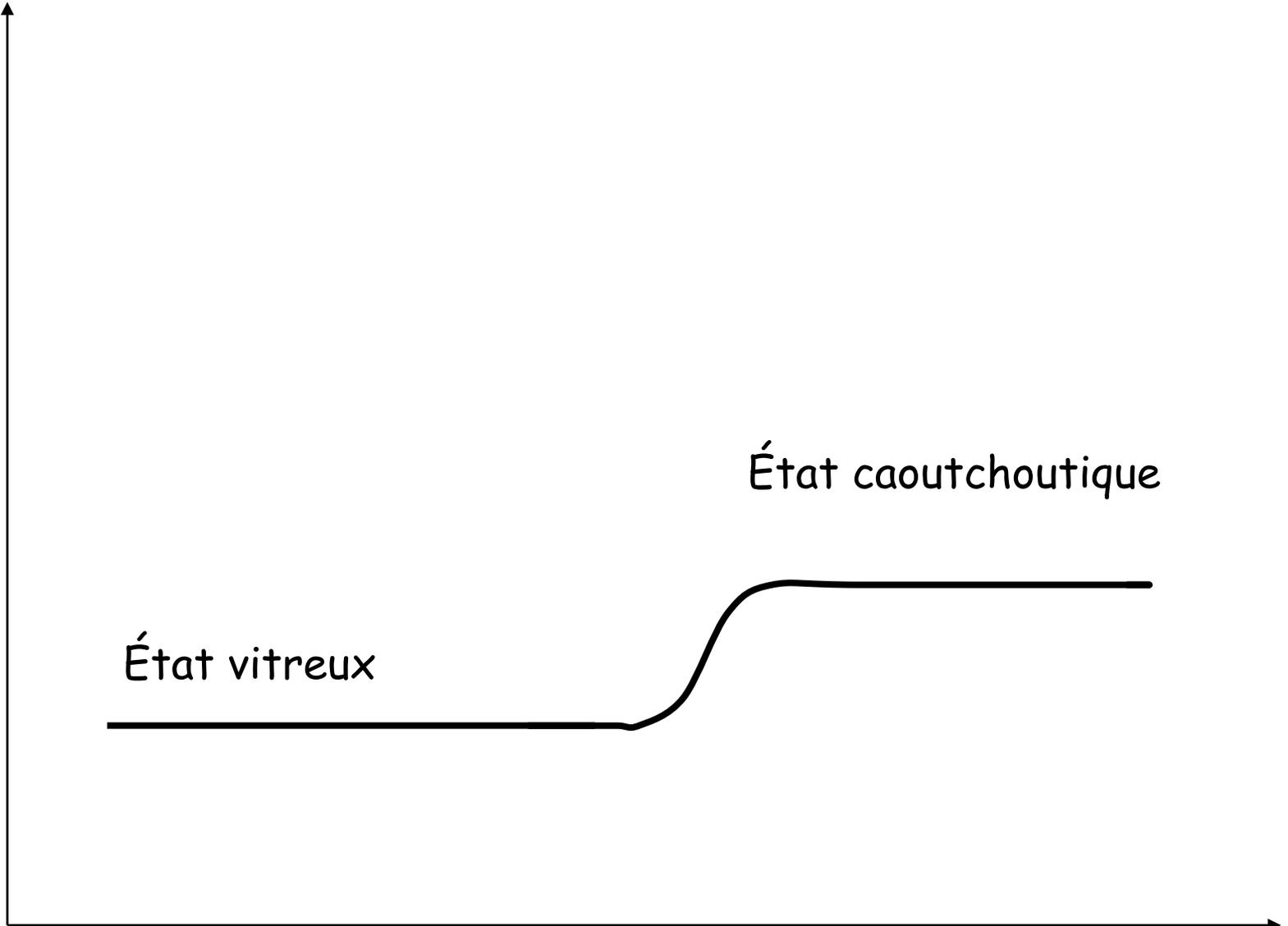
➤ Déformations élastiques = déformations réversibles

Loi de Hooke : $\sigma = E\varepsilon$
E : Module de Young

➤ Déformations plastiques: déformations irréversibles

Contrainte à la rupture : σ_{\max}
Elongation à la rupture : ε_{\max}

Pe

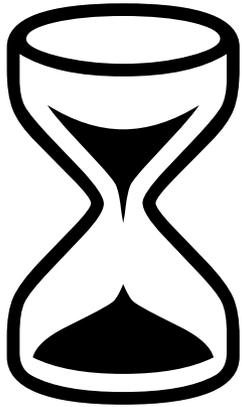


endo

État vitreux

État caoutchoutique

T 41



La transition vitreuse dépend de :

- technique
- durée de sollicitation
- temps d'observation

⇒ *Phénomène cinétique*

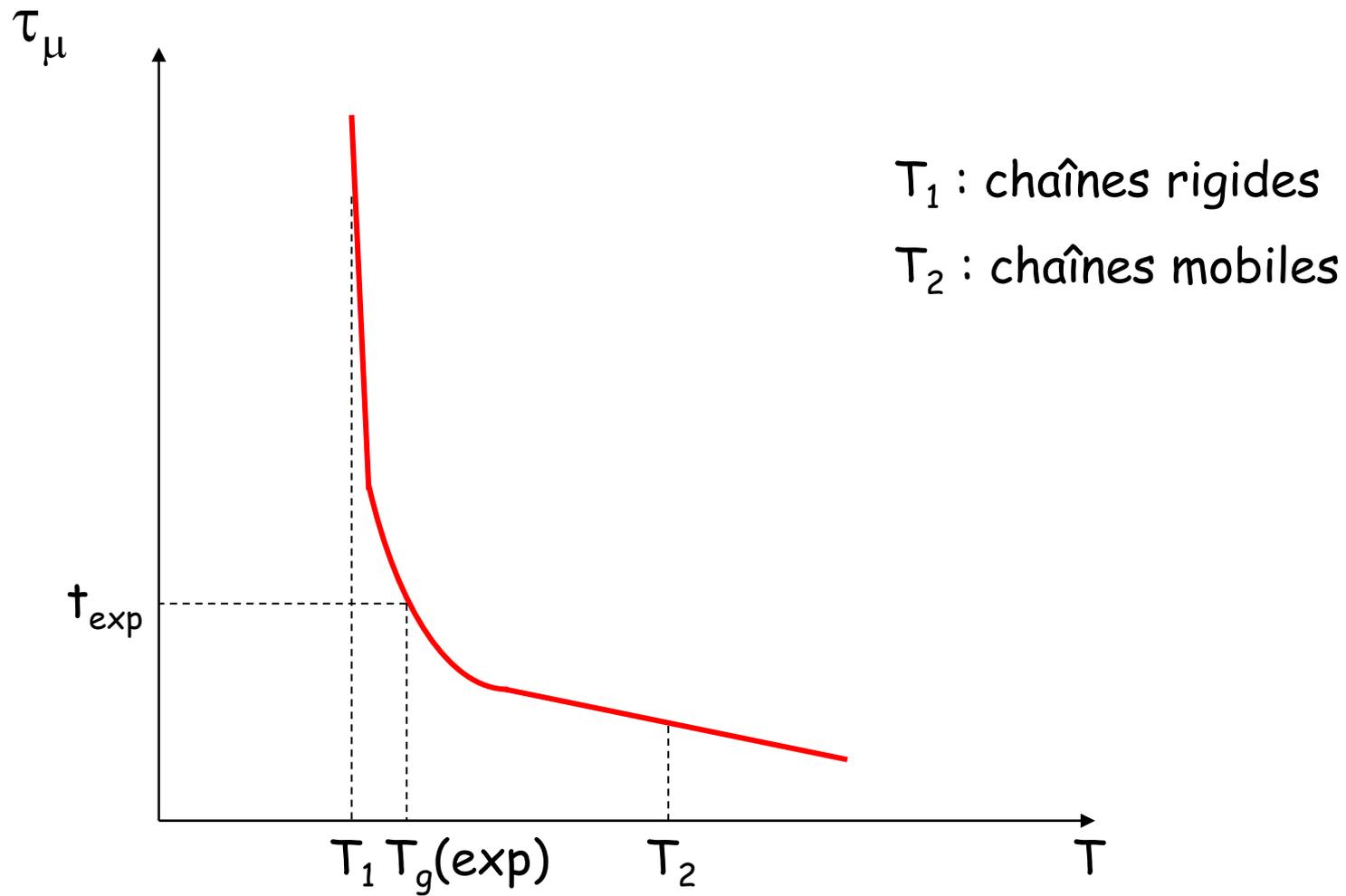
II.2 Interprétation du phénomène à l'échelle moléculaire

