



HAL
open science

Etude du vieillissement des copolymères d'éthylène et de norbornène

Wowro Rosine Sonia Lago

► **To cite this version:**

Wowro Rosine Sonia Lago. Etude du vieillissement des copolymères d'éthylène et de norbornène. Chimie-Physique [physics.chem-ph]. Université Paris Saclay (COmUE); Université de Cocody (Abidjan, Côte d'Ivoire; 1995-2012), 2018. Français. NNT : 2018SACLS556 . tel-02135322

HAL Id: tel-02135322

<https://theses.hal.science/tel-02135322>

Submitted on 21 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Etude du vieillissement des copolymères d'éthylène et de norbornène

Thèse de doctorat de l'Université Félix Houphouët Boigny, de Cocody, Côte
d'Ivoire et de l'Université Paris-Saclay, préparée à l'Université Paris SUD, Orsay
Laboratoire Matériaux et Santé

École doctorale n°569 : Innovation Thérapeutique du
Fondamentale à l'Appliqué
(ITFA)

Spécialité de doctorat : Pharmacotechnie et Biopharmacie

Thèse présentée et soutenue à Chatenay-Malabry, le 21 Décembre 2018, par

Rosine Sonia Wowro LAGO

Composition du Jury :

Fathi MOUSSA

Professeur, Université Paris Sud, France

Président

Cédric LORTHIOIR

Chargé de recherche, Sorbonne Université, France (CNRS)

Rapporteur

Gildas Komenan GBASSI

Professeur, Université Félix Houphouët Boigny,
Côte d'Ivoire

Rapporteur

Ivo RIETVELD

Maître de Conférences, Université Paris Descartes

Examineur

Najet YAGOUBI

Professeur, Université Paris Sud
(EA-401, Matériaux et Santé)

Directeur de thèse

Ange Privat AHOSSOU

Professeur, Université Félix Houphouët Boigny
(LCP), Côte d'Ivoire

Co-Directeur de thèse

Caroline AYMES-CHODUR

Maître de Conférences, Université Paris Sud,
France (ICMMO)

Co-directrice de thèse

Titre : Etude du vieillissement des copolymères d'éthylène et de norbornène.

Mots clés : COC, ENC, vieillissement, rayonnement ionisant, rayonnement UV, CBMM, toxicité, extractibles

Résumé : Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier différents vieillissements des copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC), utilisés comme conditionnement de produits pharmaceutiques. Grâce à la stratégie analytique adoptée qui a fait appel à différentes techniques de caractérisation, telles que les techniques séparatives comme la chromatographie d'exclusion stérique, la chromatographie liquide haute performance à polarité de phases inversées, les techniques spectrales dont la spectroscopie infra rouge à transformée de Fourier et la spectroscopie UV, les techniques d'analyse thermique à travers l'analyse thermogravimétrie et la calorimétrie différentielle à balayage, puis d'une étude de toxicité des produits de dégradations, nous avons pu mettre en évidence différents types de modifications dans le volume du matériau après vieillissement. La modification principale dans la masse du matériau, observée à la dose réglementaire de stérilisation (25 kGy) et pendant l'exposition UV est la scission des chaînes du polymère qui s'accompagne de la création de composés de basses masses molaires, donc de migrants potentiels risquant d'influencer la sécurité d'emploi des ENC. En revanche, pour des doses élevées de rayonnement (150 kGy), on a la réticulation des chaînes. La présence de l'additif (l'antioxydant phénolique l'Irganox 1010[®]) empêche la création des CBMM après vieillissements. Cependant, en absence d'additif, les vieillissements génèrent de nouveaux CBMM. Toutefois, l'étude de toxicité montre une certaine toxicité à 150 kGy du grade ENC.

Title: Study of the aging of ethylene and norbornene copolymers

Mots-clefs: COC; ENC, aging; RI; UV, LMWC; toxicity

Abstract: The aim of this thesis work was to study different ages of copolymers of ethylene and norbornene (ENC), used as packaging of pharmaceutical products. Thanks to the analytical strategy adopted using different characterization techniques, such as separation techniques such as size exclusion chromatography, reverse phase high performance liquid chromatography, spectral techniques including infrared spectroscopy transforming of Fourier and UV spectroscopy, thermal analysis techniques through thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry, and then a toxicity study of degradation products, we were able to highlight different types of modifications in the volume of the material after aging. The main modification in the bulk of the material, observed at the prescribed sterilization dose (25 kGy) and for 500h UV exposure, is the cleavage of the polymer chains, which is accompanied by the creation of compounds with low molar masses, and therefore potential migrants, which are likely to influence ENC job security. Then for high doses of radiation (150 kGy), there is the crosslinking of the chains. The presence of the additive (the phenolic antioxidant Irganox 1010[®]) prevents the creation of MBMM after aging. However, in the absence of an additive, aging generates new CBMMs. However, the toxicity study shows some toxicity at 150 kGy of the ENC.

Dédicaces

Bien plus, nous nous glorifions même des afflictions, sachant que l'affliction produit la persévérance, la persévérance la victoire dans l'épreuve, et cette victoire l'espérance.

Romains 5 :3-4

Les projets de l'homme diligent ne mènent qu'à l'abondance, mais celui qui agit avec précipitation n'arrive qu'à la disette.

Proverbes 21.5

À mes parents,

sans lesquels et sans leurs soutiens et leurs sacrifices de toujours je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui.

À mes enfants

Jisca Prunelle et Yohan Solim, qui m'ont accompagnée tout le long de ce combat, pas par pas.

À mes frères et sœurs

Remerciements

Cette étude est le fruit d'une collaboration entre le Laboratoire de Chimie-Physique de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody (Côte d'Ivoire) et le Laboratoire Matériaux et Santé de l'Université Paris Sud.

Je tiens à remercier en premier lieu Mme le professeur **Najet YAGOUBI**, ma directrice de thèse, de m'avoir accueillie au sein de son équipe, et pour sa disponibilité et la confiance qu'elle m'a accordée. Un grand merci **Najet** pour ton aide, ton soutien et tes conseils sur le plan scientifique et personnel pendant ces trois années passées.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance au maître de conférences **Caroline AYMES-CHODUR**, pour la qualité de son encadrement, pour sa grande disponibilité et pour le temps qu'elle m'a consacré depuis le début de cette thèse et jusqu'à la dernière minute de corrections. Merci à toi pour ta patience et pour le grand savoir que tu m'as transmis dans le domaine des polymères qui est en plein essor. Merci aussi pour ton soutien, tes conseils et les rapports humains entretenus tout au long de ma thèse. **Caroline**, vraiment MERCI pour tout.

Je remercie également M. le professeur **Ange Privat AHOUSSOU**, mon co-directeur de thèse, du Laboratoire de Chimie-Physique de l'Université Felix Houphouët Boigny de Cocody (Côte d'Ivoire) pour sa disponibilité, et la confiance qu'il m'a accordée et aussi avoir suivi mes travaux avec intérêt. Vraiment merci **Ange**, pour ton soutien et tes conseils sur les plans scientifique et personnel depuis plus de cinq ans.

Je suis très honorée de la présence dans ce jury de Mr **Cédric LORTHIOIR**, chargé de recherche et M. le Professeur **Gildas Komenan GBASSI** qui ont accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. Merci à M. le Maître de conférences **Ivo RIETVELD**, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Merci également à M. le Professeur **Moussa FATHI**, qui a accepté de présider mon jury de thèse.

Je suis également très reconnaissante au Dr. **Emile JUBELI** pour son investissement total dans la réalisation de l'étude de toxicité mais aussi pour son écoute et son encouragement de toujours

surtout pendant la période de rédaction. Un grand merci à toi Emile pour ton aide aussi sur le plan personnel.

Je remercie par ailleurs tout le personnel de l'équipe Matériaux et santé et plus particulièrement Monsieur **Mehrez SGHAIER** pour sa disponibilité et son aide lors de l'analyse thermique, Madame **Nicole GOURLAIN** pour sa sympathie et son aide pour toutes les démarches administratives mais aussi dans la vie quotidienne au laboratoire. Un grand merci à **Katia MANERLAX** pour son écoute et son soutien, ça m'a fait vraiment plaisir de te connaître **Katia**, merci beaucoup de m'avoir aidée pour les manipulations de dernière minute.

Je remercie également les membres du laboratoire particulièrement **Johanna, Bernard, Lionel, Hassane, Philippe-Henri, et Mélisande** qu'il fut agréable de côtoyer pendant ces quelques années.

Je tiens à remercier spécialement :

Mes parents **Rose et Félix**, merci pour vos sacrifices de toujours depuis toute petite et jusqu'au moment où j'écris mes remerciements, merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises merci pour votre confiance et pour vos encouragements et votre soutien constant.

Mes frères et sœurs, **Yao, Fabrice, Dominique, Rachel et Anne-Marie**, merci pour votre soutien et pour l'amour que vous avez pour **Jisca Prunelle** et pour vous être occupée d'elle lors de mes études en France.

Mes tantes et mes oncles, pour l'amour qu'ils m'ont donné depuis mon enfance et pour leur soutien, je vous aime beaucoup.

Mes enfants **Jisca Prunelle et Yohan Solim**, la joie de ma vie et mon bonheur de tous les jours.

Ma belle-sœur **Patricia**, merci pour ton soutien.

Enfin, je voudrais remercier la France de m'avoir accueillie sur son territoire, de m'avoir ouvert les bras, la France qui m'a donnée autant qu'elle m'a pris, merci pour toute cette richesse.

Je remercie aussi mon pays la Côte d'Ivoire, merci de financer mes études et de me donner l'opportunité de réaliser ma thèse en France en espérant que je te retrouverai plus belle que tu étais quand je t'ai quittée.

Sommaire

Liste des figures.....	1
Liste des tableaux.....	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	10
1ere partie : Synthèse Bibliographique.....	15
Chapitre I : Copolymères d'oléfines cycliques (COC).....	17
I.1. Introduction.....	19
I.2 Développement des copolymères d'oléfines cycliques (COC).....	19
I.3. Structures, propriétés et applications des copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC)	21
I.4. Additifs ajoutés aux ENC.....	30
I.5. Conclusion.....	32
Chapitre II : Vieillissement des ENC.....	33
II.1. Introduction.....	35
II.2. Vieillissement par oxydation thermique.....	36
II.3. Vieillissement par photo dégradation sous rayonnement UV.....	40
II.4. Vieillissement induit par rayonnement ionisant.....	46
II.4.1. Traitement plasma.....	46
II.4.2. Rayonnements électromagnétiques- Irradiation gamma.....	49
II.4.3. Rayonnements corpusculaires-électrons accélérés.....	50
II.4.4. Bombardement par ions lourds.....	54
II.5. Temps et température d'induction à l'oxydation.....	55
II.6. Dégradation des additifs.....	57
II.7. Conclusion.....	58
Chapitre III : Etude d'interactions contenant / contenu et toxicité des COC.....	60
III.1. Introduction.....	62
III.2. Etude d'interaction entre le COC et le milieu environnant.....	63
III.3. Etude de toxicité des COC.....	67
III.4. Conclusion.....	69

2ème Partie : Démarches proposées et méthodes expérimentales	71.
Chapitre I : Matériels et Méthodes.....	73
I.1. Introduction.....	75
I.2. Matériaux étudiés.....	77
I.3. Protocole de vieillissements utilisés.....	80
I.3.1. Vieillissement par rayonnement aux électrons accélérés.....	80
I.3.2. Vieillissement par photodégradation et action de la température.....	81
I.4 Préparations des échantillons.....	82
I.4.1. Extraction par dissolution-précipitation.....	82
I.4.2. Extraction par Soxhlet.....	83
1.4.3. Enduction par centrifugation.....	83
II. Méthodes de caractérisation.....	84.
II.1. Spectroscopie IRTF.....	84
II.2. Spectroscopie UV visible.....	85
II.3. Analyse thermogravimétrique (ATG).....	85
II.4. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	86
II.5. Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES).....	92
II.6 Chromatographie Liquide Haute Performance (CHLP).....	93
III. Etude de la toxicité.....	93
III.1 Lignée cellulaire.....	93
III.2. Préparation des échantillons.....	94
III.3. Evaluation de l'activité mitochondriale et l'intégrité membranaire des cellules en contact avec les additifs issus des ENC (Test MTT).....	95
Chapitre II : Effet des rayonnements sur le volume des ENC.....	96
II.1. Introduction.....	98
II.2. Effet du vieillissement par électrons accélérés dans le volume de l'ENC.....	98
II.2.1. Effet des électrons accélérés sur la dégradation de l'antioxydant.....	98
II.2.2. Effet du vieillissement aux électrons accélérés.....	102
II.2.2.1. Comparaison du polyéthylène haute densité (PEHD) / ENC.....	102
II.2.2.2. Effet de la présence de l'antioxydant.....	104
II.2.2.3. Oxydation du polymère.....	106
II.2.2.4. Scissions et réticulations des chaînes.....	116

II.3. Effet du vieillissement par rayonnement UV dans le volume du matériau.....	123
II.3.1. Effet du vieillissement sous rayonnement UV et sous l'effet de la température sur les films enduits et films épais.....	123
II.3.1.1. Evolution des propriétés physico-chimiques au cours du vieillissement UV, analyse chimique par IRTF.....	125
II.3.1.2. Evolution des propriétés physico-chimiques au cours du vieillissement UV, analyse chimique par spectroscopie UV.....	131
II.4. Conclusion.....	133
Chapitre III : Etude de la stabilité thermique et oxydative dans le volume du matériau.....	135
III.1. Introduction.....	137
III.2. Stabilité thermique du polymère.....	137
III.2.1. Cas des grades ENC non irradiés avec et sans additifs.....	137
III.2.2. TOPAS® ENC vieillis à 25, 150kGy et pendant 500h sous UV, avec et sans additifs....	143
III.2.3. Détermination de la température de transition vitreuse des TOPAS® ENC non irradiés.....	145
III.2.4. Effet des vieillissements sur la température de transition vitreuse.....	148
III.3. Stabilité à l'oxydation du polymère.....	148
III.3.1. La température et le temps d'induction à l'oxydation.....	151
III.3.2. Effet du taux de norbornène présent dans la structure sur le TIO.....	151
a) En présence d'antioxydant.....	158
b) Sans antioxydant.....	159
III.4. Conclusion.....	160
Chapitre IV : Effet des vieillissements après irradiation par électrons accélérés et rayonnement UV sur la création de composés de basse masse molaire (CBMM) et étude de toxicité.....	163
IV.1. Introduction.....	165
IV.2. Evaluation globale des extractibles après vieillissement.....	165
IV.3. Etude de toxicité.....	177
IV.3.1. Cytotoxicité des extractibles contenus dans le grade 8007 : test au MTT.....	177
•Extractible solubilisé dans le milieu de culture cellulaire.....	177

•Extractibles solubilisés dans du THF à 2 %	179
IV.3.2. Cytotoxicité des extractibles contenus dans le grade 8007 : Effet des extractibles sur la morphologie des cellules endothéliales.....	181
IV.4. Conclusion.....	183
Conclusion générale et perspectives	184
Annexes.....	189
Annexe1 : Extraction dissolution-précipitation.....	191
Annexe 2 : Principe de l'ATG.....	191
Annexe 3 : Conditions de mesures de la température et du temps d'induction à l'oxydation par DSC.....	192
Annexe 4 : Chromatographie d'exclusion stérique (CES).....	194
Annexe 5 : Gamme d'étalonnage de l'Irganox 1010®	196
Annexe 6 : Chromatographie liquide à haute performance (CLHP).....	197
Annexe 7 : Gamme de calibration des basses masses molaires.....	197
Références Bibliographiques	200

Liste des figures

Figure 1: Deux voies de synthèse de copolymères d'oléfines cycliques (COC) et polymères d'oléfines cycliques (COP).....	21
Figure 2 : Différentes séquences de copolymères d'éthylène et de norbornène (E: éthylène, N: norbornène). Reproduit de [78] avec la permission de Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.22	
Figure 3 : Évolutions des bandes de vibration infrarouge du mCOC pur lors de l'oxydation thermique. Repris de [114] avec l'autorisation d'Elsevier.	38
Figure 4: Comparaison des courbes ATG sous azote et oxygène d'un grade COC Topas®8007 (O_Add) et d'Irganox®1010. Repris de [112] avec l'autorisation d'Elsevier	40
Figure 5 : Voies de formation des produits issus de la photodégradation. (A) : Voies de formation des espèces radicalaires, (B) : Voies de formation des groupements acyles et formyles, (C) : Voies de formation de la double liaison. Repris de [119] avec l'autorisation d'Elsevier.....	43
Figure 6 : Distribution des produits d'oxydation déterminés par décomposition des régions carbonyle et vinyle dans les spectres de IRTF-RTA des plaques de COC non stabilisées après 144 jours d'exposition de WOM. Repris de [108] avec l'autorisation d'Elsevier.	44
Figure 7 : Images topographiques 3D obtenues par AFM (2 µm x 2 µm) de films spincoatés non irradiés (a) et spincoatés irradiés à 150 kGy (b), de films extrudés non irradiés (c) et extrudés irradiés à 150 kGy (d). Repris de [114] avec l'autorisation d'Elsevier.	53
Figure 8 : Thermogramme DSC pour la détermination du TIO [159]	57
Figure 9 : (a) Chromatogramme CES de l'extrait de TOPAS® 8007 D-61 après dissolution / précipitation pour les différentes doses d'irradiation. (b) Comparaison des distributions de polymères (polymère dissous et fraction soluble de polymère dans l'extrait de précipitation par dissolution) pour les échantillons non irradiés [104].	66
Figure 10: Chromatogrammes RP- CLHP des extractibles du TOPAS® 8007 D-61 pour échantillons non irradiés et échantillons irradiés à 25, 75 et 150 kGy. La détection a été effectuée par un détecteur à barrettes de diodes à des longueurs d'onde (a) de 280 nm et (b) de 250 nm [104].	67
Figure 11 : Méthodologie appliquée pour l'étude du vieillissement des ENC TOPAS® avec/sans AO (AO : antioxydant)	77
Figure 12: Différentes formes de COC utilisées dans l'étude (films, granulés)	79

Figure 13: Système automatique de convoyage utilisé par la société Ionisos à Chaumesnil [203].	81
Figure 14 : Spectre solaire complet des lampes arc xénon tiré de Q LAB [202].	83
Figure 15: Spectromètre IRTF (Perkin Elmer 2000)	86
Figure 16 : Exemple d'exploitation pour le thermogramme d'ATG du TOPAS® 8007S04.	87
Figure 17 : DSC Q20 couplé au système de refroidissement RCS 40.	88
Figure 18: Thermogramme DSC pour la détermination des températures T_g , T_c et T_f [204]. .	89
Figure 19: Thermogramme DSC pour la détermination du Temps d'induction à l'oxydation (TIO) [205].	90
Figure 20 : Mesure en mode dynamique de la T_g (encart) et du TIO_{temp} du TOPAS 8007S04 contenant de l'Irganox® 1010.	91
Figure 21 : Mesure en mode statique du TIO du TOPAS 6015S04 contenant l'Irganox® 1010	93
Figure 22 : Exemple de superposition des chromatogrammes CLHP de l'extrait de Topas 6017S04 non vieilli et de l'Irganox®1010 à 280 nm.	100
Figure 23 : Schéma de la dégradation de l'Irganox® 1010 d'après [164].	102
Figure 24 : Chromatogrammes RP-CLHP des extractibles du TOPAS® 8007S04 pour échantillons non irradiés et échantillons irradiés à 25 et 150 kGy. La détection a été effectuée par un détecteur UV à barrettes de diodes à la longueur d'onde (a) de 280 nm pour le chromatogramme 2D, (b) Zoom entre les temps de rétention de 2,19 min à 7,4 min.	103
Figure 25 : a) Comparaison des spectres IRTF en transmission du PEHD du grade Colly Martins (rouge) et du TOPAS® 8007S04 (vert) b) zoom dans la zone 1400 à 750 cm^{-1}	104
Figure 26 : a) Comparaison des spectres du TOPAS® 8007 avec additifs (en rouge), sans additif (vert) et l'Irganox 1010 (orange) ; b) Zoom des zones 1810-1680 cm^{-1}	106
Figure 27 : Zoom dans la zone 1820-1640 cm^{-1} a) de la superposition des spectres 8007X10 (sans additif) et b) 8007S04 (avec additif) aux différentes doses d'irradiation (25, 75 et 150 kGy)	108
Figure 28 : Soustractions des spectres de films d'ENC 8007X10 irradiés à différentes doses du spectre initial entre 1800 cm^{-1} et 1610 cm^{-1}	109
Figure 29: Evolution des produits de dégradation carbonyle en fonction de la dose d'irradiation par électrons accélérés. Analyse IRTF/ Transmission des grades du PEHD a) et b) ; des grades Topas 8007 c) et d) ; Topas 6015S04 et Topas 6017S04 f) et g).	115
Figure 30 : Evolution du l'indice du carbonyle en fonction du taux de norbornène.	116

<i>Figure 31: Superposition des chromatogrammes de CES des quatre grades ENC (8007, 6015, 6017 et 2020) avant et après irradiation. Signal du détecteur réfractométrique (DRI).</i>	<i>119</i>
<i>Figure 32 : Evolution des masses molaires moyennes (Mn, Mw et Mz) des différents grades avec additif (8007,6015,6017 et 2020) en fonction de la dose d'irradiation.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 33 : Spectre IRTF du grade 8007 avec et sans additif pour des films épais (e = 200 µm) et spincoatés (e = 0,7 µm) après 500 h d'exposition aux rayonnements UV.</i>	<i>126</i>
<i>Figure 34 : Spectre IRTF de l'absorbance des échantillons 8007X10 (sans additif) et 8007S04 (avec additif) en fonction du temps d'exposition au rayonnement UV.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 35 : Zoom dans les zones (a et c (3800 -3200 cm⁻¹)) ; (b et d (1850 -1600 cm⁻¹)) des films enduits (e = 0,7 µm) et (e et f (1850 -1650 cm⁻¹)) des films épais (e = 200 µm) du grade 8007.</i>	<i>129</i>
<i>Figure 36 : Evolution de l'indice du carbonyle avec le taux de norbornène après 500 h d'irradiation.....</i>	<i>132</i>
<i>Figure 37 : Comparaison des spectres UV du grade 8007 sans additif (X10)(a) et avec additif (S04) (b) après 500h d'exposition UV.</i>	<i>133</i>
<i>Figure 38 : Superposition des thermogrammes (a) courbe de la dérivée du thermogramme (DTG) (b) ENC non irradiés entre 360 et 520°C</i>	<i>139</i>
<i>Figure 39: Evolution de la température de dégradation en fonction du taux de norbornène des copolymères d'éthylène et de norbornène avec et sans additif (n=3).</i>	<i>145</i>
<i>Figure 40 : Détermination de la température de transition vitreuse du TOPAS® 8007S04 non irradié avec une montée en température de 30 °C à 120 °C puis de 30 °C à 200 °C.</i>	<i>146</i>
<i>Figure 41: Evolution de la T_g en fonction du taux de NB pour les TOPAS® ENC non irradiés.</i>	<i>148</i>
<i>Figure 42: Evolution de la Température de transition vitreuse en fonction des vieillissements pour les quatre grades des ENC (8007, 6015,6017 et 2020).....</i>	<i>150</i>
<i>Figure 43 : TIO_{temp} du TOPAS® 8007S04 avec AO (en rouge) et du TOPAS® 8007X10 sans AO (en vert) ; Cycle thermique à 120°C.....</i>	<i>153</i>
<i>Figure 44 : Superposition des différents grades ENC en mode dynamique.</i>	<i>154</i>
<i>Figure 45 : Evolution du TIO des différents grades additivés en fonction du taux de norbornène.</i>	<i>159</i>
<i>Figure 46 : Evolution du TIO des différents grades sans additifs en fonction du taux de norbornène.....</i>	<i>161</i>
<i>Figure 47 : Chromatogrammes CES des différents grades ENC non irradiés.</i>	<i>166</i>

<i>Figure 48 : Evolution des basses masses molaires après rayonnements ionisants RI-150 kGy et 500h d'exposition UV.</i>	<i>171</i>
<i>Figure 49 : Chromatogrammes des composés de basses masses molaires issus des vieillissements des grades 8007 et 2020X1</i>	<i>173</i>
<i>Figure 50 : Evolution des composés de basses masses molaires des grades 8007S04, 8007X10 et 2020X1 en fonction des irradiations par rayonnements accélérés et UV.....</i>	<i>175</i>
<i>Figure 51 : Chromatogrammes CLHP des extraits après collectes des fractions des basses molaires du grade 8007 non vieilli et vieilli à 150 kGy et pendant 500 h d'exposition. La détection a été réalisée par un détecteur à barrettes de diodes réglé à la longueur d'onde de 254 nm entre 2,30 et 3,02 min</i>	<i>177</i>
<i>Figure 52 : Activité mitochondriale de la cellule endothéliale après contact avec les extractibles issus a) du grade 8007 S04 et b) du grade 8007X10 solubilisés par le milieu de culture cellulaire, à différentes doses d'irradiation</i>	<i>180</i>
<i>Figure 53 : Activité mitochondriale de la cellule endothéliale après contact avec les extractibles issus du grade 8007 S04, solubilisés par du THF, à différentes doses d'irradiation.</i>	<i>182</i>
<i>Figure 54 : Morphologie des cellules endothéliales après mise en contact avec l'extrait obtenu par dissolution précipitation des grades 8007X10 et 8007S04 non irradiés et irradiés à 25 kGy et 150 kGy.....</i>	<i>184</i>
<i>Figure 55 : Coupe de l'ATG 500 [222].....</i>	<i>194</i>
<i>Figure 56 : Schéma de principe de l'exclusion stérique [223].....</i>	<i>196</i>
<i>Figure 57 : Courbe d'étalonnage de l'Irganox 1010.....</i>	<i>198</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Principaux grades de Topas® COC, Apel™ COC, Zeonor® et Zeonex® COP [57,58,62,63].</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2 : Caractéristiques des copolymères d'oléfines cycliques et leurs applications.</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 3 : Antioxydants et lubrifiants ajoutés aux ENC.</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 4 : Récapitulatif des différents grades de TOPAS® ENC utilisés dans cette étude et leurs caractéristiques données par le fournisseur.</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 5 : Analyses réalisées sur les différentes formes de Topas.</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 6: Concentration de l'antioxydant Irganox® 1010 en fonction de la dose d'irradiation</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 7 : Bandes d'absorbances caractéristiques du PEHD grade Colly-Martins et de l'ENC Topas 8007S04.</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 8: Indices du carbonyles mesurés pour les échantillons de films Topas® ENC non irradiés et irradiés à 0, 25 kGy, 75 kGy et 150 kGy.</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 9: Masses molaires moyennes des quatre grades d'ENC (granulés et films) avant et après irradiation aux électrons accélérés avec Mn : masse molaire moyenne en nombre, Mw: masse molaire moyenne en masse, Mz: masse molaire moyenne d'ordre supérieur, Wg : taux de réticulation ; Đ: dispersité.</i>	<i>121</i>
<i>Tableau 10 : Valeurs de l'indice carbonyle des échantillons après 500h d'irradiation UV</i>	<i>130</i>
<i>Tableau 11: Résultats de l'analyse par ATG des Topas® ENC non irradiés et irradiés aux électrons accélérés à 25 et 150 kGy, puis à l'UV pendant 500h. Tx : Taux de norbornène, Tdeg : Température de dégradation.</i>	<i>141</i>
<i>Tableau 12: Ensemble de T_g obtenues pour les différents grades de TOPAS® ENC irradiés et non irradiés.</i>	<i>147</i>
<i>Tableau 13 : Perméabilité à l'oxygène des grades Topas COC [216]</i>	<i>152</i>
<i>Tableau 14 :Résultat des mesures en mode dynamique du Tiotemp et de l'aire d'oxydation (n=3)</i>	<i>155</i>
<i>Tableau 15: Mesures de TIO pour le grade 8007, en fonction des différentes températures d'isotherme.</i>	<i>156</i>
<i>Tableau 16 : Résultat de la DSC en mode statique des différents grades ENC non vieillis et vieillis avec de températures d'isotherme à 210°C, 215°C, et 230°C. Wg, taux de réticulations, AO : antioxydant, NA* = non analysé ; LDD = limite de détection</i>	<i>157</i>

<i>Tableau 17 : Basses masses molaires des différents grades non irradiés et irradiés à 150 kGy et pendant 500h d'exposition UV.....</i>	<i>167</i>
<i>Tableau 18 : Gamme d'étalonnage de l'Irganox 1010®.....</i>	<i>198</i>

Liste des abréviations

Add	Additif
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACN	Acetonitrile
AFM	Microscopie à force atomique
AO	Antioxydant
ATG	Analyse thermogravimétrique
ATR	Réflexion totale atténuée
CBMM	Composé de basses masses molaires
CI	Index Carbonyle
COC	Copolymère d'oléfine cyclique
COP	Polymère d'oléfine cyclique
CES	Chromatographie par Exclusion Stérique
CLHP	Chromatographie Liquide à Haute Performance
DSC	Calorimétrie Différentiel à balayage
DMTA	Analyse thermomécanique dynamique
Đ	Dispersité
DP	Dissolution Précipitation
DRI	Détecteur Réfractométrie
DTG	Dérivée de la thermogravimétrie
Ea	Energie d'activation
ENC	Copolymère d'éthylène et de norbornène
HDPE	Polyéthylène haute densité

HDT	Température de fléchissement
HEA	Hydroxyléthylamidon
HUVEC	Lignée cellulaire endothéliale de veine ombilicale humaine
IRTF	Infra Rouge à Transformée de Fourier
kGy	Kilogray
LLDPE	Polyéthylène linéaire basse-densité
MAO	Méthylaluminoxane
MTT	3-[4,5-diméthylthiazol-2yl]-2,5-diphényltétrazolium bromide
NB	Norbornène
PC	Polycarbonate
PEHD	Polyéthylène haute densité
PMMA	Poly-méthacrylate de méthyle
PP	Polypropylène
PS	Polystyrène
PVC	Polychlorure de vinyle
RF	Radiofréquence
RI	Rayonnement ionisant
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
SAN	Styrène acrylonitrile
Sans add	Sans additif

XPS	Spectroscopie de photoélectrons X
T	Température
T_{deg}	Température de dégradation
T_g	Température de transition vitreuse
THF	Tétrahydrofurane
TIO	Temps d'induction à l'oxydation
TIO_{temp}	Température d'induction à l'oxydation
Tx NB	Taux de norbornène
UV	Spectroscopie Ultraviolet
WAXD	Diffraction de rayons X aux grands angles

INTRODUCTION

Les copolymères d'oléfines cycliques (COC) sont des thermoplastiques amorphes, pour la plupart qui ont connu leur première synthèse à la fin des années 1950 [1–3] à partir des catalyseurs Ziegler-Natta. Ils présentent des propriétés physico-chimiques très intéressantes telles que la transparence semblable à celle du verre, la rigidité, la haute température de transition vitreuse, la résistance chimique et une faible perméabilité aux gaz et à l'eau [4–10]. Les copolymères d'oléfines cycliques ont une place de plus en plus prépondérante dans le domaine médical. En effet, le COC est utilisé comme conditionnement pour les produits pharmaceutiques sous forme solide (blisters), sous forme liquide et la fabrication des seringues [7,11–17]. En outre, il est largement utilisé dans le domaine du diagnostic pour les plaques de cultures en micro puits ainsi que pour les dispositifs de micro fluidiques et les puces de biodiagnostic. De nos jours, de nouvelles synthèses des COC sont apparus et sont utilisés dans la technologie des biocapteurs [18,19] , l'immobilisation de l'ADN [20], les biopuces [21,22], la purification des acides nucléiques et les immunoessais [23–28]. L'association du COC au polyéthylène constitue un biomatériau capable d'assurer la régénération du tissu osseux [29]. Des études ont aussi été réalisées dans d'autres domaines, concernant la formation de nanoparticules de COC [30] , la production de mousses de nanocomposites COC / silice [31] et la mise en forme de fibres de COC par filage à l'état fondu [32] . En 2017, un article a été publié par Saadé et al. [33], concernant la modification du copolymère d'oléfine cyclique pour conduire à de nouvelles phases stationnaires électro chromatiques.

Au travers de multiples applications, les COC prouvent leur performance et rendent leur utilisation indispensable en participant au bien-être et à la santé des patients.

Malgré l'importance avérée des COC, il serait utile de vérifier si les COC ne subissent pas des modifications liées aux traitements physico-chimiques nécessaires lors de leurs utilisations. Il s'agit notamment de la stérilisation, du traitement thermique, des interactions avec les photons subis par ces copolymères. Ces facteurs pourraient engendrer des modifications de la structure du COC, causant ainsi des changements irréversibles de ses propriétés physiques et chimiques.

Le vieillissement est la conséquence de la production de radicaux libres due à l'oxydation du polymère au contact de l'air. Il conduit également à la génération des composés de basses masses molaires (CBMM) susceptibles de diffuser au sein de la matrice polymérique et de

migrer dans son environnement immédiat. Par ailleurs, le vieillissement peut provoquer l'altération de la compatibilité du dispositif avec son milieu de contact.

Quoiqu'il en soit, le professionnel de l'industrie médicale ou le fabricant de dispositifs médicaux en matière plastique, se doit d'assurer la sécurité des patients. La préoccupation majeure est de garantir les propriétés mécaniques intrinsèques, la biocompatibilité et la stabilité relative de leurs propriétés physico-chimiques dans le temps. Ce dernier est au centre de notre étude.

C'est fort de tout ce qui précède que la présente étude a été menée en vue de contribuer à l'étude d'un type particulier de COC connu sous le nom de copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC). C'est un matériau de choix dans le domaine des COC en raison à la fois de sa nature très diversifiée et de ses applications nombreuses dans les domaines médical, optique, emballages, etc.

A notre connaissance, les modifications physico-chimiques engendrées dans le COC, à la suite de différents vieillissements (rayonnement ionisant, UV) ont été très peu référencées.

Nous nous proposons donc d'étudier le vieillissement des ENC en :

- mettant d'abord en évidence les modifications dans le volume des copolymères d'éthylène et de norbornène, après traitement par rayonnement ionisant et par rayonnement ultra-violet, sous l'action simultanée ou non de la température et de l'oxygène,
- caractérisant les extractibles issus de ces ENC à la suite de leur dégradation,
- réalisant l'étude de la cytotoxicité des ENC et de leurs produits de dégradation.

Ce mémoire comprend deux parties :

- La première partie est une synthèse bibliographique dans laquelle nous présenterons, dans un premier temps le développement des copolymères d'oléfines cycliques, ainsi que leur synthèse. Puis nous nous appuierons sur les structures et propriétés des copolymères d'éthylène et de norbornène. Ensuite, les additifs présents dans ces matériaux, les différents grades ainsi que leurs applications et les aspects réglementaires relatifs à leurs utilisations seront évoqués.

- Nous détaillerons ensuite les différents mécanismes des vieillissements et enfin nous expliquerons l'étude de toxicité des polymères.
- La deuxième partie de ce manuscrit sera consacrée à l'étude expérimentale. Après avoir décrit la stratégie analytique adoptée pour réaliser nos objectifs, nous nous intéresserons tout d'abord à la caractérisation de différents grades ENC dans le volume du matériau après vieillissement par les électrons accélérés et aussi par rayonnement ultra-violet avec action de la température avant de nous intéresser à l'étude des extractibles. Enfin, nous nous intéresserons à une étude préliminaire de toxicité des extractibles.

Nous concluons ce mémoire en reprenant les principaux résultats obtenus et en proposant nos perspectives pour la suite de ce projet.

1^{ere} partie :

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Copolymères d'oléfines cycliques (COC)

I.1. Introduction

Les copolymères d'oléfines cycliques sont des matériaux relativement nouveaux thermoplastiques obtenus par copolymérisation d'oléfines cycliques et linéaires [34]. La structure chimique de ces copolymères est variable et cela permet de les adapter pour des applications spécifiques. Les copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC) sont les plus attrayants parmi les différents COC, en termes d'applications.

Les investigations menées sur ces matériaux concernent tout autant la copolymérisation de l'éthylène et du norbornène (ENC) à l'aide de différents types de catalyseurs métallocènes, que la relation entre leurs structures et leurs propriétés. Généralement, ils sont caractérisés par une structure amorphe, une température de transition élevée et une faible densité [10]. L'utilisation de ces copolymères d'éthylène et de norbornène dans le domaine pharmaceutique et médical est relativement récente.

Dans ce chapitre, nous allons présenter une analyse bibliographique du développement de ces polymères, des voies de synthèse des ENC ainsi que la relation entre la structure et les propriétés physico-chimiques de ces matériaux, puis leurs applications.

I.2 Développement des copolymères d'oléfines cycliques (COC)

La synthèse industrielle des copolymères d'oléfines cycliques est d'abord apparue à la fin des années 1950. Les premiers produits commerciaux élaborés *via* les catalyseurs Ziegler-Natta [35,36] étaient disponibles à la fin des années 1980. En 1984, Yamazaki et un collaborateur de Zeon Company [2] au Japon ont développé un type particulier de polymère d'oléfine cyclique (COP), qui contient du norbornène. Le COC et le COP sont très similaires, de par leurs propriétés physico-chimiques, [37] mais le COP utilise un seul type de monomère pendant la formulation (**Figure 1**). Parmi les COC commerciaux, le norbornène (ou Bicyclo [2,2,1] hept-2-ène), le 1,3-dicyclopentadiène et le 5-vinyl-2-norbornène peuvent être considérés comme des oléfines cycliques.

La polymérisation vinylique du norbornène avec les catalyseurs Pd (II) a été brevetée en 1967 [38] et de nombreuses recherches ont été effectuées avec différents catalyseurs métalliques (Ni (II), Pd (II), Cr (III), Co (II), Cu (II)) [39–43]. En 1989, Kaminsky a développé un procédé de synthèse à l'aide de catalyseurs métallocènes, en particulier des zirconocènes et des catalyseurs en demi-sandwich à base de titane méthylaluminoxane (MAO) [44–47], ce qui a

permis de développer un matériau parfaitement transparent avec une grande rigidité et qui a été au centre de nombreuses recherches [30,48–56].

Le norbornène peut être homo ou copolymérisé selon deux voies différentes : la polymérisation par métathèse avec ouverture de cycle (ring-opening metathesis polymerization ou ROMP) et la polymérisation par addition de vinyle.

- Les copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC) peuvent être obtenus par la première voie de synthèse donnée dans la **Figure 1** : Le premier mécanisme correspond à la polymérisation vinylique du monomère cyclique (norbornène ou 8,9,10-trinorborn-2-ène) avec l'éthylène, conduisant au COC (Copolymère d'oléfine cyclique) ayant une haute stabilité thermique, des températures de transition vitreuses élevées, une excellente transparence optique et une faible biréfringence. Cette voie de synthèse a été développée par Mitsui sous la dénomination commerciale Apel™ et a été développée par Ticona Celanese Corporation jusqu'en 2006 sous la dénomination commerciale Topas®. Depuis lors, la production de Topas® COC a été vendue à deux sociétés japonaises, Daicel et Polyplastics, qui ont fusionné en une nouvelle entité appelée Topas® Advanced Polymers [4,57,58].
- La deuxième voie correspond à la polymérisation par métathèse avec ouverture de cycle (ROMP) de divers monomères cycliques, suivie de l'hydrogénation et conduisant au COP (Polymère d'oléfine cyclique) [59–61]. Ces polymères sont insaturés et présentent généralement une bonne solubilité dans divers solvants. Cette voie de synthèse est développée à partir du norbornène comme monomère cyclique et les résines C-Z (Daikyo). Elle conduit à la formation des produits dont les noms commerciaux sont Zeonex® et Zeon Chemical [62,63].

La **Figure 1** illustre les deux voies de synthèse.

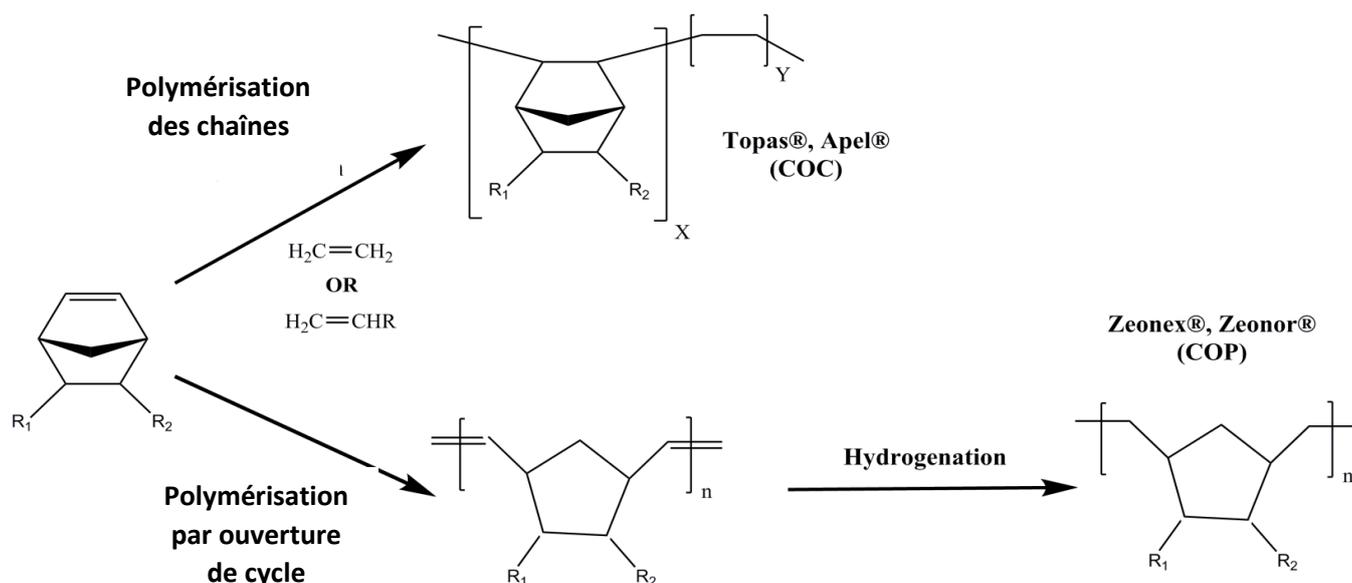


Figure 1: Deux voies de synthèse de copolymères d'oléfines cycliques (COC) et polymères d'oléfines cycliques (COP).

I.3. Structures, propriétés et applications des copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC)

Certaines propriétés importantes des ENC, telles que leur température de transition vitreuse (T_g) et leur cristallinité, sont influencées par leur structure. Mais avant d'aborder la relation structure-propriétés de l'ENC, nous allons tout d'abord évoquer sa structure et plus précisément les facteurs dont elle dépend. En effet, les structures chimiques des copolymères d'éthylène et de norbornène (ENC) sont largement documentées [8,36,64–69]. La structure de l'ENC est influencée par plusieurs facteurs tels que la structure du catalyseur et le rapport norbornène/éthylène. En effet les catalyseurs comme les catalyseurs métallocènes et demi-sandwich, ont été les plus utilisés pour la copolymérisation du norbornène et de l'éthylène [48–50,56,70,71]. Le methylaluminoxane (MAO) est utilisé comme co-catalyseur[46,72]. La structure et la géométrie du catalyseur utilisé jouent un rôle important lors de la synthèse des ENC. A l'aide de techniques analytiques telles que la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la chromatographie d'exclusion stérique (CES) couplée à la réfractométrie et à la viscosimétrie, des auteurs ont montré la corrélation entre la structure chimique des ENC et leurs propriétés physiques. Dans une suite d'articles, Ruchatz et al., ainsi que Tritto et al. [48–50,52,56,73,74], ont démontré la relation qui existe

entre le type de catalyseur utilisé et les structures des polymères. Il existe trois groupes principaux de catalyseurs. Nous pouvons citer les catalyseurs de polymérisation alternées [52][75][76], les catalyseurs qui produisent des copolymères contenant plus de 50% de norbornène [53] et les catalyseurs intermédiaires, comme l'iPr [(γ -tBu-Cp) Ind] ZrCl₂, ne permettant pas d'aboutir à l'homopolymérisation du norbornène mais pouvant cependant produire des copolymères contenant des blocs de norbornène (diades seulement)[77]. Trois différentes microstructures ont été mises en évidence et sont présentées dans la **Figure 2**.

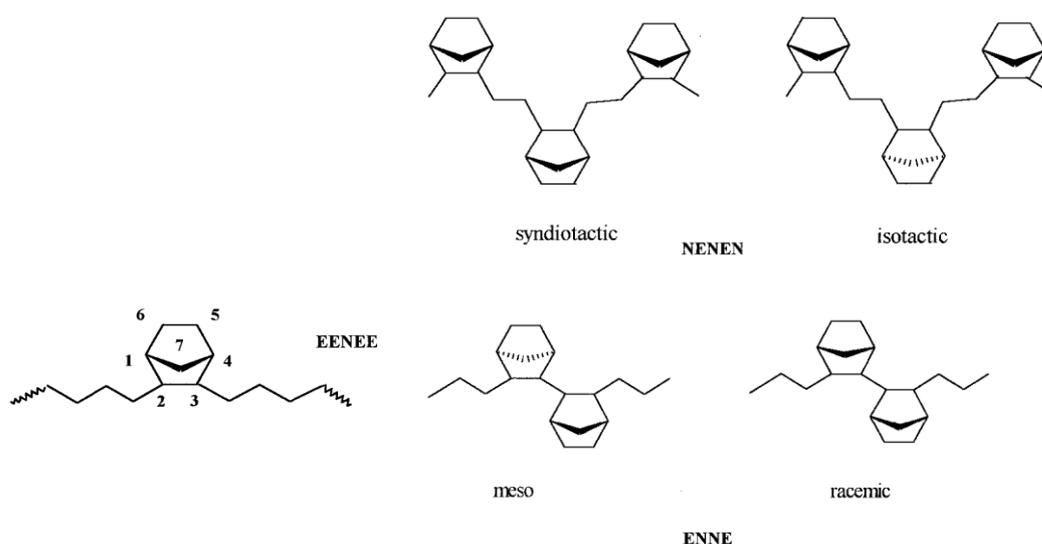


Figure 2 : Différentes séquences de copolymères d'éthylène et de norbornène (E: éthylène, N: norbornène). Reproduit de [78] avec la permission de Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

La composition molaire en norbornène et en éthylène permet de caractériser la structure de l'ENC. Cette structure dépend aussi de la distribution des monomères le long de la chaîne du copolymère et des différents enchaînements possibles. En effet la copolymérisation de l'éthylène et du norbornène permet d'obtenir des copolymères avec différents types de séquences : séquences alternées (NENEN) ou séquences aléatoires en blocs (isolés : EENEE, mesodyades : ENNE ou blocs plus longs : ENNNE). Le copolymère alterné est partiellement cristallin et présente des points de fusion jusqu'à 320°C et également la température de transition vitreuse la plus basse (T_g).

Le rapport molaire norbornène/éthylène (NB/E) a aussi un impact sur la microstructure de ce dernier. L'effet du rapport (NB/E) sur l'activité de copolymérisation et le taux de norbornène

dans le copolymère a été mis en évidence par Yao et al [53]. Ils rapportent que le taux de norbornène final augmente avec le rapport NB/E. Cependant, pour des rapports NB/E élevés (supérieurs à 20), l'insertion de NB diminue. Ruchatz et al. [48] confirme cette étude en montrant à leur tour que pour une concentration élevée de norbornène (7.4 mol. L⁻¹), le nombre de terminaisons des chaînes contenant du norbornène domine, ce qui résulte en une diminution du taux d'insertion du norbornène. Ceci est dû à l'encombrement stérique du norbornène, qui peut aussi expliquer l'importance du rapport NB/E sur la microstructure de l'ENC.

Les études de RMN du ¹³C de la microstructure des ENC ayant des pourcentages molaires de norbornène variant de 35,6 à 79,0 %, fournis par Hoechst Celanese Corporation, ont récemment été rapportées par Rische et al. [66]. Les auteurs ont montré par différentes techniques analytiques DSC, RMN et WAXD (Diffraction des Rayons X aux Grands Angles) qu'il existe deux structures distinctes en fonction de la teneur en norbornène : les ENC ayant une fraction molaire de norbornène inférieure à 50 % présentent à la fois des blocs de polyéthylène et des séquences où l'éthylène et le norbornène sont alternés. Cependant, les matériaux contenant plus de 50 % molaire de norbornène ont une stéréorégularité relativement faible avec des séquences de nature aléatoire avec des caractéristiques structurelles différentes. De plus la cristallinité de l'ENC est aussi influencée par la micro structure. Elle diminue, puis disparaît lorsque le taux de norbornène dans le copolymère augmente. En effet, le copolymère devient amorphe pour un pourcentage molaire de norbornène supérieur à 14 % [46,79,80].

La cristallinité dépend également de la structure du catalyseur: le polynorbornène vinylique, préparé avec des zirconocènes, est partiellement cristallin et donc insoluble, alors que le polynorbornène amorphe soluble dans les solvants organiques est obtenu avec des métaux de transition tardifs [81]. Plusieurs études ont été menées sur les ENC, afin de mettre en évidence une corrélation entre la composition, la microstructure des COC et leurs propriétés physiques (dynamiques, optiques et thermiques). Certains auteurs comme Wilson et al. [82], Forsyth et al. [78,83] et Scrivani et al. [84] ont travaillé sur des ENC synthétisés en laboratoire alors que Makrocka et al. [85,86] ont travaillé essentiellement sur des grades de Topas® COC (référéncés 8007 et 6013).

La température de transition vitreuse (T_g) est la propriété la plus étudiée dans ce domaine. Ils ont tous indiqué au moyen d'analyses thermiques Dynamical Mechanical Thermal Analysis (DMTA) et Differential Scanning Calorimetry (DSC), la présence de trois types de mouvements liés aux transitions vitreuses dynamiques affectées aux différents segments des ENC. Certains auteurs ont rapporté une relation linéaire entre le taux de norbornène (NB) et la température de transition vitreuse (T_g) tandis que d'autres ont montré un écart par rapport à la linéarité. Ruchatz et Fink [56] ont établi la relation linéaire à partir de l'équation suivante :

$$\text{Teneur en norbornène (\% molaire)} = T_g / 4 + 14 \text{ (Équation 1)}$$

Scrivani et al. [87] a montré que l'efficacité du système de catalyseur garantit, parmi les différents copolymères, une distribution similaire de norbornène tout au long de la chaîne. Avec l'augmentation des teneurs en NB, les auteurs ont induit une augmentation des dyades et des blocs de trois unités NB ou plus dans le squelette du polymère. L'inclusion d'unités rigides de norbornène dans la chaîne polymère, associée à l'augmentation de T_g , conduit à des valeurs considérablement élevées de modules et de micro-dureté pour ces COC. De même en utilisant la réfractométrie différentielle, Brauer et al. [87] ont établi une corrélation linéaire entre la teneur d'éthylène et la température de transition vitreuse comme suit :

$$\text{Teneur en éthylène (\% molaire)} = 79,72 - 0,2208 \times T_g \text{ (Équation 2)}$$

Toutefois, certains résultats reportés dans la littérature ont mis en doute ce type de loi linéaire pour tous les copolymères. En effet, certains copolymères contenant un taux similaire de norbornène possèdent des températures de transition vitreuse différentes [78,88,89]. Ils ont montré que des copolymères de microstructures différentes (aléatoire et stéréorégulière/alternée) étaient partiellement cristallins avec une T_g inférieure (de 30°C environ) par rapport à son analogue aléatoire. Ils ont alors conclu que la température de transition vitreuse dépend non seulement du taux de norbornène mais aussi de la microstructure du copolymère. De plus, la stéréorégularité des chaînes affecte aussi la T_g .

La température de déflexion à la chaleur (en anglais Heat déflexion température (HDT)) est une propriété thermomécanique souvent donnée pour les thermoplastiques, afin de préciser la température à laquelle, ces matériaux soumis à certaines charges, subissent une déformation conventionnelle [90]. Dans le cas des COC et COP, la température de déflexion à

la chaleur dépend du taux de norbornène dans la structure qui influence la transition vitreuse [78]. En effet, les grades de COC ayant le plus haut taux de norbornène, ont la T_g la plus élevée et sont plus résistants à la température. La nomenclature des grades Topas[®] se compose de quatre nombres : les deux premiers représentent la viscosité intrinsèque et les deux derniers se réfèrent à la température de déflexion. Le **tableau 1** énumère les grandes catégories de Topas[®], Zeonex[®], Zeonor[®] et Apel[™] avec une brève description de leurs propriétés. Certains autres grades de Topas[®] sont disponibles pour des applications spécifiques dans le domaine de l'optique, de la médecine ou du diagnostic, mais ces derniers ne sont pas cités dans la littérature scientifique.

Tableau 1: Principaux grades de Topas® COC, Apel™ COC, Zeonor® et Zeonex® COP [57,58,62,63].

Grade commerciale	% NB (mol)	T _g (°C)	HDT (°C)	Applications
Topas® 8007	35	78	75	Très bonnes propriétés barrière et faible absorption d'eau. Recommandé pour les produits d'emballage sensibles à l'humidité [57].
Topas® 5013	46	130	130	Bonnes propriétés optiques. Recommandé pour les applications optiques telles que les lentilles de contact, pour les applications médicales et de diagnostic [57].
Topas® 6013	48	140	130	Pureté et haute transparence et résistance chimique, supporte la stérilisation aux rayonnements gamma et à l'autoclave. Applications pour l'emballage pharmaceutique et le diagnostic [57].
Topas® 6015	52	160	150	De grade similaire au 6013, mais avec une HDT la plus élevée atteinte avec de nombreux autres polymères amorphes [57].
Topas® 6017	57	175	170	Réservé aux applications nécessitant une résistance à la température très élevée [57].
Apel™ 8008	/	70	60	Films, feuilles [58].
Apel™ 6509	/	80	70	Films, feuilles [58].

