

COMPORTEMENT THERMIQUE DE QUELQUES SYSTEMES POLYMERE-PRINCIPES BIOACTIFS

G. Lisa, N. Hurduc¹, M. Irimia, C. Rosca, L. Balau & M.I. Popa

Universitatea Tehnica "Gh. Asachi" Iasi, Facultatea de Chimie Industrială, Catedra de Chimie Fizică, B-dul. D. Mangeron, Nr. 71A, 6600-Iasi, e-mail: gapreot@ch.tuiasi.ro

1) Universitatea "Al.I. Cuza" Iasi, Facultatea de Chimie, Catedra de Chimie Fizică și Teoretică

RESUME : L'analyse thermogravimétrique et thermodifférentielle a été appliquée à l'étude de systèmes polymère-principes bioactifs. On a étudié des systèmes où le principe actif est lié covalent ou ionique à des dérivés cellulosiques et à des polymères de biosynthèse. On a analysé les systèmes Chloramphénicol-Chitosane-Carboximéthylcellulose, Chitosane-Carboximéthylcellulose comparativement au chitosane, à la carboximéthylcellulose et au chloramphénicol.

On a enregistré les thermogrammes à un dérivatographe de type MOM-Budapest avec l'enregistrement simultané des courbes TG, DTG et DTA, en l'air, à une vitesse de réchauffement de 10°/min. Les résultats mettent en évidence une dégradation découlant en plusieurs étapes selon un mécanisme complexe. Pour chaque étape on a évalué les paramètres cinétiques et les caractéristiques thermogravimétriques.

ABSTRACT: A derivatographic investigation was performed on the thermal behavior of some polymers: chitosane, carboxymethylcellulose and systems type polymer-active principle: cloramphenicol-chitosane-carboxymethyl-cellulose. It was investigated systems in which there are covalent or ionic bond between active principle and cellulose derivatives or biosyntheses polymers.

The heating curves were recorded with a Paulik-Paulik-Erdei derivatograph (MOM Budapest) in static air atmospheres at heating rates 10 deg/min.

Nonisothermal kinetic and thermodynamic parameters for decomposition of these systems were determined. The obtaining results revealed a multi-step degradation developing according to a complex mechanism.

KEYWORDS: *chitosan, carboxymethylcellulose, TG, DTG, DTA, degradation mechanism*

INTRODUCTION

Le travail présente les résultats de l'étude cinétique non isotherme de la dégradation thermique de polymères (chitosane, carboximéthylcellulose), du complexe ionique des deux polymères (chitosane-carboximéthylcellulose) de même que du complexe trimoléculaire (chitosane-carboximéthylcellulose-chloramphénicol). Les données concernant la cinétique de la décomposition de ceux-ci suite à la hausse programmée de la température permettent de les caractériser du point de vue de la vitesse de transformation, constituant une mesure de leur stabilité cinétique. On a fait des études de dégradation thermique du chitosane et de la carboximéthylcellulose [1,2], qui ont permis d'établir les paramètres thermogravimétriques de la dégradation thermique.

Ces derniers temps on a intensifié les recherches dans la classe des polymères naturels et synthétiques vu leurs applications potentielles en médecine (systèmes de libération contrôlée [3-6], séparation des protéines), dans l'industrie cosmétique, alimentaire (additifs alimentaires, transformation des denrées), recouvrements anticoagulants, membranes, substituts du cuir et d'autres domaines d'activité.

Le chitosane est un aminopolysaccharide, avec des groupes glucoso-aminés dans sa structure, obtenu de la désacétylisation de la chitine extraite du squelette extérieur (carapace, coquilles) de crustacés marins. Il est biocompatible et biodégradable [7-8], ce qui le recommande pour des utilisations médicales [9].

La carboximéthylcellulose est un polysaccharide à structure anionique, biodégradable. Le complexe chitosane-carboximéthylcellulose, obtenu de l'interaction entre des partenaires moléculaires à charges de sens opposé, a intensément été étudié en vue d'obtenir membranes et systèmes de libération contrôlée des médicaments et d'autres substances bioactives [10].

Les systèmes conjugués polymère-médicament, respectivement polymère-chloramphénicol, ont été testés pour déterminer si l'antibiotique conserve ou améliore son activité antimicrobienne. En ce but on a fait des études de libération contrôlée du chloramphénicol de complexes de l'antibiotique avec des polymères du type chitosane-carboximéthylcellulose [10], Biozan R., [13] ou avec les polymères chlorure de 10-undecendil-anhydride maléique, chlorure d'acryloil-anhydride maléique [12]. Les produits polymère-chloramphénicol ne sont pas toxiques, et sont solubles en eau, biodégradables et s'encadrent dans la classe des systèmes à libération contrôlée.