$T < T_g$: chaînes dans un état vitreux = état métastable
chaînes figées

$T > T_g$: les chaînes peuvent faire tous les changements conformationnels =
équilibre thermodynamique

Transition vitreuse : mouvements coopératifs inter et intra chaînes
10-20 unités monomères

II.3 Influence du temps expérimental

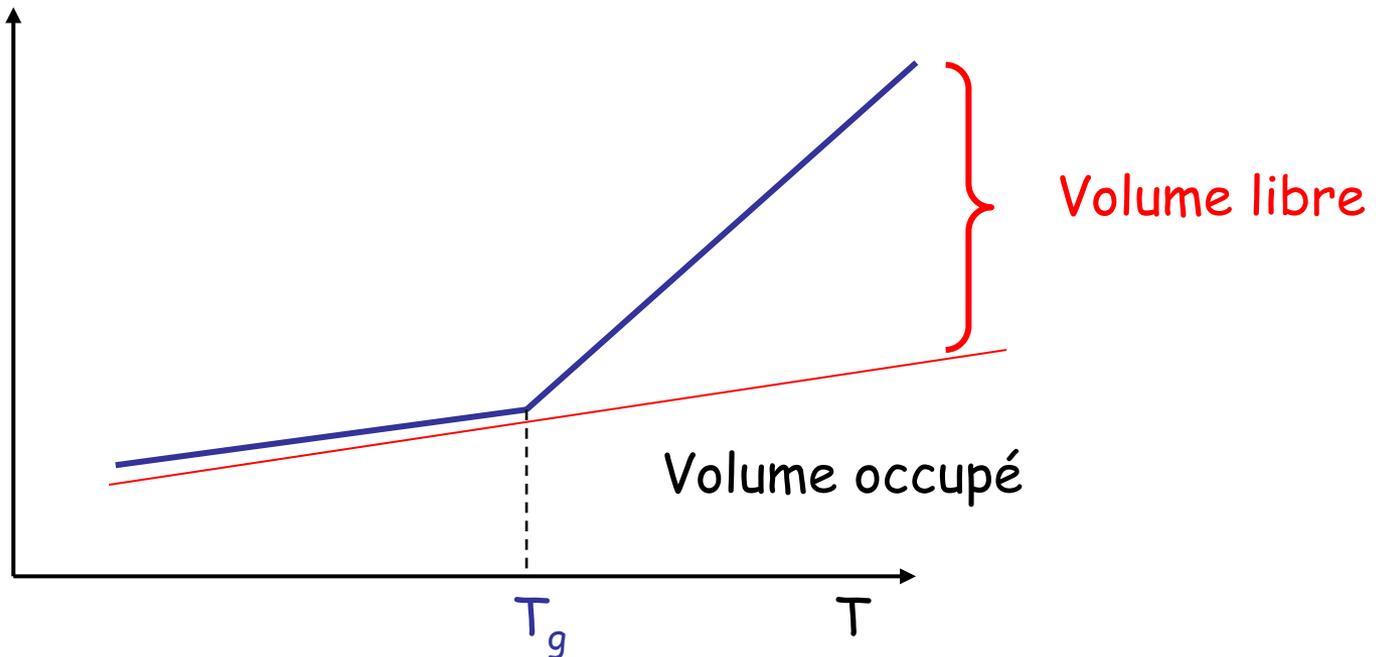


II.4 Théorie du volume libre

Volume libre : volume qui n'est pas réellement occupé par la matière

⇒ Espace dans lequel les mouvements moléculaires vont pouvoir s'effectuer

Volume spécifique



II.5 Quelques paramètres influant sur la valeur de T_g

- $T_g \nearrow$ quand $M \nearrow$

Ex : PS

DP = 25

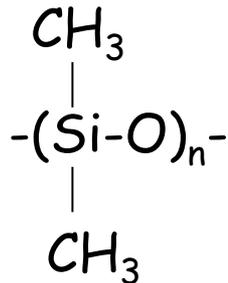
$T_g = 66^\circ\text{C}$

DP = 15 000

$T_g = 105^\circ\text{C}$

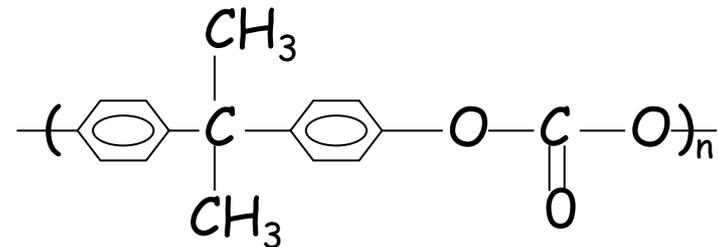
- $T_g \nearrow$ avec la rigidité de la chaîne

Ex : PDMS



$T_g = -123^\circ\text{C}$

Poly(carbonate)