Apel™ 6011	/	105	95	Pièces industrielles [58].
Apel™ 6013	/	125	115	Réceptacles remplis à chaud [58].
Apel™ 6015	/	145	135	Emballage médical [58].
Apel™ 5014	/	135	125	Optique [58].
Apel™ 5514	/	135	125	Optique [58].
Zeonor® 1060R	/	100	99	Blister, miroirs, disque, plaque de guide de lumière, conteneurs semi-conducteurs, pièces automobiles [63].
Zeonor® 1020R	/	102	101	Blister, miroirs, disque, plaque de guide de lumière, conteneurs semi-conducteurs, pièces automobiles [63].
Zeonex® 330R	/	123	103	Lentilles et composants optiques [62].
Zeonex® 480R	/	138	123	Lentilles et composants optiques [62].
Zeonex® E48R	/	139	122	Lentilles et composants optiques [62].
Zeonex® F52R	/	156	144	Lentilles et composants optiques [62].
Zeonex® RS420	/	136	110	Connecteurs et composants d'antennes [62].

Les structures chimiques spécifiques des copolymères d'oléfines cycliques donnent également une combinaison de propriétés qui sont listées dans le **tableau 2** avec leurs différentes applications.

Tableau 2 : Caractéristiques des copolymères d'oléfines cycliques et leurs applications.

Caractéristiques	Applications
<ul style="list-style-type: none"> • Faible densité • Haute transparence • Haute température de transition vitreuse • Faible biréfringence • Faible fluorescence automatique • Absorption d'eau extrêmement faible • Excellentes propriétés de barrière contre la vapeur d'eau • Température variable de déflexion de la chaleur jusqu'à 170 ° C • Haute rigidité, résistance et dureté • Très bonne compatibilité sanguine • Excellente biocompatibilité • Très bonne résistance aux acides et aux alcalins • Très bonnes propriétés d'isolation électrique • Très bonne capacité de processus de fusion / capacité d'écoulement 	<ul style="list-style-type: none"> • Flacons médicaux, seringues • Cellules optiques de test de laboratoire • Seringues pré-remplies par le contenu pharmaceutique • Emballage • Stérilisation • Dispositif microfluidique • Biopuces • Puces de diagnostic • Biocapteurs • Immobilisation de l'ADN • Puces à ADN • Purification d'acide nucléique • Tests immunologiques

Le comportement thermique de trois séries de COC mono et bicyclique fournies par Hoechst Celanese Corporation, Mitsui Chemical et Nippon Zeon Co a été étudié par Liu C. et al. [91] en utilisant une analyse thermogravimétrique sous atmosphère d'azote. Les auteurs se sont concentrés d'abord sur l'influence de la composition chimique et de la microstructure sur les températures de dégradation. Ensuite ils ont évalué les paramètres cinétiques en utilisant les méthodes iso-conversionnelle Flynn – Wall – Ozawa et du pseudo-premier ordre. L'énergie

d'activation (E_a) est un des paramètres cinétiques déterminé par ces méthodes. La méthode iso-conversionnelle Flynn-Wall-Ozawa a été développée par Flynn et al. [92] et Ozawa et al. [93,94]. Cette méthode est utilisée dans le cas où plusieurs vitesses de chauffe sont utilisées pendant l'analyse thermique par ATG. Elle permet la détermination de l'énergie d'activation selon l'équation suivante :

$$\log \beta \cong 0,457 \left(-\frac{E_a}{RT} \right) + \left[\log \left(\frac{AE_a}{RT} \right) - \log F(\alpha) - 2,315 \right] \quad (\text{Équation 3})$$

où β est la vitesse de chauffe, T est la température absolue, R est la constante du gaz, α est la conversion, E_a est l'énergie d'activation de la réaction, A est le facteur pré-exponentiel. Ainsi, à la même conversion, l'énergie d'activation E_a est alors obtenue à partir de la pente de la courbe de $\log \beta$ en fonction de $(1/T)$.

Cependant la méthode cinétique du pseudo premier ordre est utilisé dans le cas d'une seule vitesse de chauffe. Elle a été mis en évidence par Chan et Balke [95] et est définie selon l'équation suivante :

$$\ln \left(\frac{-dW/dt}{W} \right) = E_a \left(-\frac{1}{RT} \right) + \ln A \quad (\text{Équation 4})$$

W représente la perte de masse, $(-dW/dt)$ le taux de la perte de masse, E_a l'énergie d'activation et T la température. Pour cette équation du pseudo premier ordre, l'énergie d'activation est déterminée à partir de la pente de la droite $\ln \left(\frac{-dW/dt}{W} \right)$ en fonction de $\left(\frac{1}{RT} \right)$.

La teneur en structure cyclique variait de 20 à 60 % en moles et la T_g de 80 à 177 °C dans cette étude. Le polyéthylène haute densité (HDPE) a été utilisé comme référence. Le COC a une stabilité thermique supérieure par rapport aux polyoléfines, mais cela dépend des microstructures de COC qui induisent un effet stérique, une rigidité de la chaîne des structures cycliques et des effets de ramification. Des paramètres cinétiques tels que l'énergie d'activation (E_a) et A , le facteur pré-exponentiel, ont également été calculés et aucune corrélation entre ces valeurs et la structure cyclique du COC n'a pu être mise en évidence.

Ekizoglou et al.[96] ont également étudié les propriétés thermiques des ENC fabriqués en laboratoire, ayant une fraction molaire de norbornène variant de 0,45 à 0,47. Ils ont montré que ces ENC avaient respectivement une T_g variant de 108 à 123 °C (à partir de mesures DSC) ou de 132 à 143 °C (à partir de mesures DMTA). Ce sont les seuls auteurs, à notre connaissance, qui tiennent compte de l'importance de la masse molaire du copolymère pour les valeurs intrinsèques de T_g .

Ils ont montré que la température de transition vitreuse T_g d'ENC de même teneur en norbornène, augmente significativement de $6 \cdot 10^4$ à $10 \cdot 10^4$ g.mol⁻¹ alors que la T_g est presque constante.

Dorigato et al.[97] ont étudié le comportement d'un mélange fondu de polyéthylène linéaire basse densité (LLDPE) et de Topas® COC (8007) au moyen de la DSC, l'ATG et la DMTA. Ils ont montré que l'incorporation de segments de COC dans le LLDPE a amélioré la stabilité à la dégradation thermo-oxydante du LLDPE (grâce à la limitation résultante de la diffusion de l'oxygène à travers l'échantillon) et qu'elle a également amélioré le module élastique et la déformation réduite au point de rupture.

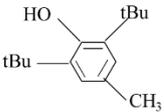
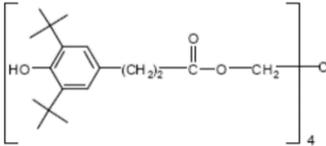
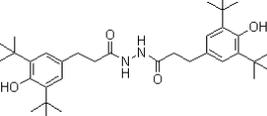
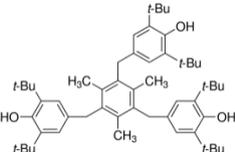
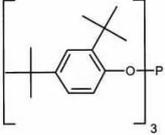
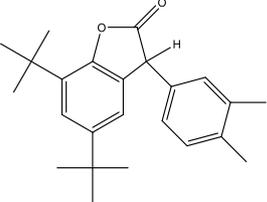
Afin de tester la résistance thermique élevée ainsi que la faisabilité du moulage COC, Liu et al. [98] ont synthétisé du COC avec une température de transition vitreuse élevée ($T_g > 200$ °C) à l'aide d'un catalyseur métallocène (appelé mCOC). Une décoloration de ce COC fabriqué en laboratoire a eu lieu après la granulation lors du moulage par extrusion en raison de l'oxydation thermique et de la production de groupes d'alcènes. Les auteurs ont ajouté avec succès plusieurs antioxydants (Irganox®1010, Irgafos®168, Irganox®HP2225 et Irganox®HP2921) pour éviter l'oxydation thermique et le changement des couleurs. Il a été démontré que l'ajout de 1 % en masse d'antioxydant dans le COC fabriqué en laboratoire, éliminait la décoloration et permettait l'utilisation du COC pour des applications optiques. Dans une autre étude, ils ont également ajouté trois antioxydants (Irganox® 1010, 1330 et 1024) dans le mCOC ayant une forte T_g , afin d'éviter l'oxydation thermique et la coloration [99]. En utilisant la mesure DSC sous oxygène, ils ont démontré que la température d'induction à l'oxydation augmentait avec la présence d'antioxydant, montrant ainsi l'effet protecteur des additifs qui permettait aussi d'éviter la décoloration.

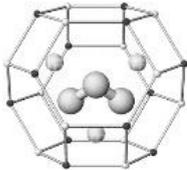
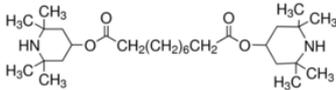
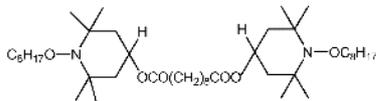
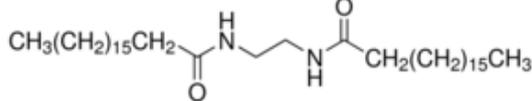
I.4. Additifs ajoutés aux ENC

Afin de protéger le matériau contre les réactions oxydantes ou photochimiques et pour améliorer la mise en forme, des antioxydants et des lubrifiants sont ajoutés au polymère brut. Les antioxydants sont présents à de faibles concentrations (généralement moins de 0,3 % en masse) [100][101], comme l'exigent les autorités réglementaires de la santé, telles que la Pharmacopée Européenne. Des analyses qualitatives et quantitatives sont alors nécessaires

pour comprendre les processus de dégradation ultérieurs et garantir la qualité de la matière plastique en question. Le **tableau 3** donne la liste des antioxydants et des lubrifiants ajoutés aux ENC et référencés dans la littérature. Il faut néanmoins remarquer que la plupart des articles ne considère pas les additifs ajoutés, bien qu'il soit important de disposer de ces informations lorsque l'on considère le vieillissement du polymère.

Tableau 3 : Antioxydants et lubrifiants ajoutés aux ENC

Additifs	Structures chimiques	Références
BHT®; C ₁₅ H ₂₄ O; MM: 220,18 g.mol ⁻¹		[102]
Irganox® 1010; C ₇₃ H ₁₀₈ O ₁₂ ; MM: 1176,63 g.mol ⁻¹		[98,99,103–106]
Irganox® 1024; C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₄ ; MM: 553 g.mol ⁻¹		[99]
Irganox® 1330; C ₅₄ H ₇₈ O ₃ ; MM: 775,19 g.mol ⁻¹		[98,99]
Irgafos® 168; C ₄₂ H ₆₃ O ₃ P; MM: 646,90 g.mol ⁻¹		[98]
HP136; C ₂₄ H ₃₀ O ₂ ; MM: 350,22 g.mol ⁻¹		[98]

Irganox® HP 2225	Irganox 1010® (42,5 %) / Irgafos® 168 (42,5 %) / HP136 (15 %)	[98]
Irganox® HP 2921	Irganox® 1076 (28 %) / Irgafos® 168 (57 %) / HP136 (15 %)	[98]
Ultramarine Blue; Na _{8-x} [SiAlO ₄] ₆ . [S ₂ , S ₃ , SO ₄ , Cl] _{2-x}		[107]
Tinuvin® 770; C ₂₈ H ₅₂ N ₂ O ₄ ; MM: 481 g.mol ⁻¹		[108]
Tinuvin® 123; C ₄₄ H ₈₄ N ₂ O ₆ ; MM: 73714 g.mol ⁻¹		[83]
N, N'-Ethylenebis (stearamide)®; C ₃₈ H ₇₆ N ₂ O ₂ ; MM: 593 g.mol ⁻¹		[104]

I.5. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons rappelé les différentes voies de synthèse des ENC et la relation entre les microstructures et leurs propriétés physico-chimiques, ainsi que leurs applications. Selon leur utilisation, les ENC doivent subir des traitements physico-chimiques. Ces traitements peuvent induire leur vieillissement : ce sont entre autres la stérilisation, le traitement thermique, le vieillissement sous l'effet de la lumière, qui peuvent impacter leur compatibilité avec le milieu environnant. Dans le second chapitre, nous allons détailler les différents types de vieillissements subis par les copolymères d'oléfinés cycliques, ainsi que leurs effets sur ces matériaux.

Chapitre II : Vieillessement des ENC

II.1. Introduction

Au cours du temps et selon les modes d'utilisation et de stockage des matières plastiques, on observe souvent une modification des propriétés des polymères, pouvant entraîner la mise hors service de ces produits. Le vieillissement des matières plastiques se manifeste par une dégradation, souvent lente mais toujours irréversible de leurs propriétés à partir d'un point de référence, généralement pris dès la fin du cycle de fabrication [109].

Le vieillissement se traduit donc par une altération des propriétés fonctionnelles (aspect, résistance mécanique, etc.) ou des propriétés plus spécifiques liées à une utilisation donnée (isolation électrique, perméabilité gazeuse ou liquide).

Cette évolution peut résulter de modifications de la structure des macromolécules qui assurent leur cohésion mécanique, de leur composition ou de leur morphologie.

Des effets de cette dégradation impactent la notion de « durée de vie » du matériau c'est-à-dire le temps nécessaire pour qu'une propriété (physique, chimique, ou électrique) atteigne un seuil au-dessous duquel le matériau devient inutilisable.

Il existe plusieurs conditions de vieillissement, parmi lesquelles la température, l'oxydation thermique, la photo-dégradation et le rayonnement ionisant sont les plus cités. Un examen exhaustif de l'altération des polymères a été décrit par White et al. [110]. Ces auteurs montrent la complexité des différents processus de dégradation. Ils comparent les tests accélérés réalisés en laboratoire, avec un comportement en utilisation en extérieur en particulier sur les polymères tels que le PVC, PE, PP, PC et PS. Dans la littérature, nous avons essentiellement trouvé des études de vieillissement sur différents grades de COC de types Topas®, Apel™ et sur des grades COP de type Zeonor® et Zeonex®. Certains grades contiennent des additifs tels que les antioxydants phénoliques et les lubrifiants (**tableau 3**). Les antioxydants jouent un rôle protecteur pendant le vieillissement des matériaux et tous les additifs subissent une dégradation pendant le vieillissement

Comme tous les de polymères, le comportement des ENC sous l'effet des agents de vieillissement dépend de plusieurs facteurs, à savoir : l'environnement, le grade ENC en question (teneur en norbornène et concentration d'additifs), la dose d'irradiation et la

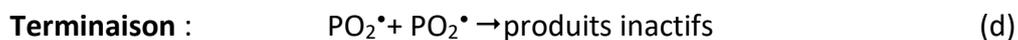
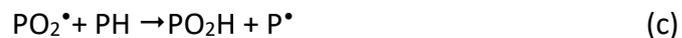
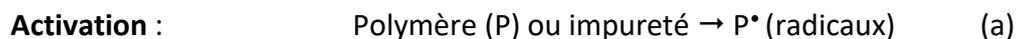
présence d'oxygène dans le milieu environnant. Les principaux changements chimiques qui surviennent pendant le vieillissement sont les suivants :

- Compétition entre la scission et la réticulation des chaînes macromoléculaires,
- Formation de gaz et de composés de basses masses molaires (CBMM),
- Formation de doubles liaisons,
- Sous oxygène, des groupes d'oxydation sont créés.

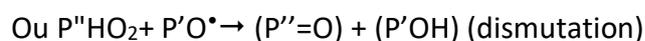
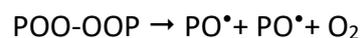
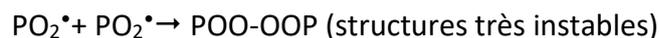
Nous allons maintenant présenter une revue de la littérature traitant du vieillissement par oxydation thermique, par photo dégradation sous rayons UV et par rayonnements ionisants (plasma, rayons gamma et faisceau d'électrons) des ENC.

II.2. Vieillissement par oxydation thermique

Le vieillissement par oxydation thermique (ou thermo-oxydation), correspond à tout vieillissement chimique sous atmosphère oxydante (air, O₂), dont la cinétique dépend essentiellement d'un paramètre externe qui est la température. Pour le cas particulier de la dégradation à des températures très élevées, on parle de pyrolyse [111]. Cette réaction est décrite selon le "schéma standard" des mécanismes d'oxydation des polymères, composé essentiellement de trois étapes et qui peut être écrit comme suit [109]:



Divers mécanismes de terminaison sont possibles :



Dans ce mécanisme standard, nous obtenons la formation des hydroperoxydes (PO_2H), des peroxydes (PO_2P), des cétones ou des aldéhydes ($\text{P}''=\text{O}$) et des alcools ($\text{P}'\text{OH}$). La réaction (b) correspondant à la transformation des radicaux primaires P^* en radicaux peroxydes (PO_2^*), est extrêmement rapide et ne va pas contrôler la cinétique globale sauf si l'oxygène fait défaut (cinétique contrôlée par la diffusion de O_2). La réaction (c) gouverne donc la vitesse de propagation du processus ; il s'agit de l'arrachement d'un atome d'hydrogène sur le polymère. Le classement de la stabilité vis-à-vis de l'oxydation correspond donc à celui des énergies de liaisons C-H contenues dans le squelette macromoléculaire et prend en compte des critères d'encombrement stérique lié à l'accessibilité de l'atome d'hydrogène.

Le vieillissement par oxydation thermique a été étudié par plusieurs auteurs [91,96–99,112–114]. Ce vieillissement est effectué pour étudier la stabilité thermique et les propriétés thermiques des matériaux. Les grades commerciaux d'ENC décrits dans les études de vieillissement sont les Topas®(5013, 6013, 8007) et Apel™(6509 et 8008), dont certains contiennent des additifs. La mesure du vieillissement par oxydation thermique se fait à l'aide de techniques d'analyses thermiques telles que la DSC (Analyse Calorimétrique différentielle à balayage ou Differential Scanning Calorimetry) ou l'ATG (Analyse Thermogravimétrique) sous air ou azote.

Yang et al. [114] ont utilisé la microscopie IRTF et la thermogravimétrie sous air pour étudier le comportement cinétique de l'oxydation thermique du Topas®5013. Dans cette étude, les auteurs ont mélangé de la poudre TiO_2 avec des ENC pour améliorer les propriétés thermophysiques et diélectriques des appareils électro-optiques et ce matériau a été comparé au COC métallocène pur (mCOC). La **Figure 3** montre l'évolution de l'oxydation thermique du (mCOC). Les résultats indiquent la présence des bandes IR suivantes : la bande à 2953 cm^{-1} , correspondant à la vibration d'élongation des liaisons (CH), des bandes à 1779 cm^{-1} et 1726 cm^{-1} , correspondant à la vibration d'élongation des liaisons (COO) et (C=O), attribuées à la formation de lactones et de cétones respectivement. La bande d'absorbance à 1602 cm^{-1} est la vibration d'élongation des groupements vinyliques.

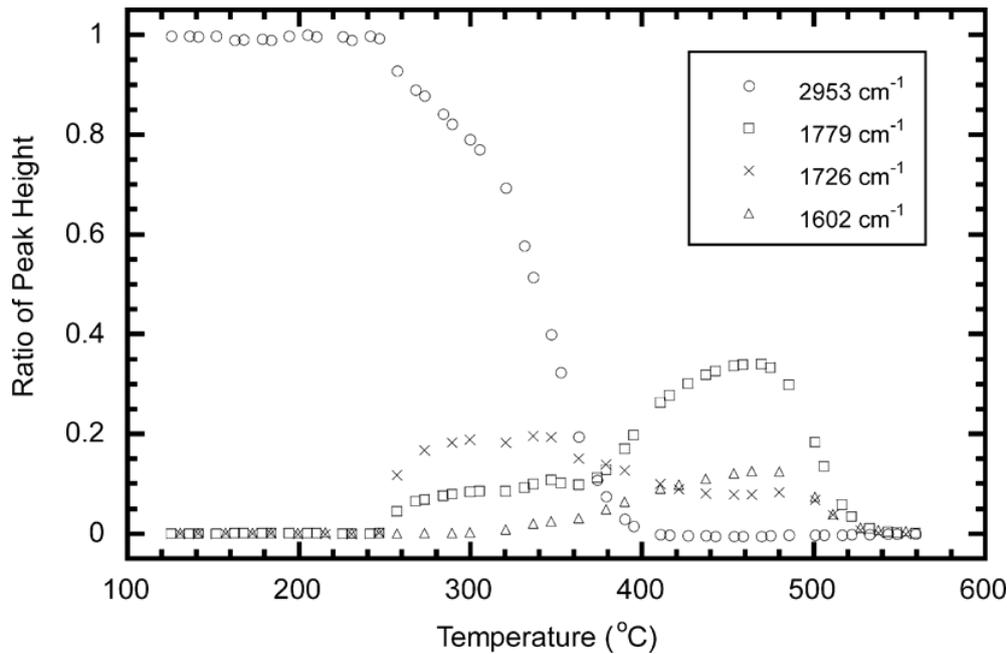


Figure 3 : Évolutions des bandes de vibration infrarouge du mCOC pur lors de l'oxydation thermique. Repris de [114] avec l'autorisation d'Elsevier.

Ces différentes bandes montrent la dégradation du copolymère pendant le vieillissement par oxydation thermique. Pour des températures allant de 120 à 550 °C sous air, une diminution de la bande d'absorbance infrarouge à 2953 cm⁻¹ a été observée de 250°C à 400°C et attribuée à la déshydrogénation. L'oxydation du copolymère débute à environ 270°C, cela est mis en évidence par l'augmentation de la vibration du (C=O) à 1726 cm⁻¹. Une augmentation est observée à la fois pour les intensités des lactones (1779 cm⁻¹) et des liaisons de type vinyle (1602 cm⁻¹) associées à la diminution des groupes cétone (1726 cm⁻¹) à environ 360°C. Pour des températures supérieures à 520°C, toutes ces bandes disparaissent en raison de la décomposition du matériau. Un processus de dégradation à deux étapes est montré lorsque 80 % de perte de masse se produit entre 415°C à 465°C, ce qui correspond à des scissions de chaîne polymère et à une oxydation une fois la déshydrogénation terminée. Pour des températures supérieures à 465°C, la dernière perte de masse de 20 % correspond à la dégradation du polymère. Les auteurs ont noté qu'en présence de TiO₂, on observe une stabilisation thermique du polymère qui retarde l'apparition de craquelures de 454°C à 473°C.

Le comportement thermo-oxydatif de deux séries d'ENC (Topas®(6013 et 8007) et Apel™(6509 et 8008)) contenant des stéarates de Fe, Co et Mn comme additifs a été étudié par Gutiérrez-Villarreal et al. [113]. Le taux de norbornène respectif dans chacun des grades Topas® est de

54 et 38 % en moles, alors qu'il est d'environ 20 % en moles dans le COC de type d'Apel™. L'incorporation de sels de métaux de transition, comme agents de dégradation, pendant la fabrication des polymères a été testée auparavant sur les polyoléfines [115,116]. Les auteurs ont utilisé un four à circulation d'air à 70 °C pendant 150 jours. L'évolution de la dégradation dans ces conditions a été analysée par des techniques spectrales (IRTF), mécaniques et thermiques. Les auteurs ont utilisé l'Indice du Carbonyle (CI) pour caractériser le degré de dégradation des oléfines cycliques, qui a été défini comme un rapport d'une absorbance carbonyle à environ 1712 cm⁻¹ (un sous-produit de l'oxydation thermique) et de la bande d'absorption à 1456 cm⁻¹ (bande de vibration de rocking des CH₂) [113]. Même si les auteurs ont montré des différences dans l'oxydation entre les grades Topas® et Apel™, ils ont noté que les deux copolymères sont stables vis-à-vis de l'oxydation thermique. Ils ont démontré que le Topas® COC avait un CI plus élevé que le COC d'Apel™. Cela s'explique par le fait que les Topas® sont plus sensibles à la dégradation thermique en raison de leur pourcentage plus élevé d'unités de norbornène (NB). Une forte teneur en NB induit une teneur plus élevée en carbone tertiaire, qui est un des sites fragiles par rapport à l'oxydation. Les régions amorphes sont également plus fréquentes lorsque la teneur en NB augmente, ce qui affecte la diffusion de l'oxygène et favorise l'oxydation et une facilité de la coupure de chaînes.

Notre équipe a également étudié la stabilité thermo-oxydante d'un ENC irradié par faisceau d'électrons (Topas® 8007) [112]. Une série de méthodes d'analyses thermiques (ATG, DSC) a été utilisée pour évaluer le niveau d'oxydation de la matrice polymère. La comparaison de la dégradation de l'ENC sous O₂ et N₂, observée en utilisant l'ATG, a montré que le copolymère se dégrade à une température inférieure sous O₂ par rapport aux conditions sous N₂, avec la formation de plusieurs espèces oxydantes (**Figure 4**). Les hydroperoxydes et les radicaux peroxydes sont formés autour de 225°C sous O₂. À des températures de dégradation supérieures à 300°C, les polymères et les antioxydants subissent plusieurs étapes successives de dégradation à des températures inférieures sous O₂ à celles sous N₂, où seule une étape est mise en évidence à environ 400°C.

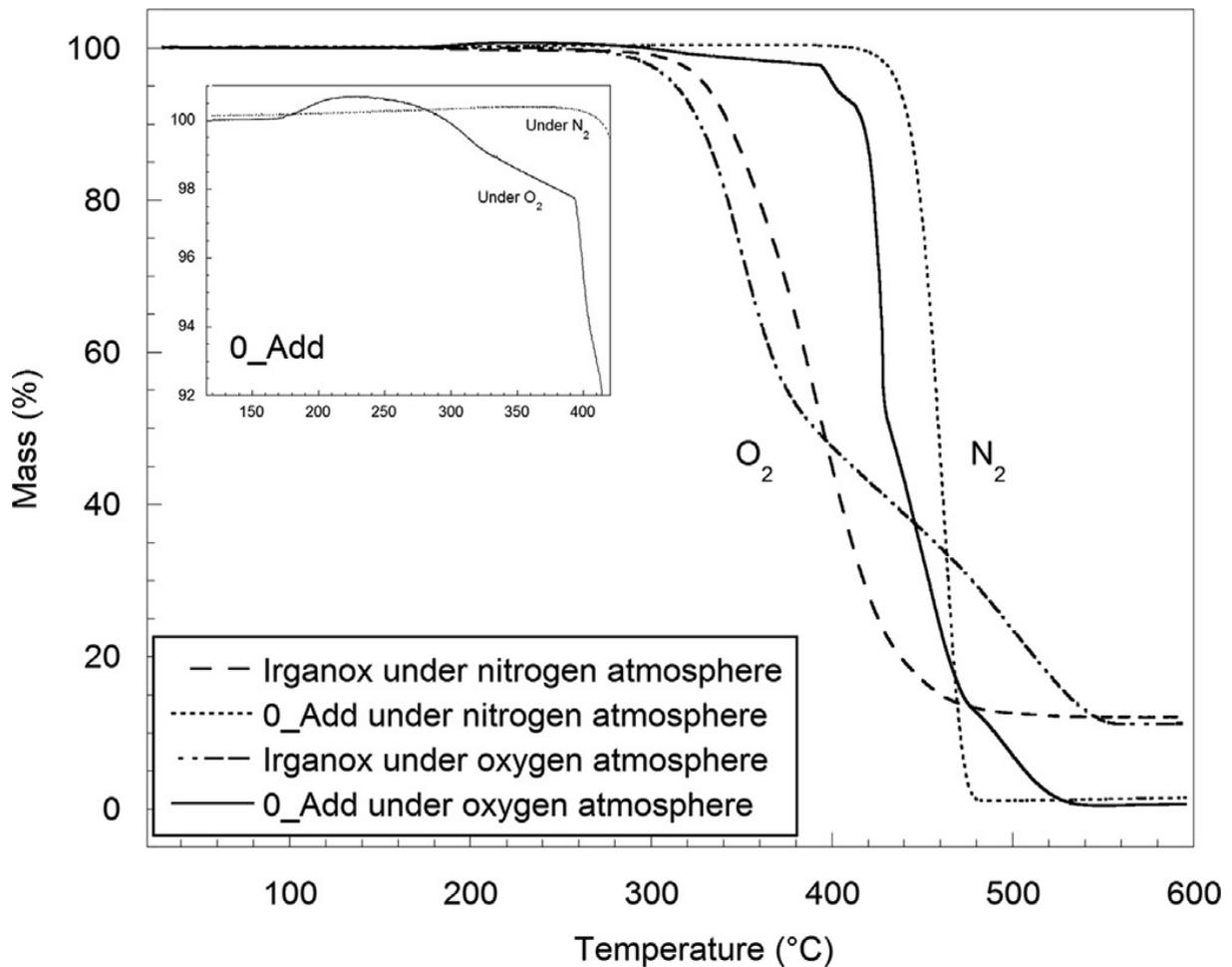


Figure 4: Comparaison des courbes ATG sous azote et oxygène d'un grade COC Topas®8007 (O_Add) et d'Irganox®1010. Repris de [112] avec l'autorisation d'Elsevier

Il a également été observé l'effet protecteur de l'antioxydant (Irganox® 1010) contre l'oxydation du copolymère. En effet, la mesure par DSC de la température et du temps d'induction à l'oxydation, ont montré l'importance de l'antioxydant pour retarder l'oxydation du polymère.

II.3. Vieillissement par photo dégradation sous rayonnement UV

L'objectif de cette partie est d'élucider l'impact chimique du photo-vieillissement par rayonnement UV sur les ENC. Cette partie fait un rappel des notions fondamentales sur les rayonnements UV ainsi que leurs effets sur les propriétés des polymères, puis aborde les mécanismes de formation des produits de dégradation. La photo dégradation est une réaction en chaîne, similaire à la réaction de thermo-oxydation mais en diffère par la première étape puisque l'énergie nécessaire à l'amorçage n'est pas apportée par la chaleur mais par un

photon. La cinétique de la photo dégradation des matériaux polymères est déterminée par différents paramètres tels que la température, et la présence des additifs.

Le rayonnement UV allant de 200 à 400 nm ne représente que 6 % de l'intensité totale du spectre solaire sur la surface de la terre. Cependant, l'énergie des rayonnements dans cette gamme est du même ordre de grandeur que l'énergie d'une liaison chimique. La photo dégradation induite par ces rayons peut se produire en l'absence d'oxygène (induisant la rupture et / ou la réticulation de la chaîne) et en présence d'oxygène (photo dégradation par oxydation) et peut également être accélérée à haute température [117].

La progression de la photo dégradation, lorsqu'elle est réalisée sous atmosphère classique (air), dépend de la perméabilité du polymère à l'oxygène : elle est très faible dans les parties cristallines, faible dans les parties amorphes et élevée dans les parties caoutchoutiques [111,118]. Généralement, la photo dégradation se manifeste dans un premier temps à la surface directement soumise à l'action du rayonnement et de l'oxygène. Dans le cas des fibres polymères synthétiques, le rapport surface/volume est très élevé ; le phénomène de la photo dégradation est donc très important.

De plus, l'efficacité des additifs qui ont migré à la surface du matériau peut être diminuée par son extraction lors du lavage.

La photo dégradation des ENC a été très peu étudiée. Nous trouvons dans la littérature les travaux de Nakade et al. [119] sur la photo dégradation de trois ENC (fournis par Polyplastics Co, Japon) ayant une teneur différente en norbornène (50, 52 et 57 % molaire) et une stéréorégularité similaire.

Dans cette étude, la photo-oxydation a été induite par l'utilisation d'une lampe à arc Xenon (1500 W - 63 °C) afin de mettre en évidence les scissions et réticulations des chaînes qui peuvent se produire. Les techniques d'analyses spectrales comme la spectroscopie Infra Rouge à Transformation de Fourier (IRTF), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton et des techniques séparatives comme la Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES) ont été utilisées pour montrer les modifications chimiques dans la matrice polymérique. Parmi les modifications observées après photo-vieillessement, il a été mis en évidence la présence de radicaux libres et la formation de groupements aldéhydes, cétones, hydroxyles, esters et des doubles liaisons carbone-carbone. Les auteurs ont également montré que la photo dégradation augmentait en fonction de la teneur en norbornène.

Nakade et al. [119] ont proposé trois voies de formation des produits de photo dégradation dans les ENC (**Figure 5**) :

En (A), on trouve les voies de formation des espèces radicalaires : lorsque les ENC sont irradiés par un rayonnement UV, à la fois le cycle du norbornène et la liaison éthylène sont excités. L'énergie d'excitation est ensuite transférée à la liaison (C-H) la plus proche, ce qui entraîne le clivage de cette liaison et la libération d'hydrogène, conduisant à la formation de radicaux polymères. Le radical polymère peut réagir avec de l'oxygène moléculaire, pour produire des radicaux alcoyles (PO^{\bullet}), peroxydes (POO^{\bullet}) et hydroxydes (OH^{\bullet}).

Les voies (B) représentent les voies de formation des groupements acyles et formyles : Le radical polymère alcoyle (PO^{\bullet}) et / ou l'hydroperoxyde (POO^{\bullet}) peut également provoquer une dégradation de la chaîne par β -scission, avec la formation de groupes formyles et acyles.

Enfin les voies (C) sont les voies de formation de doubles liaisons : la photodécomposition des groupements hydroperoxydes avec formation de doubles liaisons, fonctions hydroxydes et groupements cétone dans le polymère.

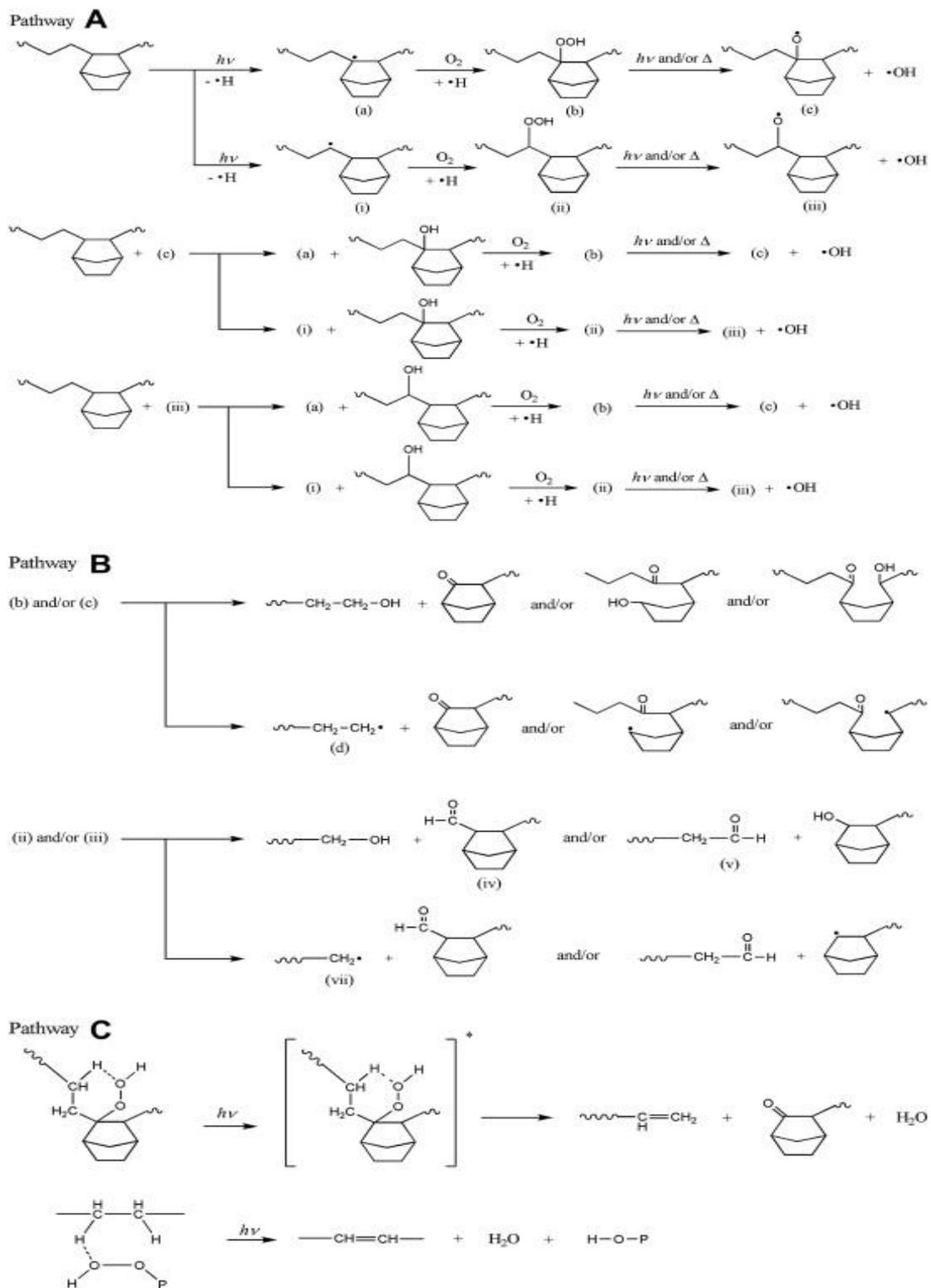


Figure 5 : Voies de formation des produits issus de la photodégradation. (A) : Voies de formation des espèces radicalaires, (B) : Voies de formation des groupements acyles et formyles, (C) : Voies de formation de la double liaison. Repris de [119] avec l'autorisation d'Elsevier.

Pilar et al. [108,120] ont également travaillé sur la photo-oxydation de plusieurs matériaux polymères induite par une lumière issue d'un arc Xénon (Weather-Ometer (WOM), produisant une irradiation de $0,5 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{nm}^{-1}$ à 340 nm, 60 °C, 20 % d'humidité relative) pendant 200 jours. Ils ont comparé des plaques de polypropylène de 6 mm d'épaisseur, de polyéthylène haute densité, de polystyrène et de Topas® 8007 stabilisées avec différents photostabilisants d'amines encombrées (Tinuvin 770, Flamistab, Chimasorb). Ils ont utilisé la spectroscopie IRTF en mode de Réflexion Totale Atténuée (RTA-IRTF). Cette technique a permis de mettre en évidence la présence de vibrations (OH) dues à l'acide carboxylique à environ 3350 cm^{-1} et aux bandes de carbonyle ainsi que des bandes de vinyle entre 1850 et 1550 cm^{-1} . Trois bandes principales de lactone (1780 cm^{-1}), de vinyle (1650 cm^{-1}) et de combinaison d'ester et de carbonyle (1720 cm^{-1} et 1740 cm^{-1}) ont été trouvées par décomposition spectrale (**Figure 6**). Pour les échantillons non stabilisés, une concentration plus élevée de produits d'oxydation a été trouvée dans le COC par rapport au polypropylène (PP). Néanmoins, les mêmes bandes de vibration ont été observées, dans les deux cas, avec la prédominance des bandes combinées situées entre $1720\text{-}1740 \text{ cm}^{-1}$.

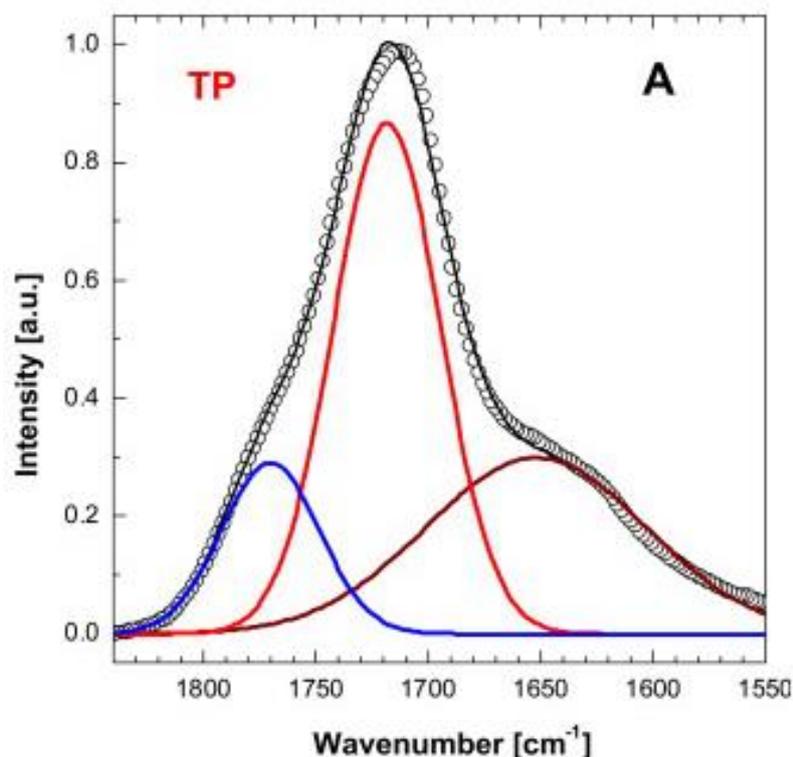


Figure 6 : Distribution des produits d'oxydation déterminés par décomposition des régions carbonyle et vinyle dans les spectres de IRTF-RTA des plaques de COC non stabilisées après 144 jours d'exposition de WOM. Repris de [108] avec l'autorisation d'Elsevier.

Ils ont réussi à améliorer l'hydrophilie de surface ainsi que la résistance à la fois à l'adsorption des protéines et à l'adhésion cellulaire qui revêtent une grande importance pour le développement des dispositifs de microfluidique pour l'analyse biologique. En effet la force d'adhérence élevée a été attribuée à la présence de groupes fonctionnels fortement polaires (groupement carbonyle) sur les surfaces modifiées, augmentant ainsi le nombre de sites de liaisons hydrogène possibles, et également à une mouillabilité plus élevée permettant un contact plus intime pendant le thermocollage.

De même, dans le but d'induire des modifications de surface, Jena et al. [121,122] ont utilisé la lumière UV sur du Topas® COC (8007 et 6015) afin d'améliorer les propriétés de surface pour la production de puces de microfluidique. Ils ont expérimenté la photo greffage de l'acide acrylique, de l'acrylate de 2-hydroxyéthyle (HEA) et de la 2-méthacryloyloxyéthyl-phosphorylcholine sur la surface du COC pour minimiser l'adsorption des analytes et réduire l'adhérence des cellules. Ils ont utilisé l'irradiation UV à partir d'une lampe UV à 265 et 365 nm et une intensité d'irradiation de 130 mW.cm^{-2} .

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le greffage d'acide acrylique car ce greffage a donné des grandes forces de thermocollage qui étaient jusqu'à six fois plus élevées au regard du COC non modifié. Les mesures de l'angle de contact ainsi que l'utilisation des techniques de spectrométrie (IRTF), de la Spectrométrie Photoélectronique induite par Rayons X (XPS) et la Microscopie Electronique à Balayage (MEB) ont montré qu'une surface hydrophile stable pouvait être obtenue. La mouillabilité de la surface avec l'eau est un aspect important car elle améliore la compatibilité du micro-canal dans les dispositifs de microfluidique.

Tsao et al. [123] ont utilisé un traitement de surface par UV / ozone (O_3) pour induire une modification de surface de COC (Zeonor® 1020) dans des systèmes de microfluidique. Le traitement UV / O_3 est une technique initialement développée pour éliminer les contaminants organiques des substrats semi-conducteurs, mais à des niveaux d'énergie suffisamment élevés, l'exposition UV / O_3 peut casser les chaînes polymères et insérer des groupements fonctionnels contenant de l'oxygène à la surface. La modification de surface (UV / O_3 - 14 mW.cm^{-2} à 254 nm) est suivie de mesures d'angle de contact avec l'eau. Une diminution de l'angle de contact avec le temps d'exposition (95° à 43°) a été observée, ce qui indique l'augmentation de l'hydrophilie de la surface. Les auteurs ont également remarqué que les surfaces de COC restaient relativement stables par rapport au PMMA lorsqu'elles étaient exposées à des solvants (acides, basiques et

neutres). L'hydrophilie et la stabilité vis-à-vis du solvant sont des paramètres importants pour les substrats de microfluidique, car les fluides doivent pouvoir s'écouler facilement.

II.4. Vieillessement induit par rayonnement ionisant.

Les ENC peuvent subir un traitement par rayonnements gamma ou faisceau d'électrons pour être stérilisés, mais lorsque l'on ne cherche à obtenir qu'une stérilisation de surface, on peut avoir recours à une stérilisation par plasma [102,104,106,124–132].

L'irradiation de matériaux polymères avec des rayonnements ionisants conduit à la formation d'intermédiaires réactifs, de radicaux libres, d'ions et d'atomes dans des états excités. Ces intermédiaires peuvent suivre plusieurs voies de réaction qui entraînent une dismutation, l'arrachement d'un atome d'hydrogène, des réarrangements et / ou la formation de nouvelles liaisons ; toutes ces réactions conduisent par la suite à l'altération de la structure du matériau par une action chimique radicalaire. Le degré de transformation dépend de la structure du polymère et du traitement du polymère avant, pendant et après l'irradiation [133,134]. La coupure oxydante est initiée par une réaction entre une molécule d'oxygène et un radical libre, ce qui conduit à la formation d'un radical peroxyde (POO^{\bullet}). Ce radical subit à son tour d'autres réactions et combinaisons d'abstraction d'hydrogène qui conduisent à la formation de nombreux produits d'oxydation, les mêmes que ceux décrits dans le cas de la photo dégradation par UV: ce sont des hydroperoxydes (POOH), peroxydes (POOP), aldéhydes, esters, cétones, acides carboxyliques et alcools [135].

II.4.1. Traitement plasma

Le traitement plasma a été utilisé comme moyen de modification de surfaces depuis de nombreuses années. Le plasma est décrit comme un gaz dont les atomes et les molécules sont excités et/ou ionisés [136].

Dans le cas des ENC, le traitement plasma est le traitement ionisant le plus décrit dans la littérature. L'avantage du traitement au plasma est son pouvoir de modification de la couche la plus externe sur une épaisseur de quelques nanomètres [137] et favorise les propriétés de mouillage et d'adhérence du matériau en question. Dans le cas du polymère traité par plasma, les principaux facteurs responsables des effets de surface sont : les radicaux libres présents dans le plasma et l'impact des ions sur la surface.

Avec des plasmas dérivés de gaz simples (oxygène, azote, gaz nobles comme (l'argon, l'hélium), etc.), les modifications majeures peuvent être décrites comme : l'arrachement ou le greffage (qui induit une augmentation de la rugosité), dégradation des molécules polymères (qui donnent lieu à des molécules lixiviables ou relarguables), réticulation ou ramification des molécules proches de la surface et introduction de nouveaux groupes fonctionnels. Ces quatre effets se produisent simultanément et, selon les conditions de traitement et la conception du réacteur, un ou plusieurs d'entre eux peuvent prédominer. Dans la plupart des cas, ces processus ne concernent que les premières couches moléculaires (environ 100 Å).

Johansson et al. [138] ont étudié les effets des traitements par plasma radiofréquence (RF) à basse pression sous atmosphère d'air sur six polymères différents [le COC Topas® 5513X2, le COP Zeonex® 480R, le polyméthacrylate de méthyle (PMMA), le polystyrène acrylonitrile (SAN), le polystyrène (PS) et le polycarbonate (PC)] afin d'hydrophiliser leurs surfaces et de fournir de bonnes conditions de surface de la culture cellulaire même après lavage à l'éthanol. Néanmoins, l'un des inconvénients des traitements de surface est la formation de matériaux oxydés qui sont des composés de basses masses molaires (CBMM) en surface en raison de la dégradation des molécules de polymères. Ces petites molécules pourraient ensuite être solubilisées par lavage (induisant une lixiviation) et pourraient également modifier les propriétés physico-chimiques de la surface du polymère. Les traitements plasma à l'air affectent à la fois la mouillabilité et la composition de surface élémentaire de tous les matériaux. L'introduction de groupes contenant de l'oxygène dans des surfaces polymères induit une forte diminution des valeurs d'angle de contact avec l'eau (environ 40 à 60°) même avec un faible rapport puissance du plasma / débit du gaz. Les fonctions créées après traitement au plasma sont souvent mises en évidence par XPS. Ce sont des hydroxyles, des éthers, des époxydes et des acides carboxyliques. Dans cette étude, les auteurs ont montré que le PMMA est moins affecté par le plasma sous air que les autres polymères et ils ont attribué ce résultat au mécanisme de dépolymérisation du PMMA pendant le traitement plasma [139]. Les auteurs ont également démontré que le Zeonex® 480R (COP) et le Topas® 5513X2 (COC), bien qu'ayant des compositions similaires, donnent des spectres XPS très différents après un traitement au plasma. En outre, ils ont montré que seul les Zeonex®, PS et SAN ont donné de bonnes propriétés de croissance cellulaire après le traitement par plasma, alors que ce n'était pas le cas avec le Topas® ni le PMMA. Ils ont attribué cette différence à la

présence d'additifs dans les polymères.

Dans un autre domaine d'application, comme l'adhésion au métal, Nikolova et al. [140,141] sont arrivés à la même conclusion en montrant que la concentration des CBMM et des additifs à la surface du polymère pourrait jouer un rôle dans la modification de surface induite par le traitement par plasma. Ils ont étudié l'adhésion de Topas® 6017 aux métaux Al et Cu. De même, Hwang et al. [130] ont comparé le potentiel d'adhésion entre une couche de revêtement (Indium Tin Oxide, ITO) et un COC (Apex, Mitsui Chemicals) après un traitement par plasma d'oxygène. Ils ont utilisé des techniques d'analyse de surface spécifiques (mesures d'angle de contact, XPS et AFM) pour examiner les modifications de surface. Ils ont conclu que les performances adhésives pourraient être améliorées en augmentant les interactions entre les accepteurs (provenant de l'ion oxygène chargé négativement des groupes hydrophiles) et les donneurs (provenant de la charge positive du métal).

Enfin, dans les applications médicales, le traitement des défauts ostéochondraux a été rapporté par Petrtyl et al. [29] et Polanska et al. [141]. Ils ont utilisé un mélange de COC et de COC / polyéthylène à basse densité linéaire (PEBDL), modifié par un plasma d'azote à basse pression, comme implant polymérique. Le traitement par plasma induit la formation de groupes fonctionnels hydroxyles, carbonyles, carboxyles et amines à la surface de l'implant et plusieurs cultures de cellules ont démontré l'aptitude de ces matériaux à l'ingénierie tissulaire.

Roy et al. [126,127] ont utilisé des plasmas d'argon radiofréquence (RF) et d'un mélange argon-oxygène pour améliorer les propriétés de surface de COC (Topas® 6015 et 5013) pour des applications dans des dispositifs de microfluidique. L'objectif était d'étudier l'influence du vieillissement sur les propriétés de surface du COC traité par plasma. Le traitement par plasma a induit une oxydation par réaction des radicaux piégés avec l'oxygène ; les auteurs ont signalé la présence de scissions de chaînes mais également de réticulation et l'augmentation de la rugosité de surface (qui peut être liée à l'arrachement des CBMM de surface). Roy a proposé des voies de réaction possibles sous l'effet du plasma, sans donner aucune preuve de la nature des radicaux. De plus, à notre connaissance, il n'y a pas encore d'étude réalisée sur la nature des radicaux formés dans les ENC. Les ENC sont souvent comparés au polyéthylène (PE) et de nombreux documents peuvent être trouvés, traitant de la nature des radicaux créés dans le PE, en particulier après traitement par plasma RF [142,143].

En 2014, Mix et al. [144] ont comparé l'effet du plasma RF d'oxygène sur les PE et ENC linéaires, ramifiés et hyper ramifiés (Sumitomo Chemicals, Japon ; taux de norbornène de 65%). Afin de d'éliminer les CBMM formés sur la surface traitée, celle-ci a été lavée au THF et à l'eau. Les techniques d'XPS et de DSC ont été appliquées. Le plasma est connu pour induire la réticulation à la surface du PE traité au plasma [145] et dans cet article, les auteurs ont utilisé la spectroscopie par Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) pour clarifier la formation de ramification et de réticulation du carbone tertiaire dans les chaînes polymères. Toutefois, l'article se concentre sur le PE et aucun résultat RPE n'a été donné pour les ENC. Les auteurs ont montré que les structures linéaires, ayant la teneur en carbone tertiaire la plus élevée, subissaient plus de réticulations après le plasma d'oxygène que les polymères ramifiés.

Dans le domaine des nanosciences, la lithographie nano imprimée (LNI) a été développée avec les polymères de type COC (Zeonex®) et PMMA par Kettner et al. [146]. Les polymères ont été pré-traités dans différentes conditions de plasma dans une chambre plasma en utilisant différents gaz avec des propriétés oxydantes (oxygène, azote), réductrices (hydrogène / hélium) ou inertes (argon). L'objectif du traitement plasma était d'activer la liaison covalente à haute résistance pour le traitement des polymères PMMA-PMMA et COC-COC à basse température (inférieure à la température de transition vitreuse des polymères), afin de s'assurer que les structures ne se déforment pas. Les résultats ont montré que les gaz oxydants avaient le plus grand impact sur l'activation de la surface. La pression plasmatique a plus d'impact sur les matériaux COC étudiés (Zeonex®) que sur le PMMA, où aucune corrélation entre la pression du plasma et la force de liaison n'a été mesurée.