MATERIAUX ET METHODE

1. Polymères

Chitosane (Type CH 76) - polymère linéaire de type cationique – a été fourni par le Département de Chimie Générale – Université de Sherbrooke – Canada. Dans les recherches expérimentales effectuées le polymère a été dissolu en eau avec addition de HCl 0.1N dans la quantité nécessaire à préparer le chlorhydrate de chitosane (CHCl) et éviter la présence de HCl en excès.

Carboximéthylcellulose – polymère anionique – vient de la firme d'Austranal. Co. et a été utilisé sous forme de sel de sodium (NaCMC), pour assurer l'électroneutralité du système et fut dispersé en l'eau. Les caractéristiques des polymères sont présentées dans la tableau 1, et leur structure chimique dans le schéma 1.

Tableau no 1. Caractéristiques du chitosane (CH) et de la carboximéthylcellulose (CMC) Polymère Humidité Degré d'acétylisation Degré de substitution Masse molaire (g/mol)

Polymère	Humidité %	Degré d'acétylisation %	Degré de substitution	Masse molaire g/L
CH	4.5	28	-	1600000
CMC	15.8	-	81	370000

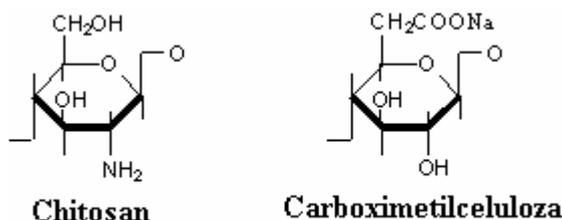


Schéma 1. Structure CH (échantillon 1) et CMC (échantillon 2)

2. Chloramphénicol hémisucciné (CF) – est un antibiotique actif vis-à-vis des bacilles gram négatifs, certains virus grands, coques gram et présente une action bactériostatique. On en présente la structure dans le schéma 2.

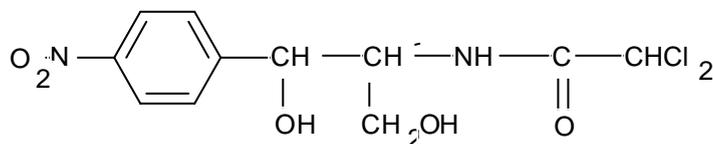


Schéma 2. Structure chloramphénicol (échantillon 3)

L'étude thermogravimétrique des échantillons CH, CMC, CF, CH-CMC et CH-CMC-CF a été faite avec la thermobalance MOM- Budapest dans les conditions suivantes: $m_w=48$ 2 mg, matériau de référence Al_2O_3 , creuset de quartz, vitesse de réchauffement $10^\circ/min$ en l'air, en conditions statiques, intervalle de température $25...900^\circ C$.

On a fait l'analyse des données thermogravimétriques à l'aide de programmes écrits dans la version "Mathcad 2000" utilisant la méthode intégrale Coats-Redfern (C-R), respectivement la méthode différentielle Freeman-Carroll (F-C).

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Le complexe CH-CMC et le système conjugué polymère-médicament ont été synthétisés respectant les recettes ci-après:

1. Préparation du Complexe CH-CMC (échantillon 4)

L'interaction entre les partenaires moléculaires porteurs des charges de sens opposé est considérée en général de nature électrostatique, admettant que l'interaction entre CH sous forme de chlorhydrate et le sel de sodium de CMC pourrait avoir lieu conformément au schéma suivant:



Schéma 3. Interaction CH-CMC

Les conditions optimums pour un complexage correspondent à un rapport gravimétrique $[\text{mCMC}]/[\text{mCH}] = 1.2$ déterminé antérieurement [10]. On prépare une solution de chitosane $c = 0.5 \text{ g/L}$, qui s'ajuste au $\text{pH} = 5.2$ avec une solution de $\text{NaOH} \text{ } 0.1\text{N}$. La solution de chitosane se titre avec une solution de CMC, $c = 1 \text{ g/L}$ jusqu'à ce qu'on observe une précipitation blanche. On sépare la précipitation par centrifugation à 3000 rotations/min pendant 10 minutes, on lave avec de l'acétone et on sèche à vide.