$T_g = 140^\circ\text{C}$

- $T_g \nearrow$ si réticulation

Ex : caoutchouc naturel

$$T_g = -65^\circ\text{C}$$

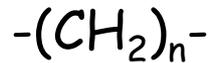
caoutchouc vulcanisé à 20%

$$T_g = 25^\circ\text{C}$$

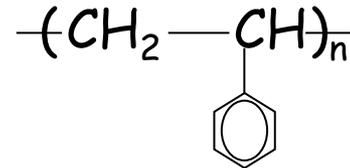
- $T_g \nearrow$ si substituants latéraux gênant la rotation

Ex : poly(éthylène)

poly(styrène)



$$T_g = -100^\circ\text{C}$$



$$T_g = 105^\circ\text{C}$$

- $T_g \nearrow$ si cristallinité \nearrow

Ex : PVC

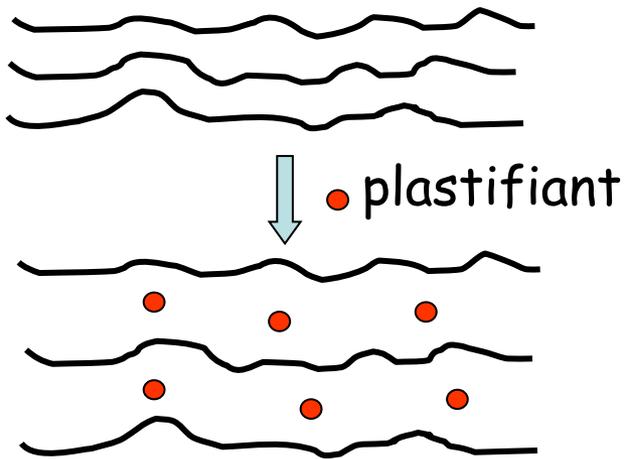
cristallinité 8%

$$T_g = 83^\circ\text{C}$$

cristallinité 62%

$$T_g = 94^\circ\text{C}$$

- ABAISSEMENT DE T_g EN AJOUTANT UN PLASTIFIANT



Plastifiants

GDA : glyceryl diacetate

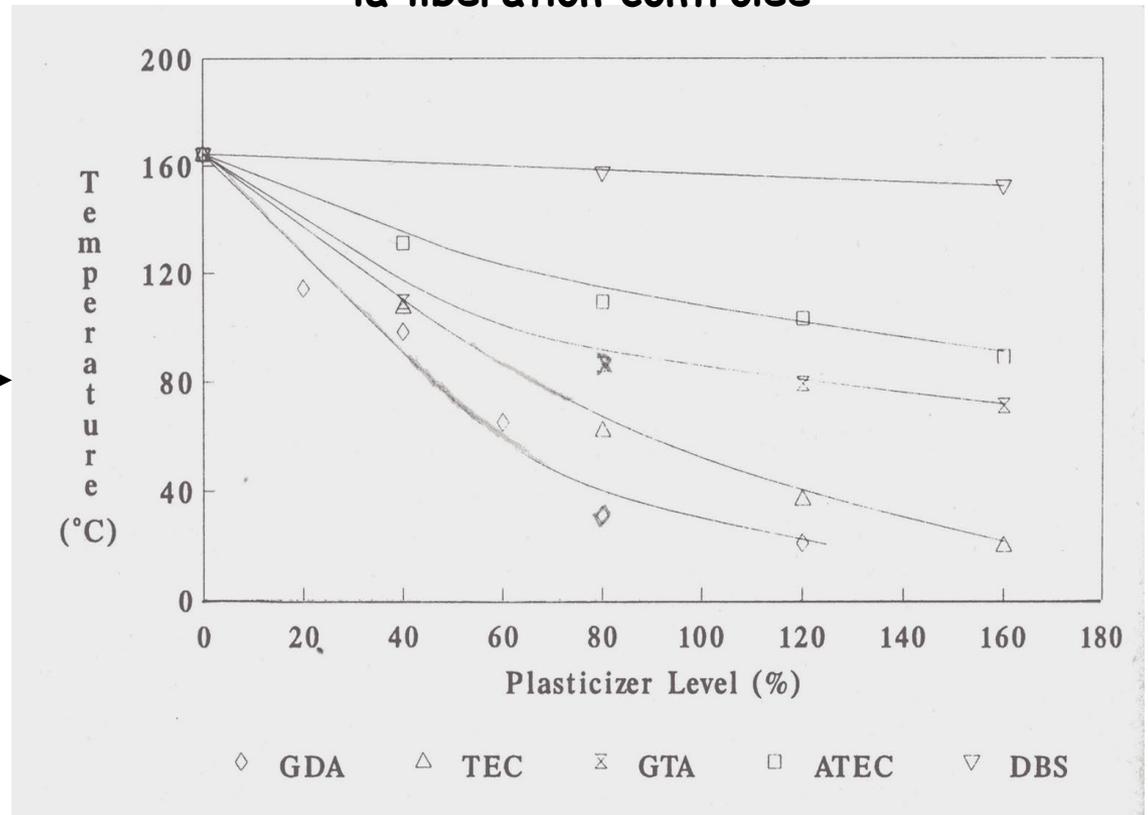
TEC : triethyl citrate

GTA : glyceryl triacetate

A TEC : acetyltriethyl citrate

DBS : dibutyl sebacate

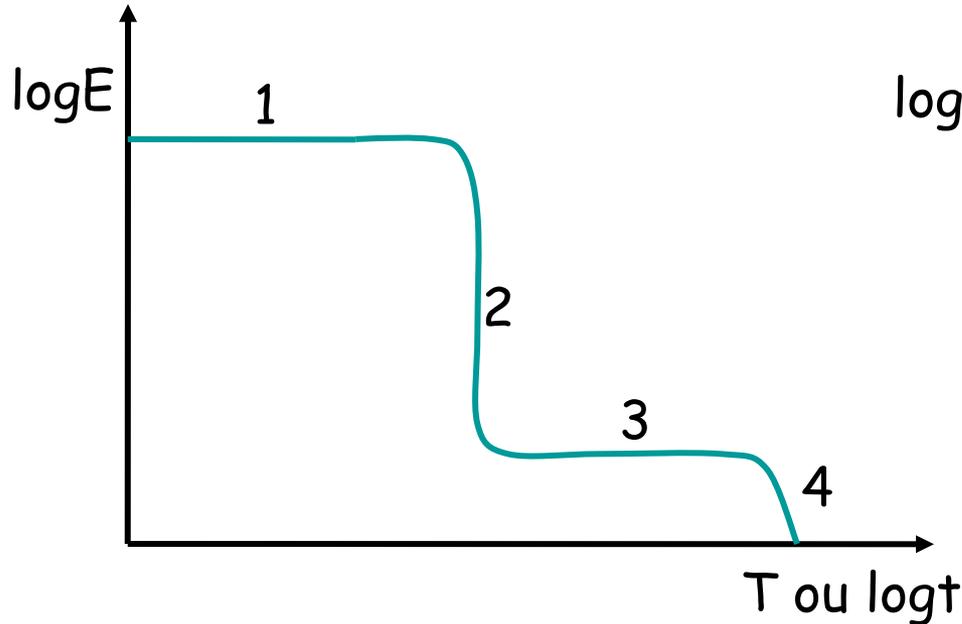
Variations de T_g avec la teneur en plastifiant pour un latex d'acétate de cellulose utilisé comme enrobage pour la libération contrôlée