II.4.2. Rayonnements électromagnétiques- Irradiation gamma

Les rayonnements gamma interagissent avec la matière *via* trois mécanismes principaux : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la production de paires électron-positron. En plus de ces trois mécanismes, un rayonnement dit de freinage (Bremsstrahlung) peut intervenir ; il correspond à une émission de rayons X. Le rayonnement gamma peut être utilisé à des fins de stérilisation et est apprécié pour sa pénétration élevée et sa production de chaleur négligeable [147]. La dose moyenne réglementaire acceptée pour la stérilisation est de 25 kGy [148]. Le rayonnement induit des réactions chimiques sur les chaînes polymères et modifie leurs propriétés en raison des scissions de chaînes, de la ramification des chaînes et de la réticulation. Habituellement, tous ces processus coexistent mais l'effet prédominant

dépend de plusieurs facteurs, tels que la structure chimique et la morphologie du polymère, l'irradiation elle-même et le traitement post-irradiation. À notre connaissance, une seule équipe a publié des études sur l'effet des rayons gamma sur les matériaux COC :

Kačarević et al. [131] ont étudié les alternances structurales du copolymère éthylène-norbornène irradié aux rayons gamma (Topas® 6015S-04 contenant de l'Irganox® 1010 à 0,5 % en masse). Les échantillons ont été irradiés à 100 et 200 kGy par les rayons γ provenant d'une source de Co^{60} à un débit de 6 kGy / h et recuits à 60°C pendant 2 heures sous vide avant d'être exposés à l'air. Les produits d'oxydation ont été mis en évidence par IRTF avec en particulier la formation de cétones (1718 cm^{-1}) et de groupes aldéhydes (1733 cm^{-1}) dans les zones amorphes. Les rayons γ sont connus pour induire une oxydation lorsque l'irradiation est effectuée dans l'air en raison de leur faible débit de dose par rapport aux faisceaux d'électrons par exemple. Les auteurs se sont concentrés sur la modification du spectre UV car les ENC sont utilisés pour leurs propriétés optiques et la modification du paramètre de transmittance serait rédhibitoire pour les applications optiques. Ils ont montré que des changements dans les spectres UV se produisent à la fois dans des échantillons irradiés sous air ou dans l'eau et correspondent à la formation de doubles liaisons à environ 250 nm. La présence d'antioxydants influence la forme du spectre mais les modifications sont quand même visibles.

Les auteurs ont également vérifié les modifications dues au rayonnement γ en mesurant la température de transition vitreuse (T_g) et ont montré qu'elle augmentait pour des doses supérieures à 200 kGy, indiquant que la réticulation se produisait à cette dose.

La même équipe avec Secerov et al. [149] a caractérisé le vieillissement aux rayons gamma d'un grade ENC de type Topas 6015S04®. Ce grade contenait 55 % en moles de norbornène et 0,45 % en poids d'antioxydant Irganox 1010®. Le matériau a été soumis à des doses d'irradiation plus élevées (0-500 kGy) en présence d'air et dans l'eau. Le taux de gélification (fraction insoluble formée dans le copolymère irradié) a été mesuré en pesant le gel sec après extraction ; il est d'environ 23 % pour la dose de 500 kGy dans l'eau (il est moins élevé lorsque l'irradiation est réalisée dans l'air ou en présence d'antioxydant). La réticulation a ensuite été mise en évidence et de nouveau corrélée avec l'augmentation de la T_g avec la dose.

II.4.3. Rayonnements corpusculaires-électrons accélérés

Les rayonnements γ permettent la stérilisation de produits de densité élevée mais ils nécessitent des temps d'exposition relativement longs (faible débit dose : quelques kGy/heure). En revanche, la stérilisation par électrons accélérés, du fait de son faible pouvoir pénétrant, ne permet de stériliser que des produits de faible densité mais son débit de dose élevée (de l'ordre de quelques kGy/s) permet de réaliser une stérilisation sur des temps plus courts [133].

L'irradiation par électrons accélérés a été utilisée pour stériliser des produits médicaux depuis plus de 50 ans [124,150,151]. En raison de sa commodité en termes d'utilisation et de son faible coût, elle constitue une méthode de stérilisation alternative intéressante et préférable à l'autoclave ou à la chaleur sèche qui peut endommager les matériaux, induire une dégradation et entraîner des pertes de forme et de propriétés mécaniques. Le traitement par rayonnement gamma ou aux électrons est devenu un processus courant pour la stérilisation des emballages. Comme dans le cas des rayons gamma, l'irradiation par électrons accélérés induit des scissions de chaînes, de la réticulation, et de l'oxydation et peut également être utilisée pour le greffage chimique [133,134,152]. Elle peut également modifier les propriétés mécaniques ainsi que les propriétés de surface du polymère [153].

Le comportement des COC après vieillissement aux électrons accélérés est une problématique importante. Cependant seuls quelques articles sont référencés. Ils correspondent au travail de deux équipes de recherche : notre équipe [102,104,128] et celle de Cerrada [129]. Dans ces études, les grades Topas[®] 6013 et 8007 ainsi que Zeonor[®] 750R ont été irradiés avec un faisceau d'électrons de 10 MeV sous air et à température ambiante. Les doses appliquées variaient de 25 à 233 kGy, selon les auteurs.

L'évolution de la température de transition vitreuse T_g avec la dose d'irradiation a été étudiée par Cerrada [129]. Il a constaté que la T_g augmentait significativement avec la dose, ce qui indique une mobilité réduite des chaînes macromoléculaires en raison de la réticulation.

Notre équipe a étudié la dégradation des additifs et la modification des propriétés thermomécaniques du polymère, telles que l'élasticité, la température de transition vitreuse et les capacités de gonflement [102]. La fraction insoluble (formation du gel) des chaînes polymères irradiées a été étudiée dans du toluène pendant 24 heures et il a été montré que

seul le grade Topas® 8007 pouvait donner une fraction insoluble de 35 % après une dose d'irradiation de 150 kGy contrairement au Topas® 6013 [129] et Zeonex® 850 qui n'ont pas subi de formation de gel dans les mêmes conditions. Nous avons également étudié les changements de masse moléculaire au moyen de la CES dans différents solvants (Trichloro Benzène à 135°C et toluène à 60°C) et le même comportement a été observé : pour de faibles doses de rayonnement, nous avons observé que le polymère subit des scissions de chaînes et pour des doses supérieures à 75 kGy, la réticulation et la ramification ont été observées. Nous avons remarqué que l'effet du rayonnement était moins important pour le grade Zeonor® 750 R que pour le Topas® 8007 et correspondait à une concentration en antioxydants presque trois fois plus élevée pour le Zeonor® 750 R que pour le Topas® 8007. En effet, il a déjà été démontré dans le cas des polyoléfines que la présence et la nature de l'antioxydant influençait la dégradation du polymère en termes de formation de gel et de réticulation [154–156]. Nous avons montré que la concentration de l'Irganox®1010 diminuait avec l'augmentation de la dose, induisant la formation de nombreux produits d'oxydation. En utilisant des études de DSC réalisées sous atmosphère d'oxygène, nous avons montré que l'effet du rayonnement ionisant est d'abaisser la stabilité thermo-oxydative du copolymère [112].

En effet, l'irradiation dégrade l'antioxydant et l'oxydation du polymère est alors facilitée. Néanmoins, le temps d'induction de l'oxydation après irradiation est plus élevé que pour les échantillons sans antioxydant. Au cours de l'irradiation, les ENC subissent à la fois des réticulations et des scissions de chaînes. La réticulation pourrait protéger le polymère de l'oxydation en empêchant la diffusion de l'O₂, mais en même temps, les scissions de chaîne génèrent des produits de dégradation qui, une fois liés à la chaîne du polymère, pourraient également conférer des propriétés antioxydantes au matériau.

Nous avons mis en évidence [104] la génération d'espèces oxydées (CBMM) après analyse à la fois par la Chromatographie par Exclusion Stérique (CES) et par la Chromatographie Liquide Haute Performance en Phase Inverse (RP-CLHP). Ces études ont révélé que les CBMM tels que les oligomères et les produits de dégradation de l'antioxydant ont même été trouvés à 25 kGy, soit la dose maximale recommandée pour la stérilisation des dispositifs médicaux et des emballages pharmaceutiques [148]. Malheureusement, ces CBMM peuvent migrer du polymère aux formulations en contact avec elle et peuvent induire une toxicité potentielle. Par conséquent, ils doivent être identifiés et leur toxicité doit être étudiée.

Enfin, en utilisant la spectrométrie de photoélectrons induite par rayons X (XPS) et la microscopie à force atomique (AFM), nous avons montré que la rugosité et la mouillabilité de la surface étaient améliorées par un traitement par faisceau d'électrons même à faible dose (25 kGy) [128]. Comme ces matériaux peuvent être utilisés comme dispositifs médicaux ou emballages pharmaceutiques, des modifications de surface doivent être envisagées. La **Figure 7** met en évidence l'effet d'une dose de 150 kGy sur l'amplitude et l'organisation de la rugosité de la surface. En fonction de la taille de la particule en interaction avec le polymère, la rugosité mesurée ici peut être ou non significative.

Par exemple, si une bactérie (de taille d'environ 1 μm) est capable de s'adapter aux aspérités du film spincoaté irradié, cette texture améliorera son adhérence en augmentant le potentiel de liaison. Mais, pour une entité plus petite comme une molécule chimique (de taille d'environ 1 nm), le potentiel de liaison ne sera pas augmenté, mais un plus grand nombre d'entités pourrait s'adsorber en raison de l'augmentation de la surface.

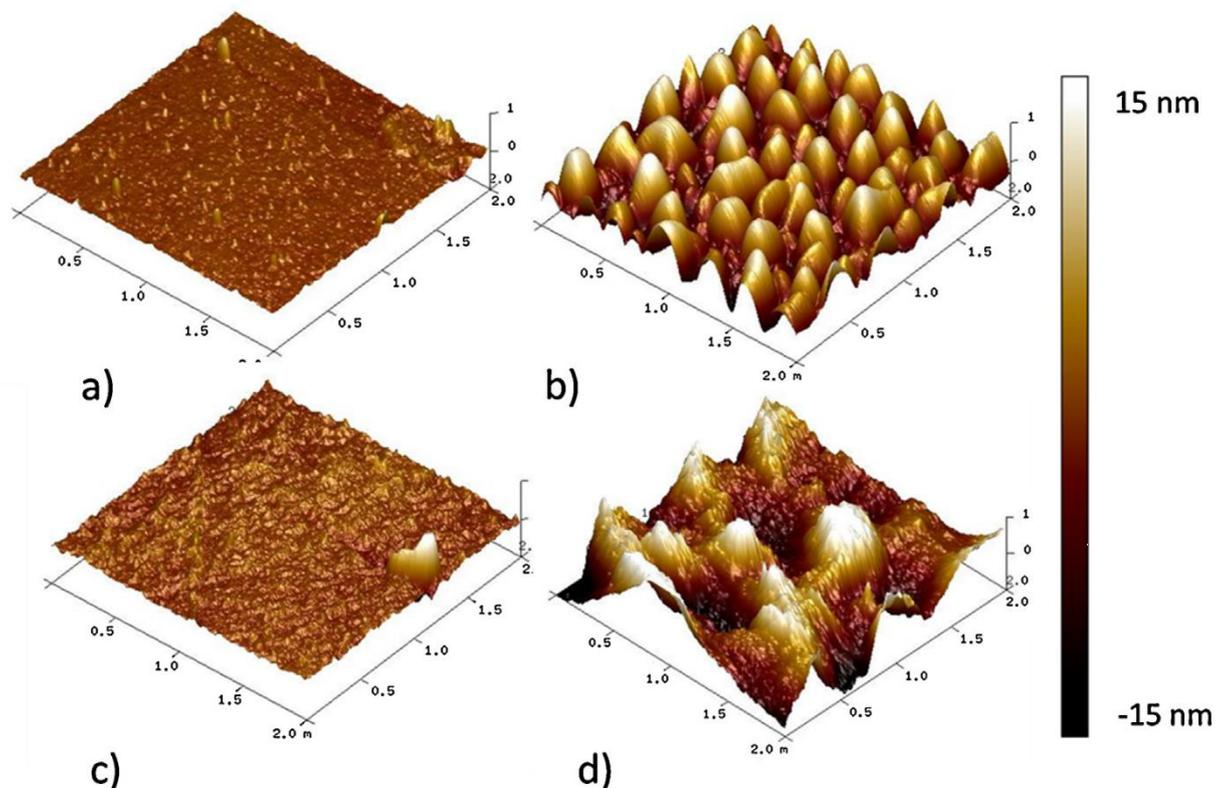


Figure 7 : Images topographiques 3D obtenues par AFM (2 μm x 2 μm) de films spincoatés non irradiés (a) et spincoatés irradiés à 150 kGy (b), de films extrudés non irradiés (c) et extrudés irradiés à 150 kGy (d). Repris de [114] avec l'autorisation d'Elsevier.

Dans cet article, l'interaction de trois principes actifs (chlorure de benzalkonium, phényléphrine et isoprénaline) avec des ENC irradiés, à des concentrations proches de celles des formulations pharmaceutiques, a été étudiée. Il a été montré que, bien que la mouillabilité de l'ENC ait été modifiée après radio stérilisation, la sorption des médicaments, qui n'était pas détectable sur les ENC non irradiés, n'était heureusement pas augmentée par les changements de surface.

II.4.4. Bombardement par ions lourds

Le bombardement par des ions lourds sont généralement connus sous l'acronyme SHI pour Swift Heavy Ions (Ions Lourds Rapides) et permet la modification de la matière suivant un schéma quelque peu différent. En effet, s'il est généralement admis que les techniques classiques d'irradiation telles que l'irradiation aux électrons accélérés et aux rayons gamma conduit à une modification homogène des matériaux, le bombardement d'ions présente la spécificité de générer des traces latentes au sein de la matière [157].

Les ions lourds peuvent être utilisés pour la modification de surface des matériaux polymères, en raison de la profondeur de pénétration limitée des ions selon leurs vitesses d'accélération. En général, cette technique induit diverses améliorations des propriétés mécaniques, tribologiques, optiques et électriques des polymères [142] mais peut aussi conduire à l'ionisation, au déplacement des atomes, à la pulvérisation, à la carbonisation, à la production de radicaux libres et contribuent continuellement à modifier ou dégrader les propriétés du polymère [143]. Dans la littérature, nous n'avons trouvé que deux articles, écrits par le même groupe de recherche, traitant de la modification d'une ENC (Topas® 6015S-04) par des faisceaux d'ions (C^{4+} et N^{4+}) [125,132].

Kačarević et al. [132] ont étudié la modification de la stabilité thermique des ENC. Ils ont montré que le Topas® 6015 a une bonne stabilité aux rayonnements grâce à la mesure de la chaleur spécifique et des propriétés thermiques. Dans cette étude, le Topas® 6015 était stable jusqu'à 420°C avec une dégradation maximale autour de 480°C. Les auteurs ont montré une légère augmentation de la résistance thermique avec l'augmentation de la fluence ionique des ions. Ils ont attribué ce résultat à de petits changements dans l'architecture de la chaîne locale qui peuvent affecter à la fois les propriétés thermodynamiques et dynamiques de la masse fondue. Ils ont également mis en évidence une diminution de la résistivité pour une fluence

ionique en ions croissante. La diminution de la résistivité était due à la formation de doubles liaisons conjuguées dans les chaînes macromoléculaires du copolymère. Au moyen de la spectroscopie UV-visible, ils ont montré que les transitions électroniques $n \rightarrow \pi^*$ augmentent avec la fluence des ions, en raison de la formation de liaisons insaturées, comme déjà mentionné dans le polyimide [158].

Šiljegović et al. [125] ont caractérisé les changements optiques du Topas® 6015, induits par les rayonnements, pour des applications dans les domaines des capteurs optiques et des diodes électroluminescentes. Ils ont montré que l'écart d'énergie optique et l'énergie d'activation optique diminuaient avec l'augmentation de la fluence des ions. Cet effet est attribué à la formation de doubles liaisons conjuguées. La spectroscopie Raman a également montré que le nombre d'atomes de carbone dans les agrégats de carbone augmentait avec l'augmentation de la fluence des ions, tandis que l'analyse par AFM révélait que la rugosité de surface augmentait progressivement également.

Pour conclure sur le vieillissement par rayonnements ionisants des ENC, il a été montré que l'oxydation est la principale cause de dégradation des matériaux polymères en mettant en jeu des radicaux libres qui se forment sous l'action de facteurs physiques ou chimiques. Cette oxydation est évaluée soit par des méthodes d'analyse spectroscopique IRTF soit par analyse thermique DSC en déterminant le temps et la température d'induction à l'oxydation.

II.5. Temps et température d'induction à l'oxydation

Le temps d'induction à l'oxydation (TIO) et la température d'induction à l'oxydation (TIO_{temp}) sont des paramètres qui permettent d'évaluer la stabilité d'un matériau dans des conditions de dégradation. Ces paramètres sont déterminés grâce à la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et selon des procédures normalisées [159][160]. Le TIO est une méthode souvent rencontrée pour caractériser la dégradation par oxydation thermique des matériaux ; de ce fait, plusieurs travaux détaillent des différents facteurs qui l'influencent [161–163]. L'étude du TIO s'effectue d'une part sous atmosphère inerte (balayage d'azote) et d'autre part en utilisant une atmosphère sous oxygène (donc oxydante) avec une rampe de chauffe en température. Le principe général du TIO, repose sur la mesure de la durée (mode statique) ou de la température (mode dynamique) pendant lesquels un système stabilisateur, tel qu'un antioxydant, empêche l'oxydation de l'échantillon maintenu dans une atmosphère d'oxygène

ou d'air. Le temps ou la température d'induction à l'oxydation constituent une évaluation du niveau (ou degré) de stabilisation du matériau soumis à l'essai. Des essais à des températures élevées aboutissent à des temps d'induction à l'oxydation faibles, des vitesses de chauffe rapides aboutissent à des températures d'induction à l'oxydation élevées. Le temps d'induction dépend également de la surface de l'échantillon soumise à l'oxydation [159]. Tous ces paramètres sont à prendre en compte lors de l'analyse.

L'Association Française de Normalisation (AFNOR) les définit comme suit :

- La température d'induction à l'oxydation ou TIO_{temp} est la « mesure relative de la résistance d'un matériau stabilisé à la décomposition par oxydation, déterminée par la mesure calorimétrique de la température du début de l'oxydation exothermique du matériau soumis à une vitesse de chauffage spécifiée, sous oxygène ou sous air, sous pression atmosphérique » (ISO 11357-6 :2013(F))[159]. La TIO_{temp} est exprimée en degrés Celsius (°C).
- Le temps d'induction à l'oxydation ou TIO est la « mesure relative de la résistance d'un matériau stabilisé à la décomposition par oxydation, déterminée par la mesure calorimétrique de l'intervalle de temps du début de l'oxydation exothermique du matériau sous oxygène ou sous air, à une température spécifiée, sous pression atmosphérique » (ISO 11357-6 :2013(F)) [159] . Le TIO est exprimée en minutes.

Après l'analyse, les données sont récupérées sur un thermogramme (**Figure 8**), où le flux thermique est sur l'axe des ordonnées (noté Y sur la figure) et la durée ou la température sur l'axe de abscisses (noté X sur la figure). L'AFNOR précise que la ligne de base doit bien s'étendre au-delà du début de la réaction exothermique de l'oxydation. La pente dite la plus « raide » doit être extrapolée de façon à croiser la ligne de base extrapolée (**Figure 8**). Il est obtenu un point d'intersection correspondant au temps où la température d'induction à l'oxydation est mesurée

Légende :
X : température
Y : flux thermique
T1 : passage à l'oxygène ou l'air (temps zéro)
T2 : début de l'oxydation
T3 : point d'interception déterminé par la méthode des tangentes (temps d'induction à l'oxydation)

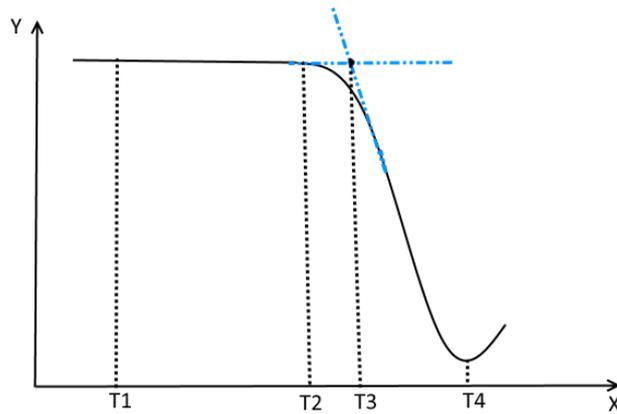


Figure 8 : Thermogramme DSC pour la détermination du TIO [159]

La détermination du temps ou température d'induction à l'oxydation est une méthode simple dont l'objectif est de vérifier l'efficacité d'un système de stabilisation. L'oxydation rapide du polymère a lieu après que les antioxydants ont été complètement consommés. Le temps d'induction à l'oxydation (TIO) correspond donc au temps nécessaire pour amorcer l'oxydation du polymère sous oxygène pur dans des conditions isothermes se manifestant par l'apparition du pic d'oxydation. Afin d'augmenter la durée de vie des matériaux polymères, des additifs sont ajoutés. Cependant lorsque les matériaux sont vieillis, les additifs peuvent également se dégrader, ceci nous amène à aborder la dégradation des additifs.

II.6. Dégradation des additifs

Pendant la mise en forme du polymère, des additifs tels que des antioxydants, des agents anti-UV ou des lubrifiants sont ajoutés afin de protéger le polymère contre les effets de vieillissement lors de la fabrication, de la stérilisation et du stockage. Notre équipe de recherche et d'autres groupes ont étudié la dégradation des de ces additifs polymères sous rayonnement ionisant lors de la stérilisation des matériaux plastiques[164–166] et leur dégradation au cours du stockage [102,167,168].

Les produits de dégradation sont formés et sont capables de diffuser à partir de la matrice polymère dans le milieu environnant [169–171]. Cela peut se produire dans des applications de polymères utilisés pour des médicaments, des milieux biologiques ou tout autre milieu de contact. Il devient alors difficile d'identifier ces substances lixiviables et extractibles et d'étudier leur toxicité. Nous avons étudié, par exemple, le devenir de l'antioxydant phénolique Irganox® 1010 présent dans le Topas® 8007 et montré que la concentration en antioxydants diminuait à mesure que la dose d'irradiation augmentait[104]. Cette diminution s'explique par

la dégradation de l'antioxydant et / ou par la formation de liaisons covalentes entre les molécules dégradées et les chaînes polymériques. Allen et al. [172] ont déjà rapporté une liaison similaire par marquage au ^{14}C de l'antioxydant. Les auteurs ont montré que dans le cas de l'Irganox[®] 1076, on obtenait un produit de dégradation majoritaire alors que l'Irganox[®] 1010 donnait trois produits de dégradation majeurs et plusieurs produits de dégradation mineurs après irradiation gamma pour des doses allant jusqu'à 50 kGy. Dans une deuxième étude, après irradiation par faisceau d'électrons de l'Irganox[®] 1330, les auteurs ont utilisé la LC-MS pour décrire la présence d'une large gamme de produits (dont les quinones) similaires à ceux observés après oxydation chimique [173]. Ils ont également comparé le vieillissement par rayonnement et le vieillissement thermique de différents antioxydants phénoliques [174]. Ils ont observé que la dégradation de l'Irganox[®] 1010 était différente sous rayonnement et au regard de l'oxydation thermique, alors que la dégradation de l'Irganox[®] 1330 et 1076 était indépendante du processus de vieillissement. Pour les additifs de masse moléculaire (MM) les plus élevées tels que Irganox[®] 1010 ($\text{MM} > 1000 \text{ g.mol}^{-1}$), d'autres auteurs [175–178] ont testé l'aptitude à l'ionisation en utilisant différentes techniques d'ionisation par désorption. Ils ont mis en évidence, dans le cas des mélanges d'additifs, que la différence d'ionisation des différents composés devait être prise en compte.

II.7. Conclusion

Cette partie bibliographique concerne le vieillissement physico-chimique des matériaux plastiques et en particulier des copolymères d'éthylène-norbornène. La plupart des travaux sont relatifs aux Topas[®] (COC) de différents grades (5013, 6013, 6015, 6017, 8007), aux Apel[™] (COC) (6509, 8008) et aux Zeonor[®] et Zeonex[®] (COP) (750R). Au niveau moléculaire, les mécanismes d'oxydation et les changements structuraux sont les principales modifications observées dans les ENC après le vieillissement.

Quel que soit le processus de vieillissement (température, UV ou rayonnement ionisant), le phénomène d'oxydation est principalement mis en évidence par des mesures par IRTF et par la mesure des temps d'oxydation TIO. Les mêmes fonctions chimiques apparaissent, à savoir ($\text{C} = \text{C}$) et ($\text{C} = \text{O}$), liaisons d'insaturation (vinyles, cétones α - β insaturées, esters, acides, cétones, lactones ...). Mais il est difficile de comparer quantitativement les processus d'oxydation car tous ces articles ne traitent pas des mêmes grades d'ENC (en termes de taux de norbornène et de masse molaire) ni des mêmes compositions (en termes de concentration

d'additifs), lorsque ces données sont fournies. Néanmoins, l'oxydation est plus prononcée lorsque le taux de norbornène augmente parce que les régions amorphes deviennent plus fréquentes et celles-ci facilitent la diffusion de l'oxygène. Dans le cas du rayonnement, l'augmentation de la T_g avec la dose de rayonnement, due à la réticulation, a été mise en évidence ; mais dans la plupart des cas, le vieillissement provoque des scissions de chaînes qui conduisent à la création de composés de dégradation présentant une mobilité élevée, due à leur faible masse molaire et / ou à leur forte polarité. Ces CBMM peuvent migrer dans les milieux de contact (formulations pharmaceutiques, liquides biologiques ou d'autre milieu à leur contact) et peuvent affecter la qualité du produit et la sécurité des patients. Par conséquent, ces migrants doivent être identifiés et leur toxicité évaluée.

A notre connaissance, seule notre équipe a abordé l'effet de l'irradiation aux électrons accélérés sur la surface et dans le volume et sur les interactions potentielles de ces matériaux avec des molécules de principe actif. Par conséquent, les travaux relatifs à ce type de vieillissement sont peu documentés. C'est pourquoi, nous nous sommes fixés d'évaluer l'effet des facteurs de vieillissements sur les copolymères à base d'oléfines cycliques, particulièrement sur les copolymères d'éthylène et de norbornène dans le volume, puis d'étudier l'effet des extractibles issus de ces vieillissements sur les interactions possibles avec le milieu environnant.

Chapitre III : Etude d'interactions contenant / contenu et toxicité des COC

III.1. Introduction

Il existe plusieurs types d'interactions entre un matériau thermoplastique utilisé comme conditionnement et son milieu environnant. Ces interactions entre ces matériaux et leur milieu sont détaillés dans la littérature essentiellement pour des raisons de qualité, d'hygiène et de sécurité. Les principaux types d'interactions entre le matériau et son milieu environnant sont les suivants :

- La sorption, qui est l'adsorption ou l'absorption des constituants du milieu par le matériau [179,180].
- la migration des constituants du matériau vers le milieu [181].
- la perméation de gaz, CO₂ à travers le matériau [182][183].

Ces interactions mutuelles entre le matériau et son milieu environnant peuvent affecter aussi bien l'intégrité et la qualité des matériaux que la stabilité, l'efficacité et la sécurité du médicament ou les propriétés du milieu biologique.

Dans le cas des matériaux destinés à l'usage médical et pharmaceutique, ces phénomènes d'interactions vers les formulations pharmaceutiques est l'une des interactions les plus importantes.

Le mécanisme mis en jeu quel que soit le type d'interaction implique nécessairement un phénomène de diffusion. La vitesse plus ou moins rapide de la diffusion, détermine l'importance du phénomène étudié, qui dépend aussi du coefficient de partage entre la formulation et le matériau.

Les facteurs impactant les interactions médicaments / matériaux sont d'une manière générale dans la plupart des cas liés aux propriétés physico-chimiques des matériaux et/ou des principes actifs, ainsi qu'à la nature du milieu et aux conditions de stockage. De très nombreuses molécules pharmaceutiques sont concernées par ces interactions, ainsi qu'une très grande variété de matières plastiques. De ce fait, l'étude de ces interactions est indispensable chaque fois qu'un matériau plastique est destiné à être mis en contact avec une formulation pharmaceutique ou avec des milieux biologiques, et ce, afin de s'assurer de la qualité de la compatibilité et par conséquent de prouver la sécurité d'emploi du produit de santé.

Les copolymères d'oléfines cycliques sont des matériaux plastiques relativement récents ayant une bonne inertie chimique et de ce fait, ils sont très utilisés dans le domaine

pharmaceutique et médical. Dans ce chapitre nous allons détailler les phénomènes d'interactions de ce type de matériau avec les médicaments et aussi évoquer les études de toxicité effectuées sur ces matériaux.

III.2. Etude d'interaction entre le COC et le milieu environnant

Les COC sont connus pour être des matériaux ayant une bonne inertie chimique, ce qui a favorisé leur utilisation dans les domaines pharmaceutique et médical. Néanmoins, comme nous l'avons souligné précédemment, lorsque ces polymères vieillissent, des CBMM apparaissent et peuvent migrer hors de la matrice et, par conséquent, des interactions entre les polymères et les liquides de contact peuvent se produire. De nombreuses publications traitent de ces interactions en termes de qualité et de sécurité. Le groupe de Jenke [184–186] a largement contribué à ces études.

Afin de valider l'utilisation d'un polymère comme contenant pharmaceutique, les autorités réglementaires exigent une preuve de l'absence d'interactions et des études analytiques doivent être effectuées [184]. Pendant la période où le produit médicamenteux et son système d'emballage sont en contact jusqu'à l'expiration du délai de conservation, des interactions peuvent se produire et particulièrement la migration ou la lixiviation des substances chimiques du système d'emballage dans la formulation du médicament. Ces substances chimiques peuvent potentiellement affecter la qualité du médicament et avoir un effet indésirable sur le patient [107]. Afin d'évaluer l'innocuité des extractibles pour diverses formes pharmaceutiques, le défi est d'établir un seuil autorisé pour les composés lixiviables ; celui-ci a été abordé pour les produits médicamenteux inhalés.

L'équipe de Paskiet [107] recommande des techniques d'extraction vigoureuses avec de multiples solvants de polarité variable et des techniques d'analyse de sensibilité et de sélectivité différentes (GC pour les extraits volatils, LC / UV / MS pour les extraits non volatils). Cette équipe [107,186] a aussi étudié les interactions entre les médicaments parentéraux et ophtalmiques en utilisant cinq matériaux polymères (polychlorure de vinyle, caoutchouc isobutylène-isoprène bromé, polyéthylène basse densité, polycarbonate et COC). Dans le cas des ENC, de faibles niveaux de lixiviation ont été identifiés [184]. Dans ces études, la nature du COC n'a pas été précisée, mais les auteurs ont indiqué la présence d'Irganox 1010® et de pigment de bleu outremer dans des quantités non spécifiées (**tableau 3**).

Les métaux extraits prédominants sont obtenus dans des extraits à faible pH et comprennent les éléments Ca, Na, Mg, Br, Fe, Zn et Al. Le composé volatil le plus important était le cis-décahydronaphtalène, et peu d'extractibles organiques identifiables ont été obtenus dans des extraits aqueux à pH à 2,5 et à pH à 9,5.

Si le médicament absorbe suffisamment, une diminution de l'intensité de la bande d'absorption du médicament sera observée. Ce type de méthode était un moyen efficace de mettre en évidence la sorption du principe actif avec des poches en PVC plastifié [187] ou des cathéters en polyuréthane [188].

Notre groupe de recherche a utilisé la spectroscopie UV pour étudier le phénomène de sorption de médicaments (phényléphrine, chlorure de benzalkonium et isoprénaline) après 72h de conservation avec des films de grade Topas 8007, contenant l'antioxydant Irganox 1010® [128]. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'effet du vieillissement aux électrons accélérés sur la sorption de principes actifs.

Le phénomène de sorption, qui n'est pas détectable sur le Topas® 8007 non stérilisé, n'a pas été augmenté par les changements d'état de surface dus à la stérilisation. En effet, aucun médicament n'a été détecté sur le film du Topas® 8007 et l'absorbance de la solution médicamenteuse n'a pas diminué avec le stockage du polymère. De plus, l'irradiation à forte dose n'a eu aucun effet sur ce comportement.

Mais il serait intéressant de poursuivre cette étude en utilisant des conditions extrêmes pour le stockage de la sorption du médicament et d'autres entités adsorbantes de plus grande taille telles que les bactéries. Dans ce cas, la rugosité aura certainement un impact plus important car la taille des aspérités créées par le traitement stérilisant peut augmenter l'ancrage des bactéries à l'échelle micrométrique. Ce type d'étude est très important, car il permet de mieux comprendre l'ancrage de bactéries sur un dispositif médical, source de l'augmentation de la fréquence des maladies nosocomiales.

Les composés pouvant migrer hors des ENC vieillies ont été évalués à l'aide de la CES et de la RP-CLHP, dans l'une de nos études [104]. Concernant l'analyse CES (**Figure 9 (a)**), deux distributions majeures de masses ont été mises en évidence. La première distribution est attribuée à la fraction soluble du polymère après l'extraction par dissolution / précipitation. Cette fraction avait une masse moléculaire inférieure à celle du polymère lui-même (**Figure 9 (b)**). La deuxième distribution correspond à Irganox 1010®. Ces deux distributions diminuent

au fur et à mesure que la dose d'irradiation augmente. De plus, il a été mis en évidence que de nouvelles distributions apparaissent et correspondent à la fois à la scission de la chaîne polymère et aux produits de dégradation et de recombinaison de l'Irganox 1010®.

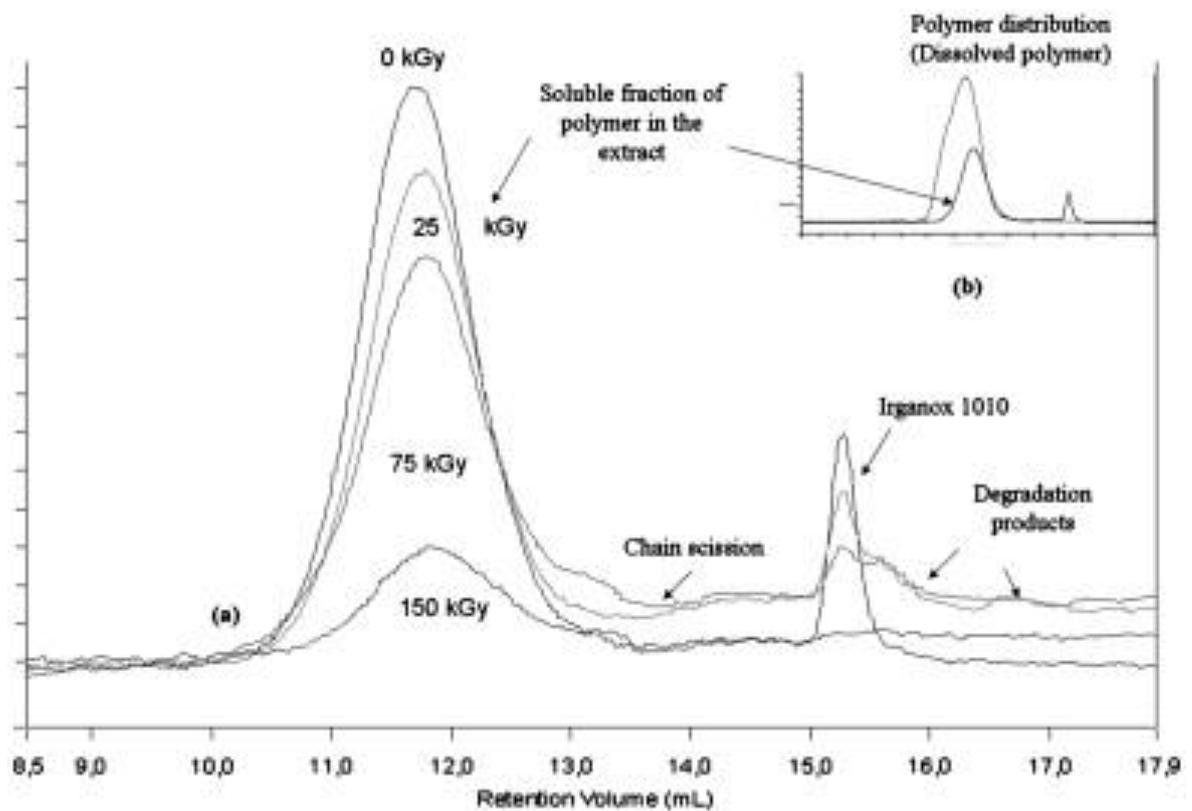


Figure 9 : (a) Chromatogramme CES de l'extrait de TOPAS® 8007 D-61 après dissolution / précipitation pour les différentes doses d'irradiation. (b) Comparaison des distributions de polymères (polymère dissous et fraction soluble de polymère dans l'extrait de précipitation par dissolution) pour les échantillons non irradiés [104].

Par ailleurs, l'évolution des extractibles issus des produits de dégradation de l'Irganox 1010® a été mise en évidence par analyse RP-CLHP (Figure 10).

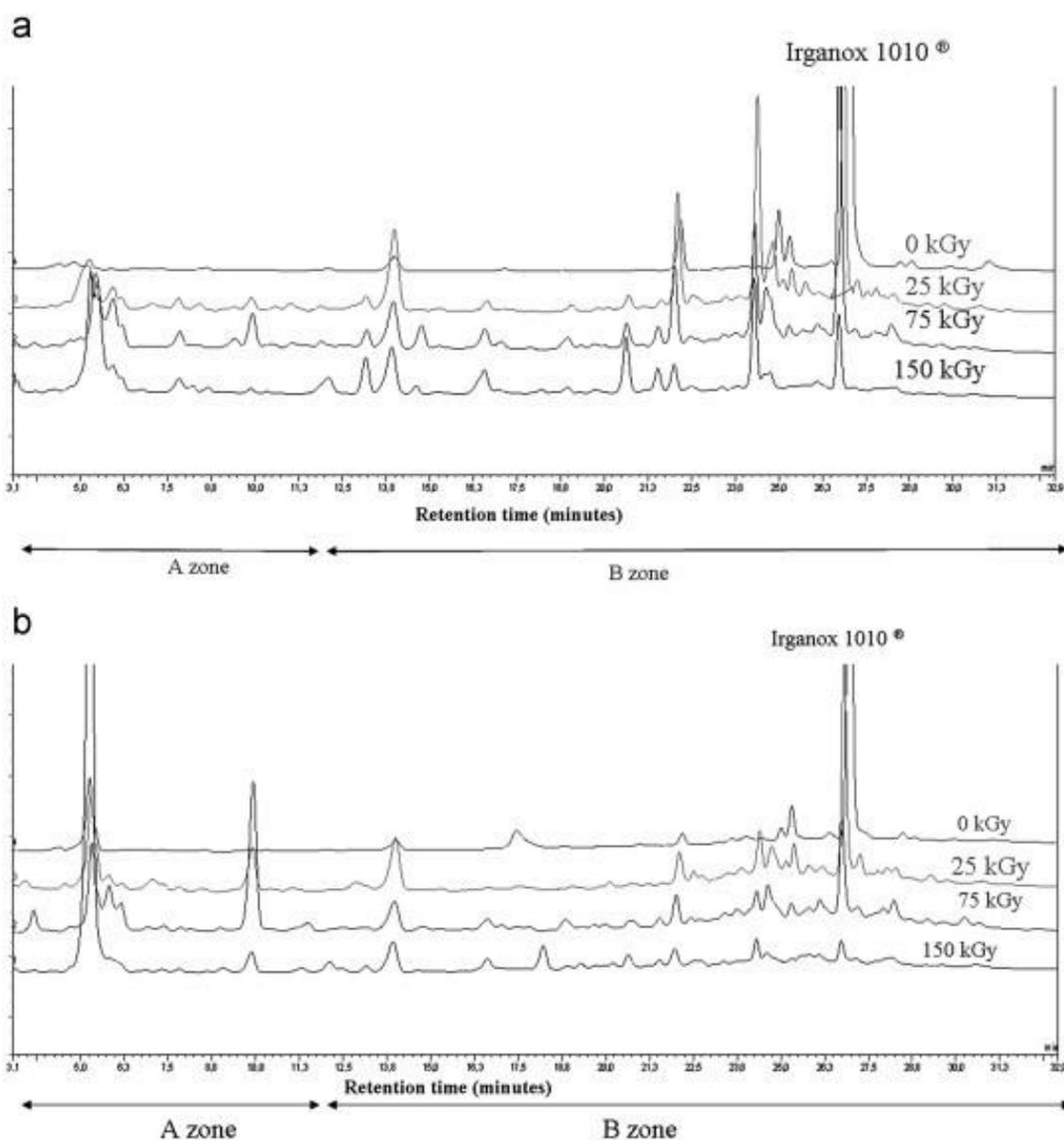


Figure 10: Chromatogrammes RP- CLHP des extractibles du TOPAS® 8007 D-61 pour échantillons non irradiés et échantillons irradiés à 25, 75 et 150 kGy. La détection a été effectuée par un détecteur à barrettes de diodes à des longueurs d'onde (a) de 280 nm et (b) de 250 nm [104].

Sur le chromatogramme RP-CLHP de l'extrait correspondant à l'échantillon non irradié (**Figure. 10 (a) et (b)**), plusieurs pics sont observés. Il y a un pic majoritaire représentant l'Irganox 1010® à un temps de rétention de 27 min et de nombreux autres petits pics correspondant à la fois aux résidus de synthèse tels que l'Irganox 1010® et certains de ses produits de dégradation dus à l'extraction par dissolution-précipitation. Après irradiation, certains de ces pics ont diminué avec la dose d'irradiation et de nombreux nouveaux pics chromatographiques de caractères polaires sont apparus. On peut aussi remarquer que les intensités des pics chromatographiques fluctuent selon les cas. D'autres ont augmenté et

certains ont atteint un maximum jusqu'à 25 kGy pour diminuer ensuite à des doses élevées. Les oligomères d'ENC sont présents parmi les migrants. Ils sont de nature hydrophobe et favorisent le passage dans des milieux moins polaires. Nous avons mis en évidence ces phénomènes de migration [168], lorsque ces matériaux sont immergés dans des solvants polaires, la sorption du solvant sur le polymère conduit au gonflement du polymère par augmentation des espaces entre les chaînes, favorise ainsi la mobilité des migrants. Une migration plus importante des antioxydants phénoliques tels que l'Irganox 1010® et l'Hydroxytoluène Butylé ou BHT® peut être observée dans l'eau pendant le stockage à une température de 60 °C, malgré une très faible solubilité dans l'eau [102].

III.3. Etude de toxicité des COC

Selon les études d'interactions avec les matériaux polymères, les migrants potentiels peuvent influencer la qualité des matériaux et des milieux à leur contact (formulations pharmaceutiques, milieux biologiques) [102,128,168,189]. En plus des migrants, les propriétés macroscopiques et microscopiques des matériaux utilisés pour la fabrication des dispositifs médicaux notamment leur interaction avec les environnements biologiques en question. Dans un schéma idéal, tous les migrants devraient être identifiés précisément afin de vérifier leur toxicité spécifique.

La toxicité globale peut être évaluée en utilisant des méthodes bien établies. Les méthodes basées sur la culture cellulaire *in vitro* représentent la phase initiale des tests de biocompatibilité des matériaux. Ces tests sont effectués en mettant les matériaux et / ou leurs extraits en contact avec des cellules pour ensuite étudier diverses fonctions cellulaires. Une large gamme d'essais est rapportée dans la littérature. On peut citer l'étude morphologique qui prend en compte la morphologie des cellules en contact avec le matériau et notamment l'adhésion des cellules à leur surface, ou des indicateurs de la morphologie cellulaire, comme le lactate déshydrogénase, enzyme cytosolique dont l'analyse fournit des informations sur l'intégrité de la membrane cellulaire [190]. Un autre essai très largement utilisé pour le dépistage de la cytotoxicité [191] est le test MTT qui mesure l'activité de l'enzyme mitochondriale succinate déshydrogénase dans les cellules vivantes actives, par une détection colorimétrique [192]. Les dérivés réactifs de l'oxygène ROS (Reactive Oxygen Species) sont également des indicateurs du stress oxydant dont les cellules peuvent souffrir. En fait, ces

espèces correspondent à un groupe d'ions chimiquement réactifs, de radicaux et de molécules dérivées de l'oxygène, ils jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire et peuvent être générés au cours du métabolisme aérobie normal ou lorsque les cellules sont exposées à diverses conditions de stress [193,194]. Des niveaux élevés de ROS dans les cellules en contact avec un échantillon spécifique sont une indication du stress oxydatif induit par l'échantillon.

Parmi les différents types de cellules utilisées pour les tests de biocompatibilité, on trouve les fibroblastes L929, recommandés dans la norme internationale ISO 10993-5 pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux [195] et les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) pour les matériaux ou substances en contact avec le système cardiovasculaire [196]. Le dosage de la production de cytokines par les macrophages en contact avec les matériaux peut être étudié afin d'évaluer la réaction inflammatoire induite. Les essais d'hémolyse, de coagulation et d'agrégation plaquettaire sont généralement réalisés pour étudier l'hémocompatibilité des matériaux et de leurs extractibles.

Dans le cas du COC, les études sur leur biocompatibilité sont rares. Auparavant, il a été démontré que le COC était biocompatible [197]. Cependant, la plupart de ces études ont été réalisées sur des substrats n'ayant pas subi de traitement de surface.

Des études préliminaires de toxicité sur les COC ayant subi des traitements de surfaces ont été développées par Van Midwoud et al. [198]. Ces études ont porté sur la fabrication de dispositifs microfluidiques biocompatibles à partir de thermoplastiques tels que le poly (méthacrylate de méthyle) (PMMA), le polystyrène (PS), le polycarbonate (PC) et le copolymère d'oléfine cyclique (COC Topas®). Par comparaison de la biocompatibilité des différents plastiques étudiés, il en ressort que les dispositifs microfluidiques fabriqués avec le PC après une oxydation UV/ozone de 15 min, ou du COC après 30 minutes de traitement plasma d'oxygène, conviennent à l'incorporation de cellules ou tissus. Ces thermoplastiques permettent la production à faible coût de dispositifs biocompatibles avec des profils à faible adsorption pour les deux composés hydrophobes et hydrophiles.

Récemment, notre équipe a réalisé une série de tests de biocompatibilité in vitro (morphologie cellulaire, MTT, Lactate Déshydrogénase (LDH), ROS) sur différents grades de polymères ENC en contact avec différentes lignées cellulaires, recommandées par la norme ISO 10993 partie-5 (Evaluation de la cytotoxicité in vitro des dispositifs médicaux). Les Topas®

8007 et 6015 avec ou sans antioxydant et / ou lubrifiant ont été inclus dans cette étude, après avoir été stérilisés avec un faisceau d'électrons à 25 kGy. Les résultats ont montré l'absence de signes de cytotoxicité dans les cellules après 48 heures de contact avec des matériaux vieillis par stérilisation [199].

III.4. Conclusion

Ce chapitre nous a permis de mettre en évidence les études d'interaction et de toxicité effectuées sur les copolymères d'éthylène et de norbornène. Le phénomène d'interaction possible entre le milieu (liquide, biologique) et les matériaux est celui de la migration. Ce phénomène est important dans la mesure où il se produit à partir du matériau plastique vers le milieu environnant et est l'une des interactions principales, car elle peut être à l'origine d'une toxicité potentielle de la formulation pharmaceutique, ou du milieu biologique.

D'une manière générale, les facteurs influençant les interactions contenu/matériaux sont surtout liés aux propriétés physico-chimiques des matériaux et/ou du contenu, ainsi qu'à la nature du milieu et aux conditions de stockage.

De nombreuses molécules pharmaceutiques sont concernées par ces interactions, ainsi qu'une très grande variété de matières plastiques. C'est pour cela que l'étude de ces interactions est indispensable chaque fois qu'un matériau plastique est destiné à être mis en contact avec une formulation pharmaceutique ou avec des milieux biologiques, et ce, afin de s'assurer de la qualité de la compatibilité et par conséquent de prouver la sécurité d'emploi du produit de santé

Les copolymères d'éthylène et de norbornène sont des matériaux plastiques relativement récents ; très peu d'études à notre connaissance ont évoqué les phénomènes d'interactions de ce type de polymère avec son milieu environnant

Etudier la migration et les interactions possibles des ENC avec le milieu environnant et plus précisément étudier l'effet des vieillissements sur les interactions possibles entre conditionnement/médicaments est donc un point particulièrement important qui fera l'objet de ce travail de thèse. En effet, les vieillissements par rayonnements ionisants, UV et température sont connues pour modifier les propriétés des matériaux et leurs comportements vis-à-vis des solutions en contact.

Les rares travaux existants indiquent qu'en subissant un vieillissement, les ENC génèrent des CBMM qui pourraient être toxiques. Ces CBMM sont des migrants potentiels dans les milieux

de contact (formulations pharmaceutiques, liquides biologiques) et sont susceptibles d'affecter la sécurité des patients. Par conséquent, il est important de pouvoir identifier ces migrants et d'évaluer leur toxicité afin d'anticiper sur les risques liés entre l'ENC et le milieu de contact.

2ème Partie : Démarches proposées et méthodes expérimentales

Chapitre I : Matériels et Méthodes

I.1. Introduction

Pour mener à bien notre étude, nous avons eu recours à un certain nombre de techniques analytiques, et mis en place différents protocoles de vieillissement (**Figure 11**).

Deux types de protocoles ont été utilisés pour étudier le vieillissement du copolymère d'éthylène et de norbornène :

- Vieillissement par électrons accélérés à différentes doses d'irradiation : 25 kGy (dose recommandée par la Pharmacopée Européenne selon la norme AFNOR NF.EN.11137-1) [200], 75 kGy et 150 kGy. Le but étant d'étudier l'influence du rayonnement ionisant sur le comportement des ENC.
- Vieillissement par photodégradation des échantillons dans une enceinte QSun à lampe ARC XENON de puissance 1800 W avec une irradiance de $0,68 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$, de longueur d'onde 420 nm à 63°C. Ces conditions de vieillissement respectent la norme ISO 4892-2-2013 [201]. Cette enceinte est capable de reproduire les dommages causés par le spectre complet de lumière solaire [202]. Le but étant d'étudier l'influence de la lumière ainsi que de la combinaison lumière / température sur le comportement des ENC. La première partie de ce chapitre décrit les matériaux étudiés. La deuxième partie décrit les protocoles d'évaluation de vieillissement appliqués à ces matériaux et les principales techniques analytiques mises en œuvre au cours de ce travail.

Le plan d'expérience peut être schématisé comme suit :

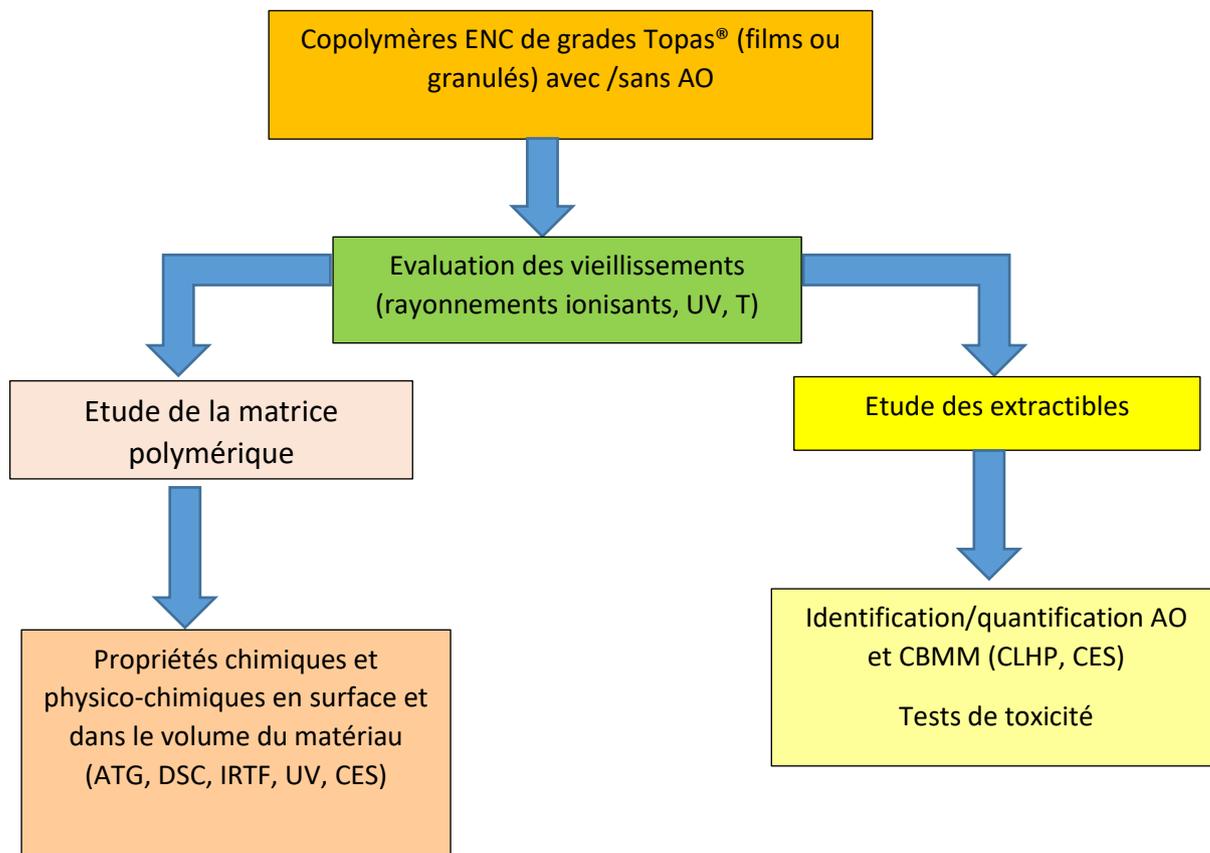


Figure 11 : Méthodologie appliquée pour l'étude du vieillissement des ENC TOPAS® avec/sans AO (AO : antioxydant)

I.2. Matériaux étudiés

Les matériaux étudiés sont des copolymères à base d'oléfines cycliques de type éthylène-cornorbornène. Ces copolymères ont été fournis par la société Ticona (Allemagne) et sont commercialisés sous le nom de TOPAS®. Les grades de TOPAS® se différencient par leur taux de norbornène (NB). Ces derniers nous ont été fournis selon deux formulations (S et X). Leurs caractéristiques sont données dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Récapitulatif des différents grades de TOPAS® ENC utilisés dans cette étude et leurs caractéristiques données par le fournisseur.