2. Préparation du Complexe CH-CMC-CF [11]

On mélange 15 mL solution aqueuse de CF (2.5 g/L) avec une solution de CH ($\text{pH} = 5.4$, $C = 2.77 \text{ g/L}$), à laquelle on ajoute ultérieurement 150 ml solution aqueuse de CMC ($C = 2 \text{ g/L}$). On agite le système pendant 30 minutes, puis on ajuste le pH à 6.5 avec une solution de $\text{NaOH} \text{ } 0.1\text{N}$. On sépare le complexe par centrifugation à 3500 rotations/min jusqu'à ce que l'analyse n'indique plus la présence de CF libre, on lave à l'acétone afin d'écartier le reste de CH non complexé et on sèche à vide. Le rendement de complexage est 71%.

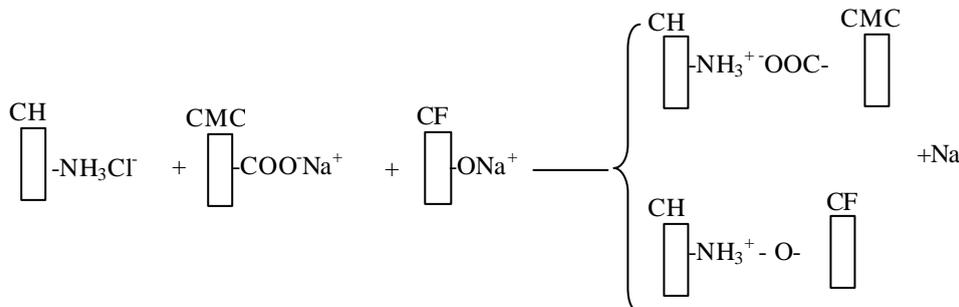


Schéma 3. Interaction CH-CMC-CF

Les thermogrammes enregistrés pour chitosane, carboximéthylcellulose, chloramphénicol et les complexes: chitosane-carboximéthylcellulose et chitosane-chloramphénicol-carboximéthylcellulose sont présentés dans les figures 1, 2 et 3.

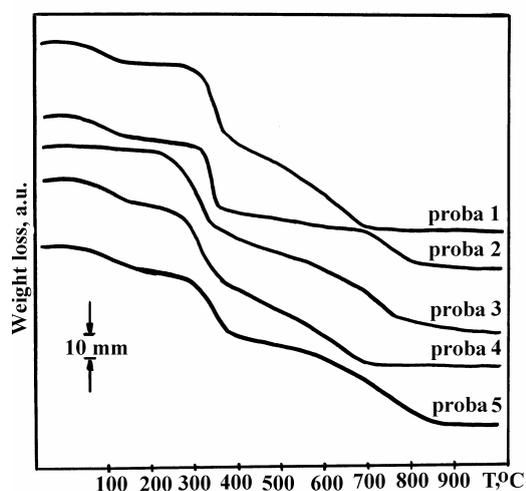


Figure 1. Les courbes TG

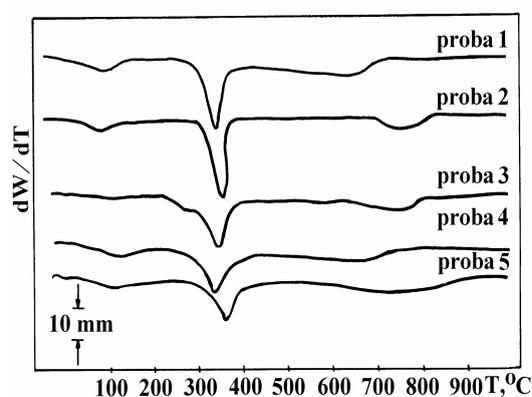


Figure 2. Les courbes DTG

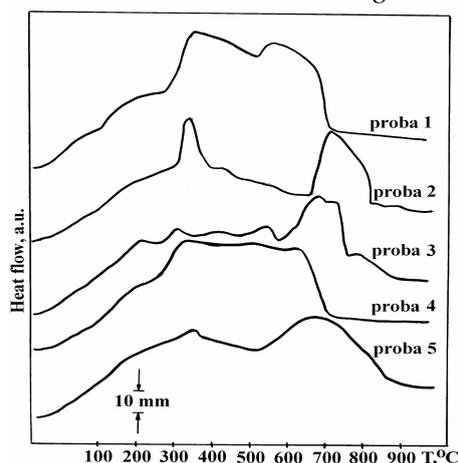


Figure 3. Les courbes DTA

Des thermogrammes on constate que la température à laquelle commence la perte de poids des composés étudiés se situe à des valeurs au-dessous de 100°C, ce qui mène à la conclusion qu'on élimine probablement les traces de solvants ou d'eau, dans lesquels on a synthétisé les échantillons. On peut considérer que la décomposition thermique des systèmes polymères-principes bioactifs étudiés se réalise en deux étapes de dégradation, avec des pertes de masses différentes (tableau 2).