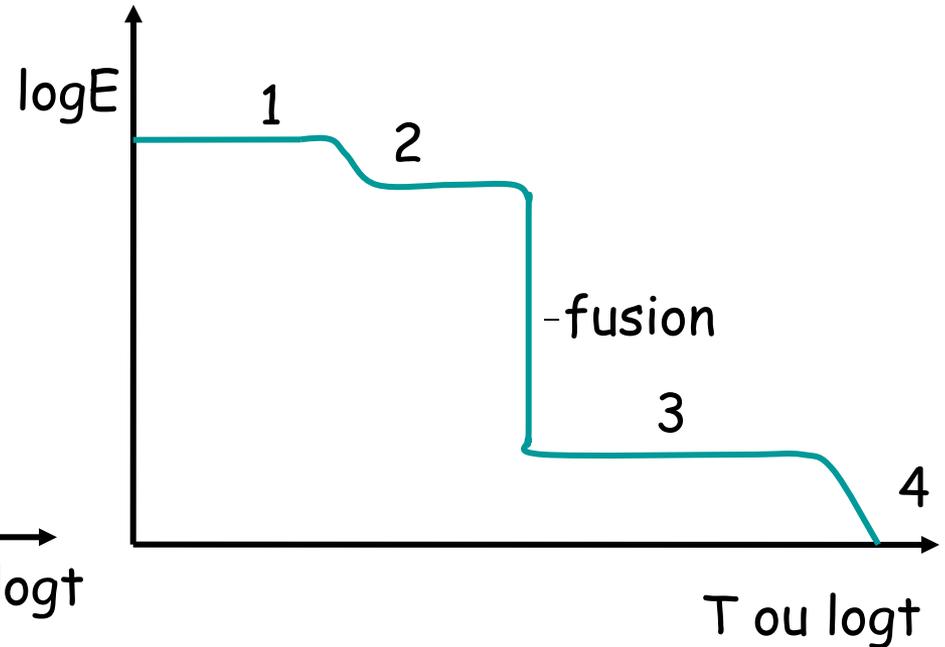
III. Propriétés mécaniques des polymères

III.1 Comportement en fonction de la température

Polymère amorphe



Polymère semi-cristallin



- 1 : état vitreux : élasticité enthalpique type métal
- 2 : transition vitreuse : comportement viscoélastique
- 3 : état caoutchoutique : élasticité entropique
- 4 : écoulement

III.2 Rôle des plastifiants sur les propriétés mécaniques

$T_g \searrow \Rightarrow$ le plateau caoutchoutique est obtenu pour des T plus basses

Par ex : un film d'enrobage plastifié sera plus flexible et sera plus apte à supporter les contraintes auxquelles il est soumis pendant le procédé de fabrication

Chapitre 10

Les polymères associatifs

I. Généralités

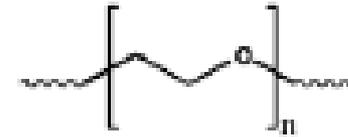
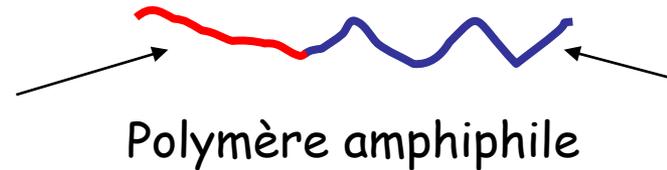
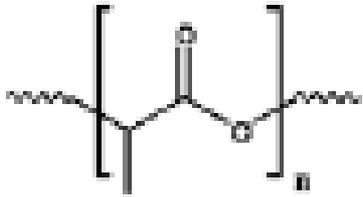
➤ Les polymères associatifs sont des polymères amphiphiles

➤ Mécanisme d'association en solution aqueuse : formation d'agrégats hydrophobes

↳ Modification des propriétés de solubilisation et de libération de molécules hydrophobes (agrégats hydrophobes = systèmes réservoirs)

↳ Modification des propriétés rhéologiques

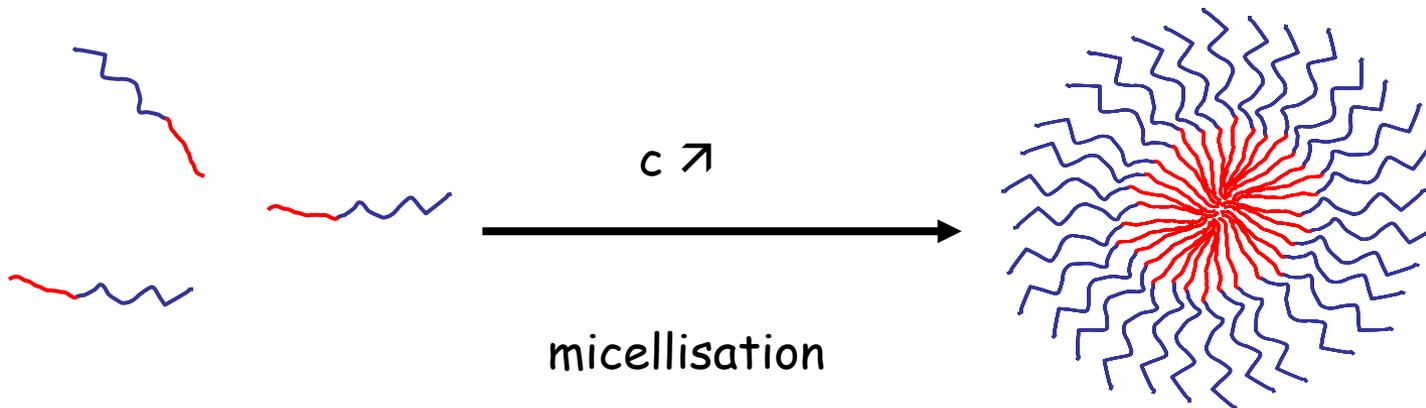
II. Les polymères amphiphiles diblocs : exemple des PLA-PEG



PLA : acide polylactique
Polymère biodégradable
(hydrolyse)