Référence TOPAS®	Tx NB (% massique)	Tx NB* (% molaire)	Date de réception	Additifs (Irganox®)	T _g *(°C) théorique du fournisseur	Forme	Epaisseur (en µm)
8007S04	0,68	35	Janv 2015	oui	80	film	100-230
8007X10			Mars 2015	non		film	100-230
8007X10			Oct. 2013	non		granulé	2000
6015S04	0,77	50	Mars 2015	oui	160	film	100-230
6015S04 extrait			Mars 2015	non		film	100-230
6017S04	0,89	57	Sept 2012	oui	175	film	100-230
6017X10			Oct 2013	non		granulé	2000
2020X1	0,90	71	Sept 2012	oui	211	granulé	2000

Taux massique de norbornène en % (x) calculé selon la formule suivante

$$x = \frac{n_N \times M_N}{M_E + n_N(M_N - M_E)} \quad (\text{Équation 5})$$

*Taux molaire de norbornène en % (n_N) calculé selon la formule suivante :

$$n_N = \frac{x \times M_E}{M_N - x(M_N - M_E)} \quad (\text{Équation 6})$$

Où x = taux massique de norbornène en %

n_N = taux molaire de norbornène en %

M_E = Masse Molaire de l'éthylène (C_2H_4)

M_N = Masse Molaire du norbornène C_7H_{10}

Ces grades nous ont été fournis sous la forme de granulés d'environ 2 μm de diamètre, et de films d'une épaisseur comprise entre 100 et 200 microns. La **Figure 12** présente une photographie des différents échantillons.

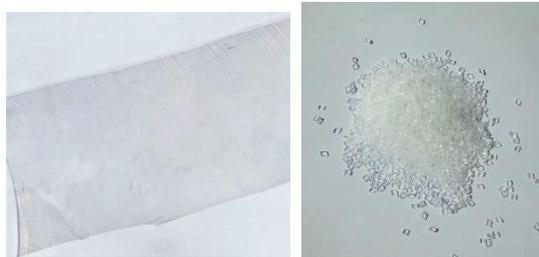


Figure 12: Différentes formes de COC utilisées dans l'étude (films, granulés)

Suivant l'étude réalisée, la technique d'analyse ou le procédé d'extraction sélectionné, l'une ou l'autre de ces formes a pu être privilégiée. Par exemple, pour l'analyse par CLHP et CES, les extractions ont été réalisées sur les granulés. En revanche, pour l'IRTF, en mode transmission, les films ont été utilisés. Par ailleurs, pour les grades ayant des taux de norbornène supérieure à 50 % des films enduits par centrifugation ont été préparés au laboratoire. Le **tableau 5** présente les analyses réalisées sur les différentes formes.

Tableau 5 : Analyses réalisées sur les différentes formes de Topas.

Formes des échantillons		Techniques d'analyse utilisée et préparation des échantillons	Buts de l'étude
Granulés		-Extraction (Dissolution /précipitation) (soxhlet) - Dissolution	Identification des extractibles
		ATG/ DSC	Etude des propriétés thermiques
		CLHP, CES	Identification et quantification des extractibles Etude des propriétés physico-chimiques
Films	Extrudés	IRTF (transmission), UV	Modification chimique
		Extraction par soxhlet CLHP, CES	Identification et quantification des extractibles Etude des propriétés physico-chimiques
		ATG/DSC	Etude des propriétés thermiques
	Enduits par centrifugation	IRTF (transmission)	Modification chimique

I.3. Protocoles de vieillissements utilisés.

I.3.1. Vieillissement par rayonnement aux électrons accélérés

Selon leur forme, les différents grades de polymères ont été emballés, dans des enveloppes (granulés) ou simplement roulés (films). Ils ont ensuite été stockés dans des cartons (un carton pour chaque dose d'irradiation) et envoyés à la société Ionisos (Chaumesnil-Troyes) pour réaliser l'irradiation.

Afin d'effectuer la stérilisation, le procédé mis en œuvre utilise des électrons accélérés. Le rayonnement est émis par un accélérateur d'électrons. Les électrons émis sont de haute énergie (9,8 Mev +/- 0,2) et donc très pénétrants.

Un système automatique de convoyage achemine les produits au centre de la cellule d'irradiation, puis les fait passer sous le faisceau d'électrons selon une vitesse appropriée. Ce traitement est rapide, le temps d'exposition aux rayonnements ne dure que quelques secondes. La dose absorbée par le produit est exprimée en kiloGray (kGy). Les échantillons reçoivent une dose de 25 kGy. La **Figure 13** nous montre une photographie du convoyage automatique utilisé par la société Ionisos.



Figure 13: Système automatique de convoyage utilisé par la société Ionisos à Chaumesnil [203].

Le traitement est généralement effectué en deux passages sous le faisceau : un passage carton à l'endroit, et un passage carton à l'envers (traitement biface). La dose d'irradiation dépend essentiellement des facteurs suivants :

- la puissance et l'énergie du faisceau d'électrons,

- la vitesse de passage sous le faisceau,
- la composition et la densité des matériaux.

Les matériaux ont été soumis à trois doses d'irradiation (25, 75 et 150 kGy). 25 kGy est la dose de stérilisation recommandée par les autorités réglementaires (Pharmacopée Européenne) [200] pour la stérilisation des dispositifs médicaux et des produits pharmaceutiques. Les deux doses plus élevées (75 et 150 kGy) ont été utilisées pour amplifier l'effet de l'irradiation sur ces matériaux.

Pour chaque dose, la société Ionisos nous a fourni un certificat de traitement sur lequel sont indiquées les conditions de traitement (le nombre de passage et la vitesse du convoyage) ainsi que le relevé de dose (doses maximale et minimale contrôlées).

I.3.2. Vieillissement par photodégradation et action de la température

Le vieillissement par rayonnement lumineux a été effectué dans une enceinte de type Q-SUN Xe-1 (modèle Q-LAB). L'enceinte Q-SUN Xe-1 expose les matériaux à la lumière UV à des températures contrôlées. Le Q-SUN Xe-1 simule les effets du spectre complet de la lumière solaire (spectre UV visible, Infra Rouge) à l'aide de la lampe à arc au xénon et simule également la rosée et la pluie par condensation d'humidité et/ou pulvérisation d'eau. Une exposition au spectre complet est généralement nécessaire pour obtenir une simulation exacte. Les lampes utilisées dans notre étude ont une puissance de 1800 W, et offrent une meilleure simulation de la lumière du soleil dans la région UV, où surviennent la plupart des dommages des matériaux (**Figure 14**).

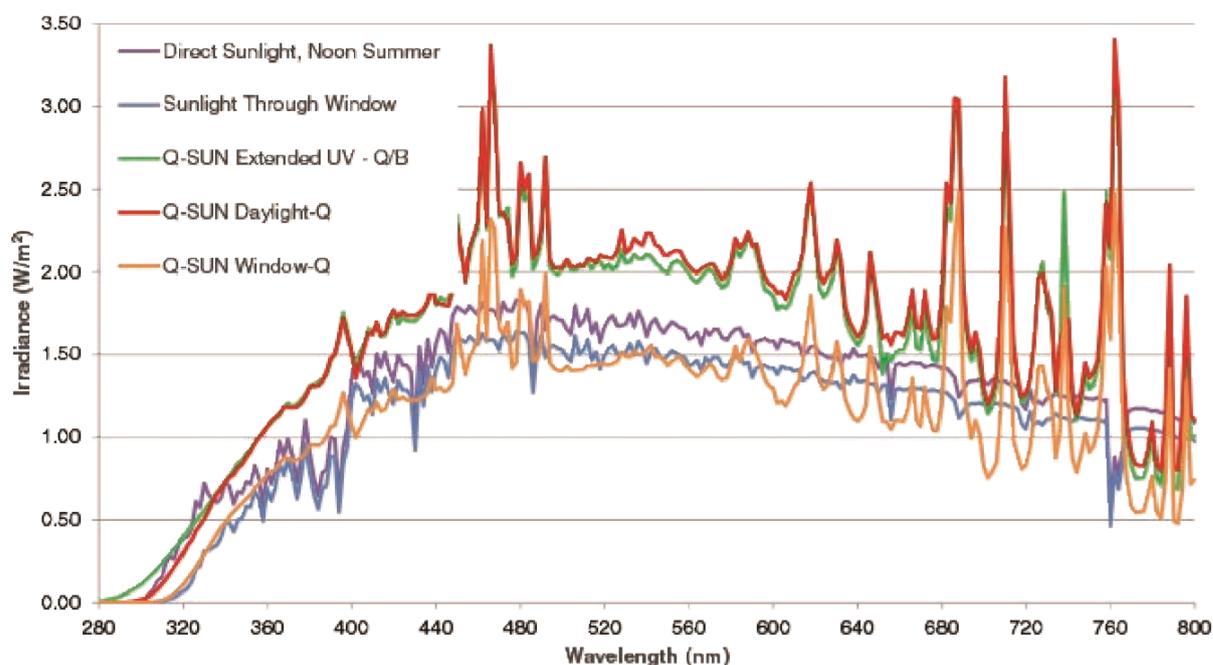


Figure 14 : Spectre solaire complet des lampes arc xénon tiré de Q LAB [202].

Les échantillons sont placés dans l'enceinte Q-SUN avec une lampe à arc xénon d'une puissance de 1800 W, une irradiance de $0,68 \text{ W.m}^{-2}$, une longueur d'onde de calibration à 420 nm et à une température de 63°C . Cette exposition a été réalisée selon la méthode standard de la norme ISO 4892-2. [201]. Les films subissent 5 cycles de 100 heures ce qui a pour effet de simuler un vieillissement de trois mois par rapport à une photo-oxydation. L'irradiance de $0,68 \text{ W.m}^{-2}$, est choisie pour simuler le maximum solaire en été, correspondant aux rayonnements UV des mois les plus chauds (Juillet-Aout) de l'été. Les films sont analysés par IRTF avant l'irradiation, puis à chaque fin de cycle, afin d'observer l'impact de l'exposition aux rayonnements UV sur le copolymère.

I.4 Préparations des échantillons

I.4.1. Extraction par dissolution-précipitation

Tous les matériaux, même ceux de grade médical, contiennent des extractibles qui peuvent être des résidus de synthèse (catalyseurs, monomères, solvants...), des additifs (plastifiants, antioxydants, lubrifiants...) ou des oligomères.

Afin d'analyser sélectivement ces extractibles et plus précisément les antioxydants, nous avons eu recours à une technique d'extraction pour les séparer de la matrice polymère. Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi la méthode par dissolution-précipitation dont le

principe est de dissoudre le matériau à chaud et sous agitation dans un solvant approprié, puis de le faire précipiter avec un non-solvant. Le protocole de cette extraction est détaillé en **Annexe 1**.

I.4.2. Extraction par Soxhlet

Nous avons remarqué que des grades ENC (8007 et 2020) étaient partiellement solubles dans le toluène après l'irradiation à 150 kGy. Afin de déterminer le taux de gel ou taux de réticulation des chaînes, nous avons utilisé une méthode d'extraction par soxhlet. Le taux de réticulation est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Taux de réticulation} = \frac{m_i}{m_f} * 100 \text{ (Équation 7)}$$

Où m_i est la masse initiale de polymère et m_f est la masse de polymère résiduel après extraction par soxhlet.

Le principe de cette méthode est de placer une quantité connue de polymère (5 g) dans une cartouche de cellulose, elle-même placée dans un extracteur soxhlet. Le ballon à fond rond contenant le solvant (200 mL de toluène) est placé dans un chauffe ballon (60°C) et le tout est surmonté d'un réfrigérant. La durée d'extraction est de 2 heures et le séchage est de 24 heures. Le polymère et la cartouche de cellulose sont pesés avant et après extraction (et séchage). La masse de polymère pesée après extraction correspond à la partie insoluble de polymère (chaînes réticulées).

1.4.3. Enduction par centrifugation

Il s'agit d'une technique de dépôt sur couche mince. L'appareil utilisé est un spincoater SPIN 150 (SPS). Le support est un disque (Wafer) en Silicium d'une épaisseur de 0,7 mm et de 2 cm de diamètre. Ce disque est maintenu sur un plateau tournant à haute vitesse, par le biais d'une aspiration d'air. La vitesse de rotation est de 2000 tours/min pendant 1 minute ce qui permet, après avoir déposé la solution de manière uniforme sur toute la surface, d'enlever le surplus et d'obtenir un film de polymère sur le disque Wafer.

Cette méthode est utilisée pour préparer des films de TOPAS® 8007X10 et 8007S04, 6017X10 et 6017S04 ainsi que 2020X1. Pour ce faire, on dissout environ 2,5 g dans 40 mL de chloroforme pour chaque échantillon, excepté pour le TOPAS® 2020X1 qui est dissout dans 15 mL.

II. Méthodes de caractérisation

Afin d'évaluer les éventuelles modifications subies par le matériau du fait des vieillissements accélérés, nous avons développé une méthodologie analytique faisant appel à des techniques de caractérisation physico-chimiques, permettant de mettre en évidence les modifications dans le volume du matériau. L'ensemble de ces modifications est susceptible d'influencer la compatibilité du couple matériau /milieu environnant. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une étude préliminaire de toxicité des extractibles.

Pour étudier les modifications dans la matrice polymérique, nous avons eu recours à deux approches : la première est une méthode globale qui fait appel à :

- des techniques spectrales comme la spectroscopie IRTF (en mode transmission pour l'étude du volume et en mode RTA pour l'étude de surface) et la spectroscopie UV,
- des analyses thermiques comme l'analyse thermogravimétrique (ATG) et la calorimétrie différentielle à balayage (DSC),
- des techniques séparatives comme la chromatographie d'exclusion stérique (CES).

La deuxième approche est une méthode d'évaluation plus spécifique, qui consiste à utiliser la chromatographie liquide haute performance (CLHP) et qui s'intéresse essentiellement aux extractibles.

II.1. Spectroscopie IRTF

Dans cette étude, la spectroscopie IRTF nous a permis d'une part, de mettre en évidence les groupements caractéristiques des ENC et d'autre part d'étudier la formation de fonctions qui apparaissent après vieillissement du matériau. L'analyse a été réalisée au moyen d'un spectromètre IRTF Perkin Elmer Spectrum 2000 (**Figure 15**).

Les spectres obtenus correspondent à la moyenne de 8 acquisitions, avec une résolution de 4 cm^{-1} . Les longueurs d'ondes étudiées se situent dans des domaines compris entre 4000 et 400 cm^{-1} . Pour ce mode d'acquisition le blanc est effectué avec l'air ambiant.



Figure 15: Spectromètre IRTF (Perkin Elmer 2000)

II.2. Spectroscopie UV visible

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans le domaine ultraviolet (UV) utilise des longueurs d'ondes allant de 185 à 380 nm environ, et visible (VIS) allant de 380 à 800 nm environ. C'est une technique courante de contrôle et d'analyse de composés chimiques. Elle s'applique à des groupements d'atomes qui absorbent le rayonnement électromagnétique dans le domaine UV-VIS. Dans cette étude, la spectroscopie UV a été utilisée pour montrer l'évolution des modifications chimiques sur les films photodégradés. L'appareil utilisé est un spectromètre UV V-550 (JASCO/France), piloté par le logiciel Spectra manager. Les longueurs d'onde étudiées se situent dans les domaines compris entre 200 et 400 nm.

II.3. Analyse thermogravimétrique (ATG)

Dans le but de trouver la température adéquate de travail pour l'analyse ultérieure par DSC, il doit être défini la température de dégradation des différents grades de TOPAS®. Pour cela, une analyse thermogravimétrique (ATG) a été nécessaire. Le principe de cette technique est détaillé en **Annexe 2**. Le thermogramme de la **Figure 16**, illustre le pourcentage de perte de masse en fonction de la température (courbe verte). La dérivée première de la perte de masse en fonction de la température est présente (courbe bleu). Cette dérivée permet de déterminer le point d'inflexion (en °C) et la méthode des tangentes a été utilisée pour calculer la perte de masse (courbe noir sur la **Figure 16**).

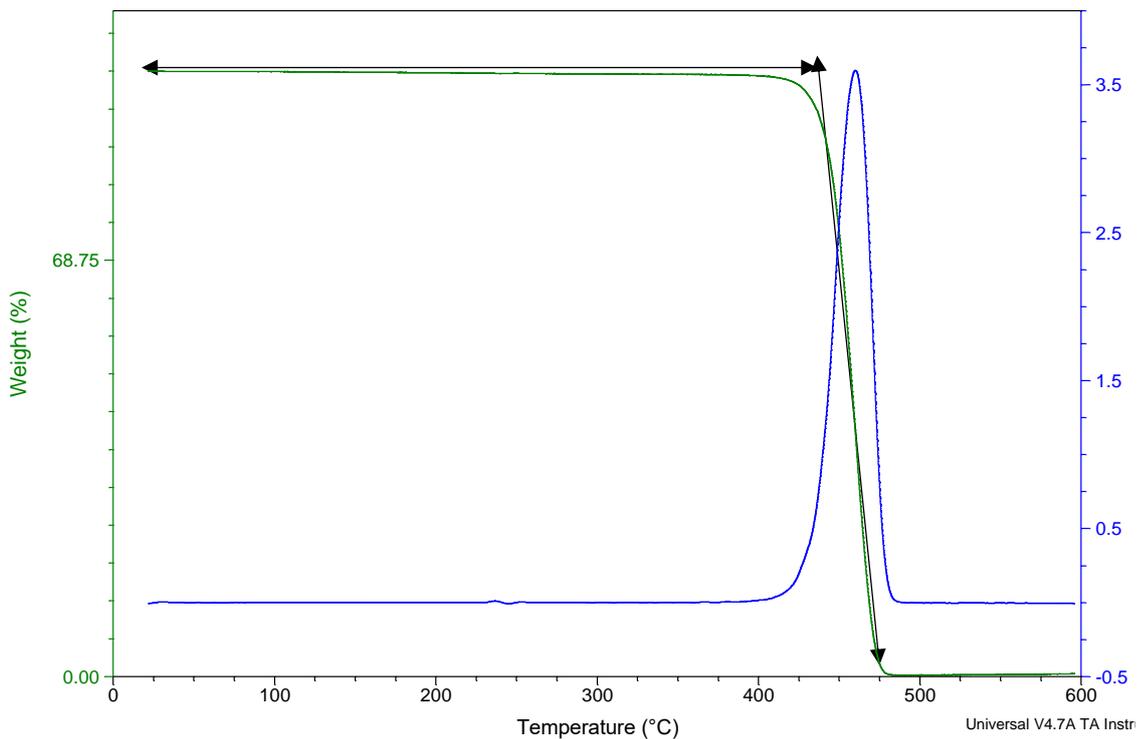


Figure 16 : Exemple d'exploitation pour le thermogramme d'ATG du TOPAS® 8007S04.

Les échantillons de TOPAS® analysés à partir des films, sont obtenus à l'aide d'un emporte-pièce pour former des morceaux d'environ 6 mm de diamètre. Ces échantillons circulaires sont ensuite placés dans un creuset en aluminium, lui-même déposé sur le support de la microbalance. La masse initiale des échantillons est déterminée par l'appareil et doit être comprise entre 5 et 10 mg. Pour ce travail, il a été appliqué à chaque échantillon une vitesse de chauffe constante de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ avec une rampe en température allant de 30°C à 600°C sous balayage d'azote. Le traitement de données a été réalisé avec le logiciel Universal Analysis 2000 (version 4.2E) et l'appareil utilisé pour réaliser cette analyse, est une ATG Q500 de TA instruments.

II.4. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) permet la mesure des températures et flux thermiques associés aux transitions thermiques se produisant au sein d'un matériau. L'appareil utilisé est un DSC Q20 (Figure 17) capable de mesurer les phénomènes thermiques tels que :

- Le changement de phase,
- La fusion,
- La décomposition,
- La pureté,
- La mesure de capacité calorifique avec une très grande sensibilité (inférieure à 1 μ W),
- Une ligne de base de très grande stabilité,
- Une très grande précision de la régulation thermique grâce au thermocouple d'asservissement Tzero™.

Ce thermocouple d'asservissement Tzero™ utilisé est le thermocouple Chromel/ Alumel (Cr/Al) de type K et permet la détection de la température. Les performances en refroidissement sont dues à la présence sous la cellule d'une zone froide en nickel, faisant jonction avec le four et le détecteur, grâce à une série de barreaux de nickel. La zone froide en nickel est directement couplée à toute une nouvelle famille d'accessoires qui permettent de grandes vitesses de refroidissement, une plage de basses températures plus étendue, un équilibrage rapide en température, sans aucun givre en opération. La gamme de températures est de -40°C à 400°C en un seul essai à l'aide du système de refroidissement automatique avec l'accessoire de réfrigération RCS40 (**Figure 17**). Les atmosphères utilisées sont l'azote et l'oxygène. L'appareil est équipé en standard d'un commutateur de gaz, les débits sont ajustés et contrôlés par débitmètre massique intégré.



Figure 17 : DSC Q20 couplé au système de refroidissement RCS 40.

L'exploitation des résultats de mesures enthalpiques est réalisée à partir des thermogrammes représentant l'évolution du flux thermique en fonction de la température.

Les changements de phase observés dans un thermogramme sont des processus endothermiques ou exothermiques, c'est-à-dire qu'ils produisent respectivement une absorption ou un dégagement de chaleur. Cette technique d'analyse permet de déterminer plusieurs caractéristiques propres à chaque matériau telles que :

- La transition vitreuse (T_g) du polymère, visible sur le thermogramme par une élévation de la ligne de base, due à la variation de la capacité calorifique (C_p) de l'échantillon ;
- La température de fusion (T_f) et de cristallisation (T_c) ;
- L'enthalpie de fusion qui permet de calculer le taux de cristallinité ;
- La température et le temps d'oxydation du polymère se traduisant par un abaissement de la ligne de base (lorsque l'endotherme est vers le haut) ; Les **Figures 18 et 19** représentent les thermogrammes visibles en DSC.

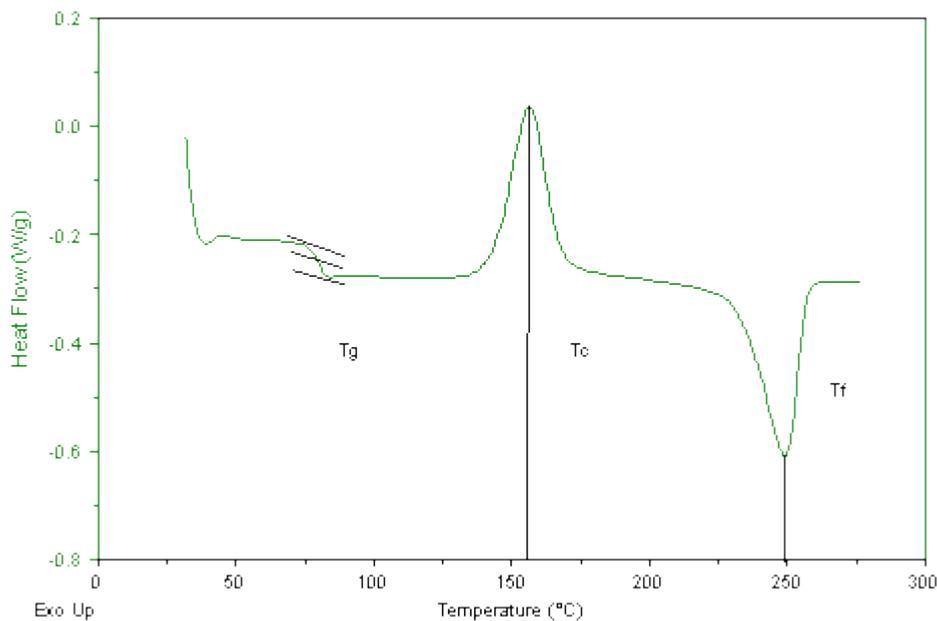


Figure 18: Thermogramme DSC pour la détermination des températures T_g , T_c et T_f [204].

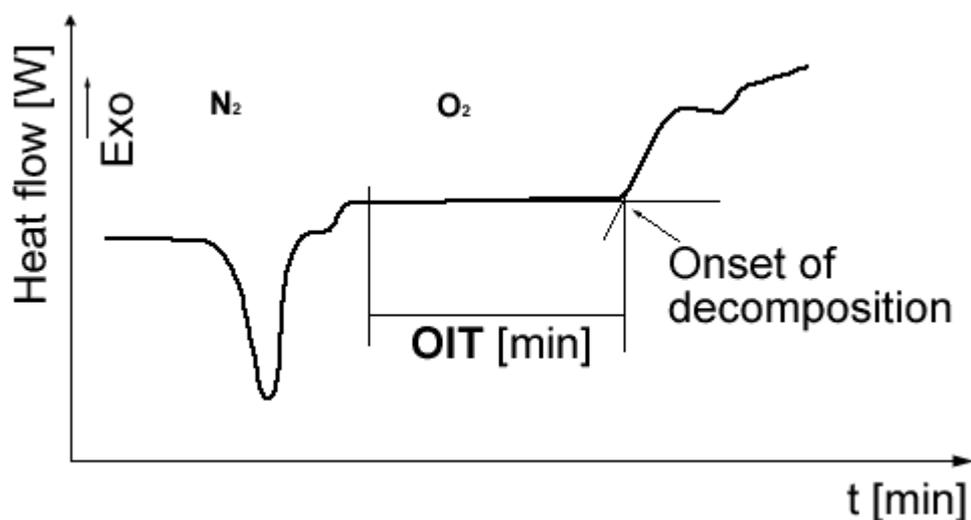


Figure 19: Thermogramme DSC pour la détermination du Temps d'induction à l'oxydation (TIO) [205].

Dans cette étude, cette technique a été principalement utilisée pour vérifier les valeurs des T_g ainsi que pour déterminer les temps et les températures d'induction à l'oxydation. Les ENC étant des copolymères totalement amorphes, il n'y aura donc pas de température de fusion. Les manipulations se dérouleront selon les deux modes successifs : le mode dynamique et le mode statique.

Pour le mode dynamique, l'échantillon est chauffé à une vitesse constante dans un environnement sous un flux d'azote à un débit de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Lorsque le cycle en température est effectué et la température spécifiée, l'atmosphère est remplacée par de l'oxygène maintenu au même débit, et la température augmente alors de $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ (balayage en température) jusqu'à visualiser la réaction d'oxydation sur la courbe de température du thermogramme. Le cycle thermique auquel l'échantillon est soumis est le suivant :

Pour le mode dynamique on maintient le flux d'azote à $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, et on effectue :

- 1) Une montée en température de 30°C (température initiale) à une température égale à $T_g+30^\circ\text{C}$ à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,
- 2) Un refroidissement de la température de $T_g+30^\circ\text{C}$ à 30°C à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,
- 3) Une deuxième montée en température de 30°C à la température $T_g+30^\circ\text{C}$ à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,
- 4) Un Isotherme pendant 5 min,
- 5) Un passage au flux d'oxygène à $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,

6) Finalement, une montée en température jusqu'à 300°C à 20°C.min⁻¹.

Pour l'étude de la température de transition vitreuse, seule la deuxième montée en température a été exploitée. La **Figure 20** donne une illustration de la mesure de la T_g et du TIO_{temp} en mode dynamique.

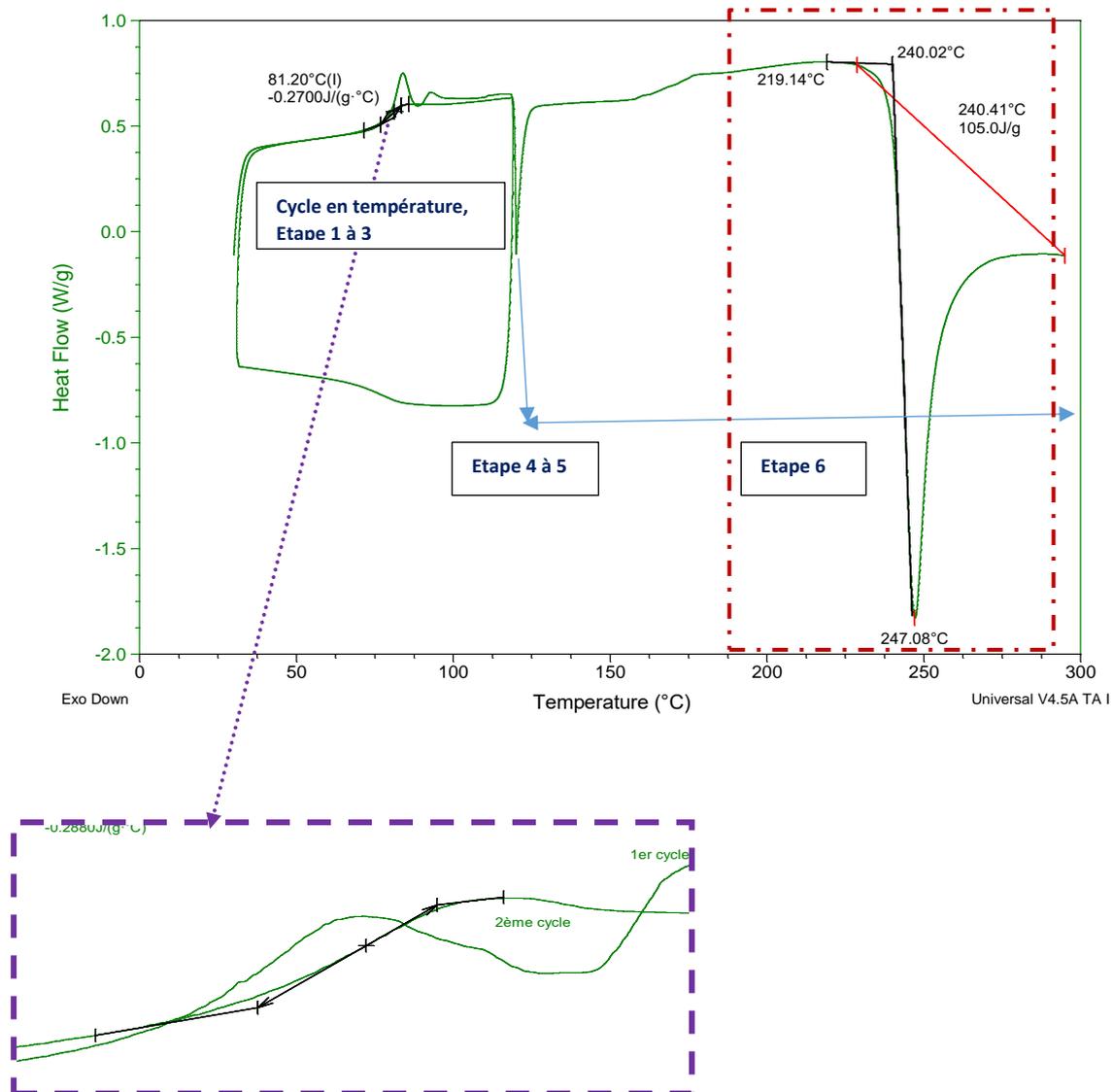


Figure 20 : Mesure en mode dynamique de la T_g (encart) et du TIO_{temp} du TOPAS 8007S04 contenant de l'Irganox® 1010.

Le thermogramme de la **Figure 20**, illustre le flux de chaleur en fonction de la température du grade Topas 8007S04. Les endothermes sont dans le sens vers le haut. A l'issue de l'étape 3, la T_g est déterminée, il est trouvé ici une T_g de 81°C. Il est constaté ensuite que le début de l'oxydation apparaît dès 219°C et est maximal à 247°C et se termine à 300°C. Il est possible de

déterminer la température d'induction à l'oxydation par la méthode des tangentes, où il est obtenu à 240°C ainsi que l'aire sous la courbe d'oxydation qui est de 105 J.g⁻¹ (en rouge).

Dans le cas du mode statique, l'échantillon est chauffé à une vitesse constante dans un environnement gazeux inerte (sous un flux d'azote à un débit de 50 mL.min⁻¹). Lorsque le cycle en température est effectué et la température spécifiée est atteinte (correspondant à la température d'isotherme ou à la température atteinte à la dernière rampe du protocole), l'atmosphère est remplacée par de l'oxygène maintenu au même débit. L'échantillon est alors maintenu à une température constante (température d'isotherme) jusqu'à ce que la réaction d'oxydation soit visualisée sur la courbe du thermogramme (**Figure 21**). Dans notre cas, les T_g des différents grades utilisés, allant de 80 à 211°C sont illustrés dans le tableau 4. De plus, il n'a pas pu être possible de trouver une température commune d'isotherme pour tous les échantillons. En effet, plus on augmente la température fixée pour le traitement statique, plus le temps d'induction à l'oxydation (TIO) va être réduit jusqu'à ne plus être mesurable si la température fixée est trop haute. Différents groupes de températures d'isothermes sont alors établis en fonction des résultats obtenus en dynamique pour les TOPAS ENC non irradiés. Les échantillons analysés en mode dynamique et ayant un TIO relativement élevé (avec antioxydant) sont traités à une température d'isotherme de 230°C. A contrario ceux ayant un TIO faible (sans antioxydant) sont traités à une température d'isotherme de 195°C. Par ailleurs, il faut que les températures d'isothermes puissent être le même avant et après vieillissement, or pour les échantillons irradiés à 150 kGy, on observe que le TIO est diminué. Il faut donc tenir compte de ce paramètre pour réaliser les groupes de température. Il a finalement été choisi comme températures d'isotherme les valeurs suivantes : 195 / 210 / 215/ 220 / 230 °C.

Exemple de protocole pour l'analyse du TIO en mode statique du TOPAS 6015S04 dont l'isotherme est de 215°C (T_g ≈ 175°C) :

- Flux d'azote maintenu à 50 mL.min⁻¹
- Une montée en température de 30°C jusqu'à 215°C à 20°C.min⁻¹
- Un refroidissement de 215°C jusqu'à 30°C à 20° C.min⁻¹
- Isotherme pendant 5 min
- Passage à l'oxygène maintenu à un flux de 50 mL.min⁻¹
- Isotherme pendant 60 min

Le thermogramme correspondant est illustré dans la **Figure 21**

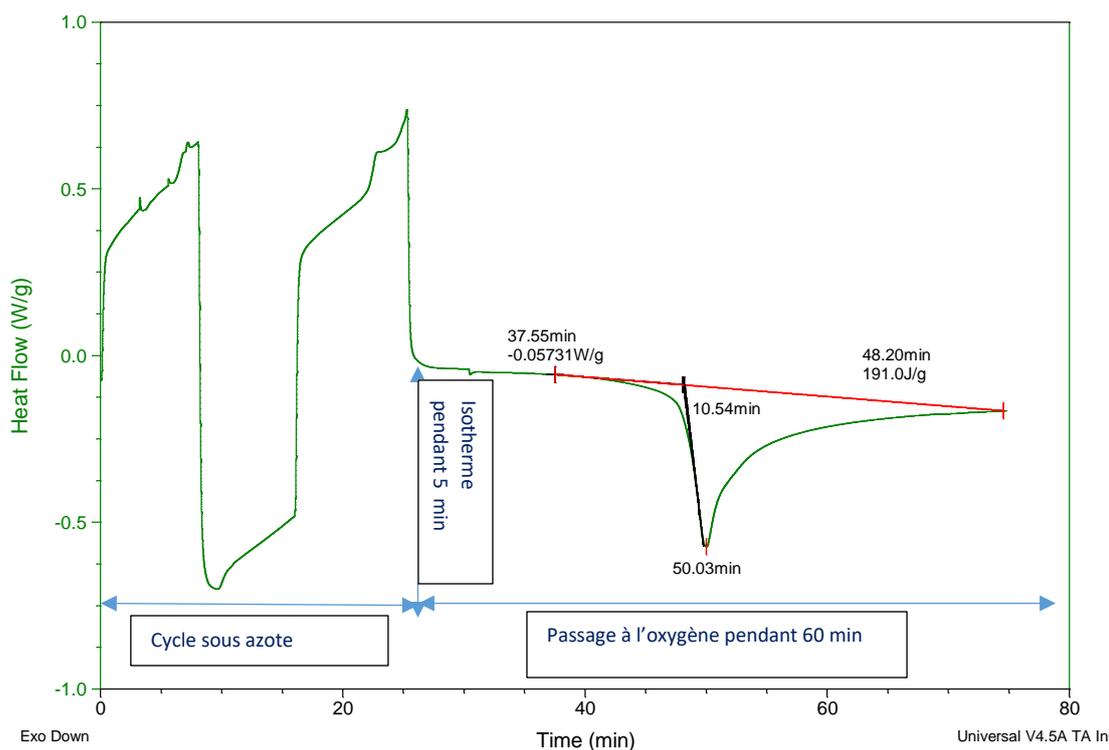


Figure 21 : Mesure en mode statique du TIO du TOPAS 6015S04 contenant l'Irganox® 1010

Les conditions de mesures du temps et de la température d'oxydation sont expliquées en **Annexe 3**. Dans ce thermogramme du Topas 6015S04 ; il est porté le flux de chaleur en fonction du temps. On constate que l'oxydation se manifeste à 10,54 min après le début de changement d'atmosphère. Le TIO est déterminé par la méthode des tangentes.

II.5. Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES)

Cette technique permet de déterminer les masses molaires des polymères et ainsi de mettre en évidence des scissions de chaînes (diminution des masses molaires moyennes) et des recombinaisons de chaînes ou branchements (augmentation des masses molaires moyennes) qui pourraient se produire après le vieillissement. Elle permet aussi de mettre en évidence des extractibles de basses masses molaires tels que les oligomères et les additifs et leur migration dans le milieu de contact. Le principe de cette technique ainsi que les conditions opératoires réalisées dans ce travail sont détaillés en **Annexe 4**.

II.6. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

Pour identifier et quantifier le/les additif(s) présent(s) dans les ENC, nous avons utilisé la CLHP à polarité de phases inversée, dont la phase stationnaire est apolaire (une colonne de silice greffée par une longue chaîne carbonée, C18 par exemple) et la phase mobile est polaire. Afin de pouvoir déterminer la teneur en Irganox® 1010 dans les grades ENC, nous avons effectué un étalonnage externe et nous avons obtenu la courbe de calibration donnée en **Annexe 5**. Les conditions opératoires utilisées ainsi que la méthode de quantification sont résumées en **Annexes 6**. Par ailleurs, dans le cas d'une analyse plus spécifique des interactions contenu/contenant, la CLHP permet de mettre en évidence les migrants potentiels présents dans les solutions de mise en contact (l'antioxydant et les produits de dégradation).

Les composés de basses masses molaires tels que les oligomères et les additifs sont appelés extractibles. On les extrait de la matrice polymérique au moyen d'une méthode d'extraction solide/liquide. Ces derniers peuvent induire une certaine cytotoxicité dans le milieu environnant lorsqu'ils migrent hors de la matrice polymérique. C'est pourquoi il est important de tester leur cytotoxicité globale, d'une part, et dans le meilleur des cas, de les identifier pour tester leur cytotoxicité spécifique. Le travail serait complet si l'on pouvait les identifier et comprendre leur mécanisme de dégradation.

III. Etude de la toxicité

Afin de mettre en évidence la toxicité des migrants potentiels contenus dans les ENC, une étude de toxicité a été menée. Dans un premier temps, un test de viabilité a été réalisé, puis, dans un second temps, les modifications morphologiques des cellules après la mise en contact avec des antioxydants et des extraits d'ENC ont été observées. L'antioxydant étudié est l'Irganox® 1010 ; il a été testé en solution (migrants solubles).

III.1 Lignée cellulaire

Pour l'étude de cytotoxicité *in vitro*, une lignée cellulaire endothéliale de veine ombilicale humaine (HUV-EC-C) fournie par ATCC, a été employée. Le milieu de culture utilisé est le DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium). Il est nécessaire au maintien et à la prolifération cellulaire. Il est composé de sels minéraux qui ont pour rôle l'apport nutritif nécessaire au maintien de l'isotonicité du milieu et des fonctions cellulaires. Il contient aussi du glucose,

source de carbone et d'énergie, des acides aminés, sources d'azote et des protéines ainsi que des vitamines dont le rôle est de maintenir les fonctions cellulaires. Au milieu sont ajoutés la streptomycine, un antibiotique qui protège d'une éventuelle contamination bactérienne ainsi que du sérum de veau fœtal, source de protéines dont des facteurs de croissance et des protéines d'ancrage permettant l'adhésion cellulaire au flacon.

Les cellules cultivées sont de type fibroblastes murines (lignée L929) dérivés des tissus sous-cutané et adipeux d'une souris mâle C3h/An. Ce sont des cellules adhérentes qui sécrètent les constituants de la MEC (matrice extracellulaire) ainsi que les protéines du tissu conjonctif.

Elles jouent un rôle important dans la réparation tissulaire. Leur adhésion est permise par leurs protéines d'adhésion membranaire. Pour cette étude nous avons utilisé du DMEM, supplémenté par 2 mL de glutamine, de 10 % (m/m) de sérum fœtal de veau, de 50 UI.mL⁻¹ de pénicilline et 50 UI.mL⁻¹ de streptomycine. La culture a été réalisée à 37°C, sous atmosphère humide contenant 5 % de CO₂.

III.2. Préparation des échantillons

Les cellules sont cultivées dans des flasques de culture de 25 cm² ou 75 cm² de surface, en polystyrène traité pour la culture cellulaire. Elles adhèrent au fond de la boîte grâce au traitement spécial du plastique qui facilite l'adhésion des cellules, grâce à la formation d'un tapis cellulaire et à plusieurs protéines de la matrice extracellulaire présentes dans le sérum de veau fœtal et produites aussi par les cellules elles-mêmes.

Le passage cellulaire a lieu lorsque les cellules occupent plus de 80-90% de la surface de la boîte (soit 80-90% de confluence), ceci permet de maintenir l'intégrité des cellules en renouvelant l'apport en nutriment par le biais du milieu frais.

Avant de commencer, il faut préchauffer le milieu, le PBS (Phosphate Buffered Salin) et la trypsine dans un bain marie à 37°C, pendant 10 à 15 minutes avant leur utilisation.

Sous PSM (Poste de Sécurité Microbiologique), le milieu est tout d'abord enlevé à l'aide d'une pipette. Ensuite, les cellules sont lavées deux fois avec 10 mL de PBS qui est une solution saline tamponnée au phosphate afin d'enlever le sérum et les cellules mortes.

Les cellules adhérentes sont décrochées par l'addition d'1 mL de trypsine. Elles sont ensuite

incubées avec la trypsine pendant 2-5 minutes à 37°C dans une atmosphère contenant 5% de CO₂. Puis, 11 mL de milieu frais sont ajoutés afin d'inactiver la trypsine. 1/10ème du contenu de la boîte est transféré dans une nouvelle boîte et complété avec 11 mL de milieu frais.

III.3. Evaluation de l'activité mitochondriale et l'intégrité membranaire des cellules en contact avec les additifs issus des ENC (Test MTT)

L'activité mitochondriale des cellules a été évaluée en réalisant, les tests MTT en présence d'extractibles qui ont été comparés à ceux d'un témoin noté blanc. Le blanc correspond à la culture cellulaire en présence d'une solution de toluène et de méthanol extraite sans polymère puis évaporée à sec avant reprise dans le milieu de culture DMEM.

Les cellules ont été cultivées dans des plaques de 96 puits à une densité de 2500 cellules/puits pendant 24 heures. Puis, le milieu est retiré et les cellules sont lavées avec du PBS avant de déposer les solutions dans chaque puits. 48 heures après l'incubation des cellules, on procède au test MTT. Ce test consiste à ajouter 25 µL de solution de MTT dans chaque puits de la plaque (96 puits), à une concentration de 5 mg.mL⁻¹ diluée dans du PBS et laisser incuber 2h à 37°C avec 5% CO₂. Afin de dissoudre les cristaux violets formés, on ajoute 200 µL de dyméthylsulfoxyde (DMSO) dans chaque puits. L'absorbance de l'ensemble des puits est alors mesurée à 570 nm par le lecteur de plaques et les données sont traitées de façon à obtenir un pourcentage de viabilité cellulaire à un seuil considéré comme un indicateur de phénomène cytotoxique, pour chaque concentration par rapport au blanc.

Chapitre II : Effet des rayonnements sur le volume des ENC

II.1. Introduction

Il existe encore peu d'études dans la littérature sur l'effet des rayonnements (ionisants et UV) sur les copolymères d'éthylène et de norbornène. A notre connaissance, seules trois équipes dont la nôtre, ont étudié le comportement sous rayonnements ionisants de ces matériaux (**Première partie-chapitre 2**). Le copolymère d'éthylène et de norbornène (ENC) est un matériau sensible à la dégradation oxydative lorsqu'il est exposé à la lumière en présence d'air et sous l'effet de la température [119][121]. Les modifications de la structure des ENC, induites par les rayonnements et celles des propriétés thermiques sont les effets principalement mis en évidence par les études menées dans ce domaine. Dans ce chapitre, nous allons aborder d'une part les effets du vieillissement par électrons accélérés (**Deuxième partie - chapitre I**) sur le polymère et l'antioxydant contenu dans celui-ci, et montrer comment des composés de basses masses molaires (CBMM) sont générés par ce vieillissement. D'autre part, l'effet du vieillissement par rayonnement UV sur les ENC sera aussi élucidé en deux parties. La première partie traite de l'effet de ce vieillissement sur les films spincoatés et les films épais. La seconde partie porte sur l'évolution des propriétés physico-chimiques et les modifications chimiques au cours du vieillissement. Les mesures ont été réalisées par spectroscopie infrarouge et UV.

II.2. Effet du vieillissement par électrons accélérés dans le volume de l'ENC

II.2.1. Effet du vieillissement par électrons accélérés sur la dégradation de l'antioxydant

L'analyse par chromatographie liquide RP-CLHP de l'extrait de polymère a été réalisée à la fois sur les ENC non irradiés et sur ceux irradiés à 25 et 150 kGy. A titre d'exemple, la **Figure 22** présente le chromatogramme de l'extrait de TOPAS®8007SO4 et de l'Irganox®1010 à 280 nm. S'agissant de l'échantillon non irradié, nous observons la présence d'un pic majoritaire à 9 min. Ce pic correspond à l'antioxydant phénolique, l'Irganox® 1010, un antioxydant appartenant à la liste positive de la Pharmacopée Européenne (**tableau 3**).

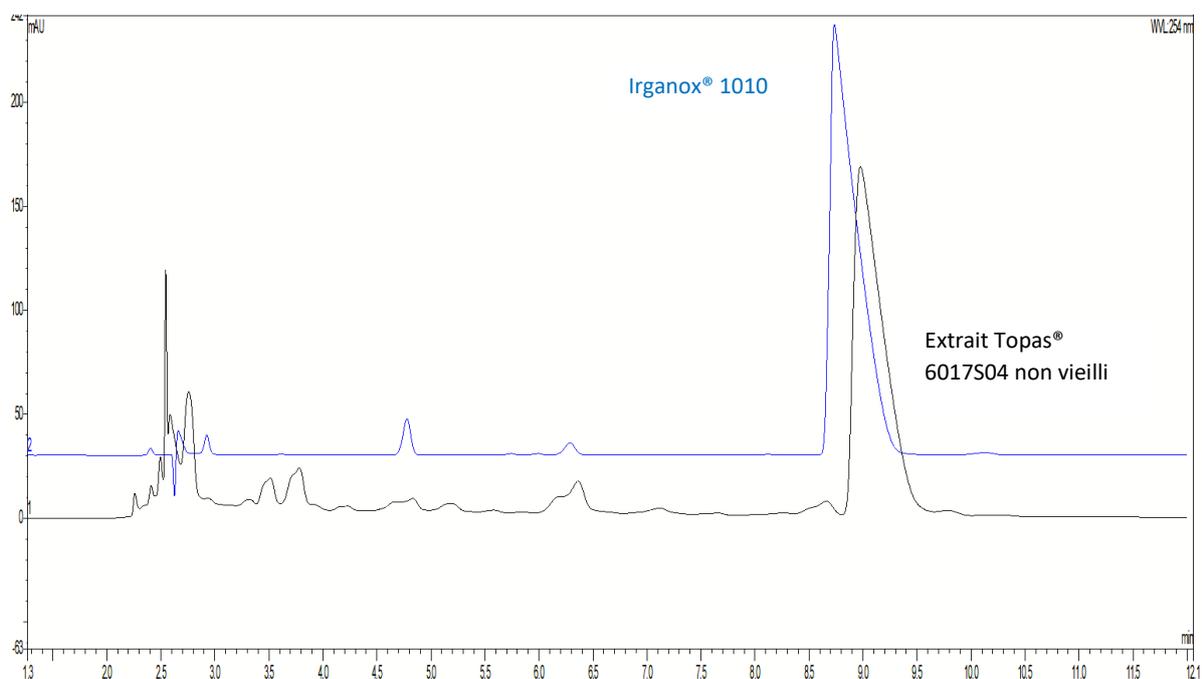


Figure 22 : Exemple de superposition des chromatogrammes CLHP de l'extrait de Topas 6017S04 non vieilli et de l'irganox®1010 à 280 nm.

L'extraction de chaque échantillon irradié ou non, a été répétée trois fois et la quantification des additifs est faite l'aide d'une calibration externe réalisée au moment de l'analyse des extractibles (**annexe 5**). Les résultats des teneurs en d'Irganox® 1010 sont regroupés dans le **tableau 6**.

Tableau 6: Concentration de l'antioxydant Irganox® 1010 en fonction de la dose d'irradiation

Matériaux	Tx de NB (% molaire)	Dose (kGy)	[Irganox® 1010] (ppm)
Topas® 8007S04	35	0	900
		25	46
		150	< LDD
Topas® 6015S04	50	0	820
		25	NA*
		150	< LDD
Topas® 6017S04	57	0	815

		25	NA*
		150	< LDD
Topas® 2020X1	71	0	500
		25	463
		150	< LDD

NA*= non analysé

Quel que soit le grade d'ENC, un seul type d'additif, l'Irganox® 1010 a été observé sa concentration conforme avec les recommandations de la Pharmacopée Européenne. Dans les échantillons non vieillis, la concentration est du même ordre de grandeur pour les grades ayant des taux de NB inférieurs ou égaux à 57 %. Au-delà, pour le grade Topas® 2020X1 (71% en taux de norbornène), la concentration an additif est beaucoup plus faible. Cela peut s'expliquer par la présence élevée de l'effet stérique qui diminue la concentration en antioxydant.

On constate que lorsque la dose d'irradiation augmente la quantité d'antioxydant diminue considérablement notamment pour les échantillons irradiés à 150 kGy où la concentration en Irganox® 1010 est inférieure à la limite de quantification qui est autour de 5 ppm.

Cette diminution de l'Irganox® 1010 après irradiation est connue et référencée dans l'étude d'Allen et al.[164]. Elle peut s'expliquer par la dégradation de la molécule *via* la perte de ses sous-unités (notées A) selon le schéma présenté par la **Figure 23** [164].

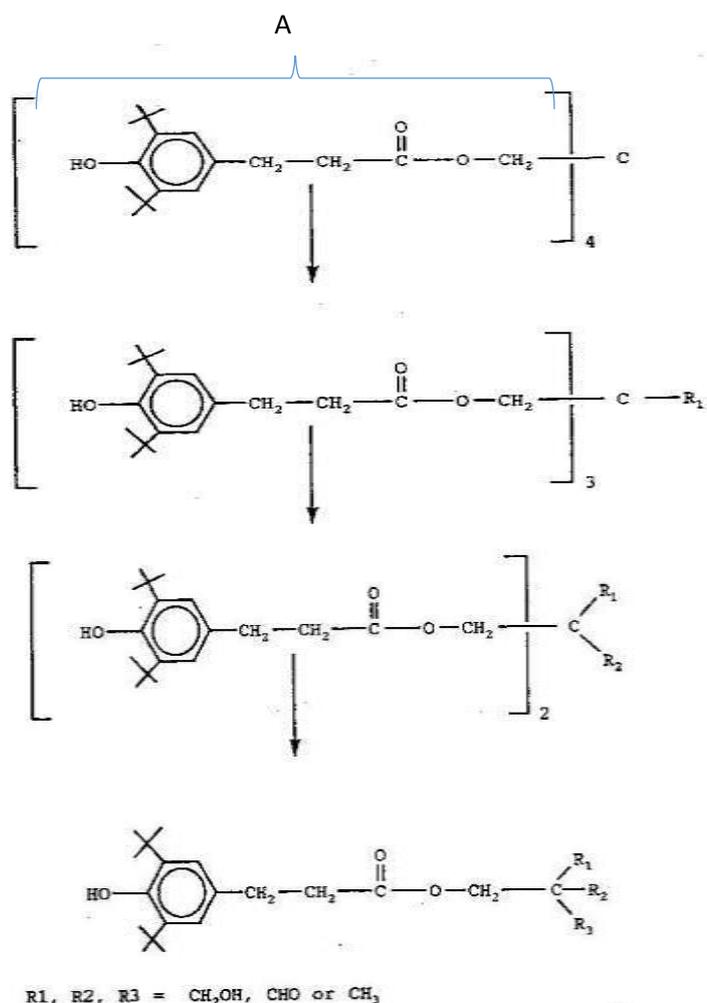


Figure 23 : Schéma de la dégradation de l'Irganox® 1010 d'après [164]

Par ailleurs, il est possible que des dégradations de la sous-unité A conduisent à la formation du BHT, qui est également un antioxydant inscrit à la Pharmacopée Européenne. De plus, on ne peut exclure la formation de liaisons covalentes entre les molécules d'Irganox® 1010 et les chaînes de polymère suite à l'irradiation, ce greffage ayant déjà été reporté par Allen et *al.*[172]. En effet, suite à son étude sur l'effet de l'irradiation gamma sur les antioxydants contenues dans les polymères, il a été démontré une diminution significative de l'antioxydant. Dans cette étude, une expérience impliquant un antioxydant marqué au ¹⁴C dans les polyoléfines irradiées aux rayonnements gamma a permis de mettre en évidence la présence de la liaison covalente entre les produits de dégradations de l'antioxydant et du polymère après irradiation gamma. Cette expérience de l'antioxydant marqué au ¹⁴C a été réalisée sur un extrait de d'Irganox® 1076 et d'Irganox® 1010. Le profil chromatographique de la dégradation de l'ENC vieilli aux doses de 25 kGy et 150 kGy est illustré par la **Figure 24**.