Dans le cas des échantillons 1, 3 et 5 la perte la plus importante de masse a été enregistrée dans la deuxième étape de la dégradation, à des températures comprises entre 360 et 860°C. Cette dernière étape de dégradation thermique a une caractéristique commune, à savoir un certain degré de conversion constant et un effet exotherme puissant (figure 3).

Analysant les données présentées dans la tableau 2 on observe que le moins stable thermiquement est le chloramphénicol (échantillon 3) dont la décomposition thermique commence à 180°C, et le plus stable thermiquement est le chitosane (échantillon 1).

Dans la première étape de décomposition thermique des échantillons analysés on a constaté que la vitesse maxima de dégradation est atteinte à des températures comprises entre 310 et 350°C, et dans la deuxième étape à des valeurs variant entre 580 et 710°C.

Tableau no 2. Données thermogravimétriques

Echantillon	Etape de dégradation	Caractéristique es courbes DTA	T _i (° C)	T _{max} (° C)	T _f (° C)	Perte de masse (%)
1	I	exo	240	350	420	41,68
	II	exo	420	580	704	58,32
2	I	exo	220	337,5	380	56,25
	II	exo	380	710	830	43,75
3	I	exo	180	312,5	360	40,80
	II	exo	360	690	800	59,20
4	I	exo	220	325	400	50,84
	II	exo	400	640	700	49,16
5	I	exo	200	310	460	46,95
	II	exo	400	650	860	53,05

Le complexe polyanionique chitosane-chloramphénicol-carboximéthylcellulose (échantillon 5) a la moindre vitesse de dégradation si l'on considère l'intervalle de température dans lequel a lieu le processus (200..800°C), qu'on peut expliquer par l'interaction plus faible de CF dans le complexe trimoléculaire (schéma 4).

La vitesse de dégradation thermique des composés analysés diminue conformément à la série:

échantillon 1 > échantillon 4 > échantillon 2 > échantillon 3 > échantillon 5

L'évaluation des paramètres cinétiques des données thermogravimétriques en conditions dynamiques de température est fondée sur des méthodes spéciales de calcul: méthodes différentielles et méthodes intégrales. L'application de ces méthodes exige un très grand volume d'analyse de données expérimentales et des calculs à haut degré de complexité, et qui introduisent des erreurs. Afin d'éliminer ces inconvénients et d'évaluer les paramètres cinétiques on a utilisé des programmes écrits dans la version "Mathcad 2000". Ils nous ont permis de déterminer les paramètres cinétiques: énergie d'activation (Ea), ordre de réaction (n) et facteur préexponentiel (A) dont on présente les valeurs dans la tableau 3. On constate une bonne concordance des données expérimentales avec les modèles mathématiques, les valeurs des coefficients de corrélation (r²) dépassant 0,95.

Les données cinétiques qu'on présente dans la tableau 3 se réfèrent à la première étape de dégradation thermique et on les a déterminées par deux méthodes différentes: la méthode différentielle Freeman-Carroll et la méthode intégrale Coats-Redfern.

Pour les composés: chitosane (échantillon 1), carboximéthylcellulose (échantillon 2) et chloramphénicol (échantillon 3) l'ordre de réaction a des valeurs comprises entre 0 et 0,6, et l'énergie d'activation dans cette première étape de dégradation thermique oscille entre 125 et 133 kJ/mol.

Tableau no 3. Données cinétiques

Echantillon	Méthode Freeman-Caroll	Méthode Coats-Redfern
1	n = 0,6; Ea = 133,98 kJ/mol; ln A = 30,13 r ² = 0,97	n = 0,6; Ea = 129,80 kJ/mol; ln A = 29,24 r ² = 0,95
2	n = 0; Ea = 125,66 kJ/mol; ln A = 30,06 r ² = 0,95	n = 0; Ea = 130,45 kJ/mol; ln A = 31,25 r ² = 0,98
3	n = 0; Ea = 129,50 kJ/mol; ln A = 31,26 r ² = 0,96	n = 0; Ea = 131,48 kJ/mol; ln A = 31,67 r ² = 0,98
4	n = 2; Ea = 147,00 kJ/mol; ln A = 26,79 r ² = 0,97	n = 2; Ea = 142,68 kJ/mol; ln A = 26,04 r ² = 0,96
5	n = 0; Ea = 95,750 kJ/mol; ln A = 24,55 r ² = 0,97	n = 0; Ea = 99,88 kJ/mol; ln A = 23,81 r ² = 0,95

Dans le cas des complexes on constate des différences plus grandes entre les valeurs des énergies d'activation. Ainsi, le complexe chitosane-carboximéthylcellulose (échantillon 4) a l'ordre de réaction 2 et l'énergie d'activation 144 kJ/mol, en échange le complexe polyanionique chitosane-carboximéthylcellulose-chloramohénicol a une énergie d'activation beaucoup moindre 97 kJ/mol et l'ordre de réaction 0.