PEG : polyéthylène glycol
Polymère hydrophile

En solution aqueuse :



CAC : concentration d'agrégation critique

Exemple d'application pharmaceutique des micelles de PLA-PEG

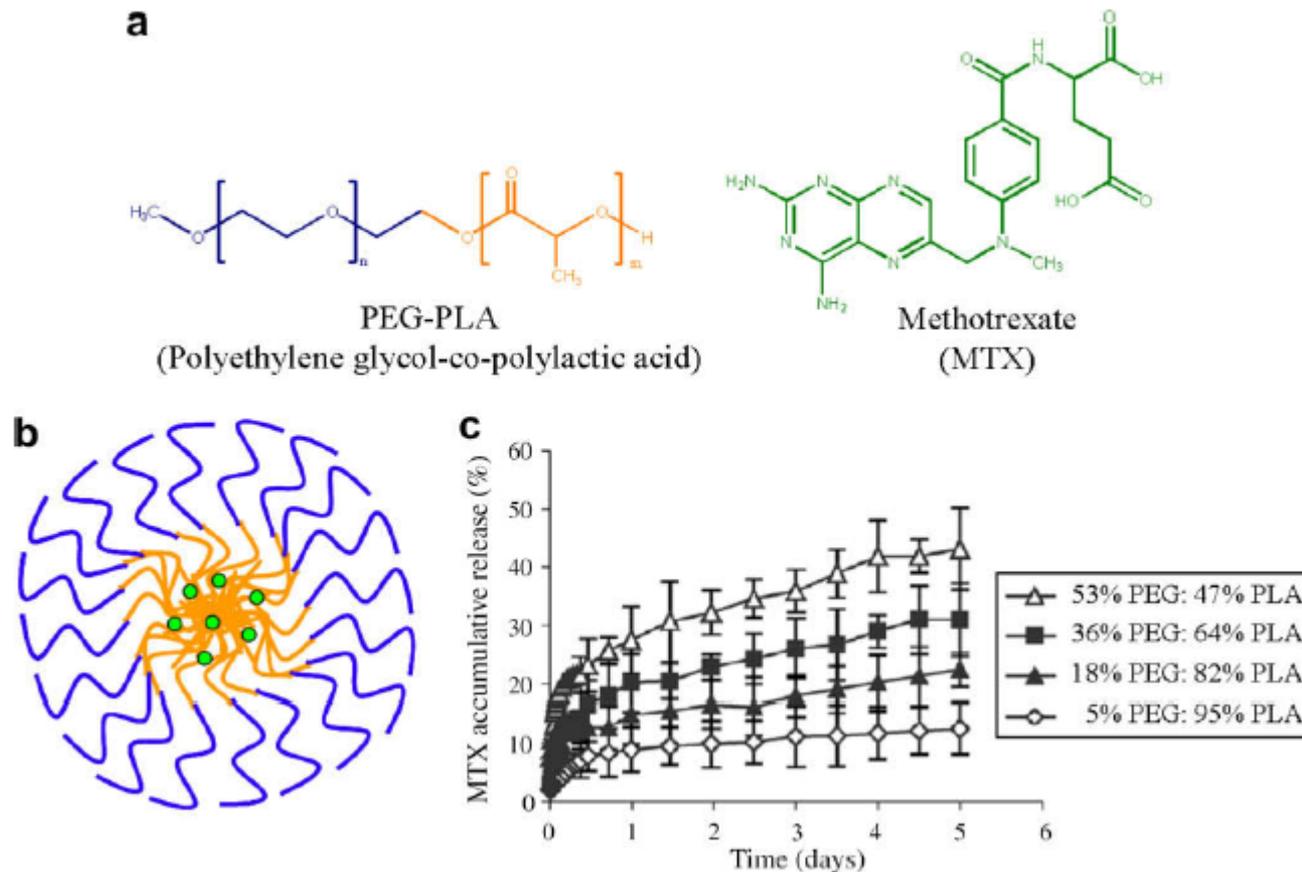


Fig. 4. (a) Structure of polyethylene glycol-co-poly(lactic acid) (PEG-PLA) and the anticancer drug methotrexate (MTX). (b) A sketch depicting the drug-loaded micelle. The hydrophilic portions (blue) and hydrophobic portions (orange) of the copolymer have been color-coded. (c) Release profiles of MTX from PEG-PLA micelles with varying weight per cents of block copolymers in phosphate-buffered saline (PBS) at 37 °C. As the weight per cent of the hydrophobic polymer increases, the rate of delivery decreases. Reprinted from Ying Zhang et al., Methotrexate-loaded biodegradable polymeric micelles: preparation, physicochemical properties and in vitro drug release, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2004;44(2-3):104-109, with permission from Elsevier.

III. Les polymères associatifs à structure téléchélique: les POE modifiés

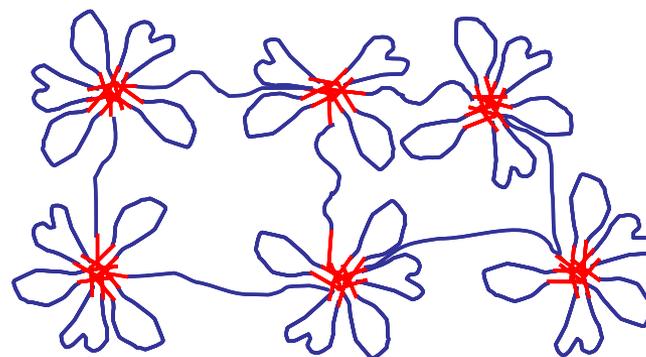
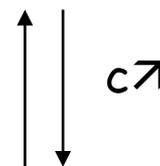
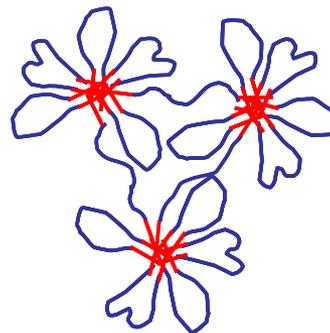
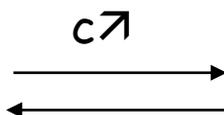
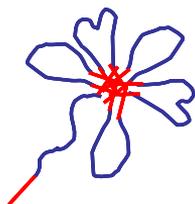
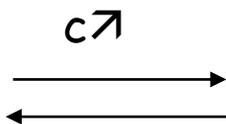
C_n -POE- C_n