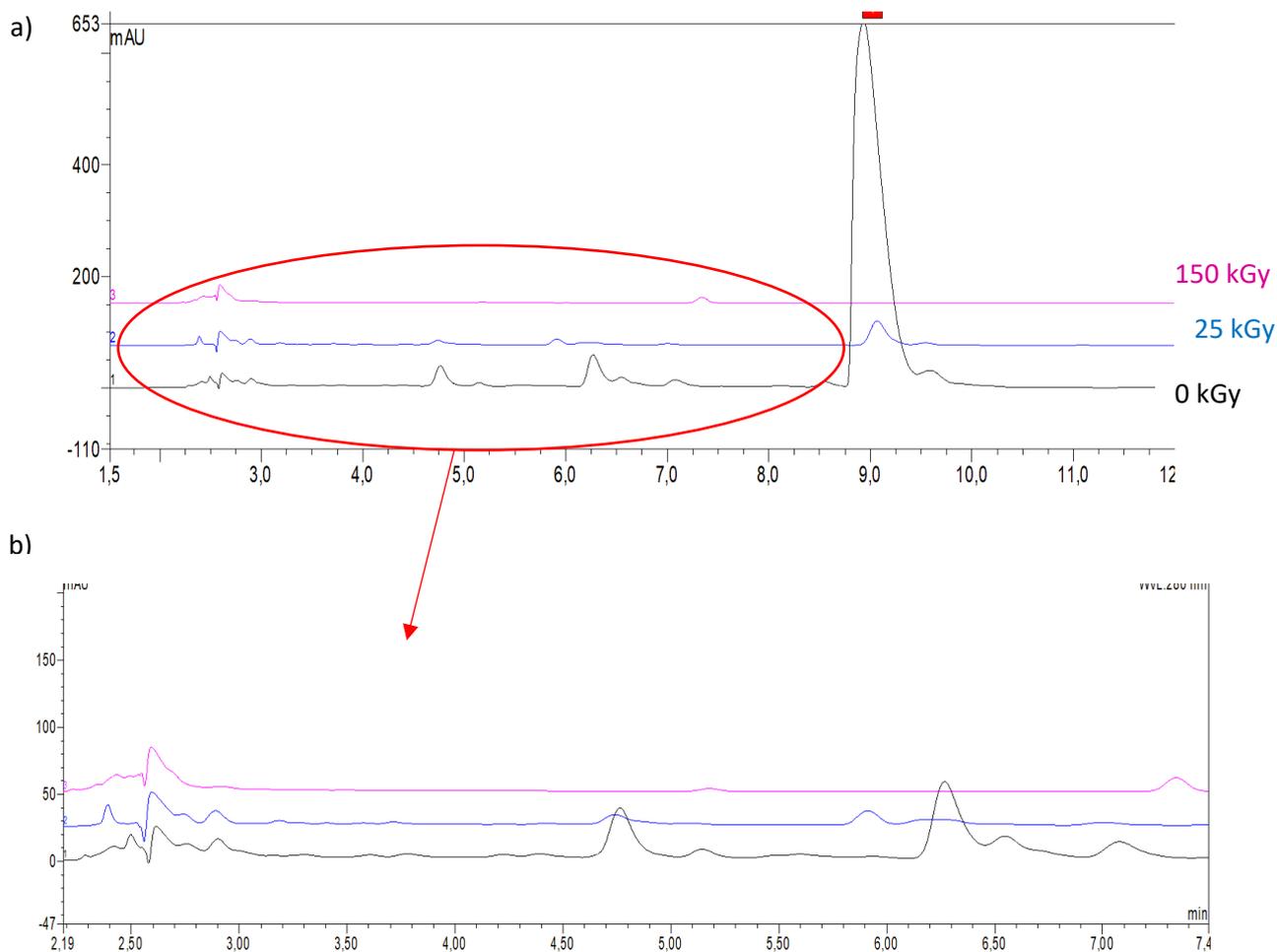


Figure 24 : Chromatogrammes RP-CLHP des extractibles du TOPAS® 8007S04 pour échantillons non irradiés et échantillons irradiés à 25 et 150 kGy. La détection a été effectuée par un détecteur UV à barrettes de diodes à la longueur d'onde (a) de 280 nm pour le chromatogramme 2D, (b) Zoom entre les temps de rétention de 2,19 min à 7,4 min.

Sur ce profil, nous observons la diminution de l'Irganox® 1010 au cours du vieillissement. Le profil avant vieillissement est très différent du profil après vieillissement, il fait apparaître de nouveaux composés polaires entre 2,19 min et 7,4 min.

II.2.2. Effet du vieillissement ,aux électrons accélérés.

II.2.2.1. Comparaison du polyéthylène haute densité (PEHD) / ENC

L'ensemble des échantillons d'ENC a été analysé par spectroscopie infrarouge en mode transmission. L'allure des spectres est relativement similaire quel que soit l'échantillon. Par conséquent, nous ne présenterons que quelques exemples. Le choix du polyéthylène haute densité (PEHD) de grade Colly Martins® répond aux besoins de mettre en évidence les bandes caractéristiques du polyéthylène et du polynorbornène (Figure 25) des ENC. Pour rappel la

structure de l'ENC est constituée du monomère linéaire le polyéthylène et le monomère cyclique norbornène. Le polyéthylène a une structure bien connue car elle ne contient que des liaisons carbone-carbone (C-C) et carbone-hydrogène (C-H). Tandis que celle du norbornène contient dans sa chaîne principale une liaison cyclique en C5 et une double liaison (C=C) [206].

La **figure 25** montre la superposition des spectres infrarouge du polyéthylène haute densité (PEHD) et du TOPAS® ENC 8007S04. La différence d'intensité provient de la différence d'épaisseur du film (20 μm pour le PEHD / 57 μm pour le TOPAS®). Le **tableau 7** indique les différentes bandes d'absorbances caractéristiques obtenues pour le PEHD et l'ENC à partir de

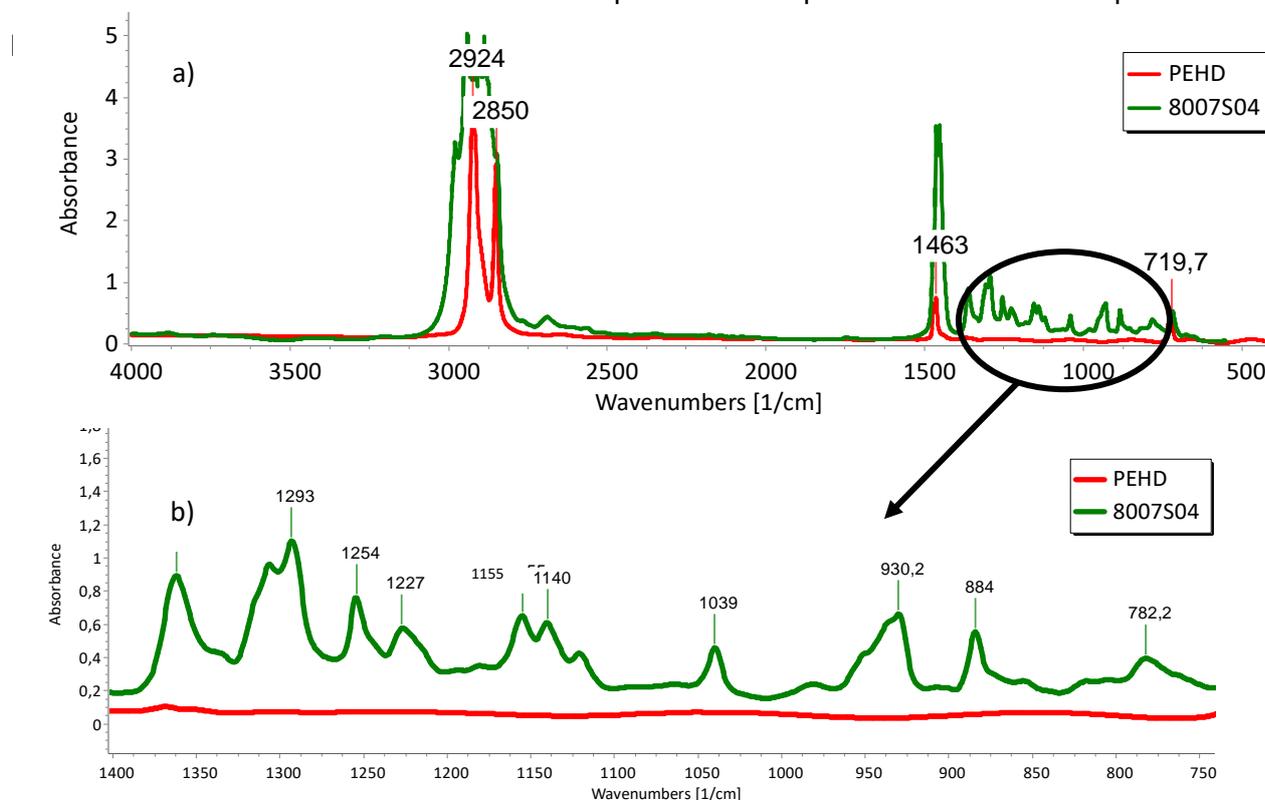


Figure 25 : a) Comparaison des spectres IRTF en transmission du PEHD du grade Colly Martins (rouge) et du TOPAS® 8007S04 (vert) b) zoom dans la zone 1400 à 750 cm^{-1} .

L'analyse IRTF indique la présence des bandes d'absorption communes pour le PEHD et l'ENC. Ce sont les bandes 2924 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1463 cm^{-1} et 720 cm^{-1} , caractéristiques respectivement des vibrations $\nu(\text{C-H})$, puis des déformations $\delta \text{CH}(\text{CH}_2)$. Les autres bandes observées sont celle du polynorbornène. Ces bandes se trouvent essentiellement entre 1400 cm^{-1} et 750 cm^{-1} . Nous avons la présence des bandes d'absorption à 1362 cm^{-1} , 1293 cm^{-1} , 1254 cm^{-1} , 1227 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} , 1140 cm^{-1} , 1039 cm^{-1} qui montrent la connexion 2,3 des unités du monomère et des

absorbances à 930 cm^{-1} , 884 cm^{-1} et 782 cm^{-1} . La présence de la bande à 930 cm^{-1} est caractéristique de la présence du bicyclo [2,2,1] heptane [207,208].

Tableau 7 : Bandes d'absorbances caractéristiques du PEHD grade Colly-Martins et de l'ENC Topas 8007S04.

	Bandes d'absorbances	$\nu(\text{C-H})$ antisymétrique	$\nu(\text{C-H})$ symétrique	$\delta \text{CH}(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2)$
PEHD	Nombre d'ondes (cm^{-1})	2924	2850	1463	730
ENC (Topas 8007S04)	Nombre d'ondes (cm^{-1})	2978	2894	1460 1362 1292 1254 1226 1179 1115 1140 1121 1039 930 884	783

II.2.2.2. Effet de la présence de l'antioxydant

L'effet de la présence de l'antioxydant dans certains échantillons de Topas® a été mis en évidence en comparant les spectres des échantillons contenant l'additif et ceux qui n'en contiennent pas.

La **Figure 26** montre respectivement la superposition des spectres de deux films Topas® 8007 avec additif (8007S04) et sans additif (8007X10), puis de l'Irganox 1010 et la comparaison spectrale comprise entre 1810 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} .

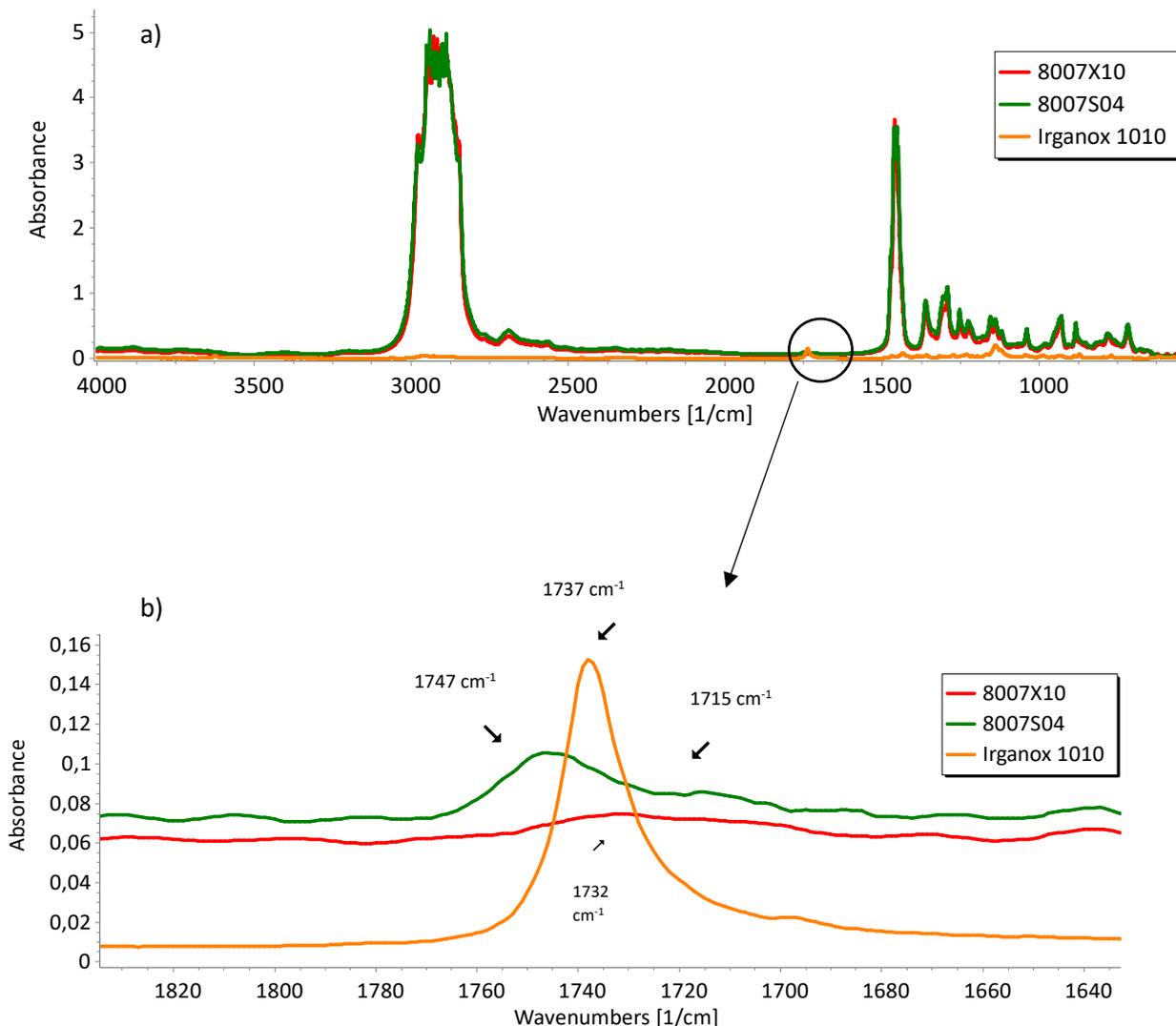


Figure 26 : a) Comparaison des spectres du TOPAS® 8007 avec additifs (en rouge), sans additif (vert) et l'Irganox 1010 (orange) ; b) Zoom des zones 1810-1680 cm^{-1}

Nous observons sur l'échantillon sans additif, la présence d'une bande de vibration à 1732 cm^{-1} correspondant à la vibration des groupements (CO) provenant des fonctions aldéhydes. Sans protection de l'antioxydant le film s'oxyde au contact de l'air. De même pour l'échantillon contenant l'additif (**Figure 26**) nous remarquons la présence d'une part de la bande de vibration à 1747 cm^{-1} qui correspond au groupement (CO_2) des fonctions esters et d'un épaulement à 1715 cm^{-1} qui correspondent à la vibration des groupements (CO) provenant également des fonctions acides carboxyliques et cétones. Cependant pour l'Irganox® 1010, nous avons la bande caractéristique à 1737 cm^{-1} .

II.2.2.3. Oxydation du polymère

L'analyse par spectroscopie infrarouge en mode transmission montre une modification importante de la structure de l'ENC après le vieillissement. Un exemple de cette modification est illustré par la superposition des spectres du grade 8007 avec et sans additifs. Un exemple de cette modification est illustré par la superposition des spectres du grade 8007 avec et sans additifs, irradiés (**Figure 27**). Lorsque nous considérons, le vieillissement des grades, pour les matériaux contenant l'additif, nous observons deux bandes de vibrations autour de 1712 cm^{-1} et 1746 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation du groupement carbonyle (-C=O) et dont l'intensité augmente avec la dose d'irradiation conduisant au vieillissement du matériau. Dans le cas du grade sans additif (8007X10), la bande est large. Dans le grade additivé (8007S04), elle est superposable avec celle de l'Irganox[®] 1010 (1737 cm^{-1}) ; mais comme la concentration en antioxydant diminue avec la dose (Tableau 6) on pourrait s'attendre à voir l'intensité de la bande diminuer. En même temps que l'antioxydant est consommé pour jouer son rôle protecteur de la matrice polymère, le matériau finit par s'oxyder et des espèces radicalaires créées sous rayonnement, finissent par réagir avec l'oxygène de l'air.

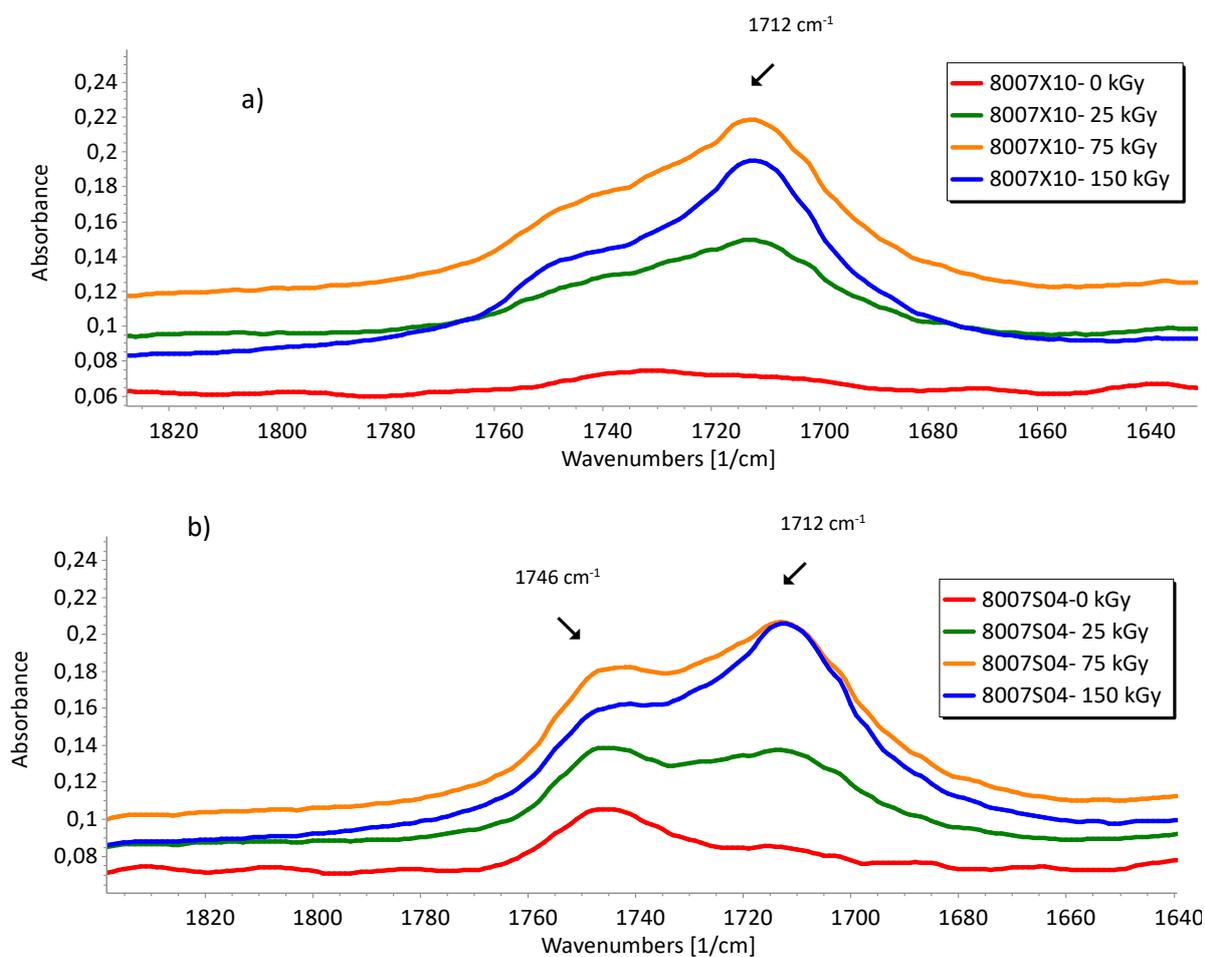


Figure 27 : Zoom dans la zone 1820-1640 cm^{-1} a) de la superposition des spectres 8007X10 (sans additif) et b) 8007S04 (avec additif) aux différentes doses d'irradiation (25, 75 et 150 kGy)

Ces observations sont en accord avec les résultats de Barakat et al [104], sur l'effet de la stérilisation aux rayonnements accélérés sur des ENC de grade 8007 (avec antioxydant et lubrifiant ou pas). En effet, Barakat et al [104] ont observé que les bandes caractéristiques des fonctions C=O (1712 cm^{-1}) augmentent avec la dose d'irradiation dans le cas du Topas® 8007D-61 sans antioxydant.

La formation des bandes d'oxydation (C=O) est due à la réaction des radicaux libres avec l'oxygène de l'air. Ce type d'oxydation a été également mis en évidence par plusieurs auteurs. Cerrada et al.[129] ont mis en évidence la présence de nouvelles bandes entre 1700 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} du TOPAS® 6013 soumis à une irradiation aux électrons accélérés. Ces bandes correspondent à la formation de cétones et de lactones. Pareillement, Secerov et al. [149] et

Kačarević-Popović Zorica et al. [131] ont reporté que l'irradiation gamma sous air des ENC génère des radicaux libres le long des chaînes, radicaux qui réagissent avec l'oxygène pour former des intermédiaires réactionnels de type peroxydes qui vont ensuite donner des fonctions cétones, hydroxyles et hydroperoxydes.

D'autres modifications peuvent être retrouvés sur le spectre des ENC, mais leur mise en évidence est délicate. Dans le but d'indiquer la présence des autres bandes comme celles des $\nu(\text{OH})$ ($3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$) et $\nu(\text{C}=\text{C})$ (1645 cm^{-1}) qui ont un coefficient d'extinction plus faible ou de $\nu(\text{C}=\text{C})$ ($675\text{--}850\text{ cm}^{-1}$) dont la fréquence est proche de certaines bandes de l'ENC, nous avons réalisé une soustraction des spectres d'ENC irradiés par rapport au ENC non irradiés (**Figure 28**). Cependant, cette soustraction nous a seulement permis d'indiquer la présence des bandes (C=O). Bien que les vibrations d'élongation $\nu(\text{C}=\text{O})$ se situent dans une zone où il n'y a pas d'interférence avec les bandes d'absorption du polymère et qu'elles présentent un fort coefficient d'extinction, on ne les voit que faiblement.

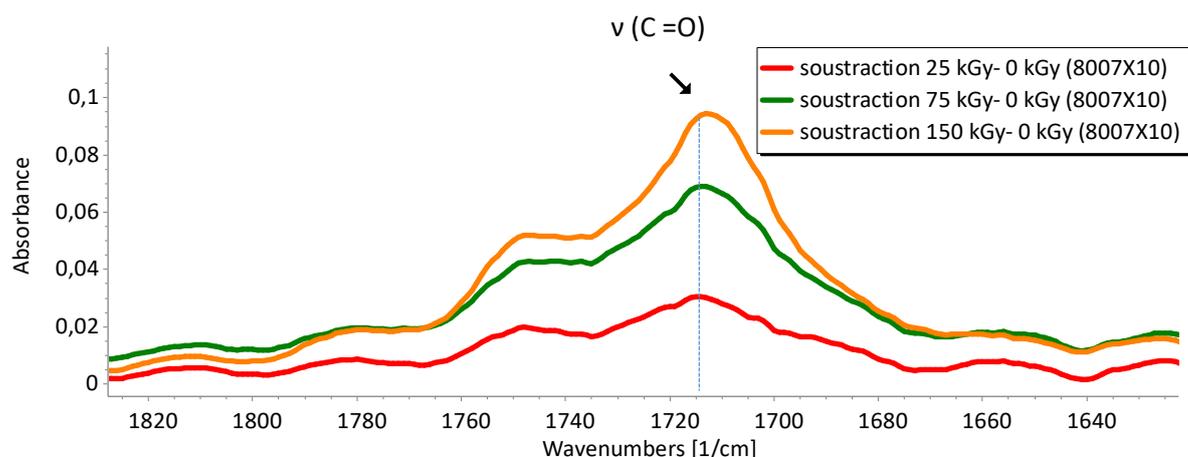


Figure 28 : Soustractions des spectres de films d'ENC 8007X10 irradiés à différentes doses du spectre initial entre 1800 cm^{-1} et 1610 cm^{-1} .

La formation des espèces contenant le groupement carbonyle ($-\text{C}=\text{O}$), est la même pour différents grades ENC (8007, 6015, 6017) avec et sans additifs utilisés dans notre étude. Le grade ENC Topas 2020X1, n'a pas pu être étudié dans son volume, car étant sous forme de granulés et ayant un fort taux de norbornène, nous n'avons pas pu en faire de films pour l'étudier en mode transmission. Pour le grade 6015S04 nous avons été limité par la faible quantité dont nous disposions, il a été impossible d'en faire une extraction pour obtenir le grade sans additif. Pour cette comparaison, nous avons déterminé une grandeur qui est le

rapport entre la hauteur de la bande de vibration (-C=O) à 1712 cm⁻¹ et 1746 cm⁻¹ ou l'aire entre 1675 et 1820 cm⁻¹ et celle d'une bande propre de l'ENC à 1362 cm⁻¹ qui n'est pas modifiée après irradiation. Cette grandeur est nommée ici par l'indice du carbonyle ("Carbonyle Index" en anglais, CI)

$$CI_{1712 \text{ cm}^{-1}} = \frac{h_{1712 \text{ cm}^{-1}}}{h_{1362 \text{ cm}^{-1}}} \quad (\text{a}) \quad CI_{1746 \text{ cm}^{-1}} = \frac{h_{1746 \text{ cm}^{-1}}}{h_{1362 \text{ cm}^{-1}}} \quad (\text{b}) \quad CI_{1820 \text{ cm}^{-1}} = \frac{A(1820-1675 \text{ cm}^{-1})}{A_{1362 \text{ cm}^{-1}}} \quad (\text{c})$$

Avec h 1712 cm⁻¹, h 1746 cm⁻¹ et A (1820 -1675 cm⁻¹), les hauteurs et l'aire des bandes dans les régions 1712 cm⁻¹, 1746 cm⁻¹ et 1362 cm⁻¹.

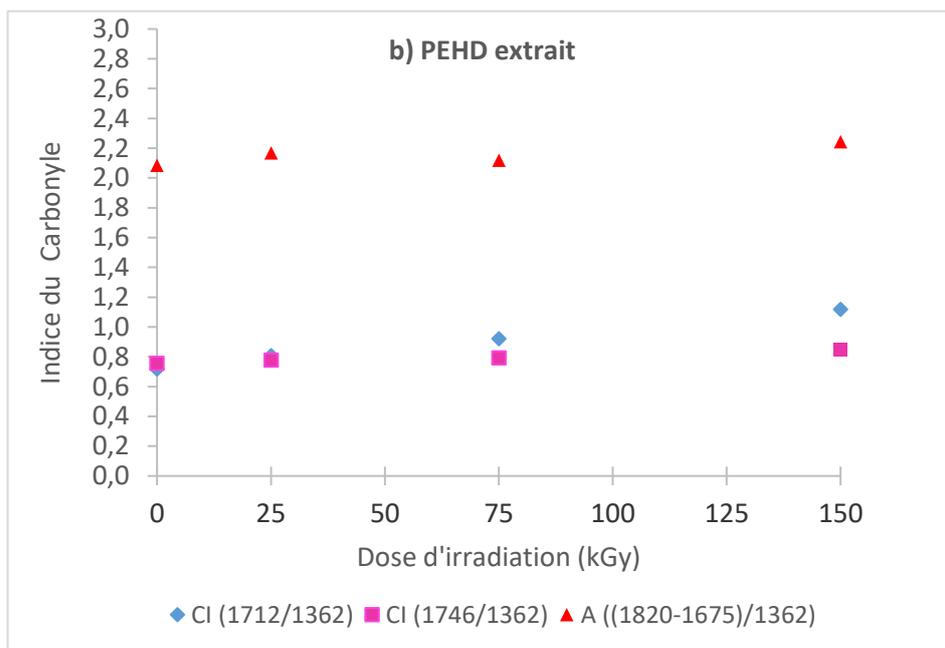
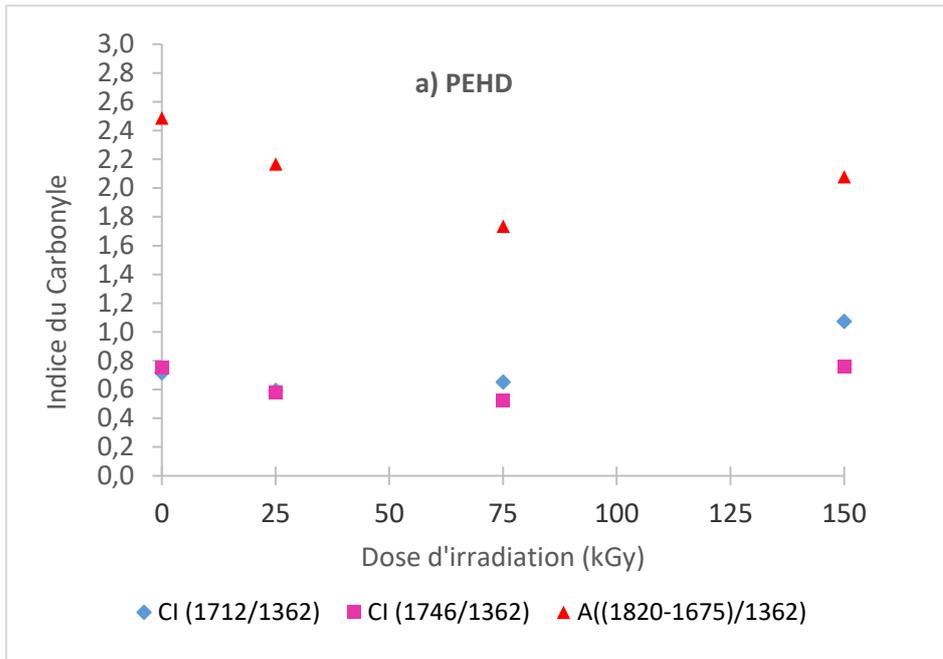
Le **tableau 8** rassemble les différentes valeurs de l'indice du carbonyle de chaque échantillon qui nous servirons de référence pour l'étude de l'évolution des produits de dégradation aux cours de l'irradiation aux électrons accélérés. Ces valeurs ont été obtenues avant la soustraction des spectres ENC irradiés et non irradiés.

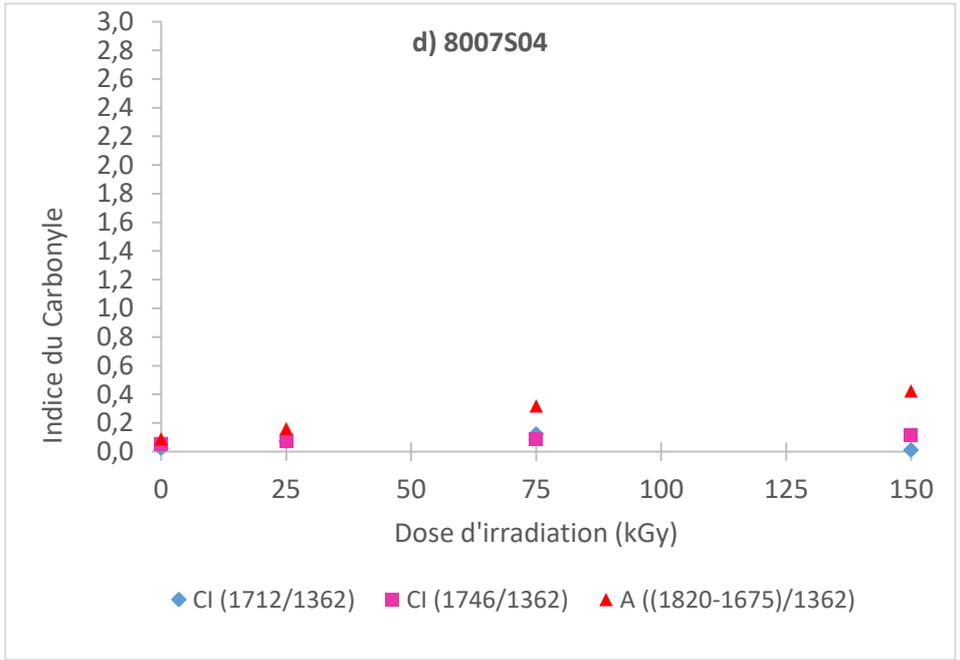
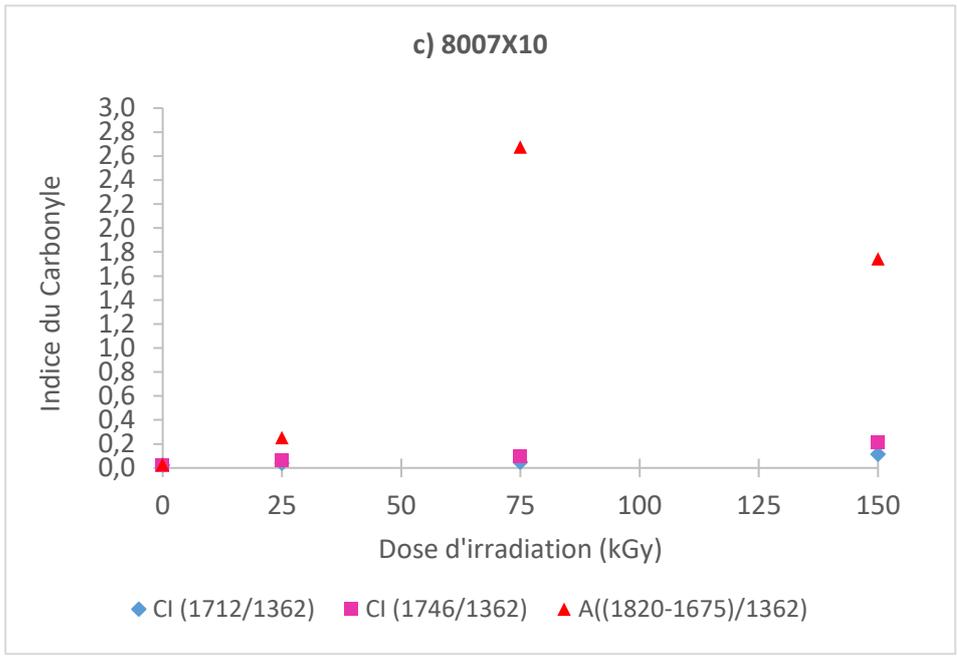
Tableau 8: Indices du carbonyles mesurés pour les échantillons de films Topas® ENC non irradiés et irradiés à 0, 25 kGy, 75 kGy et 150 kGy.

Echantillons	Taux de Norbornène (% molaire)	Dose d'irradiation (kGy)	CI 1712 cm ⁻¹	CI 1746 cm ⁻¹	CI (1820-1675 cm ⁻¹)
PEHD	0	0	0,716	0,756	2,486
		25	0,594	0,577	2,167
		75	0,651	0,521	1,735
		150	1,073	0,760	2,078
PEHD extrait (Sans additif)	0	0	0,716	0,756	2,085
		25	0,807	0,778	2,167
		75	0,921	0,793	2,119
		150	1,118	0,849	2,244
8007S04	35	0	0,023	0,054	0,088
		25	0,072	0,071	0,160
		75	0,122	0,088	0,319
		150	0,011	0,113	0,422
8007X10	35	0	0,022	0,020	0,029

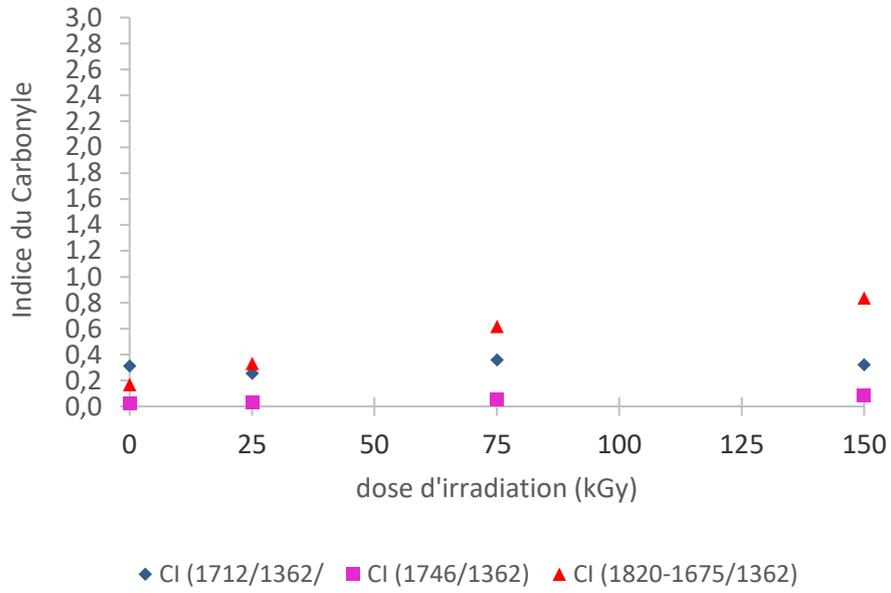
(Sans additif)		25	0,038	0.066	0.251
		75	0,046	0.099	0.385
		150	0,113	0,219	1,742
6015S04	50	0	0,311	0,021	0,170
		25	0,256	0,032	0,331
		75	0,359	0,057	0,616
		150	0,322	0,089	0,836
6017X10 (Sans additif)	57	0	1,087	1,249	1,947
		25	0,724	0,678	1,795
		75	0,990	0,932	1,903
		150	0,870	0,842	1,744
6017S04	57	0	0,373	0,031	0,160
		25	0,379	0,047	0,327
		75	0,360	0,066	0,663
		150	0,472	0,131	0,945

Les résultats obtenus sur la mesure de l'indice du carbonyle avec le vieillissement sont présentés par la **Figure 29**

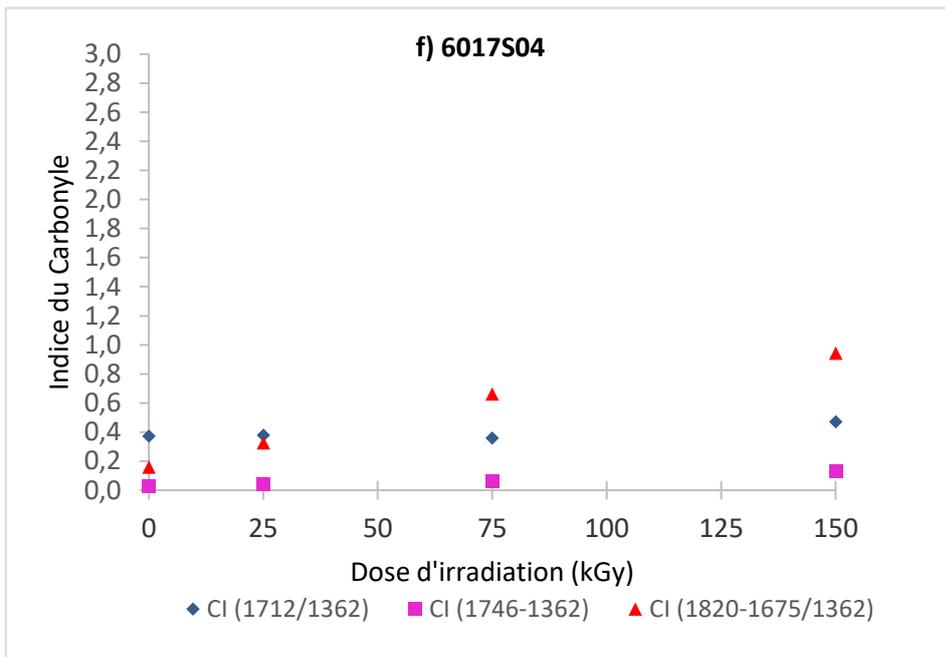




e) 6015S04



f) 6017S04



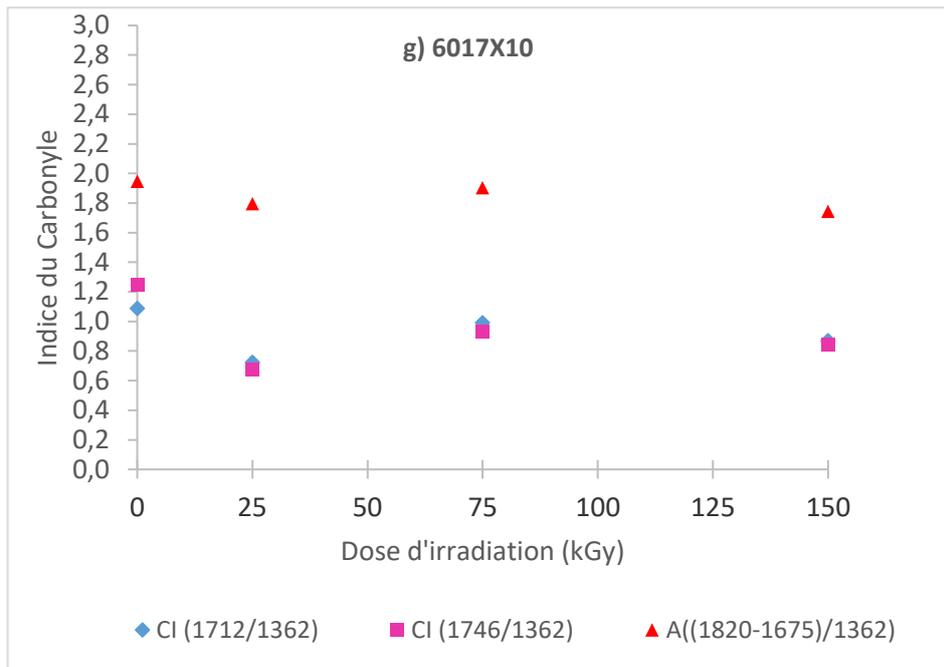


Figure 29: Evolution des produits de dégradation carbonyle en fonction de la dose d'irradiation par électrons accélérés. Analyse IRTF/ Transmission des grades du PEHD a) et b) ; des grades Topas 8007 c) et d) ; Topas 6015S04 et Topas 6017S04 f) et g).

L'étude de l'évolution des produits de dégradation de type carbonyle donne une bonne indication quant à l'avancement du vieillissement des polymères. Le rapport des intensités des indices du carbonyles augmente avec la dose d'irradiation.

Il faut noter que la tendance à former des espèces contenant le groupement (C=O) est la même pour le PEHD et les trois grades ENC (8007, 6015S04 et 6017S04). L'évolution de l'indice du carbonyle pour les grades (6015S04 et 6017) indique la présence majoritaire des bandes à 1712 cm^{-1} , bandes des acides carboxyliques. Cependant, la bande à 1746 cm^{-1} est majoritaire pour le PEHD et les grades 8007. Par ailleurs, pour le grade à 35% de norbornène, lorsque nous comparons le grade 8007S04 (grade contenant l'additif) au grade 8007X10 (grade sans additif) nous voyons que pour le grade 8007X10 irradiés à 150 kGy, l'oxydation est 10 fois plus importante à 1712 cm^{-1} , 2 fois plus importante à 1746 cm^{-1} et 4 fois plus importante pour l'aire pour le 8007S04, ce qui s'explique par l'absence de l'antioxydant.

L'oxydation des grades ENC, ayant plus de 50% de taux de norbornène (6015S04 et 6017S04) est plus importante que pour le grade 8007S04 bien que la teneur en additif soit du même ordre de grandeur (**Tableau 6**). Afin de mettre en évidence l'effet du vieillissement aux

électrons accélérés dans la structure du polymère avec ou sans antioxydant (AO), l'évolution de l'indice du carbonyle en fonction du taux de norbornène est décrite dans la **Figure 30**. On constate que plus le taux de norbornène augmente, plus l'oxydation est importante.

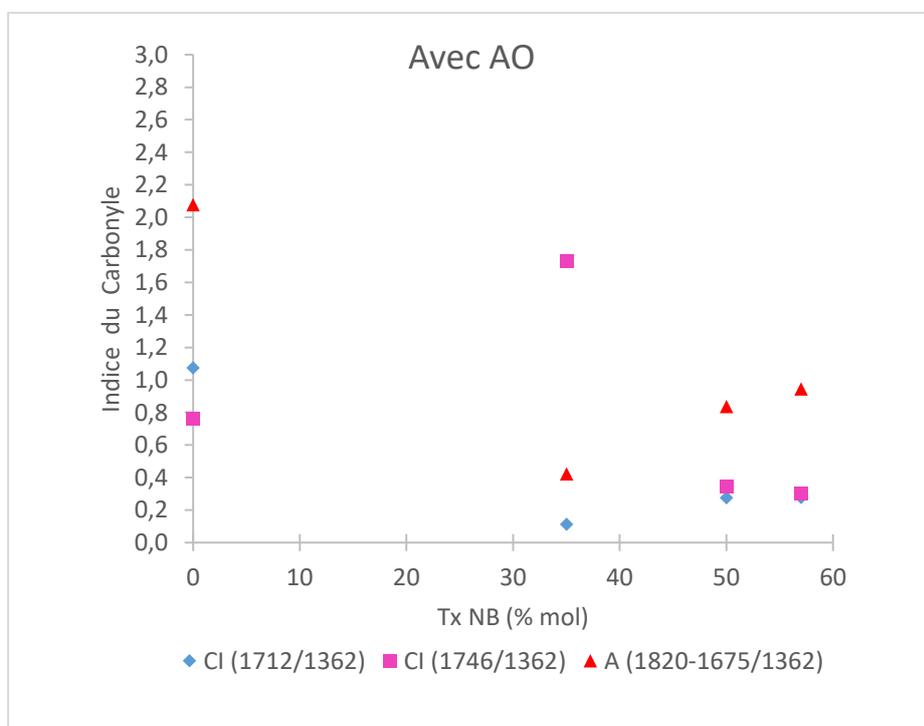
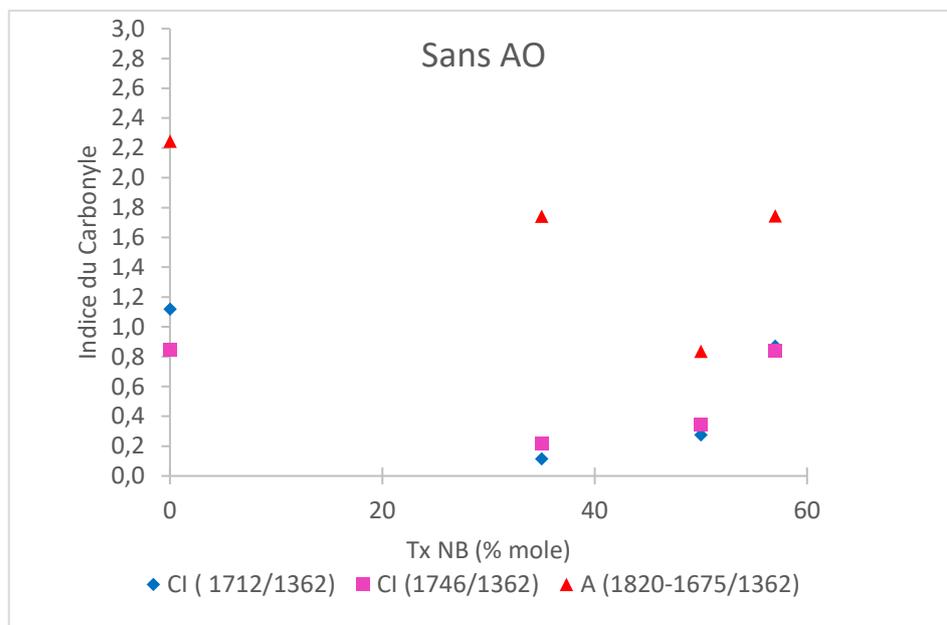


Figure 30 : Evolution de l'indice du carbonyle en fonction du taux de norbornène.

Le taux de norbornène élevé dans la structure du copolymère joue donc un rôle important dans la diffusion de l'oxygène au sein du polymère. Cela est en accord avec les résultats de Nadake et al. [119] qui ont montré que le degré de photodégradation de l'ENC dépend de son taux de norbornène. En effet, plus le taux de NB augmente et plus les chaînes macromoléculaires du copolymère sont espacées car l'encombrement stérique de la partie norbornène est plus important que celui de la partie éthylène. En conséquence, plus le taux de norbornène augmente et plus la diffusion de l'oxygène est facilitée. Pour des fortes doses d'irradiation à 150 kGy, l'oxydation est importante pour les grades contenant l'additif, due à la dégradation de l'antioxydant qui ne protège plus le matériau.

II.2.2.4. Scissions et réticulations des chaînes

Le comportement des ENC face au vieillissement est influencé par plusieurs facteurs tels que la dose d'irradiation, l'atmosphère d'irradiation et la post-irradiation, mais aussi le grade de l'ENC étudié (taux de norbornène et taux d'antioxydant). Pour étudier ce comportement, nous nous sommes intéressés à l'évolution des masses molaires moyennes des échantillons des ENC irradiés et non irradiés au moyen de la chromatographie d'exclusion stérique. Les signaux que nous observons sur la **Figure 31**, ont été obtenus à l'aide du détecteur réfractométrique. Le taux de réticulations des chaînes ENC a été mis en évidence pour une dose d'irradiation de 150 kGy par le calcul de taux du gel (Wg) ou taux de réticulation pour deux grades 8007 et 2020 (**1.42.-partie expérimentale**). Ainsi la fraction non soluble du polymère était respectivement de l'ordre de 64, 50 et 52 % pour les Topas® 8007S04, Topas® 8007X10 et Topas® 2020X1 (**Tableau 10**). Cette différence du taux de gel pour les trois grades est due à la différence de leur taux de norbornène et aussi de la teneur en antioxydant. Le Topas® 8007S04 et le Topas® 8007X10 ont le même taux de norbornène (35%) mais pas la même quantité en antioxydant. Le Topas® 8007X10 ne contient pas d'antioxydant. Le taux de réticulation moins élevé dans le Topas® 8007S04, s'explique par le fait que ce dernier soit plus protégé avec une quantité d'antioxydant de 900 ppm [102]. Le Topas® 2020X1 ayant un taux de norbornène de 71%, présente un taux de réticulation relativement élevé tandis que son encombrement stérique devrait défavoriser ce phénomène sous rayonnement. Cependant ce grade a une teneur en antioxydant de 500 ppm, 0,5 fois plus petite que le Topas 8007S04, donc moins protégé, cette différence peut donc favoriser la réticulation. Les résultats obtenus sont différents de ceux développés et présentés par Cerrada et al. [129] et Secerov et al. [149]. Ces

derniers ont mis en évidence dans leurs études une prédominance des scissions et des ramifications des chaînes qui se produisaient simultanément quelle que soit la dose d'irradiation. Dans leur cas, il n'y avait aucune réticulation des chaînes après vieillissement aux rayonnements aux électrons accélérés et gamma pour des doses d'irradiation supérieures à 150 kGy et dans des copolymères de grade 6013 et 6015 ayant des taux de norbornène compris entre 48 et 55 %. Cependant ces copolymères utilisés pour leur étude ont des structures et des teneurs en antioxydants très différents aux nôtres.

Par ailleurs les résultats obtenus sont en accord avec ceux déjà réalisés par notre équipe [209]. L'étude a porté sur trois grades de COC (Topas® 8007 S, Topas® 8007 D et Topas® 6013 T). Dans cette étude, le phénomène des réticulations des chaînes a été mis en évidence à l'aide de la CES équipée d'une triple détection (viscosimètre, réfractomètre et diffusion de la lumière laser) sur trois grades de COC (S, D et T).

Ces grades contenaient des taux en antioxydants compris entre 1440 et 950 ppm et des taux de norbornène de 35 et 48 % molaire. Nous avons pu montrer que, l'antioxydant Irganox 1010®, qui est une molécule très encombrée, avait pour effet de limiter la réticulation intermoléculaire dans le polymère. De même, plus le taux de norbornène est élevé, plus le volume libre de la molécule augmente et par conséquent, moins les réticulations sont favorisées.