La dernière étape de dégradation thermique des composés étudiés se caractérise par une énergie d'activation constante Ea 2100 kJ/mol et le même ordre de réaction 1, étant probablement un processus semblable pour tous les échantillons, à savoir la thermooxydation du produit résiduel formé jusqu'à 400°C.

Conformément aux données cinétiques présentées le mécanisme de dégradation est complexe, par réactions successives. L'ordre de réaction prédominant zéro suggère l'importance des phénomènes physiques – phénomènes de transport pendant la dégradation thermique.

CONCLUSIONS

- La vitesse de dégradation thermique des composés analysés diminue conformément à la série:
échantillon 1 > échantillon 4 > échantillon 2 > échantillon 3 > échantillon 5
- L'analyse automatique indique une concordance entre les valeurs calculées, confirmant la validité des programmes élaborés, avec la mention qu'on les a appliqués pour le même intervalle de température.
- Le mécanisme de dégradation est complexe par réactions successives, les phénomènes de transport, respectivement de diffusion ayant un rôle important.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simionescu, C.: *La dégradation thermique de la carboximéthylcellulose et certain derives*, Cellulose Chem. Technol., 11, 577- 583, **1977**, Iasi.
2. Peniche, C., Arguelles-Monal, W., Davidenko, N., Sastre, R., Gallardo, A., san Roman, J.: *Self-curing membranes of chitosan/PAA IPNs obtained by radical polymerization: preparation, characterization and interpolymer complexation*, Biomaterials 20, 1869- 1878, **1999**

3. Alpar,H.O., Field,W.N., Hyde,R., Lewis,D.A.: *The transport of microspheres from the gastro-intestinal tract to inflammatory air pouches in the rat*, J.Pharm.Pharmacol., 41, 194-196, **1989**.
4. Couvreur,P., Kante,B., Grislain,L., Roland,M., Speiser,P.: *Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles II: Doxorubicin-loaded nanoparticles*, J.Pharm.Sci., 71, 790-792, **1982**.
5. Jaguar-Grodzinski,J.: *Biomedical application of functional polymers*, React.Funct.Polym., 39, 99-138, **1999**
6. Labhasewar,V., Song,C.,Levy,R.,J.: *Nanoparticle drug delivery systems*, Adv., Drug Del., Rev., 24, 63-85, **1997**
7. Muzzarelli,RAA.: *Biochemical significance of exogenous chitins and chitosans in animals and patients*, Biomaterials, 7-16, **1993**.
8. Lorenzo-Lamosa,ML., Remunan-Lopez,C., Vila-Jato,J.L., Alonso,M.J.: *Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery*, J.Controlled Release, **1998**, 52, 109-118.
9. Calvo, P., Remunan-Lopez,C., Vila-Jato,J.L.,Alonso,M.J.: *Novel Hydrophilic chitosan-poly(ethylene oxide) nanoparticles as protein carriers*, J.Appl.Polym.Sci., 63, 125-132, **1997**
10. Rosca, C., Popa, M.I., Avram, I., Chitanu, G.C.: *L'interaction du chitosane avec des polyelectrolytes anioniques naturels ou synthetiques. 2. Complexes chitosane-carboximethylcellulose*, Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee COFrRoCA **2002**, 10-12 Octobre, Bacau, Romania
11. Popa, M.I., Aelenei, N., Irimia, M., Carja, G.: *Complexe polyanionique base de carboximethylcellulose et chitosan pour liberation controlle de chloramphenicol*, "V-eme colloque Franco-Romain" sur les polymeres, Timisoara, Romania, 3-7 Septembrie, **2001**.
12. Franko, M.D., Gates, J.E.: *Synthesis and in vitro antimicrobial activity of chloramphenicol-conjugated copolymers*, Journal of Bioactive and compatible polymers, Vol.5., July, **1990**.
13. Simionescu, Cr., Popa, M.I., Verbuta, A., Dumitriu, S., Hriscu, A.: *Polymères Bioactifs XXXL. Recherches concernant la synthèse et l'évaluation de quelques indices de qualité du chloramphénicol immobilisé par Biozan R.Farmacia*.

Received: 11.15.2002