unimère

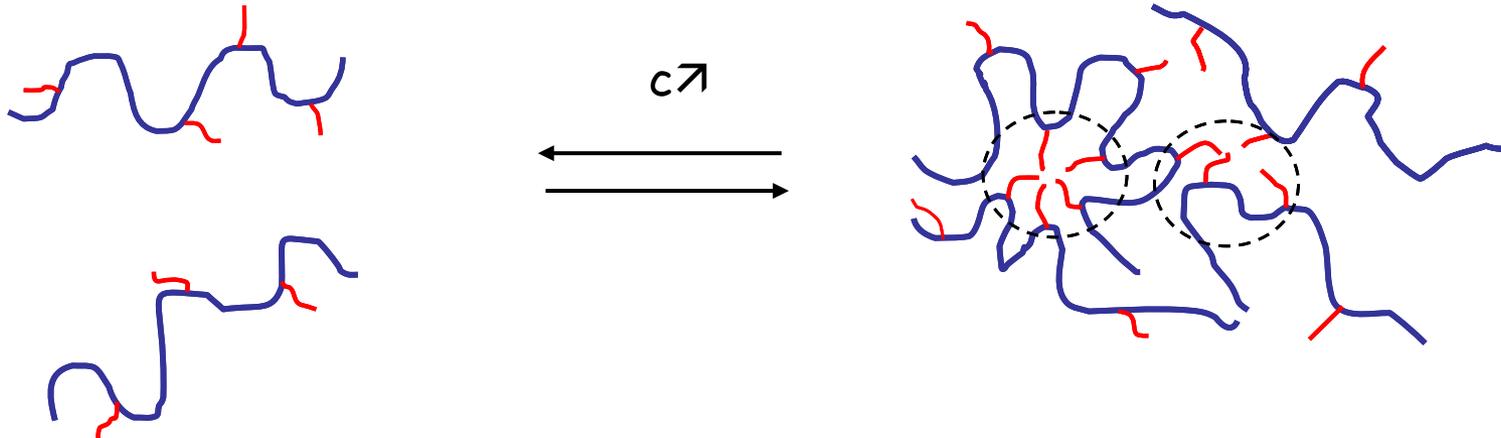
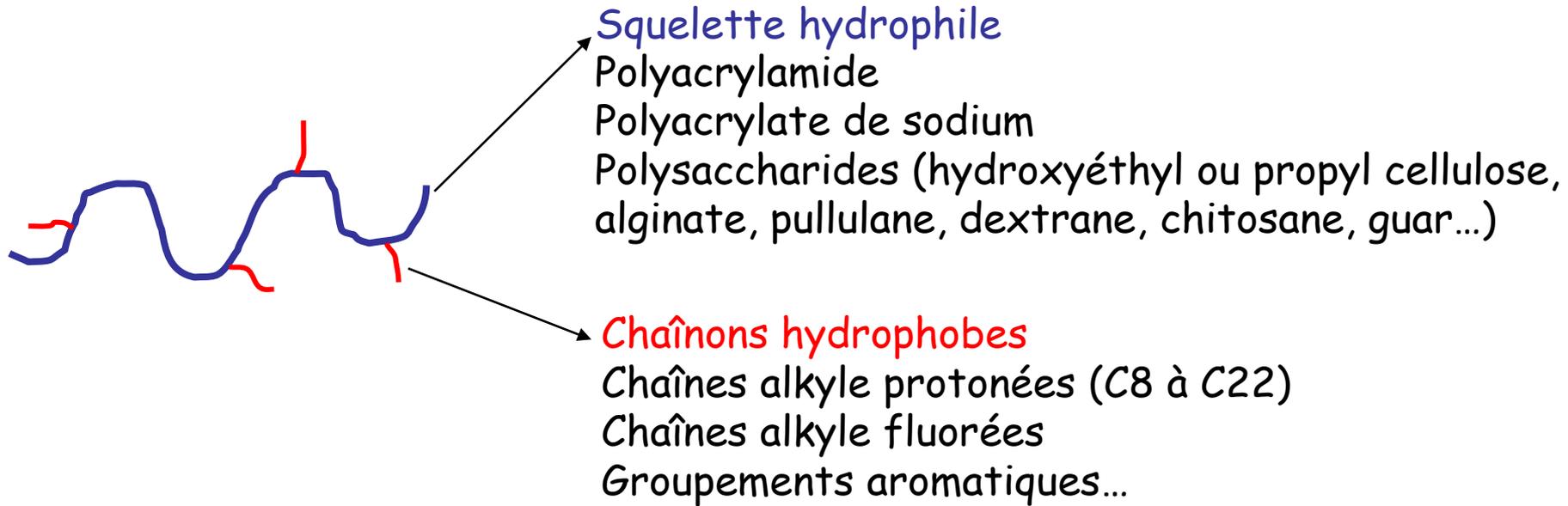
Agrégat primaire
« fleur »