La superposition des chromatogrammes obtenus pour les ENC irradiés et non irradiés permet de comprendre l'évolution des masses molaires moyennes (**Figure 31**). Pour des faibles doses d'irradiation (25 kGy) nous observons un léger déplacement de la distribution et des masses de plus haute fréquence (la masse au sommet du pic) vers un volume d'élution plus élevé : ce phénomène correspond à la formation des basses masses molaires et donc à des phénomènes de scissions. Cependant, aux fortes doses d'irradiation, la distribution se déplace vers les volumes d'élution plus faibles avec l'apparition d'un épaulement correspondant à des masses plus élevées, ce qui est la conséquence de la ramification des chaînes.

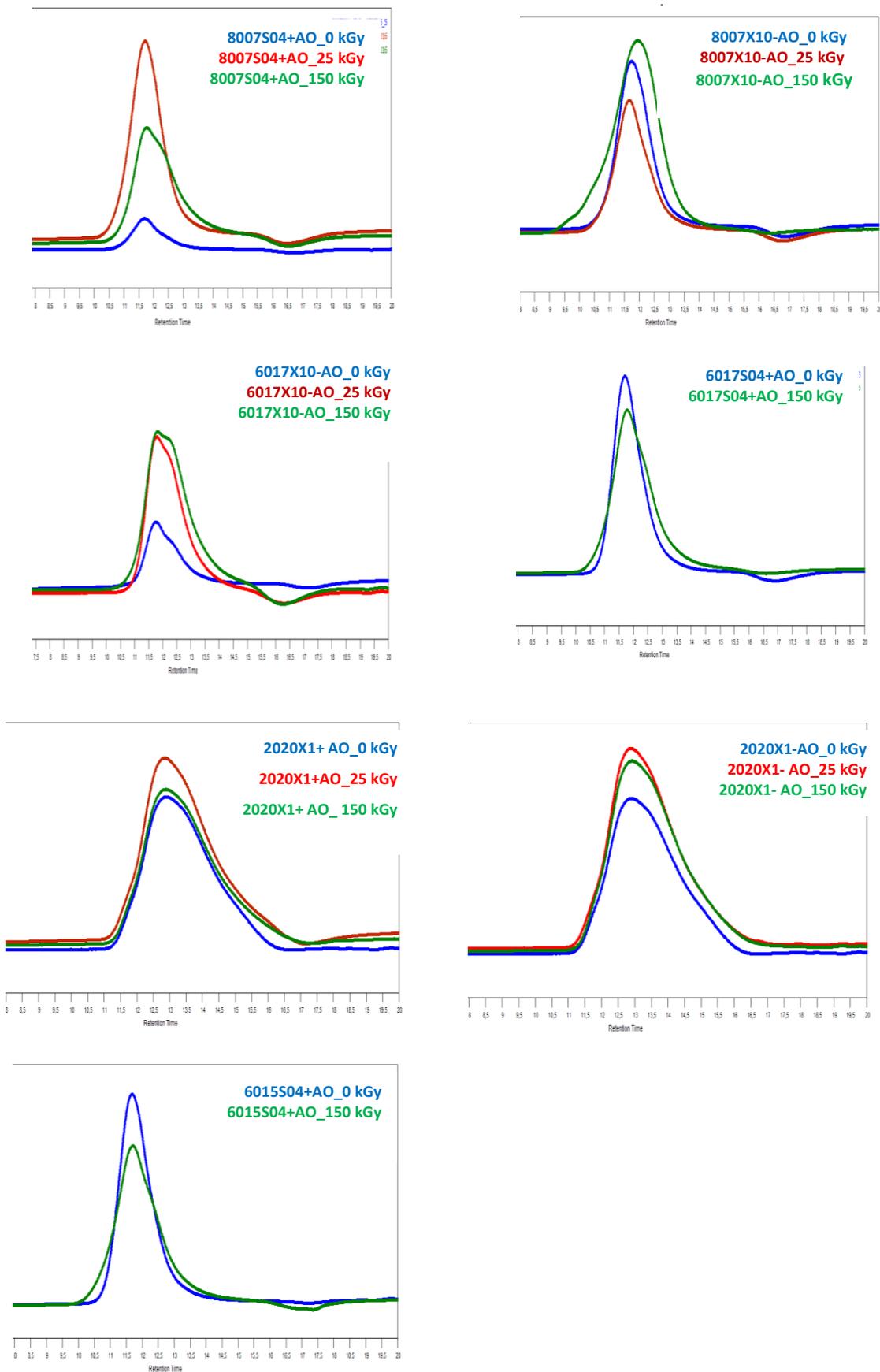


Figure 31: Superposition des chromatogrammes de CES des quatre grades ENC (8007, 6015, 6017 et 2020) avant et après irradiation. Signal du détecteur réfractométrique (DRI).

Le **tableau 9** présente les valeurs des masses molaires moyennes des quatre grades d'ENC (granulés et films), le taux de gel et la dispersité avant et après irradiation aux électrons accélérés.

La dispersité (notée \bar{D}) donne des informations sur la distribution des masses molaires de différentes chaînes macromoléculaires. En effet pour un polymère monodispersé, c'est-à-dire un polymère où toutes les macromolécules auront la même longueur de chaîne et donc une même masse molaire, dans ce cas \bar{D} serait égal à 1. Les résultats montrent que la dispersité (\bar{D}) augmente quelle que soit la dose d'irradiation sauf pour le grade 2020X1. Ce grade se caractérise par un fort taux de norbornène et sa dispersité initiale est supérieure à 2. La dispersité calculée augmente avec la dose d'irradiation, ce qui se manifeste par un élargissement du pic chromatographique. Il varie de 1,7 à 3,3 pour les grades 8007, puis de 1,7 à 2,5 pour les grades 6015 et 6017. Cette augmentation de la dispersité est due à la fois à la forte augmentation des masses en poids (M_w) et à la diminution plus modérée des masses en nombres (M_n). Ceci signifie que suffisamment de chaînes courtes sont créées pour diminuer la valeur de M_n qui est plus sensible à la présence de faible masse, mais qu'en parallèle des chaînes de plus forte masse ont aussi été créées ce qui se traduit par une augmentation de M_w . Cela montre que la ramification et la réticulation sont des effets prédominants de l'irradiation des ENC.

On constate également pour les irradiations à partir de 25 kGy, un élargissement du pic chromatographique pour un temps d'élution de 9,8 min et l'apparition d'un épaulement de masse molaire élevée, pour un temps de 12,5 min environ.

Tableau 9: Masses molaires moyennes des quatre grades d'ENC (granulés et films) avant et après irradiation aux électrons accélérés avec Mn : masse molaire moyenne en nombre, Mw: masse molaire moyenne en masse, Mz: masse molaire moyenne d'ordre supérieur, Wg : taux de réticulation ; Đ: dispersité.

Echantillons de grades ENC	Taux de norbornène (% molaire)	Dose d'irradiation (kGy)	Wg (%)	[Irganox 1010®] (ppm)	Mn (g.mol ⁻¹)	Mw (g.mol ⁻¹)	Mz (g.mol ⁻¹)	$\text{Đ} = \frac{M_w}{M_n}$
Topas 8007S04+AO	35	0	/	900	65694	113741	186752	1,7
		25	/	46	61564	106418	183369	1,7
		150	64	< LDD	53817	177185	1081629	3,3
Topas 8007X10-AO	35	0	/		59810	109070	191554	1,8
		25	/		58744	106961	190634	1,8
		150	50		53350	167645	952309	3,1
Topas 6015S04+AO	50	0	/	820	57217	95316	141816	1,7
		25	/	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*
		150	/	< LDD	41344	93608	203743	2,3

Topas 6017S04+AO	57	0	/	815	45286	82413	127848	1,8
		25	/	NA*	37811	70825	113860	1,9
		150	/	< LDD	36513	77828	153190	2,1
Topas 6017X10- AO	57	0	/		54777	91189	138524	1,7
		25	/		NA*	NA*	NA*	NA*
		150	/		40789	90824	189968	2,2
Topas 2020X1+AO	71	0	/	500	9092	21742	46091	2,4
		25	/	NA*	8820	21690	46193	2,5
		150	52	LDD	8486	20527	42606	2,4
Topas 2020X1-AO	71	0			9120	21082	43737	2,3
		25			8665	21146	44540	2,4
		150	/		8374	20298	42222	2,4

NA*= Non analysé

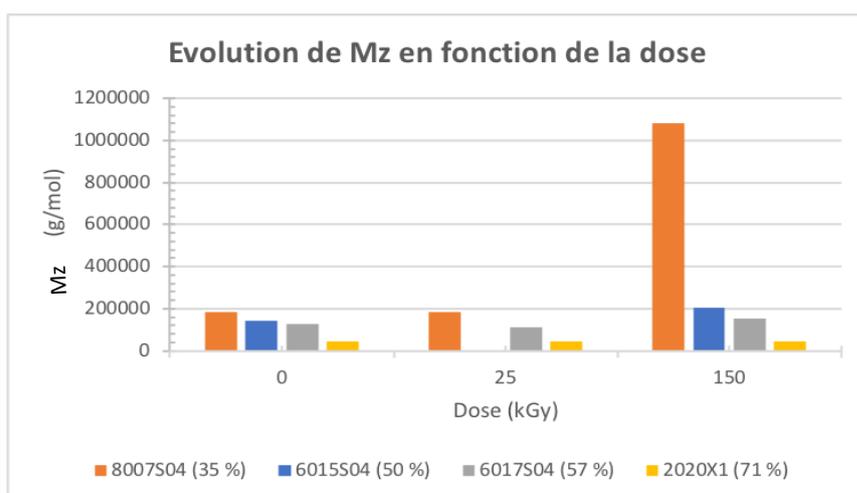
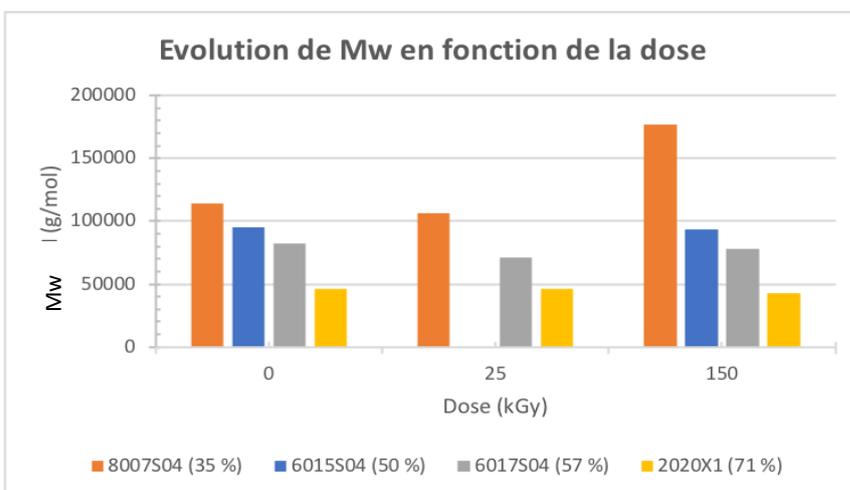
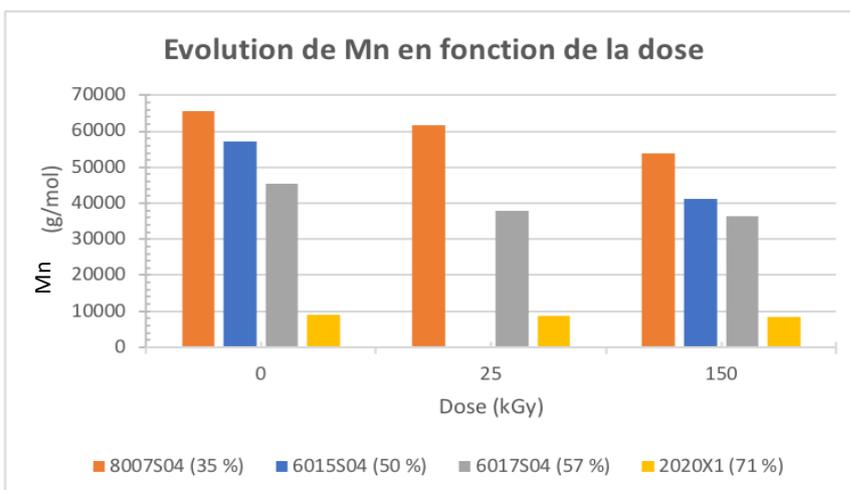


Figure 32 : Evolution des masses molaires moyennes (Mn, Mw et Mz) des différents grades avec additif (8007,6015,6017 et 2020) en fonction de la dose d'irradiation.

La **Figure 32** met en évidence plusieurs phénomènes si l'on ne compare que les grades avec additif :

- Quel que soit le paramètre étudié (M_n , M_w ou M_z), et pour une dose donnée, celui-ci diminue en fonction du taux de norbornène. Il semblerait donc que le taux de norbornène joue un rôle important sur la longueur des chaînes. Ce phénomène est visible quelle que soit la dose d'irradiation. Le grade ayant le plus fort taux de NB (2020X1) a d'ailleurs des longueurs de chaînes 4 à 7 fois plus petites que le grade ayant le plus faible taux de NB (8007).
- Le grade 2020X1 a un comportement différent des autres dans le sens où les masses molaires ainsi que les dispersités évoluent peu avec la dose.
- Quel que soit le grade d'ENC, M_n diminue avec la dose.
- Quel que soit le grade d'ENC, M_w diminue légèrement à 25 kGy puis augmente pour la dose de 150 kGy.
- Quel que soit le grade d'ENC, M_w et M_z diminuent légèrement à 25 kGy puis augmentent à la dose de 150 kGy, notamment pour le grade 8007.

Les masses molaires calculées à l'aide de la triple détection, ne donnent pas les mêmes masses que dans notre cas où la calibration est de type universel avec des équivalents polystyrène. Nous avons conclu de cette étude que les modifications, dues au traitement par électrons accélérés, étaient minimales pour la dose stérilisante de 25 kGy et que pour des doses supérieures, le phénomène majoritaire était la réticulation et la ramification de chaînes.

II.3. Effet du vieillissement par rayonnement UV dans le volume du matériau

II.3.1. Effet du vieillissement sous rayonnement UV et sous l'effet de la température sur les films enduits et films épais.

Pour apprécier l'effet du vieillissement sous UV, nous avons travaillé sur des films épais (épaisseur : 200 μm) et enduits sur wafer en silicium, car certains grades ne se prêtent pas à l'obtention de films épais. Ces échantillons ont été vieillis sous rayonnements UV selon un temps d'exposition variable dans les conditions décrites précédemment (**Deuxième partie - chapitre 1**). Les échantillons ont été analysés par spectroscopie IRTF et UV en mode transmission.

II.3.1.1. Evolution des propriétés physico-chimiques au cours du vieillissement UV - Analyse chimique par IRTF.

A titre d'exemple, la **Figure 33** illustre les modifications structurales observées pour le grade 8007 épais et enduits, avec et sans additif. L'allure des spectres selon qu'il s'agit de films enduits ou épais est très différente, ceci est dû à la différence des épaisseurs. Pour les films spincoâtés comme pour les films épais, l'oxydation est plus importante pour les films sans additifs ayant un même taux de norbornène. Cependant nous retrouvons les mêmes modifications chimiques dans chaque cas. On observe sur ce spectre deux zones ayant subi une modification au cours de l'oxydation. Dans la première zone (1) correspondant aux fonctions alcools situées entre $3500-3300\text{ cm}^{-1}$ (zone d'élongation des liaisons (OH) liées). La bande à 3450 cm^{-1} est plus large dans le cas des films enduits, plus précisément ceux qui ne contiennent pas d'additifs. La seconde zone (2) correspond à la zone des groupements carbonyles (vibrations d'élongation des liaisons (C=O)) et des doubles liaisons. Dans cette zone, on constate qu'après vieillissement par rayonnement UV, plusieurs vibrations sont observées caractérisés par la présence de trois bandes : 1650 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} et 1746 cm^{-1} , respectivement caractéristiques de la vibration des liaisons vinyliques (C=C), des (C=O) d'acides et des (C=O) d'esters. Ces deux zones sont également visibles sur le spectre de l'échantillon avec additif.

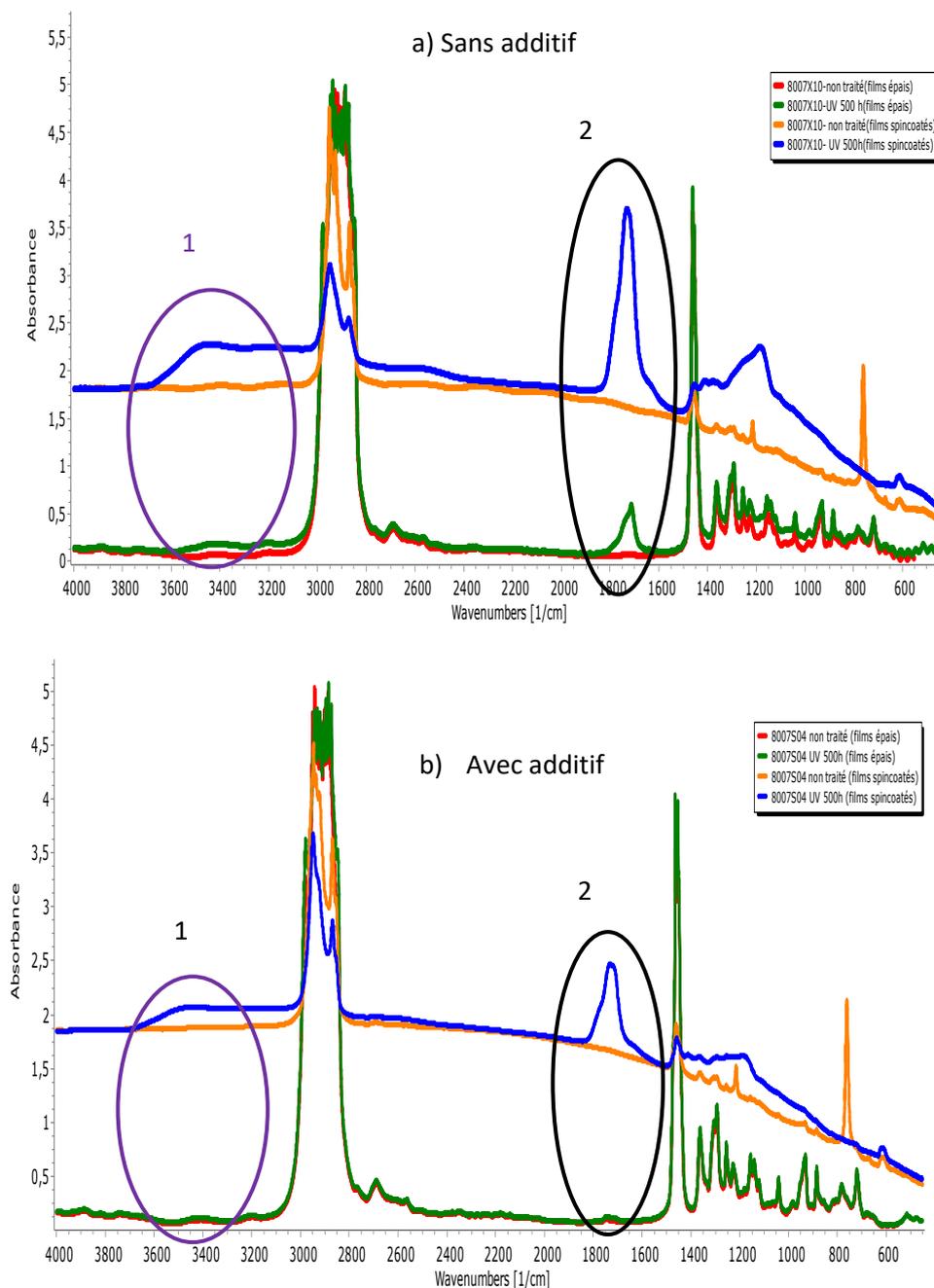


Figure 33 : Spectre IRTF du grade 8007 avec et sans additif pour des films épais ($e = 200 \mu\text{m}$) et spincoatés ($e = 0,7 \mu\text{m}$) après 500 h d'exposition aux rayonnements UV.

La formation des composés oxydés est en accord avec les résultats de Nakade et al. [119] ainsi qu'avec ceux de Pilar et al. [108][120]. En effet, Nakade et al. [119], ont mis en évidence par photo-oxydation des ENC, les composés tels que les formyles, acyles, hydroxyles, formiate et la double liaison (C=C). De même, Pilar et al. [108,120] ont indiqué la présence de (OH) vibrations dues à l'acide carboxylique à environ 3350 cm^{-1} . Ce résultat diffère des nôtres qui

trouvons plutôt des fonctions alcools à 3450 cm^{-1} . Des bandes carbonyles (C=O) ainsi que des bandes de vinyle ont été trouvés dans l'étude de Pilar, entre 1850 à 1550 cm^{-1} . Dans la plage de bandes de vibrations allant de 1850 à 1550 cm^{-1} , trois bandes principales attribuées aux lactones (1780 cm^{-1}), vinyles (1650 cm^{-1}) et à une combinaison d'esters et de carbonyles (1720 et 1740 cm^{-1}) ont été obtenues par déconvolution.

Afin de mieux comprendre l'oxydation des échantillons, nous avons analysé ceux-ci à différents temps d'oxydation. Dans le cas des films enduits d'épaisseur $e = 0,7\text{ }\mu\text{m}$, nous observons l'évolution des bandes à 3450 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1746 cm^{-1} et 1712 cm^{-1} , avec le temps d'irradiation. La **Figure 34** montre l'exemple du spectre IRTF de l'ENC topas 8007S04 vieilli après une irradiance de $0,68\text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$ à 63°C pendant différents temps.

Cependant dans le cas des films épais, lorsqu'il ne contient pas l'additif seule la bande à 1712 cm^{-1} augmente avec le temps d'irradiation.

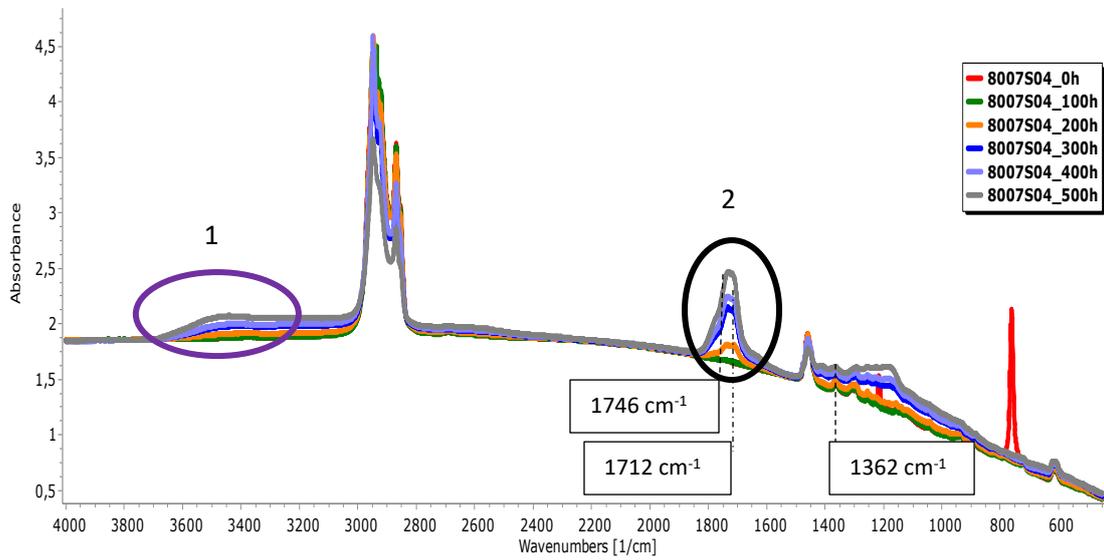
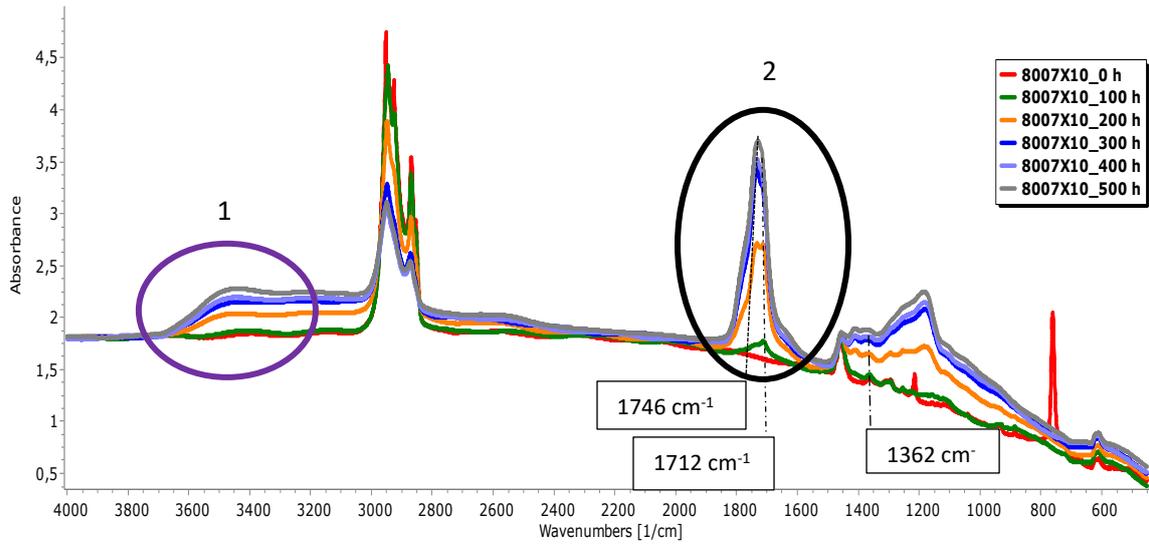


Figure 34 : Spectre IRTF de l'absorbance des échantillons 8007X10 (sans additif) et 8007S04 (avec additif) en fonction du temps d'exposition au rayonnement UV.

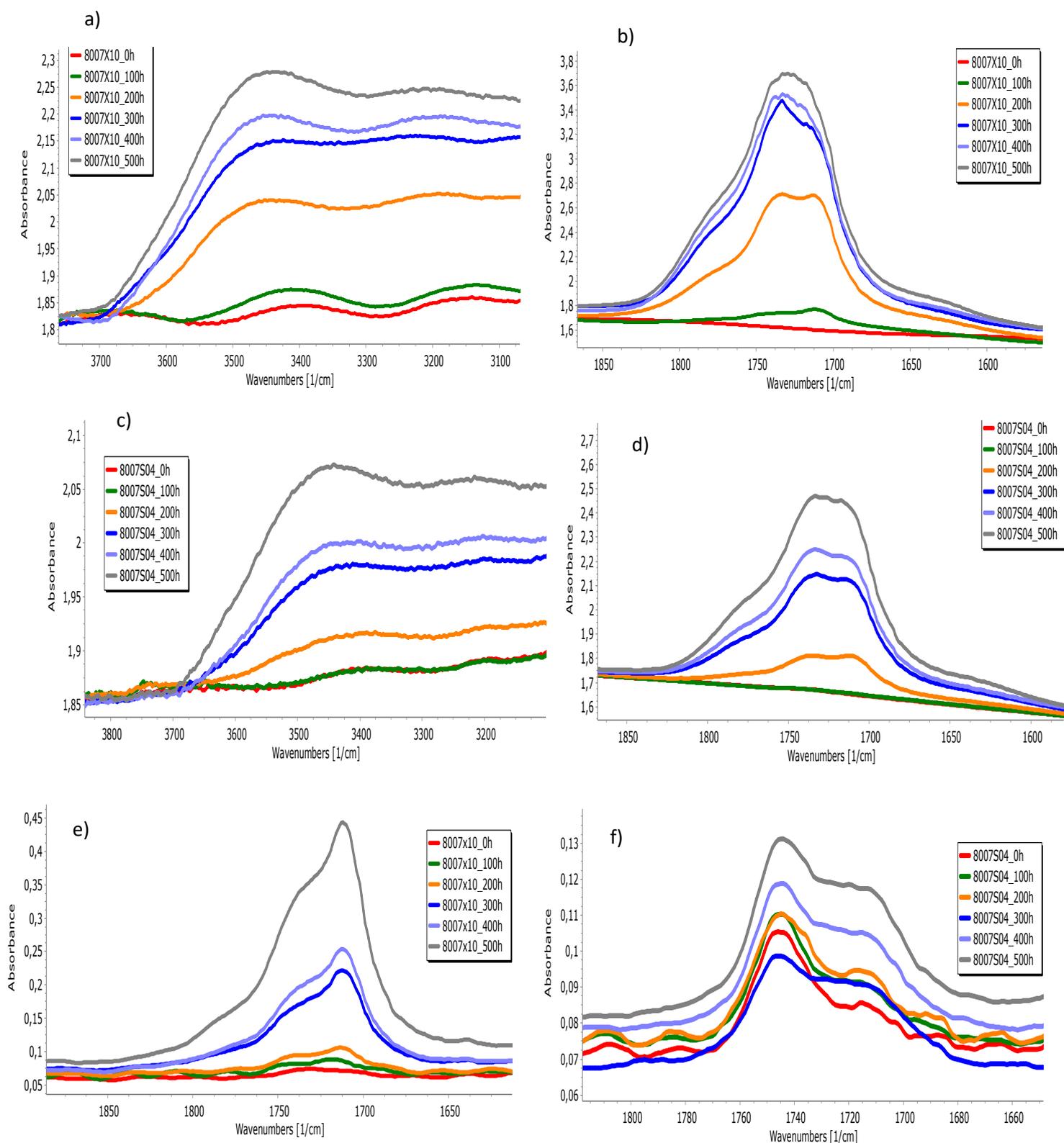


Figure 35 : Zoom dans les zones (a et c (3800 -3200 cm^{-1})) ; (b et d (1850 -1600 cm^{-1})) des films enduits ($e = 0,7 \mu\text{m}$) et (e et f (1850 -1650 cm^{-1})) des films épais ($e = 200 \mu\text{m}$) du grade 8007.

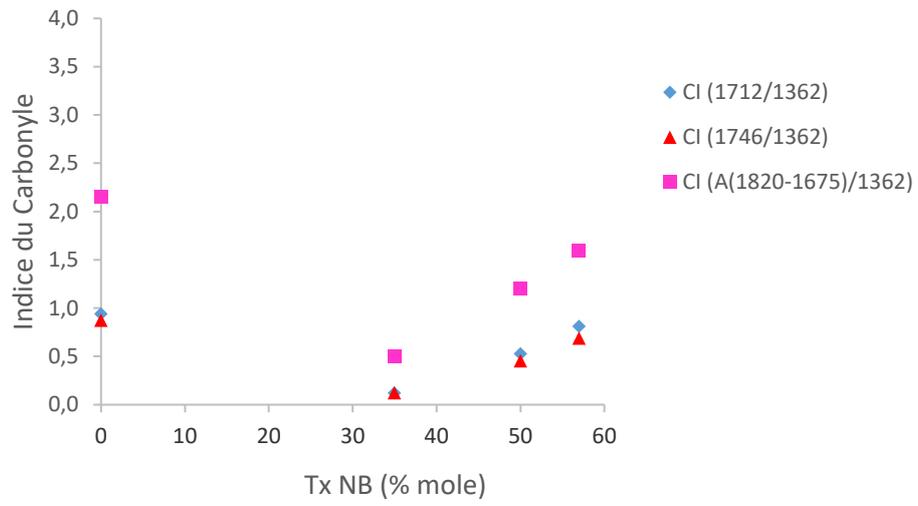
Afin de comparer l'effet du vieillissement par photo oxydation des différents grades, l'indice carbonyle a ensuite été calculé pour tous les échantillons après 500 h d'irradiation. nous avons mesuré l'intensité des bandes de vibrations des (C=O) à 1712 et 1746 cm^{-1} et celle de l'intensité de la bande à 1362 cm^{-1} , propre au matériau et qui n'évolue pas avec le vieillissement. Ce rapport des bandes d'oxydation (1746 cm^{-1} et 1712 cm^{-1}) sur cette dernière bande (1362 cm^{-1}) permet de s'affranchir de l'épaisseur de l'échantillon. Les valeurs sont regroupées dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Valeurs de l'indice carbonyle des échantillons après 500h d'irradiation UV

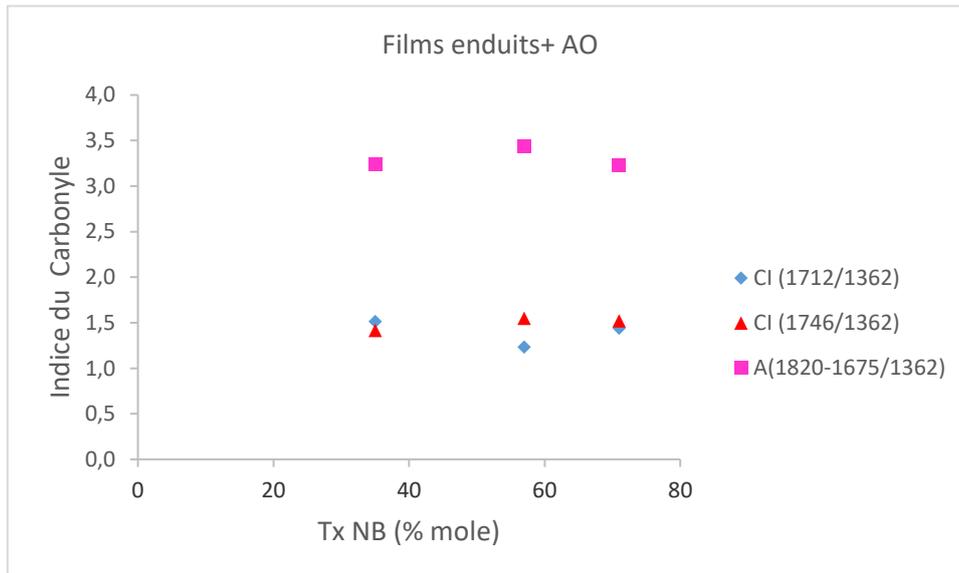
Echantillons	Taux de Norbornène (% mol)	Forme du Film	Epaisseur (μm)	CI 1712 cm^{-1}	CI 1746 cm^{-1}	CI (1820-1675 cm^{-1})
PEHD	0	épais	20	0,940	0,874	2,158
8007S04	35	enduit	0,7	1,513	1,417	3,239
		épais	200	0,121	0,123	0,500
8007X10 (Sans additif)	35	enduit	0,7	1,994	1,794	3,657
		épais	200	0,735	1,159	3,336
6015S04	50	Epais	200	0,527	0,455	1,204
6017X10 (Sans additif)	57	enduit	0,7	0,979	0,564	2,861
6017S04	57	enduit	0,7	1,235	1,547	3,438
		épais	200	0,812	0,689	1,594
2020X1	71	enduit	0,7	1,439	1,521	3,230

A titre d'exemple, la **Figure 36** montre l'influence de l'oxydation après photo oxydation de différents grades d'ENC.

Films épais +AO



Films enduits+ AO



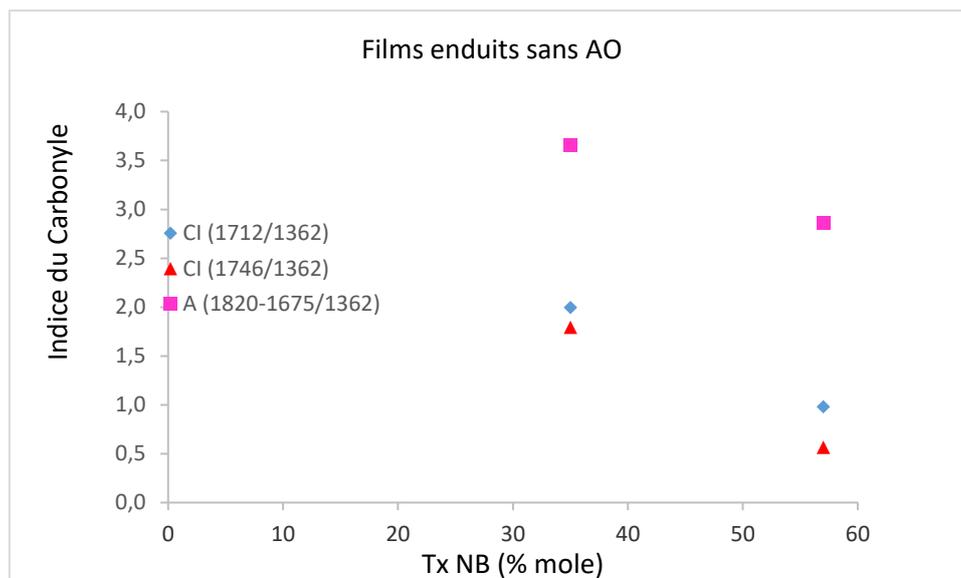


Figure 36 : Evolution de l'indice du carbonyle avec le taux de norbornène après 500 h d'irradiation.

Il apparaît sur la **Figure 36** que, l'oxydation est très importante pour les films enduits. De plus, en présence d'additif, cette oxydation est favorisée par l'augmentation du taux de norbornène indépendamment du format du film (épais ou enduit). Par ailleurs, cette augmentation de l'oxydation avec le taux de norbornène a été aussi vérifiée dans le cas du vieillissement par rayonnement ionisant (**II.2.2.3. Oxydation du polymère**). Cependant, en absence d'additif dans le cas des films enduits, nous observons une diminution de l'oxydation lorsque le taux de norbornène augmente.

II.3.1.2. Evolution des propriétés physico-chimiques au cours du vieillissement UV, analyse chimique par spectroscopie UV

Une des propriétés attrayantes des ENC, est son excellente propriété optique, le rendant approprié pour des applications en microfluidiques ou nanofluidiques et aussi dans les domaines de l'optique. Le vieillissement du matériau peut cependant avoir un effet sur la transparence optique. Une analyse par spectroscopie UV a été réalisée entre 200 nm et 400 nm afin d'identifier les chromophores que l'on peut trouver après vieillissement des films épais ENC photodégradés.

La **Figure 37** nous donne l'exemple du grade Topas 8007 avec ou sans additifs vieillis 500h sous irradiation UV.

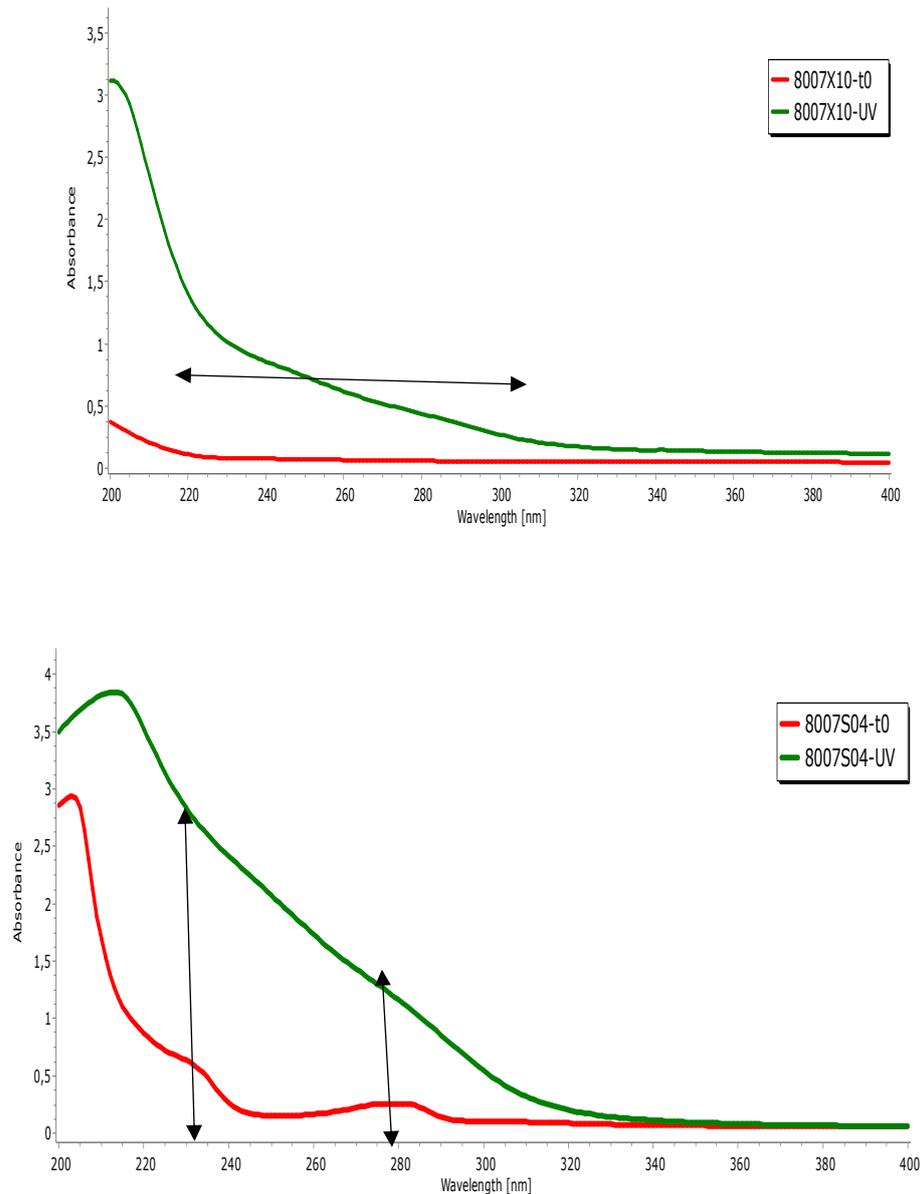


Figure 37 : Comparaison des spectres UV du grade 8007 sans additif (X10)(a) et avec additif (S04) (b) après 500h d'exposition UV.

On observe sur cette figure une différence nette des spectres UV du grade 8007 avec/sans additif. En effet pour le grade sans additif, on observe une large bande entre 220 nm et 310 nm qui est proportionnelle à l'épaisseur des films de l'échantillon. Cette large bande observée dans ce spectre correspond à la formation des doubles liaisons qui se produit après arrachement de l'hydrogène selon le mécanisme de photodégradation des ENC développé par Nakade et al [119]. Cependant pour le grade additif, on a des bandes d'absorption à 230 nm et 280 nm déjà existantes avant le vieillissement. Ces bandes sont caractéristiques de la présence de l'Irganox 1010 et augmentent après l'irradiation UV. La présence de cet

antioxydant primaire dans la matrice polymérique favorise aussi la formation de doubles liaisons conjuguées lors du vieillissement après excitation et transfert de l'hydrogène vers le radical peroxyde [210].

Ces changements observés sur la **Figure 37** sont en accord avec les résultats de Kacarévic et al. [211] obtenus après irradiation gamma du copolymère d'éthylène et de norbornène. En effet dans son étude, l'auteur a montré qu'après vieillissement aux rayonnements gamma du Topas 6015S04 contenant l'Irganox 1010® pour différentes doses d'irradiation allant de 100 kGy à 200 kGy, on obtenait des profils différents d'absorptions pour le matériau qui dépendait de la présence ou non de l'additif. Lorsque l'irradiation est faite en absence d'additif, une large bande d'absorption entre 225 et 300 nm était mis en évidence. Celle-ci n'était pas affecté par les conditions d'irradiations car on retrouvait cette large bande d'absorption lorsque l'irradiation étant faite dans l'eau. Cependant, quelque soit les conditions d'irradiation de l'échantillon avec l'additif, indiquaient la présence de la bande à 280 nm qui évoluait avec la dose d'irradiation. De même, ces profils d'absorptions ont été aussi observés dans son étude sur la modification de surface d'ENC vieillis aux ions lourds [125].

II.4. Conclusion

Dans ce chapitre consacré à l'effet du vieillissement par rayonnements aux électrons accélérés et UV dans le volume du matériau, nous avons montré deux effets principaux : le premier est l'oxydation du polymère dans le volume qui dépend essentiellement du taux de norbornène, de la teneur en antioxydant, de la dose d'irradiation et du temps d'irradiation. Le second effet est celui de la modification qualitative des masses molaires du polymère due à des scissions et des ramifications de chaînes qui est la même quel que soit le taux de NB.

Plusieurs questions restent en suspens :

- Les modifications mises en évidence après vieillissement, ont-elles un effet sur les propriétés thermiques et mécaniques du polymère ? Nous avons en effet constaté que les films minces de polymère ont une coloration jaunâtre et deviennent fragiles et cassants après vieillissements.
- Les vieillissements par rayonnements aux électrons accélérés et UV ont-t-il un impact sur les interactions avec le milieu environnant ?

Chapitre III : Etude de la stabilité thermique et oxydative dans le volume du matériau

III.1. Introduction

Le comportement des polymères sous des perturbations externes telles que la chaleur, le rayonnement, la diffusion d'oxygène, etc., est beaucoup plus complexe que dans d'autres types de matériaux isolants en raison des divers schémas de recombinaison et des ruptures de liaisons permises par la chimie du carbone [212]. Une autre complication est l'hétérogénéité de l'arrangement moléculaire, qui empêche l'extrapolation directe des changements à l'échelle moléculaire aux propriétés de masse du polymère [212]. En considérant leur application pratique, les matériaux polymères sont stabilisés contre l'oxydation et d'autres influences environnementales.

Etant donné que, les copolymères d'éthylène et de norbornène peuvent être destinés pour des applications biomédicales, étudier leur stabilité dans le milieu environnant demeure importante.

III.2. Stabilité thermique du polymère

Afin de déterminer les températures de dégradation des matériaux, une analyse par ATG a été menée sur les différents échantillons (**Annexe 2**).

III.2.1. Cas des grades ENC non irradiés avec et sans additifs

Les thermogrammes ont été obtenus en utilisant l'appareil ATG Q500 et moyennant un protocole expérimental basé sur une programmation linéaire en température. 5 à 10 mg d'échantillons sont soumis à une montée en température de l'ambiante jusqu'à 600°C, pour une vitesse de chauffe de 10°C.min⁻¹.

A titre d'exemple, les **Figures 38 (a) et 38 (b)** montrent la superposition des thermogrammes d'échantillons non irradiés contenant ou non des additifs. La **Figure 38 (a)** représente le profil de la perte en masse des ENC non vieillis de 25 à 600°C. Il est mis évidence sur cette figure, une seule perte de masse sur toute la gamme de température étudiée. On a donc un comportement de dégradation en une seule étape associé à la scission aléatoire de la chaîne principale comme mentionné par Hinsken et al [213].

De ce fait la détermination de la dérivée de la température nous est utile pour mettre en évidence la température de dégradation. La température de début de dégradation (Tonset) peut être déterminé à partir des courbes ATG, elle correspond au point d'intersection de la

tangente tracée au point de plus grande pente sur la première partie du pic et de la ligne de base extrapolée.

La **Figure 38 (b)** est une représentation dérivée des courbes ATG que nous appellerons courbes DTG. Les courbes DTG indiquent que la dégradation des ENC commence à partir de 400°C pour se terminer à 495°C.

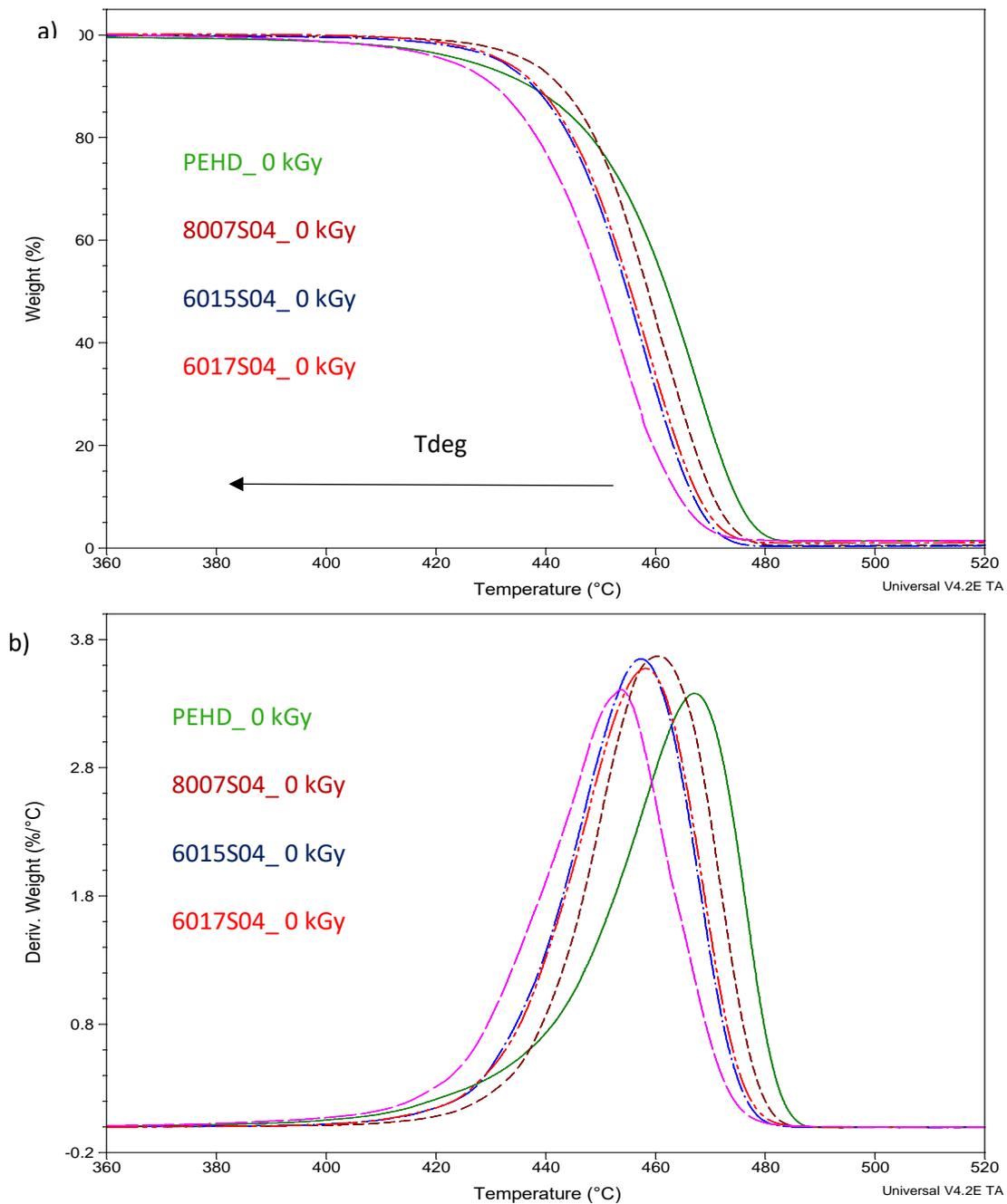


Figure 38 : Superposition des thermogrammes (a) courbe de la dérivée du thermogramme (DTG) (b) ENC non irradiés entre 360 et 520°C .

Les résultats des analyses ATG et DTG sont regroupés dans le **tableau 11**. La différence entre les températures de dégradations maximales (Tdeg) et les températures de début de dégradation (Tonset) est ΔT , ce qui représente la plage de température de dégradation thermique [91]. Nous avons rajouté la valeur du PEHD pour la comparaison. Des tests préalables de reproductibilité ont montré que l'écart type est de 1°C. On peut voir aussi une variation de quelques degrés de la température de dégradation pour chaque grade de TOPAS® ENC non irradiés que ce soit avec ou sans additifs ; ceci n'est pas vraiment significatif puisque l'incertitude de l'appareil est de 1°C et que les mesures ont été effectués sur 3 échantillons du même grade. Conformément aux résultats obtenus, Il est observé que les températures de dégradations thermiques des ENC présentent un comportement différent de celui du PEHD. En effet, les températures maximales de dégradation pour les ENC sont inférieurs à ceux du PEHD. Elles sont respectivement de 460°C et 468°C. Cette différence de température entre le PEHD et l'ENC, est attribué à la structure chimique et aux caractéristiques de la microstructure des ENC, notamment aux effets stériques et de ramifications.

L'intervalle de température de dégradation thermique ΔT est égal à la différence entre les températures de dégradations maximales et les températures de dégradation initiales. Les intervalles de température de dégradation des ENC après vieillissements sont inférieures à celles du PEHD, de plus, elles sont plus étroites pour les ENC sans additifs que ceux formulés avec additifs (**Tableau 11**). Cela signifie que la scission de la chaîne se produit plus rapidement. Et c'est la compétition entre la scission et la réticulation qui rend cet intervalle de décomposition plus large.

Tableau 11: Résultats de l'analyse par ATG des Topas® ENC non irradiés et irradiés aux électrons accélérés à 25 et 150 kGy, puis à l'UV pendant 500h. Tx : Taux de norbornène, Tdeg : Température de dégradation.