amas

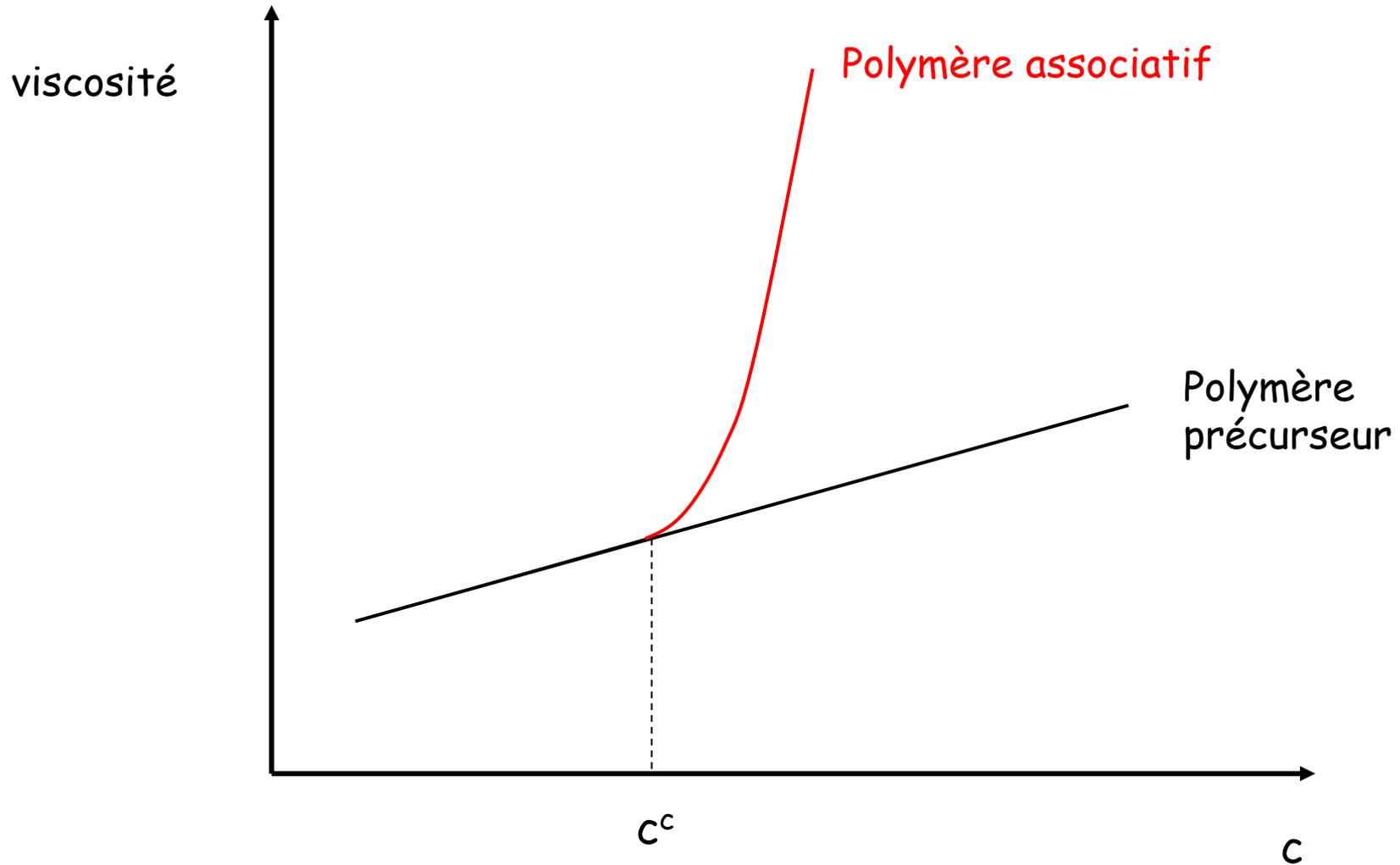


réseau

IV. Les polymères associatifs à structure en peigne



V. Propriétés rhéologiques des polymères associatifs



VI. Caractérisation des agrégats hydrophobes

Concentration d'agrégation critique :

CAC

Spectroscopie de fluorescence

Rhéologie

SAXS

Nombre d'agrégation : N

Spectroscopie de fluorescence

RMN PGSE

Diffusion de la lumière

SAXS, SANS

Temps de séjour moyen d'un
chaînon hydrophobe au sein
d'un agrégat : τ

RMN

Diffusion de la lumière

Rhéologie

Proportion d'associations
inter et intrachânes

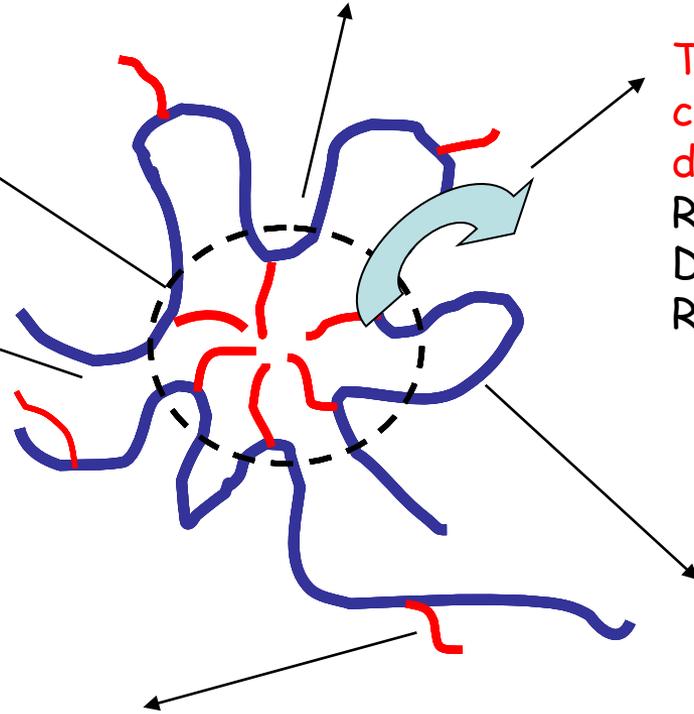
Taille et forme des
agrégats

Diffusion de la lumière

SAXS, SANS

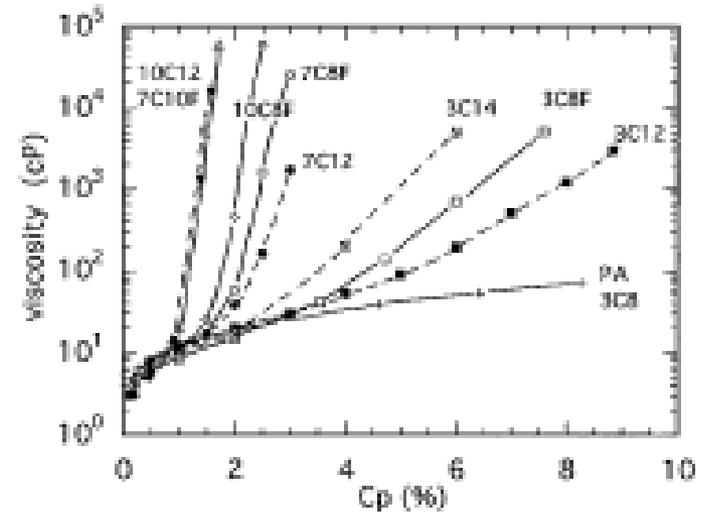
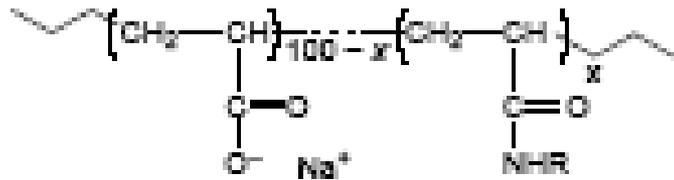
Pourcentage de chaînons
hydrophobes libres et
agrégés

RMN

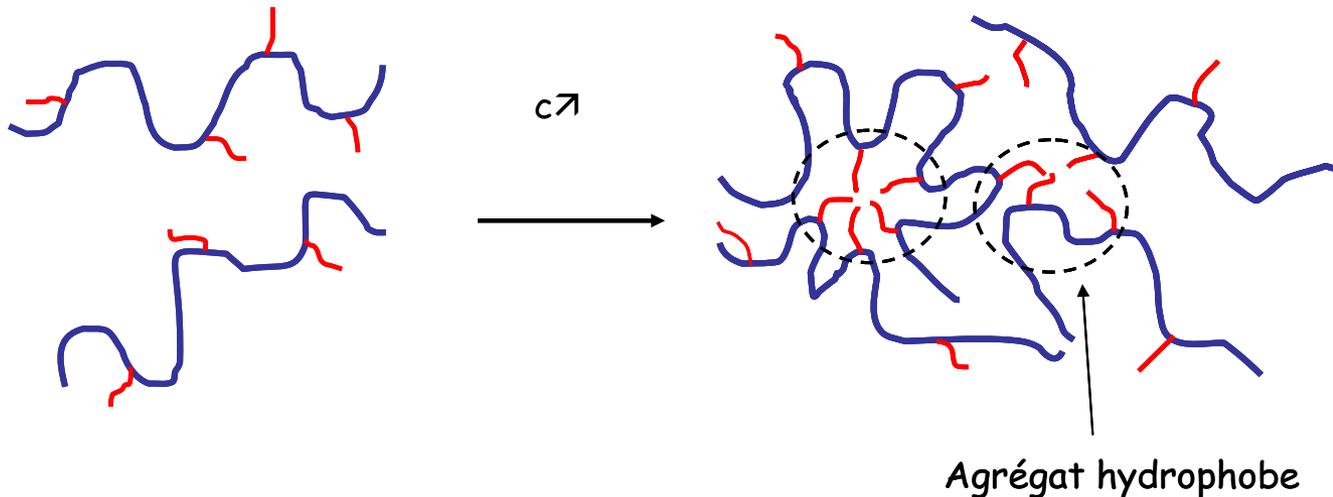


VII. Exemple des poly(acrylates de sodium) modifiés

A) Variations de la viscosité avec la concentration en polymère



F. Petit et al, Langmuir



B) Influence de la concentration en sel sur l'association

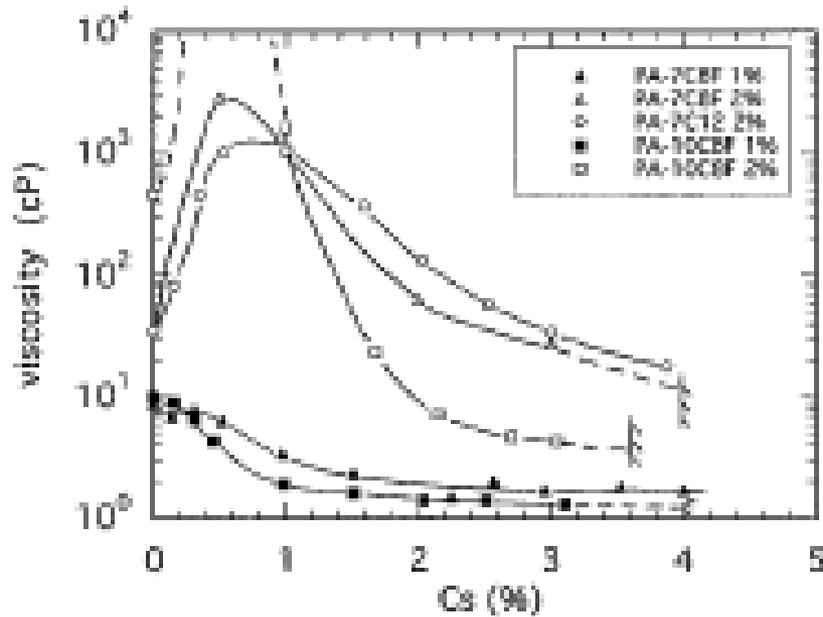
En milieu dilué

PA 150 3C12

C_s (%)	$[\eta]$ (ml.g ⁻¹)			k'		
	$[\eta]_{\text{prec}}$	$[\eta]_{3C12}$	$\frac{[\eta]_{3C12}}{[\eta]_{\text{prec}}}$	k'_{prec}	k'_{3C12}	$\frac{k'_{3C12}}{k'_{\text{prec}}}$
0,4	256	278	1,08	0,38	0,37	1,0
1,3	153	165	1,08	0,42	0,60	1,4
5	77	64	0,83	0,51	2,2	4,3
10	59	34	0,58	0,65	6,3	9,7

D'après B. Magny, Thèse

En milieu semi-dilué

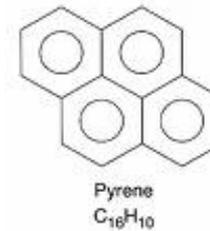


F. Petit, et al Langmuir

- Effet de « salting out »
- Ecrantage des interactions électrostatiques

C) Détermination de la CAC par spectroscopie de fluorescence

Utilisation d'une sonde hydrophobe : le pyrène



Avec un tensioactif classique

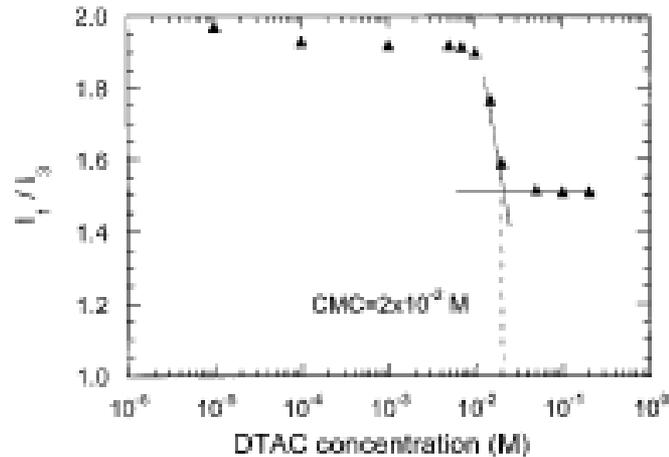


Figure 1. Variation of I_1/I_3 with the DTAC concentration. The cmc is obtained as the concentration at the intersection of the two lines.

Avec un PA modifié

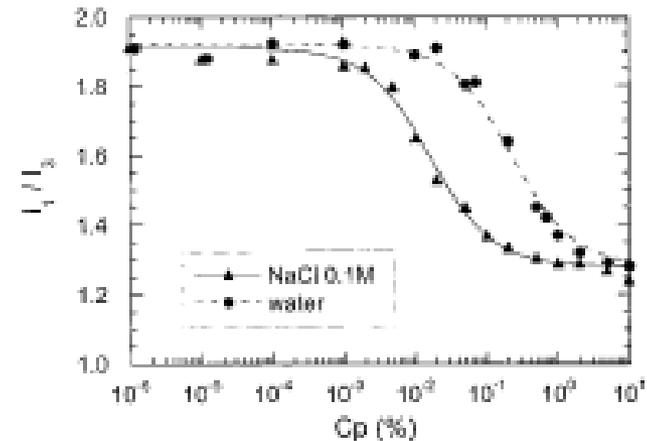


Figure 2. Variations of I_1/I_3 with the PA5-10C12 concentration in water and in NaCl 0.1 M. The solid and broken lines are the fits of the pyrene partition model (ref 52) to the experimental data points (correlation coefficients ≈ 0.992).

F. Petit-Agnely, I. Iliopoulos, R. Zana, Langmuir, 2000