*Le PEHD a été utilisé à titre comparatif

$$\Delta T = T_{deg} - T_{onset}$$

Echantillons	Tx de NB (% molaire)	Dose d'irradiation	T deg (°C) Avec AO (n=3)	T deg (°C) Sans AO (n=3)	T _{onset} Avec AO	T _{onset} Sans AO	ΔT Avec AO	ΔT Sans AO
PEHD	0	0 kGy	468	465	445	443	23	22
Topas® 8007	35		461	462	440	441	21	21
Topas® 6015	50		459	460	435	440	24	20
Topas® 6017	57		458	460	435	440	23	20
Topas® 2020	71		454	456	436	438	18	18
PEHD	0	25 kGy	466	467	442	445	24	22
Topas® 8007	35		460	461	445	443	15	18

Topas® 6015	50		462	462	446	445	16	17
Topas® 6017	57		462	459	444	441	18	18
Topas® 2020	71		454	454	438	436	16	18
PEHD	0	150 kGy	467	463	441	442	26	21
Topas® 8007	35		461	460	443	442	18	18
Topas® 6015	50		458	460	438	442	20	18
Topas® 6017	57		458	459	439	440	19	19
Topas® 2020	71		455	454	435	435	20	19
PEHD	0	UV 500 h	470	476	442	449	28	27
Topas® 8007	35		462	463	444	444	18	19
Topas® 6015	50		464	462	445	443	19	19
Topas® 6017	57		462	460	445	442	17	18
Topas® 2020	71		456	456	437	433	19	23

Pour un grade donné, on constate que l'absence d'antioxydant ne favorise pas la dégradation des TOPAS® ENC. L'ATG a été réalisé sous N₂, mais des travaux précédents ont été aussi réalisés sous O₂, avec le grade 8007 par notre équipe [112], sur la stabilité thermo-oxydante de ce grade irradié aux électrons accélérés. Sous atmosphère d'oxygène, la dégradation des ENC et de l'Irganox 1010® a commencé à des températures plus basses que sous atmosphère d'azote. Cela indique que les ENC et l'Irganox 1010® sont moins stables sous atmosphère d'oxygène. Même si les ENC ont commencé à se dégrader à des températures plus basses sous oxygène que sous azote, la dernière étape de dégradation s'est déroulée sous oxygène à des températures plus élevées (de 480 à 540 °C). Sous azote, la dégradation totale a été atteinte à 480 °C. Sous oxygène, l'oxydation thermique a ensuite eu lieu dans une plage de température plus grande que la dégradation thermique sous azote.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la variation de la stabilité thermique due au taux de NB présent dans la structure de l'ENC. Nous avons pu constater que le taux molaire de norbornène a une influence sur la température de dégradation des TOPAS® ENC. D'une manière générale les températures de dégradation les plus élevées correspondent aux TOPAS® ENC ayant le taux de norbornène le plus faible (soit le TOPAS® 8007). Il y a un écart d'environ 6°C entre les TOPAS® ENC avec le taux de NB le plus élevé (71% molaire, TOPAS® 2020) et ceux avec le taux de NB le plus faible (35% molaire, TOPAS® 8007). Ceci peut être expliqué par le fait que plus le taux d'éthylène présent dans les structures de ces copolymères, est élevé, plus le matériau se rapproche du polyéthylène dont les températures de dégradations initiales et maximales sont 445°C et 468°C dans les mêmes conditions, soit 5 °C de plus que le grade 8007.

En effet, la teneur en éthylène a un impact sur la température de dégradation. Elle augmente cette température. Gamlin et al [214] ont étudié l'impact du rapport éthylène-propylène sur le vieillissement thermique de l'élastomère éthylène-propylène-diène (EPDM) pour mettre en évidence l'effet stérique dans la structure du polymère. Cette étude révèle qu'en augmentant la teneur en éthylène de l'EPDM, cela augmentait les températures de dégradations initiales et maximales. Dans le cas de notre étude, les températures de dégradations initiales et maximales des ENC sont respectivement de l'ordre de 440 ± 4°C et 461 ± 6 °C.

Nos résultats sont en bon accord avec ceux de Liu et al.[91] qui ont étudié la dégradation

thermique de trois séries de COC, à différentes vitesses de chauffe allant de 2 à 10°C en la comparant à celle du PEHD. L'une des séries correspond à celle de nos échantillons étudiés et pour laquelle le taux de norbornène varie de 30 à 60 %. Dans l'étude de Liu, nous remarquons que la température de dégradation de ces matériaux est voisine de 466°C tandis que celle du PEHD est de 480 °C. Liu et al. [91] ont mis en évidence que les COC ont des plages de température de dégradation plus étroites que le PEHD, ce qui signifie que la scission de la chaîne se produit plus rapidement.

Nos observations sont également conformes à celles de Gutierrez et al. [113] relatives aux COC. Ceux-ci ont étudié deux séries (séries A et D) de copolymères d'oléfines cycliques (COC). La série A correspond aux grades APEL (8008 et 6509) et la série D correspond aux grades des TOPAS® ENC (8007 et 6013). Ils ont montré que les copolymères de la série A ayant un taux de norbornène plus faible ont des températures de dégradation plus élevées.

III.2.2. TOPAS® ENC irradiés à 25, 150kGy et pendant 500h sous UV, avec et sans additifs.

Les ENC ont été soumis à l'irradiation par électrons accélérés à différentes doses de 25 et 150 kGy, ou au rayonnement UV pendant 500h. Après vieillissement, ces échantillons irradiés sont étudiés à l'ATG dans les mêmes conditions que les non irradiés.

Les résultats des différentes analyses sont donnés dans le **tableau 11**. Les remarques soulignées pour les TOPAS® ENC non vieillis correspondent aux résultats obtenus pour les TOPAS® ENC vieillis à 25, 150 kGy et pendant 500 h sous rayonnement UV (**Tableau 11 et Figure 39**). Le taux de norbornène influence la température de dégradation en présence ou non d'additif au cours des vieillissements, car plus le taux de norbornène augmente, plus on observe une diminution de la température de dégradation. Liu et al. [91], dans son étude sur la cinétique de dégradation des COC en utilisant la méthode iso-conversationnelle de Flynn-Wall-Ozawa et la méthode du pseudo-premier ordre ont indiqué qu'il n'avait aucune corrélation entre les valeurs calculées pour l'énergie d'activation et le taux de NB présent dans les COC dans les deux méthodes. Mais dans notre cas d'étude, la température de dégradation obtenue après vieillissements à 25 et 150 kGy puis pendant 500h d'exposition UV devient moins importante dans l'ordre d'augmentation de la teneur en norbornène. Cependant les vieillissements par rayonnement ionisant et ultra-violet n'ont que peu d'impact sur cette température (ou il est observé une variation de 1 à 6°C après vieillissement selon les ENC). De plus, pour un même grade, la température de dégradation n'évolue pas avec les

vieillissements par rayonnements ionisants (25 et 150 kGy) et UV pendant 500h pour les grades sans additifs, mais une faible augmentation de plus de 4°C est observée pour les grades à 50 et 57 % de norbornène contenant l'additif à 25 kGy et pendant 500h d'exposition UV.

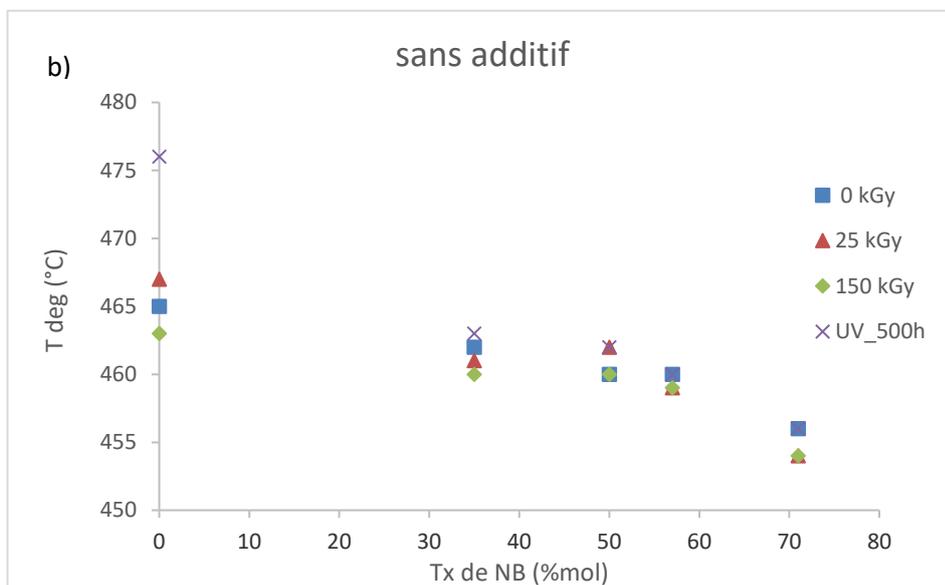
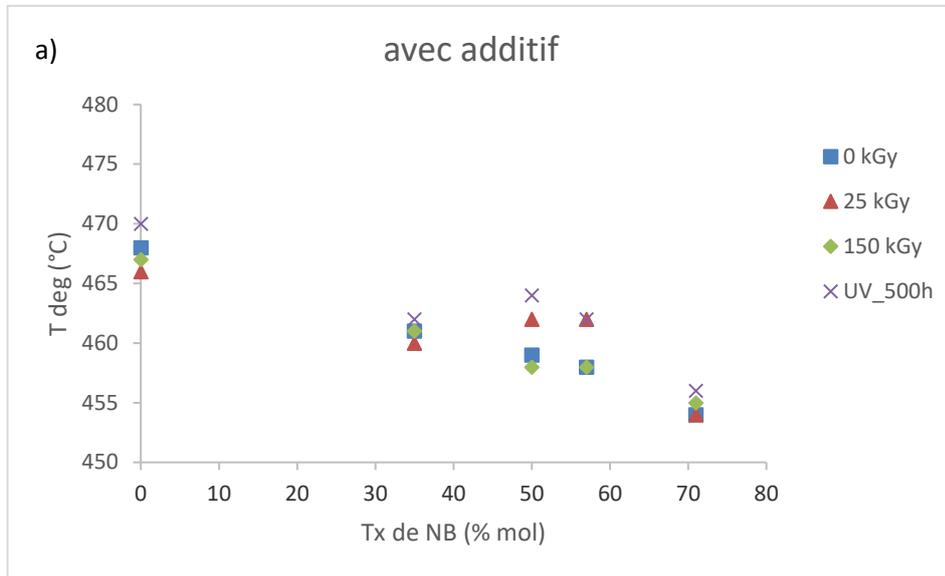


Figure 39: Evolution de la température de dégradation en fonction du taux de norbornène des copolymères d'éthylène et de norbornène avec et sans additif (n=3).

Ces remarques sont en accord avec les travaux de notre équipe [112] sur la thermo-oxydation du grade 8007 irradié aux électrons accélérés. Il a été montré que la température de dégradation n'évoluait pas avec la dose d'irradiation aux vieillissements accélérés lorsque l'oxydation est faite sous atmosphère d'azote.

Cette étude par l'ATG montre donc que les ENC sont des matériaux de grande résistance thermique (ils se dégradent à des températures élevées) et que le vieillissement par rayonnement ionisant qu'il soit fait à une dose de 150 kGy et par rayonnement ultra-violet pendant 500 h ne modifie quasiment pas cette propriété thermique.

III.2.3. Détermination de la température de transition vitreuse des TOPAS® ENC non irradiés

La température de transition vitreuse est déterminée sur le 2^{ème} cycle thermique ou (la remontée en température) pour ne pas tenir compte de l'histoire thermique du matériau qui influencerait la valeur de la T_g . Elle est donc mesurée selon la méthode des tangentes (en noir sur la **Figure28**) (**Annexe 3**).

On constate qu'à la première montée, la température de transition vitreuse est mal définie et qu'après le second cycle, elle est bien plus nette. Sur la figure suivante, la $T_g = 81\text{ °C}$.

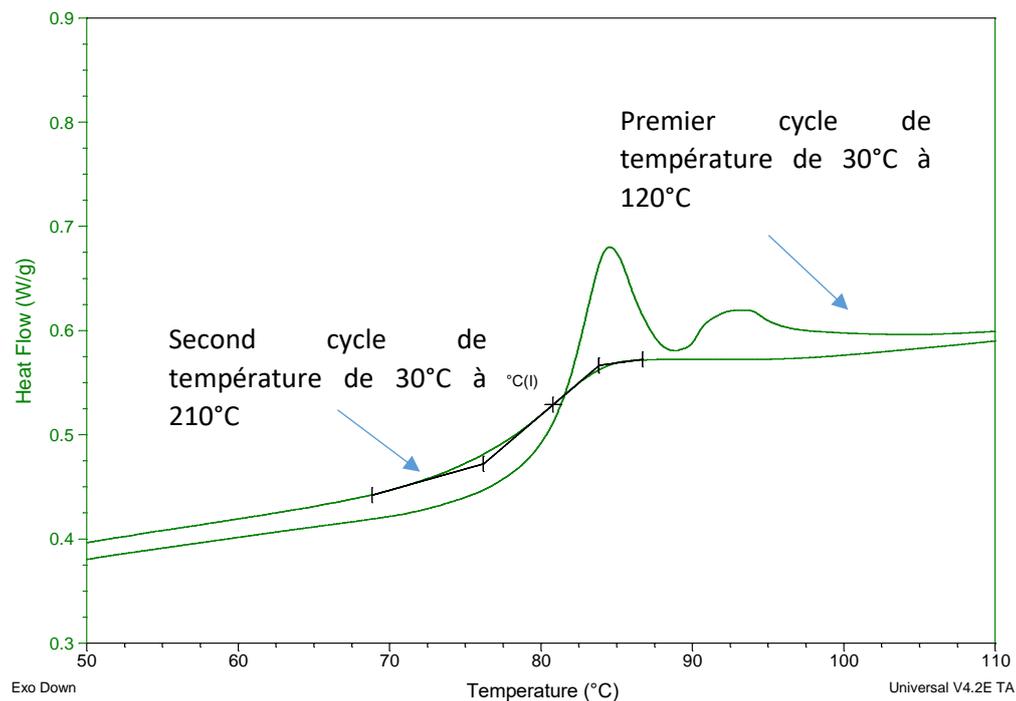


Figure 40 : Détermination de la température de transition vitreuse du TOPAS® 8007S04 non irradié avec une montée en température de 30 °C à 120 °C puis de 30 °C à 200 °C.

Les valeurs de T_g sont déterminées pour les différents échantillons de la même façon que celle

indiquée dans la **Figure 37** et sont répertoriées dans le **tableau 12**.

Tableau 12: Ensemble de T_g obtenues pour les différents grades de TOPAS® ENC irradiés et non irradiés

			Avec AO	Sans AO
Topas® ENC	Taux de NB (%mol)	Vieillissement	T_g (°C)	T_g (°C)
Topas 8007®	35	0 kGy	79	80
Topas 6015®	50		160	160
Topas 6017®	57		177	177
Topas 2020®	71		212	211
Topas 8007®	35	25 kGy	78	81
Topas 6015®	50		160	135
Topas 6017®	57		182	182
Topas 2020®	71		214	214
Topas 8007®	35	150 kGy	77	79
Topas 6015®	50		155	157
Topas 6017®	57		173	175
Topas 2020®	71		209	209
Topas 8007®	35	UV-500h	74	77
Topas 6015®	50		158	140
Topas 6017®	57		175	173
Topas 2020®	71		213	192

Les valeurs de T_g obtenues pour les échantillons non irradiés, permettent de tracer la courbe

d'évolution de la T_g des différents grades Topas ENC non irradiés en fonction du taux de NB (Figure 41).

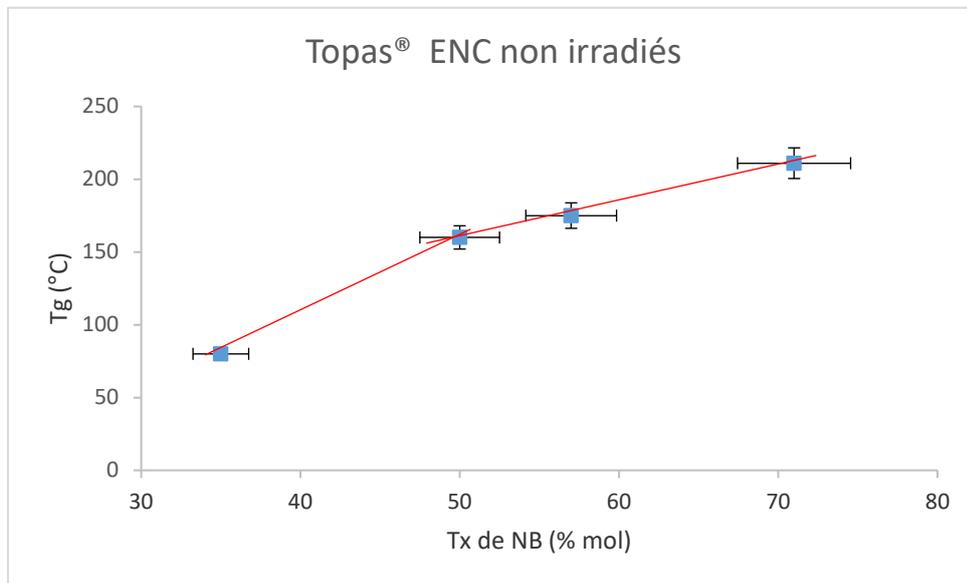


Figure 41: Evolution de la T_g en fonction du taux de NB pour les TOPAS® ENC non irradiés.

La Figure 41 montre deux courbes relativement quasi-linéaire (entre 35 et 50 % mol) et (entre 50 et 71 % mol). Cette linéarité de la T_g ne vérifie pas l'équation de Ruchatz et al [52]. Dans le cas de Ruchatz, une loi linéaire ($\% \text{ molaire NB} = (T_g/4) + 14$) a été établie à partir de mesures faites sur des copolymères synthétisés dans leur laboratoire et pour des ENC ayant des taux de NB allant de 10 à 70 % molaire en NB.

Forsyth et al. [83] rapporte des résultats sur des ENC synthétisés en laboratoire, ayant des taux molaire de NB compris entre 30 et 55 % mol. Il obtient lui aussi une loi linéaire entre la T_g et le taux de NB ($T_g = -84,3^\circ\text{C} + 4,64\text{Tx NB}$) avec des valeurs extrapolées à 0 et 100 % NB proches des valeurs expérimentales (-84°C au lieu de -100°C pour le PEHD et 380°C pour le polynorbornène). Dans le cas de copolymères obtenus avec des catalyseurs de type métallocène, ces copolymères sont aléatoires et présentent une relation linéaire entre la T_g et la composition. Brauer [87] fait le même constat avec des ENC de taux de NB de 43 à 57 % et les valeurs extrapolées sont proches de celles de Forsyth.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Rische et al.[66], sur la microstructure et la morphologie des COC. Dans cette étude, l'analyse DSC a montré une évolution linéaire de la T_g en fonction du taux de norbornène qui était de l'ordre de 35 à 79 % de norbornène.

Dans un autre article, Forsyth et al. [78] a repris les résultats de Harrington et al. [88] et Bergström et al. [70] en ont conclu que la variation de T_g ne dépendait pas que du taux de NB mais aussi de la microstructure du copolymère. Ils ont montré que cette microstructure était étroitement liée à la symétrie des catalyseurs utilisés pour la synthèse des ENC. En effet, selon la distribution obtenue des unités NB (séquences alternées, diades, triades avec différentes stéréorégularités, etc. (**Figure 2 chapitre 1, première partie**)), la valeur de la T_g peut ne pas suivre une loi linéaire en fonction du taux de NB. Les copolymères ayant les motifs NB les plus alternés ou les motifs les plus éloignés, présentent une T_g assez basse, à cause de la faible rigidité de la structure. En revanche, des longues séquences de NB, ou la présence de diades ou de triades, entraînent une augmentation de la tension du squelette du copolymère et par conséquent une augmentation de la valeur de la T_g .

De même, Wang et al. [89], puis Harrington et al. [88] ont montré que ce manque de linéarité de la T_g dépendait de la microstructure du COC.

Dans notre cas, on constate que plus le taux de NB augmente au sein de l'ENC, plus la T_g augmente également. En effet, pour un taux molaire supérieur à 50 % de NB, il y a une augmentation du nombre de terminaisons des chaînes contenant du norbornène et par conséquent une diminution du taux d'insertion du norbornène provoquée par son encombrement stérique. Il y a donc une certaine diminution du volume libre du copolymère, la structure devient donc plus compacte, il faut alors fournir davantage d'énergie pour permettre la transition, ce qui donne lieu à de plus hautes températures de transitions vitreuses. Cependant, on constate que l'évolution de la T_g ne suit pas une loi linéaire et d'après ce que l'on a pu voir des études réalisées par ailleurs, on peut penser que la microstructure des ENC aux différents taux de NB n'est donc pas la même.

III.2.4. Effet du vieillissement sur la température de transition vitreuse

Les vieillissements physiques peuvent conduire aux modifications de la structure des ENC, ce qui eut être mis en évidence par des modifications de leurs propriétés thermiques. L'évolution de la température de transition vitreuse des ENC avec les différents vieillissements est donnée sur la **Figure 42** et dans le **tableau 12**.

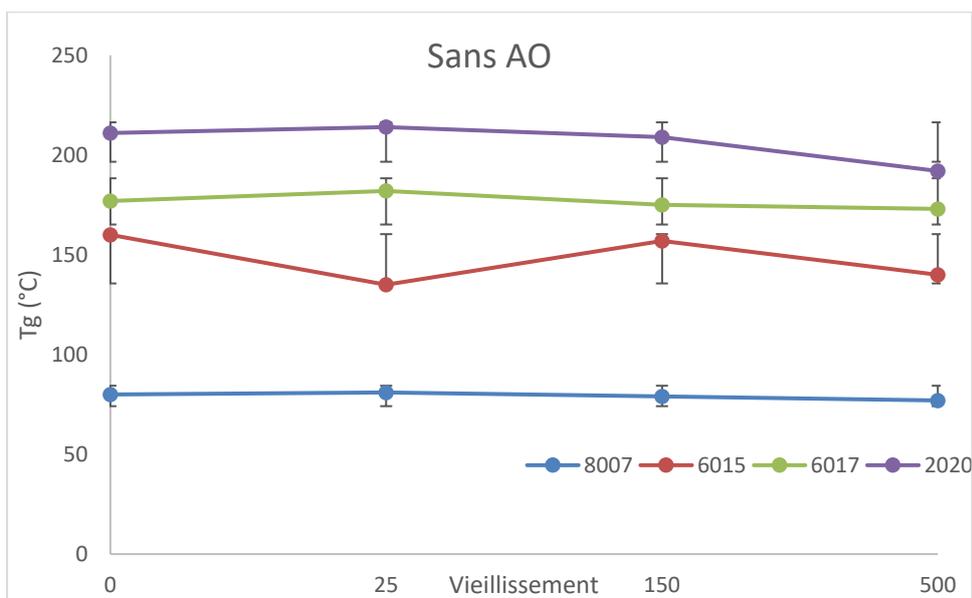
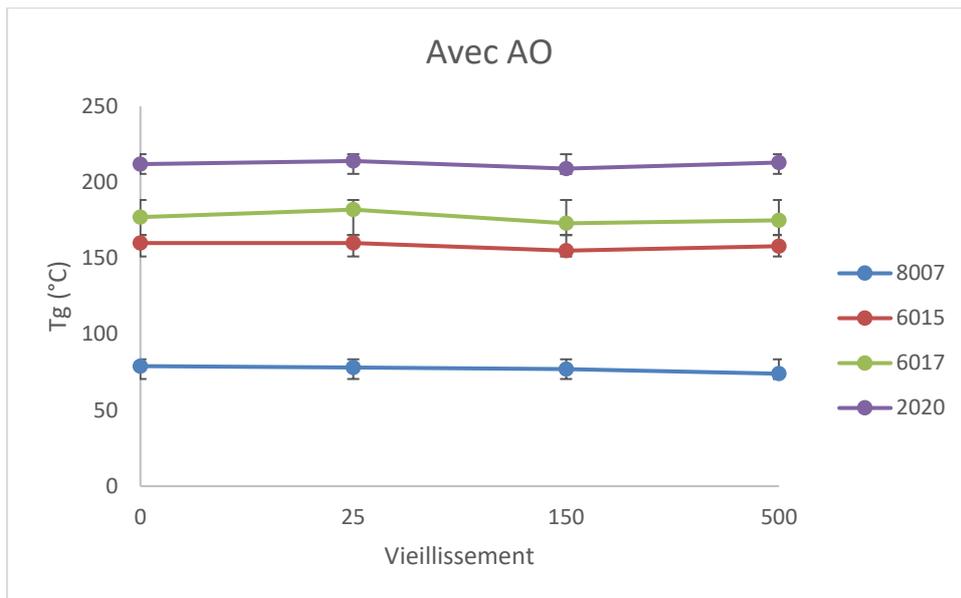


Figure 42: Evolution de la Température de transition vitreuse en fonction des vieillissements pour les quatre grades des ENC (8007, 6015, 6017 et 2020).

Lorsque le copolymère est additivé ou pas, la T_g diminue d'environ 3°C dans le cas du vieillissement aux électrons accélérés à 150 kGy et de la photo dégradation (**Figure 42**).

Cependant pour les grades 6015 et 2020 sans additif, elle diminue de plus de 10°C. En revanche, le grade 2020 ayant 71% de norbornène et contenant l'additif, présente un comportement différent avec le vieillissement par la photodégradation pendant 500 h. Sa température de transition vitreuse ne varie pas.

La modification de la T_g pour ces copolymères, peut s'expliquer par une augmentation du volume libre généré par la scission et la ramification car ces deux phénomènes augmentent la concentration des bouts de chaînes. Même si la réticulation partielle du polymère a eu lieu, elle ne semble pas affecter l'augmentation de volume libre créé par les scissions et les ramifications, ce qui est en accord avec la diminution de la T_g . Lorsque la T_g augmente dans le cas du grade 2020 additivé soumis à la photodégradation, on aurait donc une diminution de ce volume libre, due à la réticulation des chaînes. Les résultats de la CES indiquent que ce grade a un taux de gel de 52 % qui met en évidence la réticulation des chaînes (**chapitre II_II.2.2.1**). De plus, il est connu que la T_g varie en fonction du poids moléculaire dans le cas des polymères linéaires, elle évolue linéairement avec l'inverse du poids moléculaire moyen en nombre [215]. La diminution des M_n (soit une augmentation du nombre de chaînes) pour le grade 2020 a été aussi montré par CES lors du vieillissement après irradiation aux électrons accélérés (**chapitre II_II.2.2.1**), ce qui favoriserait une augmentation du volume libre qui conduit à une diminution de la température de transition vitreuse.

Dans la littérature, il faut noter que les variations de la T_g des ENC après vieillissements sont différentes d'une étude à l'autre selon le polymère étudié et les conditions de vieillissements. Cette variation de la T_g a été plus décrite dans la littérature, dans le cas du vieillissement aux rayonnements ionisants [129,149,211]. Cerrada et al. [129] ont montré que, la température de transition vitreuse (T_g) du TOPAS® 6013, (48% de norbornène) varie de 135°C à 144°C après irradiation par électrons accélérés pour une dose d'irradiation de 233 kGy sous air. Selon l'auteur, cette augmentation indique une perte de la mobilité des chaînes due à une réticulation importante du polymère sous l'irradiation. Cette même tendance de la variation de la T_g , a été aussi observée par Secerov et al.[106] et Kacarevic et al [131] pour le TOPAS® 6015 contenant l'Irganox 1010. Dans cette étude la T_g augmente de 115°C à 126°C en présence d'additif quel que soit les conditions d'irradiations. En revanche, l'irradiation sous

air du TOPAS® 6015® exempt d'antioxydant, entraîne une diminution de la température de transition vitreuse (T_g) de 13°C d'après Secerov et al[106] et kacarevic et al[132]. Ces auteurs expliquent cette diminution de la T_g par l'augmentation du volume libre, généré par une concentration plus élevée des bouts de chaînes créés par scission oxydative après irradiation.

III.3. Stabilité à l'oxydation du polymère

Les matériaux de grade TOPAS sont utilisés comme matériau de protection dans les emballages alimentaires et de soins de santé, afin de protéger les aliments et les produits médicaux contre l'oxygène et la vapeur d'eau. La perméabilité à l'oxygène de certains grades Topas est donné dans le **tableau 13** [216].

Tableau 13 : Perméabilité à l'oxygène des grades Topas COC [216]

Grades Topas	Tx NB (% mole)	Perméabilité à l'oxygène ($\text{cm}^3 \cdot 100\mu\text{m} / \text{cm}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{bar}$)
9506F-500	ND*	170
8007F-600	35	200
7010F-600	41	260
6013F-04	48	280

ND* = Non défini

On voit bien que plus le taux de NB augmente, plus la perméabilité à l'oxygène augmente aussi, ce qui favorise l'oxydation du copolymère. Tout contact avec l'oxygène atmosphérique entraîne une décomposition chimique des polymères. L'oxydation est une des causes les plus courantes de la dégradation des polymères. La stabilité à l'oxydation caractérise la résistance du matériau à l'oxygène et constitue une exigence nécessaire pour l'analyse de la durée de conservation, le contrôle de la qualité du matériau.

III.3.1. La température et le temps d'induction à l'oxydation

La stabilité à l'oxydation des ENC a été mise en évidence par l'analyse calorimétrique. Cette analyse s'est donc déroulée en deux étapes : la première est l'analyse en mode dynamique

afin de déterminer la température à laquelle il y a un minimum d'oxydation des ENC appelée température d'induction à l'oxydation (TIO_{temp}). Les conditions opératoires ont été développées au **chapitre I-2eme partie**. La température d'induction à l'oxydation permet de comparer les différents grades d'ENC et de fixer ensuite la température d'isotherme qui sera choisie pour faire les mesures en mode statique ultérieurement

La **Figure 43** montre la superposition des thermogrammes pour le même grade Topas® ENC 8007, avec et sans additif, et n'ayant subi aucun traitement.

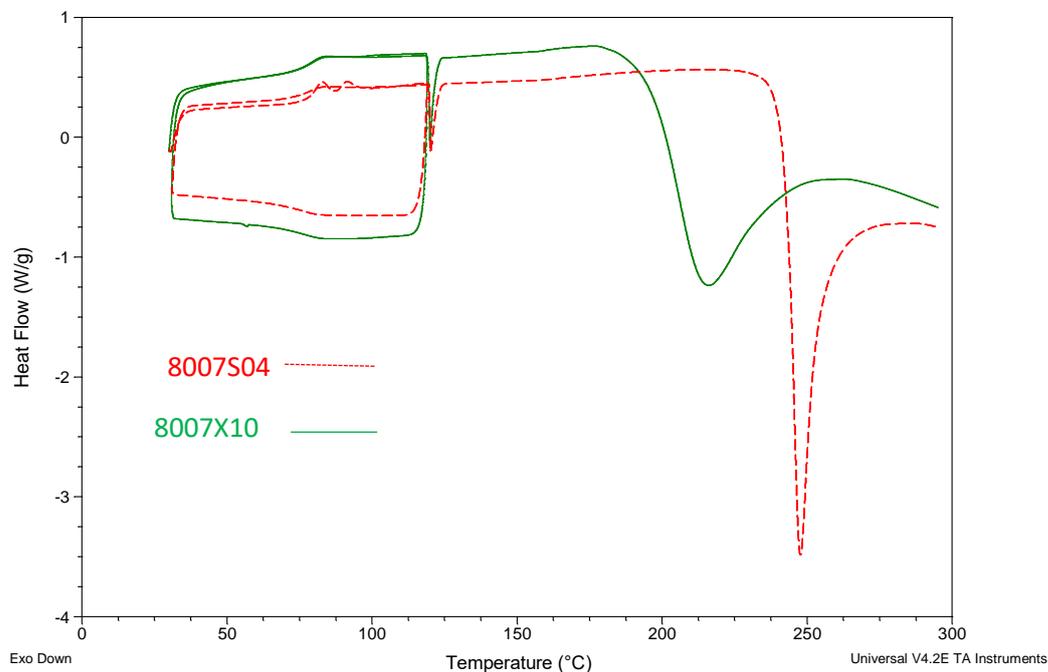


Figure 43 : TIO_{temp} du TOPAS® 8007S04 avec AO (en rouge) et du TOPAS® 8007X10 sans AO (en vert) ; Cycle thermique à 120°C.

Nous observons une température maximale d'induction à l'oxydation de 250°C pour le grade contenant l'additif, alors qu'elle n'est que de 220°C pour l'échantillon sans additif. On voit bien ici l'effet protecteur de l'antioxydant. La comparaison a été effectuée aussi sur les différents grades d'ENC en faisant varier la température d'isotherme. Ces résultats sont regroupés dans le **tableau 14**. Deux cycles en températures ont été réalisés. Le premier cycle en température commence par une montée en température de 30°C à une température supérieure à 30°C de la T_g , afin que les matériaux aient la même histoire thermique et le

deuxième cycle va d'une descente en température jusqu'à 30°C suivi d'une montée jusqu'à 300°C

La **Figure 44** illustre la comparaison des différents grades TOPAS® ENC non irradiés. Ce thermogramme met en évidence la différence de TIO_{temp} en fonction du taux de NB dans l'ENC.

Le **tableau 14** et la **Figure 44** montrent qu'il y a une augmentation de la température d'induction à l'oxydation (TIO_{temp}) en fonction du grade de TOPAS® ENC. En conséquence, il est difficile de trouver une température commune pour l'analyse des différents ENC. Alors nous avons choisi de faire deux grands groupes de température. Si nous prenons TIO_{temp} comme température d'isotherme, on ne peut pas mesurer le temps d'induction à l'oxydation. Car celui-ci sera trop faible, donc il faut prendre une température d'isotherme suffisamment haute pour que le temps d'induction soit inférieur à 10 min pour disposer des temps d'analyse raisonnables mais pas trop élevés non plus pour que les mesures de TIO ne soient pas trop courtes. Ces groupes de températures pourraient être réadaptés si besoin.

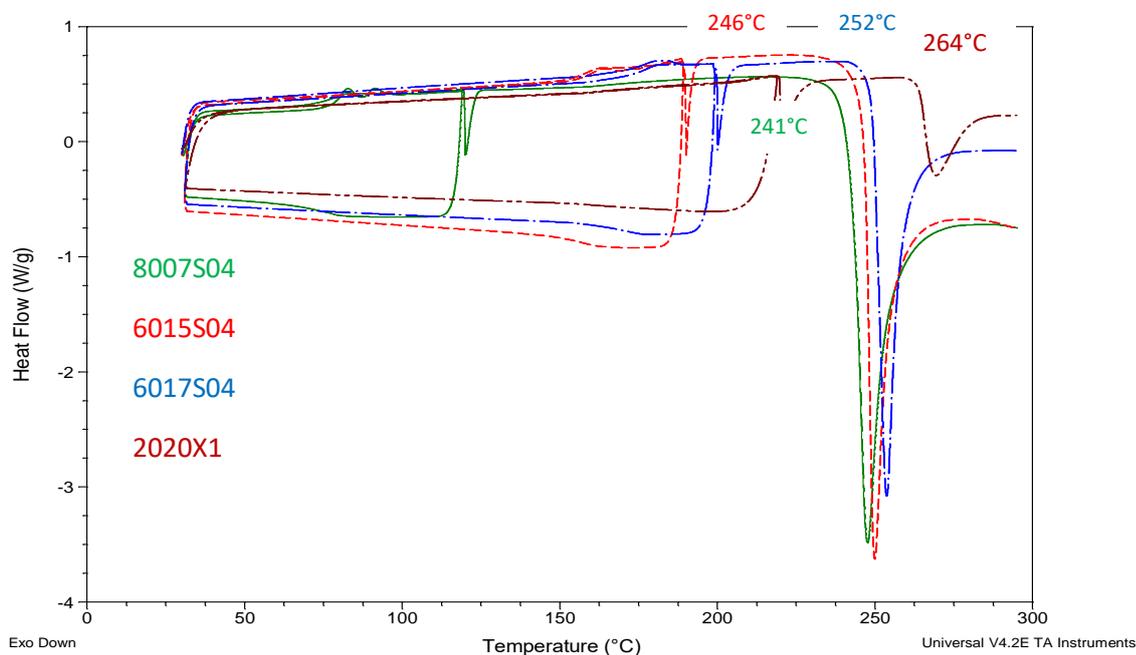


Figure 44 : Superposition des différents grades ENC en mode dynamique.

Tableau 14 :Résultat des mesures en mode dynamique du Tiotemp et de l'aire d'oxydation (n=3)

Échantillons	Tx de NB (% molaire)	T _g (°C)	1 ^{er} Cycle thermique (°C)	Avec AO		Sans AO		Température d'isotherme (° C)
				TIO _{temp} (°C)	Aire oxydation (J.g ⁻¹)	TIO _{temp} (°C)	Aire oxydation (J.g ⁻¹)	
PEHD	0	-110 [217]	30-160-30	228	1620	214	2480	210
Topas® 8007	35	81	30-120-30	241	150	203	100	210
			30-200-30	246	100	214	70	210
Topas® 6015	50	160	30-190-30	246	170	206	310	215
Topas® 6017	57	175	30-160-30	250	80	215	380	220
			30-200-30	252	130	225	400	220
Topas® 2020	71	211	30-230-30	264	120	263	270	230

Après avoir déterminé la température d'induction à l'oxydation des différents grades d'ENC, nous allons maintenant passer à la deuxième étape d'analyse qui se déroule en mode statique pour la détermination du temps d'induction à l'oxydation (TIO) (**chapitre I-2eme partie**)

Si nous considérons le cas où les ENC ne sont pas irradiés, ces derniers ont été traités selon les deux groupes d'isothermes qui ont été déterminés en mode dynamique : soit 195°C et 210°C en température d'isotherme. Néanmoins, certaines adaptations de température de traitement ont été faites, comme pour le TOPAS® 2020X1, ayant une forte teneur en NB car sa Tg est relativement élevée (Tg≈210°C) impliquant une température d'isotherme supérieure à 210°C. La température d'isotherme a une influence sur le temps d'induction à l'oxydation (TIO) : en effet, plus la température d'isotherme augmente, plus le temps d'induction à l'oxydation diminue. En effet, plus la température d'isotherme sera élevée plus les ENC seront sensibles à l'oxygène, les chaînes macromoléculaires étant plus mobiles. Ainsi le processus d'oxydation est accéléré et par conséquent le temps d'induction à l'oxydation l'est aussi, et il interviendra donc plus tôt. Marshall et al [218] a aussi montré l'effet de la température d'isotherme sur le TIO du Polyéthylène et du Polypropylène. Pour des plages de températures d'isothermes allant de 195°C à 235°C dans le cas du polyéthylène et de 185°C à 225°C pour le polyéthylène, le TIO diminuait respectivement de 95 min à 1,5 min puis de 384 min à 1,9 min. En effet pour les polyoléfines, plus la température d'isotherme est faible et plus longue sera le temps d'induction à l'oxydation. Si nous le prenons le cas du grade 8007S04, pour chaque température d'isotherme choisie correspond un temps d'induction à l'oxydation. Le **tableau 15** donne un récapitulatif des mesures effectuées pour ce grade.

Tableau 15: Mesures de TIO pour le grade 8007, en fonction des différentes températures d'isotherme

Température d'isotherme (°C)	TIO sans AO (min)	TIO avec AO (min)
200	0,30	63,33
210	0,28	19,95
215	0,15	12,16
230	ND*	2,68

ND* = non déterminé

En présence d'additifs, nous observons que plus la température d'isotherme augmente, nous avons une diminution du TIO, jusqu'à des valeurs de 2,68 min. Si nous considérons, le cas des échantillons sans additifs, le TIO est faible et voir impossible de le mesurer. Après avoir réadapté les températures d'isothermes en considérant les températures d'induction d'oxydation diminué de 30°C, les mesures du TIO sont regroupées dans le **tableau 16**

Tableau 16 : Résultat de la DSC en mode statique des différents grades ENC non vieillis et vieillis avec de températures d'isotherme à 210°C, 215°C, et 230°C. Wg, taux de réticulations, AO : antioxydant, NA* = non analysé ; LDD = limite de détection

Conditions expérimentales					Avec Antioxydant					Sans Antioxydant			
Echantillons	Tx NB (% mol)	Dose d'irradiation	1 ^{er} cycle thermique (°C)	T iso (°C)	Tg (°C)	TIO (min)	Aire (J.g ⁻¹)	[AO] (ppm)	Wg	Tg (°C)	TIO (min)	Aire (J.g ⁻¹)	Wg
PEHD	0	0 kGy	30-160-30	210	- 110°C [217]	2,3	2600	NA*	/	- 110°C [217]	0,4	2477	/
Topas 8007	35		30-120-30		81	17	268	900		81	0,3	453	
Topas 6015	50		30-190-30	215	160	15	424	820		160	0,4	305	
Topas 6017	57		30-200-30	220	175	14	291	815		175	0,4	342	
Topas 2020	71		30-230-30	230	211	7	115	500		211	0,2	153	
PEHD	0	25 kGy	30-160-30	210	NA*	2,5	2243	NA*	/	NA*	1,4	3128	/
Topas 8007	35		30-120-30		78	7,0	414	46		81	0,3	390	

Topas 6015	50		30-190-30	215	160	7,1	169	NA*		135	0,6	256	
Topas 6017	57		30-200-30	220	182	10,6	132	NA*		182	0,2	124	
Topas 2020	71		30-230-30	230	214	7,0	182	463		214	0,4	222	
PEHD	0		30-160-30	210	NA*	0,5	5536	NA*	NA*	NA*	0,2	3230	NA*
Topas 8007	35		30-120-30		77	1,8	427	< LDD	64	79	0,4	513	50
Topas 6015	50	150 kGy	30-190-30	215	155	2,3	233		/	157	0,1	402	/
Topas 6017	57		30-200-30	220	173	2,0	235		/	175	0,1	116	
Topas 2020	71		30-230-30	230	209	2,7	114		52	209	0,2	231	
PEHD	0		30-160-30	210	NA*	0,6	4504	NA*	/	NA*	0,6	1299	/
Topas 8007	35		30-120-30		74	7,7	309			77	0,7	410	
Topas 6015	50	UV-500h	30-190-30	215	158	1,6	325			140	0,4	204	
Topas 6017	57		30-200-30	220	175	1,1	433			173	0,4	107	
Topas 2020	71		30-230-30	230	213	1,1	207			192	0,2	111	

Dans ce tableau certains échantillons ont été analysés à des températures d'isothermes différentes. Les valeurs du TIO obtenus sont différents et dépendent à la fois de la présence d'additif, du taux de norbornène présent dans la structure ainsi que de la température d'isotherme.

III.3.2. Effet du taux de norbornène présent dans la structure sur le TIO.

a) En présence d'antioxydant

L'évolution du TIO pour des échantillons additivés ayant différents taux de norbornène a été représentée à la **Figure 45**. Nous observons sur cette figure que plus le taux de norbornène augmente, plus le temps (TIO) diminue.

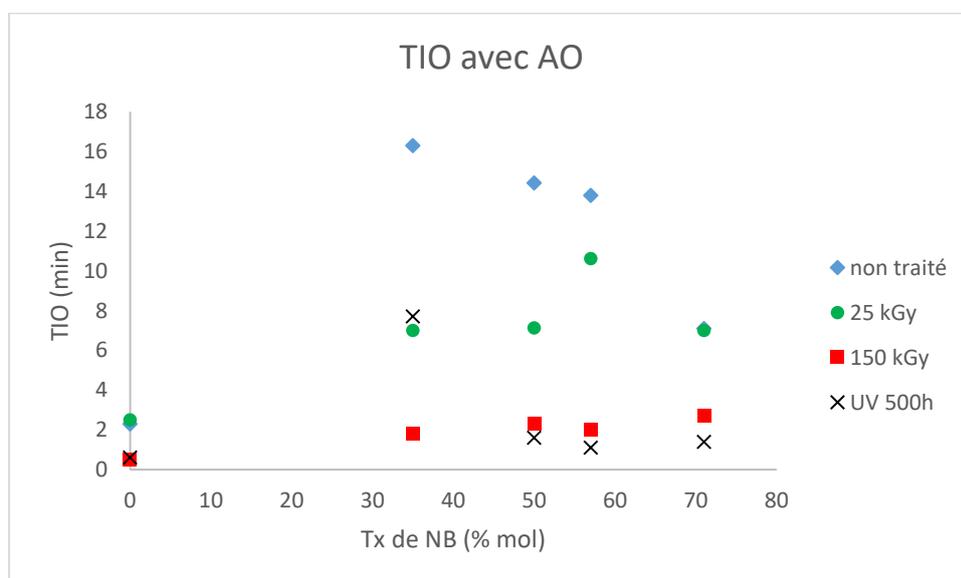


Figure 45 : Evolution du TIO des différents grades additivés en fonction du taux de norbornène.

On a expliqué plus haut que l'augmentation du motif NB dans la structure des ENC avait pour effet d'écartier les chaînes macromoléculaires et de modifier les microstructures et l'on a montré aussi que la perméabilité à l'oxygène augmentait. Il faut remarquer que dans les cas des échantillons vieillis, les TIO sont plus faibles que pour les échantillons non irradiés. Il faut rapprocher ce résultat des concentrations en antioxydant qui diminuent avec le vieillissement. Pour rappel, les concentrations de l'antioxydant contenues dans les échantillons sont présentés dans le **tableau 16**.

Ce qui doit être noté c'est que l'on s'attend à ce que les TIO soient à peine mesurables pour les échantillons irradiés car les concentrations en AO sont quasiment nulles, or ce n'est pas le cas. On voit dans **le tableau 16** que les valeurs sont faibles mais pas négligeables.

On peut alors se demander si les produits de dégradation formés lors du vieillissement, et notamment les composés polaires mis en évidence par CLHP (**chapitre.2_2ieme partie.**), ne joueraient pas justement un rôle protecteur de la matrice. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Richaud et al [219] sur la cinétique de la mesure du TIO pour quantifier l'additif présent dans du polyéthylène vieilli par thermo-oxydation. L'analyse cinétique a montré que le TIO est en réalité proportionnel à la concentration en additif dans les échantillons non traités, mais ce n'est pas le cas pour les échantillons vieillis en raison de l'influence négative des produits de dégradations. Les résultats sont en accord avec les travaux de Muller et al [220], qui ont mis en évidence la corrélation entre la valeur du TIO et la concentration réelle en antioxydants, contenus dans du polypropylène (PP) après un traitement au four. Ce polymère a été stabilisé avec huit antioxydants différents composés de: (Irgafos 168, Irganox 1010 et 1330, Chimassorb 944) qui ont été immergés dans de l'eau chaude à (80 °C et 90 °C) et vieillis au four à l'air avec une température de 80 °C pendant plus de deux ans. Si nous considérons seulement les antioxydants phénoliques, il a été montré dans ces travaux que ceux-ci étaient dégradés dans la matrice au cours du vieillissement, et la mesure du TIO, n'étant pas nulle, étaient dues aux produits de dégradations qui jouaient le rôle de protecteur.

b) Sans antioxydant

On voit d'ailleurs que les résultats des échantillons sans additifs et ceux des échantillons irradiés ne sont pas les mêmes : le polymère n'est pas protégé en absence d'antioxydant, dans ce cas l'oxydation est donc plus rapide de ce fait le TIO sont très courts et faibles. La **Figure 46** nous montre l'évolution du TIO avec les différents taux de norbornène au cours des vieillissements.

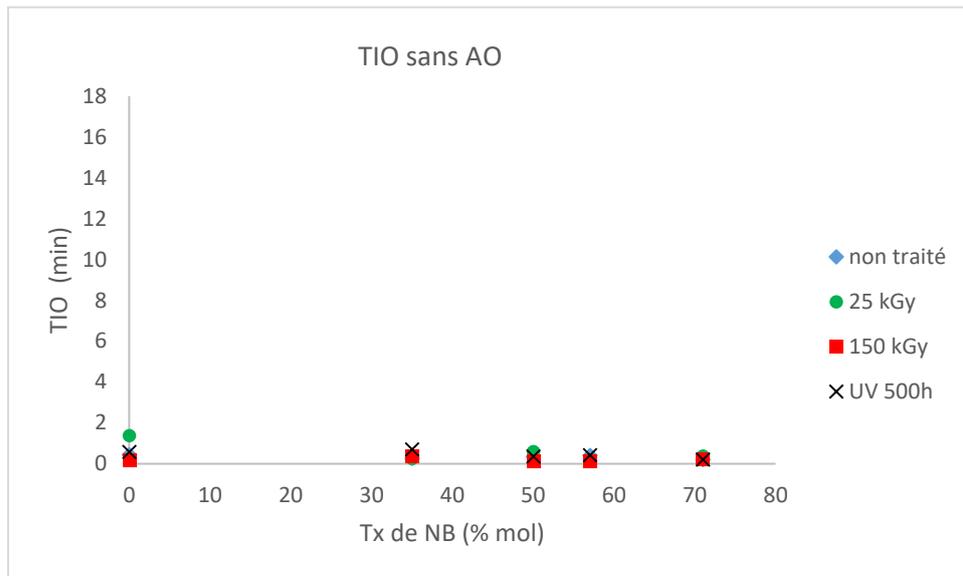


Figure 46 : Evolution du TIO des différents grades sans additifs en fonction du taux de norbornène.

Le TIO n'est pas nulle, mais faible et court. Cependant nous observons une augmentation dans le cas des vieillissements à 25 kGy et à la photodégradation avec le taux de norbornène (tableau 17). Cette augmentation du TIO est favorisée par les phénomènes de scissions qui se produisent pendant ces deux vieillissements. Les produits de dégradations jouent un rôle protecteur de la matrice polymérique. Cependant pour le vieillissement à 150 kGy, les valeurs du TIO diminuent lorsque le taux de norbornène augmente. Le phénomène de réticulation qui se produit à 150 kGy empêche la création de nouveaux composés oxydés, piégés dans la matrice polymérique.

III.4. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié l'effet du vieillissement sur la stabilité thermique et oxydante des ENC. Cette étude nous a permis de mettre en évidence trois effets :

- Une faible diminution de la température de dégradation avec le vieillissement, mais qui reste tout de même élevé.
- Une modification de la température de transition vitreuse. Celle-ci diminue avec les vieillissements pour tous les grades, mais augmente avec le vieillissement UV pour le grade ayant 71 % de taux de norbornène contenant l'additif.

- Une modification du temps d'induction à l'oxydation. En effet le TIO diminue après vieillissement en présence d'additif. En absence d'additif, il est très faible, cependant il augmente avec le vieillissement à 25 kGy et la photodégradation pour tous les ENC.

Ces effets sont dus aux phénomènes de réticulations et de scissions qui se produisent au cours des vieillissements, et aussi à la création des composés oxydés qui jouent parfois un rôle protecteur de la matrice polymérique.

La question que nous nous posons est de savoir si la création des composés oxydés qui sont des composés basses masses molaires présentent une certaine toxicité.

Dans le chapitre suivant nous allons répondre à cette question en étudiant l'effet des vieillissements sur les composés de basses masses molaires puis éventuellement voir leur toxicité.

Chapitre IV : Effet du vieillissement après irradiation par électrons accélérés et rayonnement UV sur la création de composés de basses masses molaires (CBMM) et étude de toxicité

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux effets du vieillissement sur la création des composés de basses masses molaires qui sont susceptibles d'avoir un impact sur la biocompatibilité du matériau et par conséquent sur sa conformité vis-à-vis des normes de sécurité.

Pour mettre en évidence les effets du vieillissement sur ces composés nous avons utilisé des techniques séparatives comme la CES et la RP-CLHP suivies d'une étude de toxicité des composés de basses masses molaires.

IV.2. Evaluation globale des extractibles après vieillissement

Les composés de basses masses molaires (CBMM) ont été mis en évidence par extraction à partir du polymère par dissolution/précipitation et par l'analyse par CLHP et CES (**annexes 1, 4 et 6**). Les analyses CES et CLHP ont permis respectivement d'évaluer ces CBMM et d'identifier les composés polaires extraits après vieillissements. Ils sont obtenus lors de la mise en solution du polymère, ils sont mobiles et sont susceptibles de migrer hors de la matrice du polymère pour se retrouver dans le milieu environnant (milieu biologique dans le cas des dispositifs médicaux par exemple). Il est donc important de les identifier, de les quantifier et de tester leur éventuelle cytotoxicité.

En ce qui concerne l'analyse par CES (**Figure 47**), les chromatogrammes des échantillons non irradiés ont été comparés.

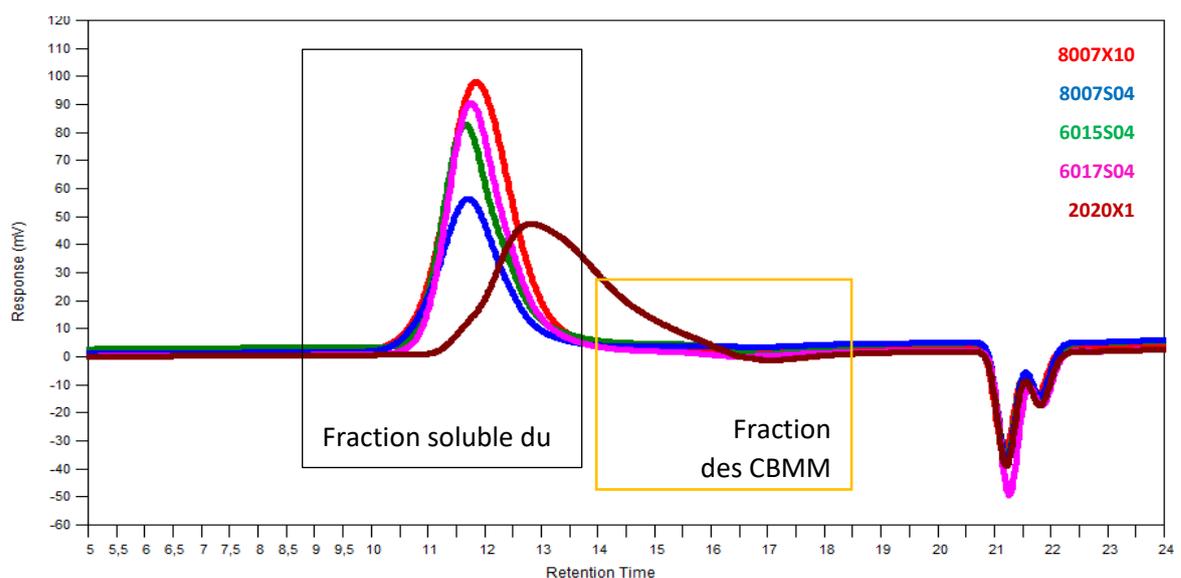


Figure 47 : Chromatogrammes CES des différents grades ENC non irradiés.

Cette analyse révèle que tous les grades ont le même profil, sauf le grade 2020. Nous observons deux distributions de masses molaires :

- Une première distribution à un temps d'élution compris entre 9 et 13,5 min pour les grades 8007,6015 et 6017 qui correspond à des composés de hautes masses molaires, soit la fraction soluble du polymère après dissolution/précipitation, tandis que pour le grade 2020 cette distribution est éluee entre 11 et 16 min. C'est cette fraction qui caractérise les masses molaires du polymère étudié. Les données ont été présentées au **(chapitre II, II.2.2.4)**

- Une deuxième distribution à un temps d'élution compris entre 14 et 18 min, de plus faible intensité que la précédente, mais pour le grade 2020 cette distribution se fait entre 16 et 18 min, qui correspond à la fraction des CBMM.

Afin d'évaluer les CBMM, nous allons nous intéresser essentiellement à la deuxième distribution. Les valeurs de ces basses masses molaires des grades non irradiés et irradiés à 150 kGy et pendant 500h d'exposition UV, ont été regroupées dans **le tableau 17**.

Tableau 17 : Basses masses molaires des différents grades non irradiés et irradiés à 150 kGy et pendant 500h d'exposition UV.

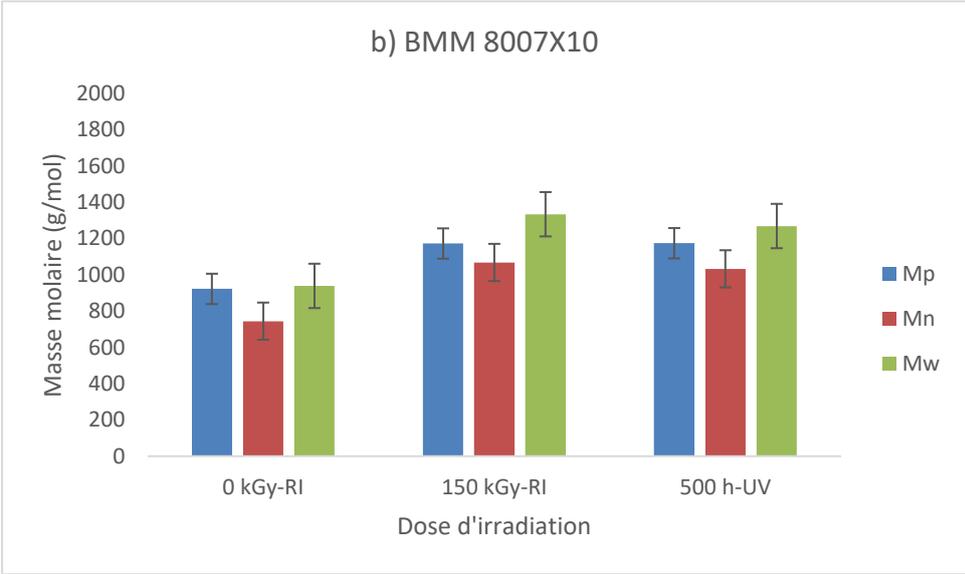
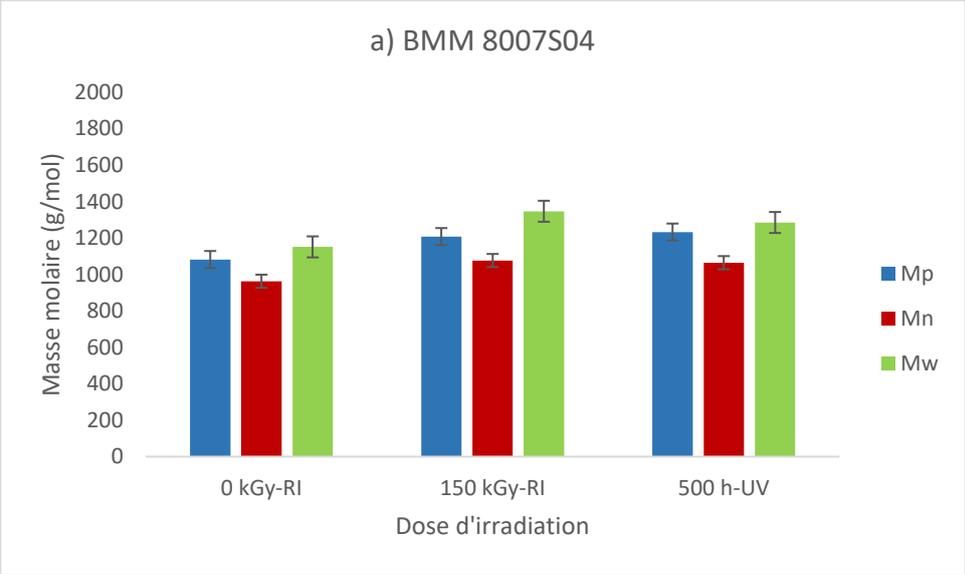
Echantillons	Tx NB (% mol)	Doses D'irradiation	Mp (g.mol ⁻¹)	Mn (g.mol ⁻¹)	Mw (g.mol ⁻¹)	Đ
BMM 8007S04	35	0 kGy	1082	963	1152	1,2
BMM 8007X10	35		923	745	939	1,3
BMM 6015S04	50		1070	980	1133	1,2
BMM 6017S04	57		1079	994	1156	1,2
BMM 2020X1	71		805	691	751	1,1
BMM	35	150 kGy	1208	1077	1347	1,3

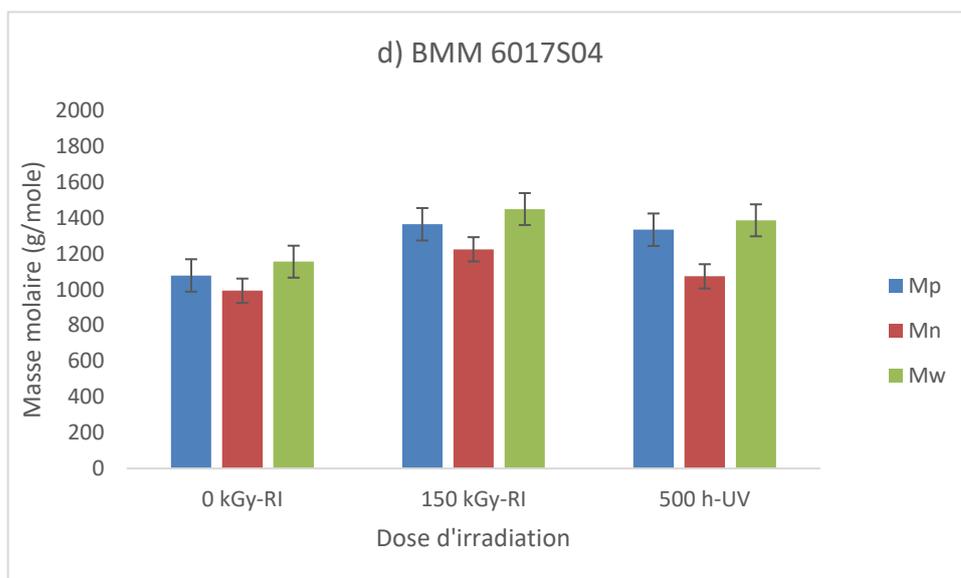
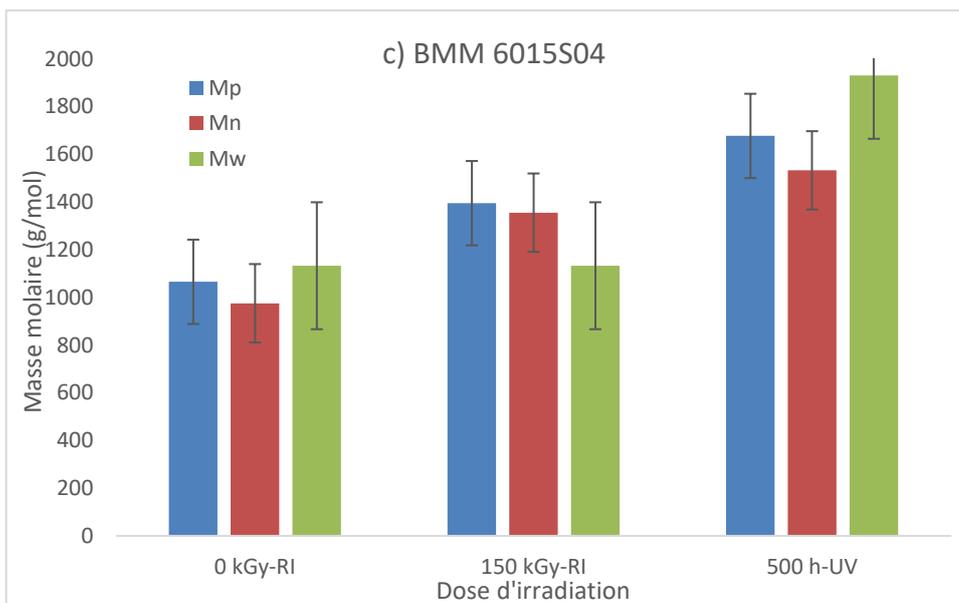
8007S04						
BMM 8007X10	35		1173	1068	1334	1,2
BMM 6015S04	50		1400	1360	1133	1,2
BMM 6017S04	57		1365	1225	1450	1,2
BMM 2020X1	71		ND*	ND*	ND*	ND*
BMM 8007S04	35	UV_500h	1233	1065	1286	1,2
BMM 8007X10	35		1174	1033	1269	1,2
BMM 6015S04	50		1678	1533	1932	1,2
BMM 6017S04	57		1335	1074	1387	1,3
BMM 2020X1	71		959,5	756	961	1,3

ND* = non détectable

L'évolution des basses masses molaires avec les vieillissements sont représentées dans la

Figure 48





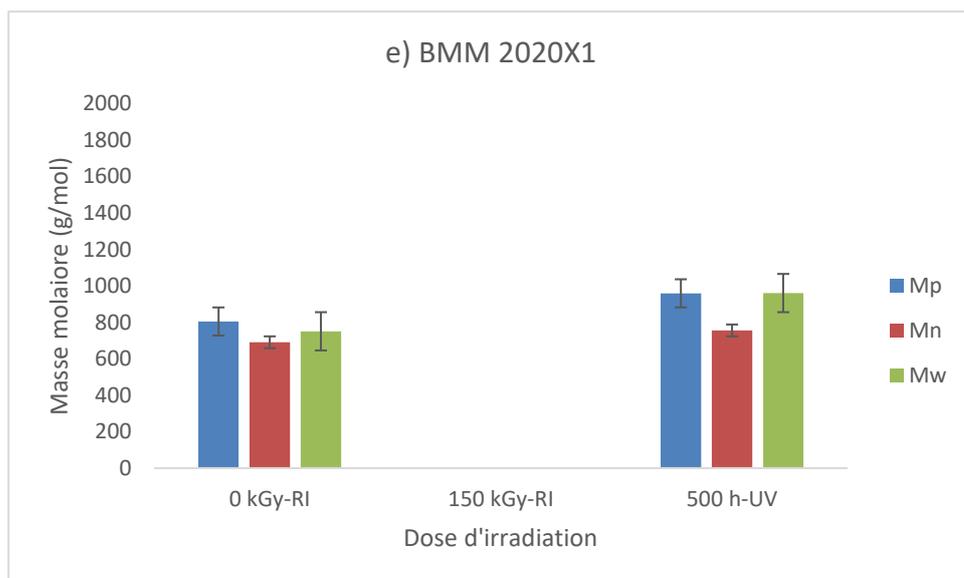


Figure 48 : Evolution des basses masses molaires après rayonnements ionisants RI-150 kGy et 500h d'exposition UV.

Nous observons que tous les ENC non irradiés ont des basses masses molaires Mp de l'ordre de $1000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, sauf le grade 2020X1 qui a un Mp de l'ordre de $800 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 48**). Les masses Mp, Mn et Mw des différents grades augmentent avec les vieillissements. Cependant le grade 2020X1, ne présente pas de basses masses à 150 kGy. Afin d'évaluer de manière spécifique ces basses masses molaires, nous nous sommes intéressés au grade 8007 et 2020. L'analyse de ces CBMM des grades 8007 et 2020 a été fait par la CES. Pour cela nous avons injecté plusieurs fois chaque échantillon préparé à la même concentration ($10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) dans le toluène et fait dix collectes des grades 8007 avec et sans additifs, puis du grade 2020X1 à des temps de rétention définis comme suit de 14 à 18 min pour le grade 8007 et de 16 à 18 min par rapport au chromatogramme global.

10 injections successives de chaque grade ont donc été réalisées sur deux colonnes (polymère laboratoires) : la première est une colonne mixed E et la deuxième une colonne mixed C. Elles ont respectivement une taille de particule 3 et $5 \mu\text{m}$, une longueur de 300 mm et un diamètre de 7,5 mm ; le domaine des masses séparées va jusqu'à $25 \cdot 10^3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (mixed E) et de $200\text{-}2 \cdot 10^6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (mixed D). Le toluène a été utilisé comme phase mobile à 60°C . Pour chaque injection, une collecte d'une fraction de l'injection, séparée entre des temps de rétention de 15 mn à 20 min sous toluène a été réalisée dans des ballons de récupération. La collecte obtenue a été évaporée à sec puis reprise dans un mélange Tetrahydrofurane/ acétonitrile (THF/ACN) (1 mL). Enfin, cette solution concentrée en CBMM a été injectée sous THF à 35°C

sur une autre chaîne CES équipée d'une colonne constituée d'un gel caractérisé par une taille de porosité 100 Å, une longueur de 300 mm et un diamètre de 7,5 m. Le domaine des masses séparées va jusqu'à 5000 g.mol⁻¹. Grâce à la calibration universelle réalisée avec des standards de polystyrène (PS) de masse molaire allant de 160 à 5000 g.mol⁻¹, que nous avons utilisé pour notre étude, nous pouvons distinguer pour ces profils des masses molaires pour nos échantillons.

Le profil des basses masses molaires obtenues pour les grades 8007 et 2020X1 est présenté dans la **Figure 49** pour les échantillons vieillis ou non. Nous obtenons la présence de plusieurs distributions de différentes masses molaires et de très faibles intensités.

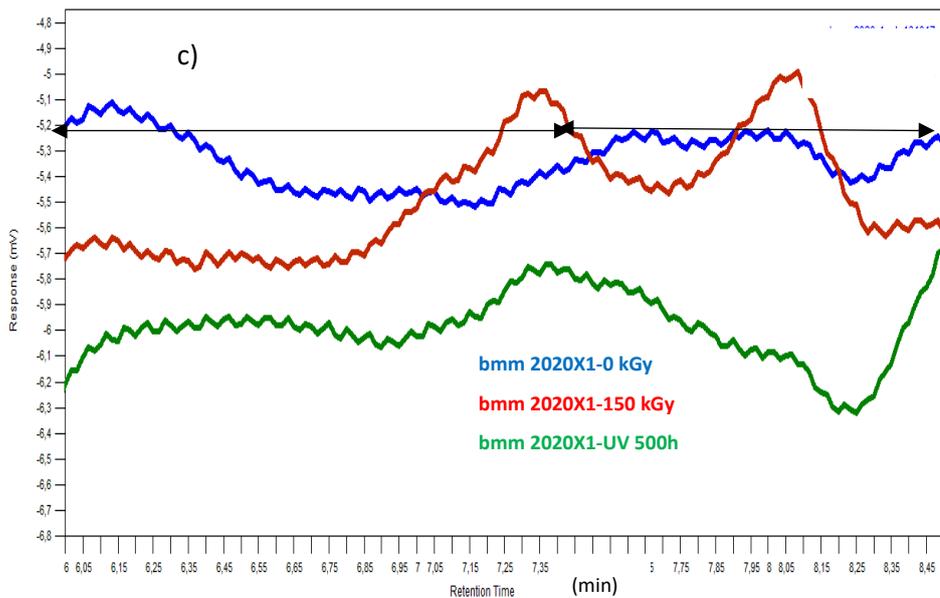
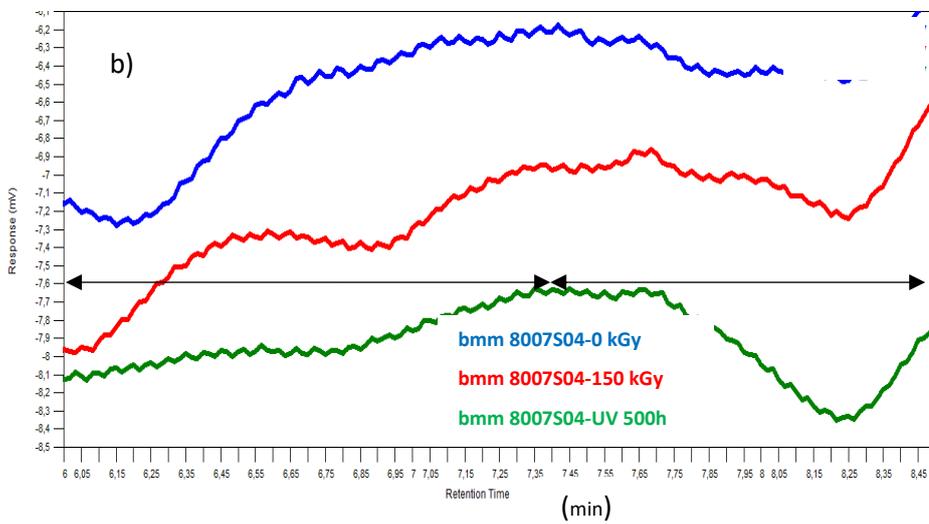
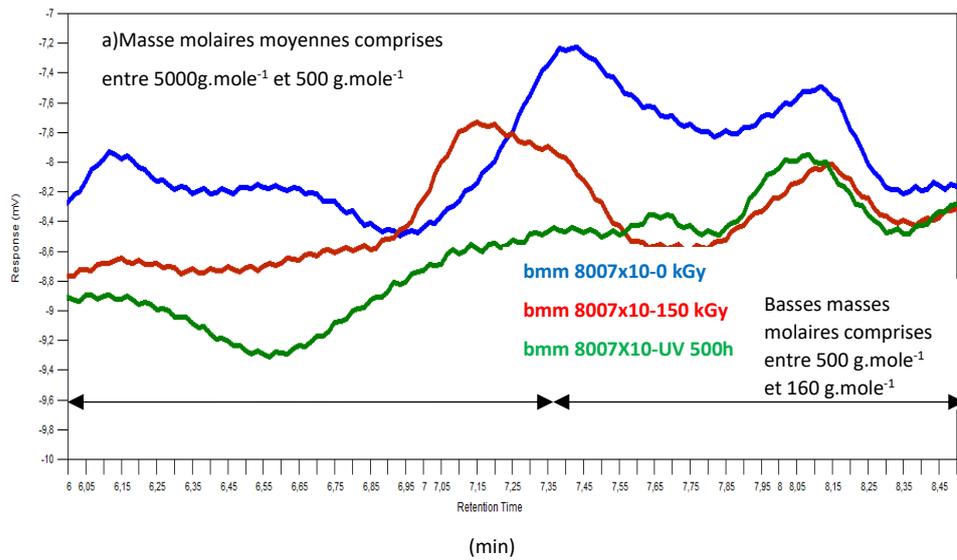
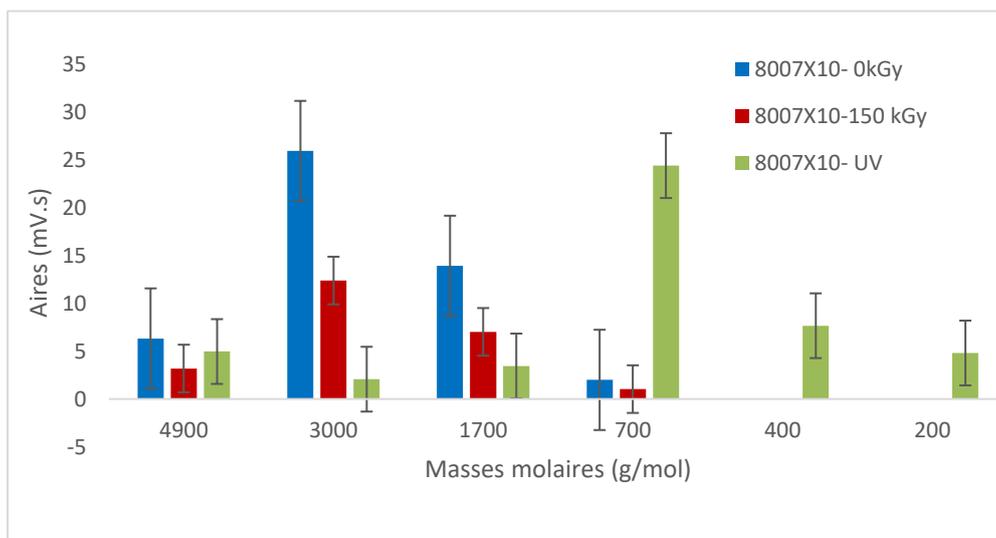


Figure 49 : Chromatogrammes des composés de basses masses molaires issus des vieillissements des grades 8007 et 2020X1.

En tenant compte de la gamme de calibration (**annexe 7**), nous pouvons définir deux domaines de distributions des masses. Nous avons d'une part, pour des temps d'élution compris entre 6 et 7,4 mn, le domaine des masses est d'environ 5000 g.mol⁻¹. Et d'autre part, pour des temps d'élution compris entre 7,4 et 8,5 min le domaine des masses molaires comprises entre 500 et 160 g.mol⁻¹. L'aire globale des distributions correspondant à ces composés a été déterminée et utilisée comme paramètre de comparaison pour les temps d'élutions comprises dans la gamme de calibration (**annexe 7**). L'interprétation des résultats obtenus est délicate compte tenu de la complexité de la matrice étudiée, les intensités des chromatographes obtenus sont faibles malgré la dizaine de collectes réalisée, cela n'aide pas à la détection des masses molaires (en termes de ligne de base et de bornes d'intégration).

La **Figure 50** indique l'histogramme des masses molaires obtenues en fonction des vieillissements



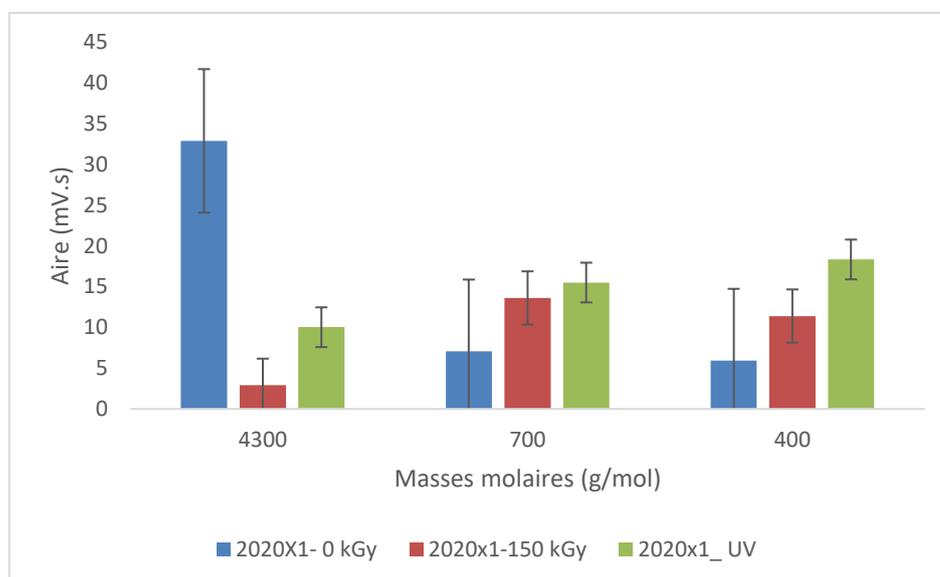
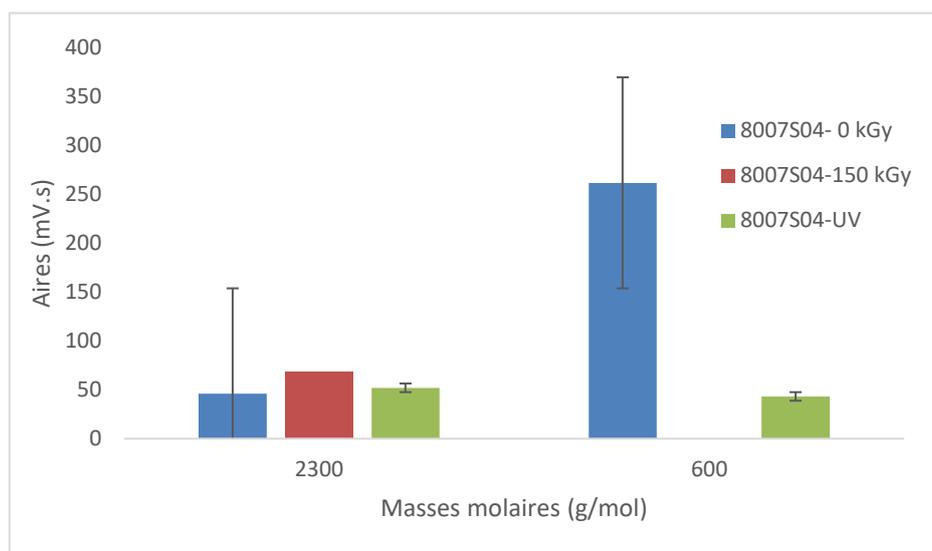


Figure 50 : Evolution des composés de basses masses molaires des grades 8007S04, 8007X10 et 2020X1 en fonction des irradiations par rayonnements accélérés et UV.

L'évolution des composés de basses masses molaires des grades 8007 et 2020 se présente comme suit :

- Le grade sans additif (8007X10) est celui qui a le plus de CBMM en quantité mais l'intensité de l'aire globale est faible (autour de 25 mV.s) par rapport au 8007S04 (grade avec additif) qui a une intensité d'aire globale de 260 mV.s.
- Pour le 8007X10 n'ayant pas subi d'irradiation, les CBMM sont initialement compris entre 4900 et 700 g.mol⁻¹, avec majoritairement des masses molaires de 3000 et 1700 g.mol⁻¹. Seule la photodégradation fait apparaître de nouvelles masses molaires inférieure à 700 g.mol⁻¹.

Nous pouvons donc dire qu'il y a eu des scissions des chaînes pendant la photodégradation qui favorise la création de nouveaux CBMM, tandis que pour la dose d'irradiation à 150 kGy, le phénomène de réticulation est observé ($W_g = 50$) (**Chapitre II_2eme partie**) et défavorise la création des CBMM après vieillissement.

- Pour le 8007S04, avant irradiation les CBMM sont initialement comprises entre 2300 et 600 $g.mol^{-1}$ avec majoritairement des masses molaires de 600 $g.mol^{-1}$. Après vieillissement ces masses molaires disparaissent quasiment. Cela s'explique par le taux de réticulation

$W_g = 64$ (**chapitre II_2eme partie**) et la présence d'additif avec une concentration en Irganox 1010® de 900 ppm, qui empêche la création de nouveaux CBMM.

- Pour le 2020 les CBMM sont initialement de 4300, 700 et 400 $g.mol^{-1}$ avec majoritairement des masses molaires de 4300 $g.mol^{-1}$. Tous les CBMM restent visibles après irradiation mais diminuent en concentration pour la masse de 4300 $g.mol^{-1}$.

Cependant pour les masses de 700 et 400 $g.mol^{-1}$, ils augmentent avec les irradiations à 150 kGy et l'exposition UV pendant 500 h. Le grade 2020 est additivé avec une concentration en Irganox 1010® de 500 ppm et a un taux de réticulation $W_g = 52$ (**Chapitre II_2ieme partie**). La faible quantité en antioxydant comparé au grade 8007S04, et la réticulation de la matrice polymérique favorise l'augmentation des CBMM avec l'irradiation, mais ne permet pas la création de nouveaux CBMM.

On peut donc conclure que pour les grades contenant l'additif (l'Irganox 1010®) et qui réticulent, nous n'avons pas la création de nouveaux CBMM après l'irradiation, alors on peut se demander si ces CBMM sont piégés dans la matrice polymérique qui a réticulé.

L'évolution des CBMM issus des irradiations des ENC a été également suivie par chromatographie à polarité de phases inversée (RP-CLHP), qui est une méthode de séparation plus sélective et plus spécifique que la CES. Pour cette technique séparative le temps de rétention diminue avec la polarité de la molécule éluée mais augmente avec la masse de cette dernière.

Après avoir effectué des collectes des échantillons du grade 8007 par CES, ils sont repris dans un mélange de 1 mL (THF/ACN), avec comme éluant 100 % ACN. Une colonne C18 (5 μ m x250 mm x 4,6 mm) constitué d'un gel de porosité 100 Å. Par ailleurs, seuls les composés chromophores seront détectés dans notre cas, car un détecteur UV à barrette de diodes (200 à 500 nm) a été utilisé. Pour mettre en évidence ces chromophores la longueur d'onde à 254

nm a été choisie. A cette longueur d'onde nous avons un maximum d'absorption des composés polaires. Le grade 2020 n'a pas pu être évalué par manque d'échantillons.

La **Figure 51** met en évidence les composés polaires que nous pouvons retrouver dans les CBMM du grade 8007.

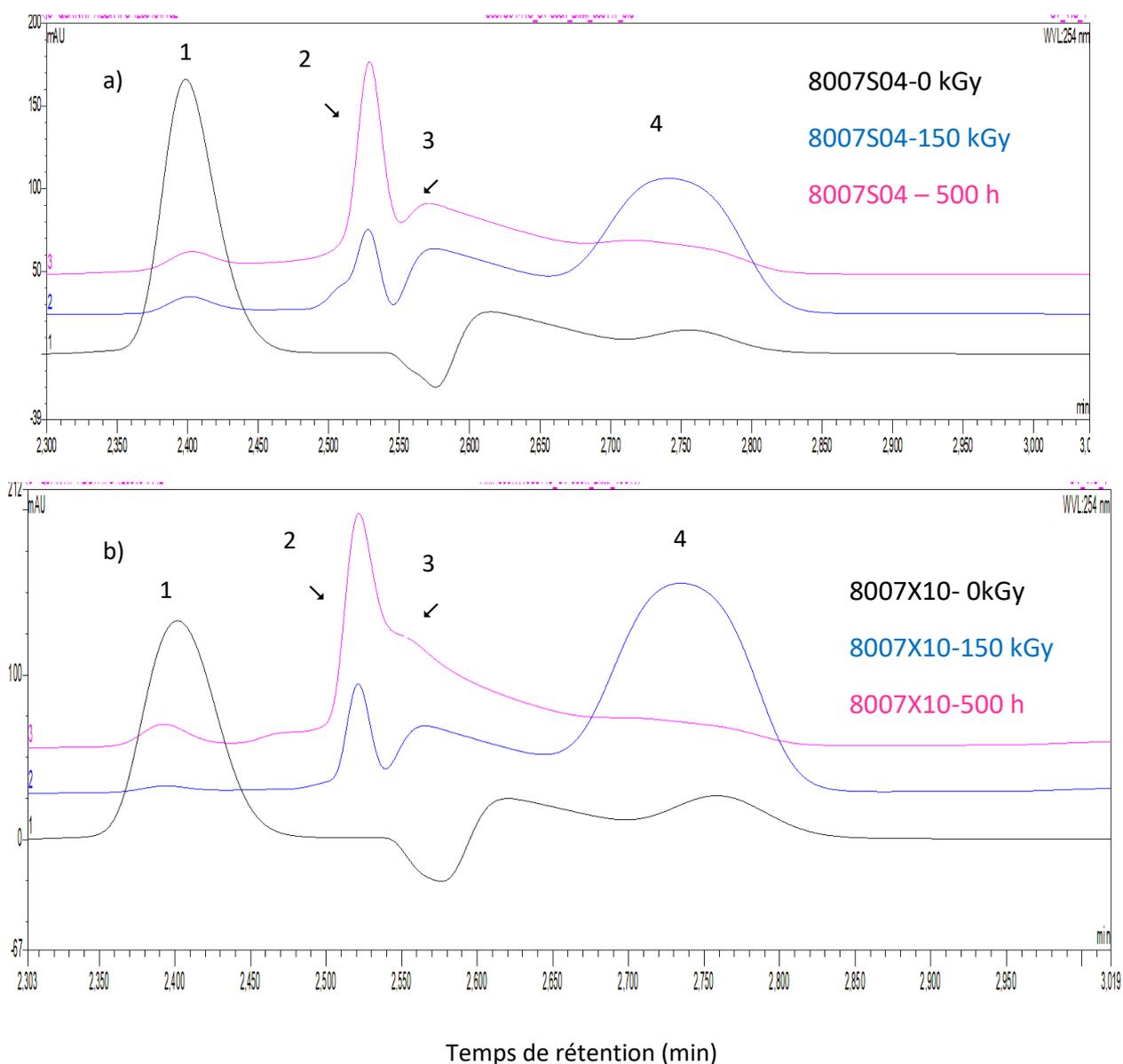


Figure 51 : Chromatogrammes CLHP des extraits après collectes des fractions des basses molaires du grade 8007 non vieilli et vieilli à 150 kGy et pendant 500 h d'exposition. La détection a été réalisée par un détecteur à barrettes de diodes réglé à la longueur d'onde de 254 nm entre 2,30 et 3,02 min

La superposition des chromatogrammes correspondant aux grades 8007 avant et après irradiation (**Figure 51**) montre pour le grade 8007 non irradié, la présence d'un pic majoritaire à 2,4 minutes et des pics peu intenses (pics 2, 3, 4) correspondants soit à des produits de dégradation et/ou de recombinaison générés lors du processus d'extraction. Pendant l'extraction, le polymère a été chauffé à une température de 70°C dans du toluène pendant au moins 45 minutes. L'évolution du profil chromatographique montre que certains produits de dégradation observés sur le non irradié sont aussi générés par l'irradiation aux électrons accélérés à 150 kGy et par la photo dégradation pendant 500 h (augmentation de l'intensité des pics 2, 3 et 4). En effet, en prenant par exemple le chromatogramme correspondant à l'extraction du polymère irradié à une dose de 150 kGy, on peut distinguer la présence de nouveaux composés. Ces nouveaux composés correspondent à des pics ayant des temps de rétention définis entre 2,5 et 2,8 minutes et donc attribués à la création de petites molécules ou composés plus polaires. Une augmentation significative de ces composés, a été observée pour la photodégradation pendant 500 h d'exposition.

Pour la dose de 150 kGy, le produit de dégradation majoritaire observé disparaît totalement ou diminue en intensité (pic 1) tandis que les pics (2, 3 et 4) augmentent en intensité. Cependant pour la photodégradation UV, nous avons une diminution des (pics 1 et 4) puis une augmentation des pics (2 et 3).

Ces résultats sont en accord sur l'étude préliminaire des CBMM réalisé par notre équipe [104] lors du vieillissement par électrons accélérés du grade 8007D-61. Le grade étudié a été vieilli à différentes doses d'irradiation, 25, 75 et 150 kGy. Le profil des extractibles issus de ces vieillissements a donc été évalués par la CLHP.

Pour la dose de 150 kGy, l'intensité de la majorité des produits de dégradation a diminué, laissant ainsi l'intensité de certains produits de dégradation plus petits que ceux-ci, alors que certains pics avaient presque disparu.

Une étude préliminaire en CLHP couplée à la spectrométrie de masse a été réalisée afin d'identifier les extractibles de l'ENC ; cependant, les résultats obtenus ne sont pas concluants du fait de la complexité de la matrice utilisée et ne seront pas présentés dans ce manuscrit. En revanche, l'étude de leur toxicité a été étudiée et sera abordée dans le paragraphe suivant.

IV.3. Etude de toxicité

Cette évaluation a été réalisée sur une lignée de cellules endothéliales L929. Ces cellules sont dites « adhésives », autrement dit, elles adhèrent à la surface du support de culture cellulaire (boîte de pétri, flacon, etc.), et leur croissance se produit en deux dimensions sur cette surface. La toxicité éventuellement provoquée par les matériaux sur ces cellules peut entraîner des modifications morphologiques, voire un détachement partiel ou total en cas de mort cellulaire.

Ainsi, compte tenu du temps nécessaire à ces études, nous avons choisi d'évaluer quantitativement le caractère cytotoxique d'un seul grade le 8007 non vieilli et irradiés aux électrons accélérés car nous en disposons en quantité suffisante pour effectuer des extractions. Nous disposons des grades avec et sans additif et enfin, c'est le grade le plus référencé dans la littérature. Pour cela, nous avons utilisé la méthode quantitative de MTT décrite ci-dessous, et qualitative à travers l'observation microscopique du tapis cellulaire.

IV.3.1. Cytotoxicité des extractibles contenus dans le grade 8007 : test au MTT

- **Extractible solubilisé dans le milieu de culture cellulaire**

Le milieu de culture cellulaire a été mis en contact avec les extractibles (annexe) des grades 8007S04 et 8007X10 irradiés ou non aux électrons accélérés, puis les cellules ont été incubées avec ce milieu pendant 48 heures avant de réaliser le test MTT. A l'issue des expériences réalisées, on obtient, un graphique (**Figure 47**) présentant le pourcentage de survie cellulaire par rapport au témoin. Selon la norme Iso 10993-5 [195], pour conclure sur la cytotoxicité des échantillons analysés, le pourcentage de viabilité cellulaire doit être inférieur à 70 % . Ce seuil est représenté par la barre rouge sur chaque graphique. Chaque expérience a été réalisée sur des plaques de 96 et 24 puits. Des photographies ont été prises à partir des plaques de 24 puits afin d'illustrer les résultats.

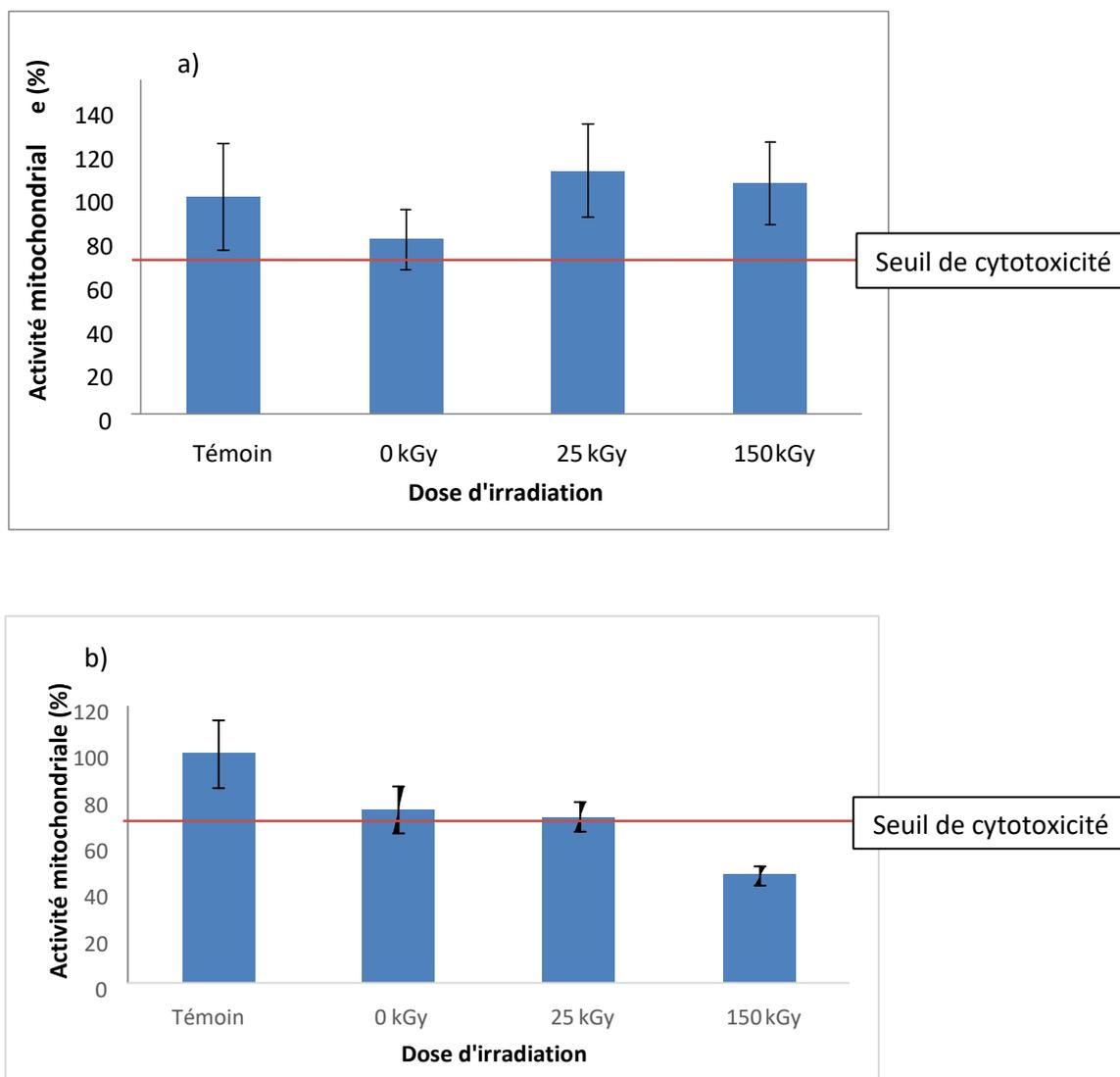


Figure 52 : Activité mitochondriale de la cellule endothéliale après contact avec les extractibles issus a) du grade 8007 S04 et b) du grade 8007X10 solubilisés par le milieu de culture cellulaire, à différentes doses d'irradiation

Ce graphique montre une diminution de l'activité mitochondriale, dans le cas d'un échantillon non irradié par rapport au témoin, mais cette valeur reste supérieure au seuil de cytotoxicité puisque cette activité mitochondriale représente 70 % de la valeur du témoin. Pour les doses de 25 et 150 kGy, l'activité mitochondriale est proche de la valeur du témoin pour le grade 8007S04, tandis que pour le grade 8007X10 dans le cas des doses 0 et 25 kGy, le pourcentage de viabilité est supérieur au seuil de cytotoxicité, respectivement 75 et 72 %. Concernant les extractibles issus des matériaux irradiés à 150 kGy, le pourcentage de l'activité mitochondriale

est égal à 47 % ce qui est inférieur au seuil de cytotoxicité. Les extractibles du grade 8007S04 solubilisés par du milieu de culture cellulaire ne peut donc être considéré comme cytotoxique pour les doses d'irradiation correspondant à 0, 25 et 150 kGy.

Les extractibles du grade 8007X10, solubilisés dans du milieu de culture cellulaire sont considérés comme cytotoxiques à partir d'une irradiation de 150 kGy. Cependant, les résultats de la CES pour le grade 8007X10 à 150 kGy montre que les extractibles diminuent en masse. Nous pouvons donc conclure que dans la solubilité de l'échantillon dans le milieu de culture cellulaire n'est pas finalement très représentatif par CES, car elle ne présente pas tout ce qui se trouve dans les solutions, d'où l'intérêt de la CLHP.

- **Extractibles solubilisés dans du THF à 2 %**

On se pose la question de savoir si les extractibles sont solubles dans le milieu de culture ; si ce n'est pas le cas, on fausse en quelques sortes les mesures. De ce fait, avant d'effectuer la préparation des échantillons solubilisés dans du THF, un test MTT a été réalisé avec une gamme d'étalonnage de concentration en THF afin d'évaluer la cytotoxicité de ce solvant seul. Deux séries de gammes étalons ont été préparées, la première gamme allant de 0 à 50 % de THF dilué dans du milieu de culture cellulaire et la seconde gamme de 0 à 1 % [**Annexe 8**]. Les résultats obtenus avec la première gamme n'étaient pas exploitables car le THF est un solvant volatile et, lors de l'incubation à 37°C, il s'est évaporé et a contaminé la majorité des puits avoisinants. C'est pour cette raison qu'une seconde gamme a été réalisée dans des concentrations significativement moindres. On choisira pour la suite une concentration de THF diluée à 2 % dans le milieu de culture cellulaire.

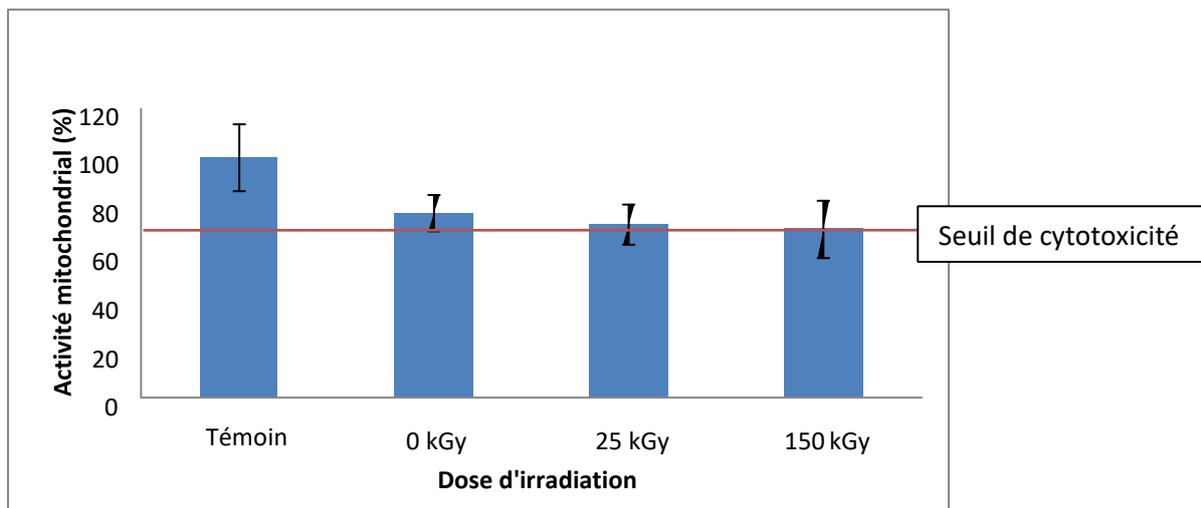


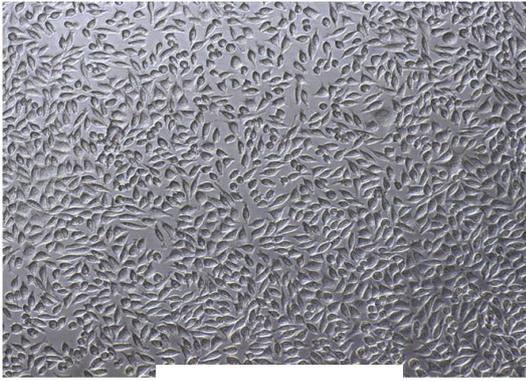
Figure 53 : Activité mitochondriale de la cellule endothéliale après contact avec les extractibles issus du grade 8007 S04, solubilisés par du THF, à différentes doses d'irradiation.

Les résultats présentés sur la **Figure 53** montrent que les trois doses d'irradiation sont proches du seuil de cytotoxicité, respectivement 77, 72 et 70 % pour le 0, le 25 et le 150 kGy. Il est possible d'interpréter la différence entre cet histogramme et celui présenté précédemment par la différence des solvants utilisés. En effet, le THF est un très bon solvant des extractibles étudiés ce qui permet de récupérer une plus grande quantité d'antioxydants et de produits de dégradation, ce qui n'est pas le cas du milieu de culture cellulaire. Il semblerait que l'activité mitochondriale diminue lorsque la quantité d'extractibles diminue. Comme il s'agit d'un test de cytotoxicité globale, mettant en jeu un mélange d'antioxydants et de produits de dégradation, il faudrait pouvoir identifier ces extractibles pour faire des tests plus spécifiques. Ces résultats obtenus sont en accord avec les travaux antérieures de notre équipe [199] sur l'évaluation de la biocompatibilité de 3 grades de copolymères d'éthylène et de norbornène utilisés pour la mise au point de dispositifs médicaux. Les grades 8007S et 8007X ainsi que 6015S ont été étudiés, les mêmes grades que ceux présentés dans ce manuscrit ainsi que ces mêmes références contenant en plus un lubrifiant éthylène bis stéaramide (EBS). Ces films ont été irradiés à 25 kGy aux électrons accélérés. Afin de réaliser des tests de biocompatibilité, les films sont soumis à des tests *in vitro* qui nécessitent l'utilisation de 3 types de cellules : des fibroblastes de souris L929, des cellules endothéliales de cordon ombilical humain (HUVEC) et des monocytes humains THP-1. L'évaluation consiste à contrôler différents paramètres tels que la viabilité cellulaire/cytotoxicité, le stress oxydatif (présence de ROS, reactive oxygen species), les réactions inflammatoires et l'hémocompatibilité. L'étude morphologique n'a pas

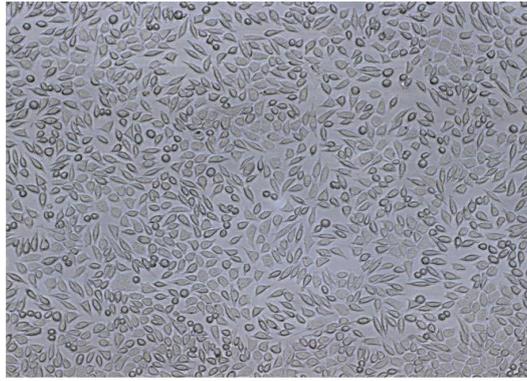
montré de différences entre le contrôle et les films d'ENC. IL en est de même pour le test d'activité mitochondriale (MTT). Cette absence de cytotoxicité a aussi été mise en évidence dans une étude préliminaire du grade 8007 irradié à 25 kGy (électrons accélérés) dans les travaux de Barakat [221]. L'absence de toxicité de l'Irganox®1010 et du lubrifiant est cohérente car ils sont présents dans les dispositifs médicaux implantables en contact avec le sang, tel que le polyuréthane par exemple. L'étude plus complète sur la cytotoxicité in vitro [199] de ces grades d'ENC a finalement montré qu'il n'y avait pas de signe de cytotoxicité et que l'antioxydant semblait même avoir un effet favorable sur l'équilibre des cellules en contact avec le matériau, vis-à-vis du stress oxydatif. Les réactions inflammatoires et l'hémocompatibilité des ENC testés sont même diminuées en présence du lubrifiant, qui est présent sur la surface des matériaux. Dans notre étude, il y a donc un cas où la cytotoxicité est observée, celui des extractibles du grade 8007X10 irradié à 150 kGy. Il faut noter que dans l'étude précédente, les mesures de cytotoxicité ont été réalisées sur des ENC irradiés à une dose de 25 kGy, et que l'extraction n'était pas réalisée dans les mêmes conditions ; elle consistait alors à incuber 6 cm² de film d'ENC dans 1 mL de DMEM (supplémenté par 10 % de sérum foetal bovin (SFB) et 1 % d'antibiotique (pénicilline) pendant 96 h à 37°C et 5 % de CO₂).

IV.3.2. Cytotoxicité des extractibles contenus dans le grade 8007 : Effet des extractibles sur la morphologie des cellules endothéliales.

La mise en contact des cellules avec un milieu préalablement en contact avec les extractibles du grade 8007 (avec et sans antioxydant, irradiés ou non) montre que ces cellules ont un aspect normal avec un tapis cellulaire et une morphologie identique à celle des cellules témoin (**Figure 54**). Nous pouvons conclure de ces études morphologiques que les extractibles solubles ne sont donc pas cytotoxiques pour les cellules étudiées.



8007 X10 – Milieu - Témoin



8007 X10 – Milieu – 0kGy



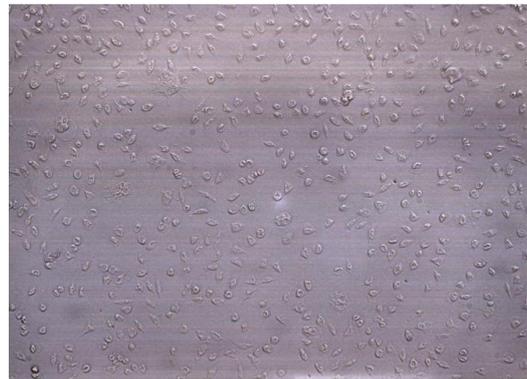
8007 X10 – Milieu – 25kGy



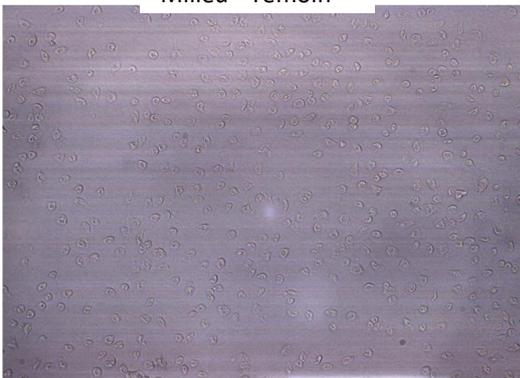
8007 X10 – Milieu – 150kGy



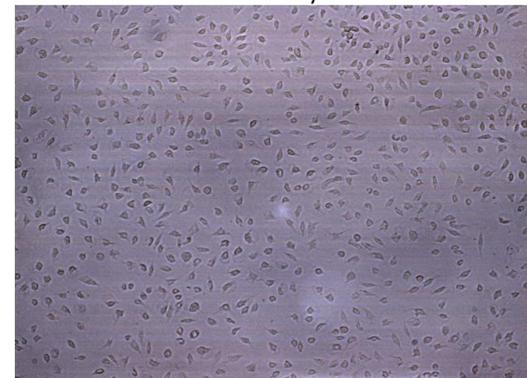
8007 S04 - Milieu - Témoin



8007 S04 – Milieu – 0kGy



8007 S04 – Milieu – 25kGy



8007 S04 – Milieu – 150kGy

Figure 54 : Morphologie des cellules endothéliales après mise en contact avec l'extrait obtenu par dissolution précipitation des grades 8007X10 et 8007S04 non irradiés et irradiés à 25 kGy et 150 kGy

IV.4. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté l'étude sur l'effet des vieillissements par rayonnements aux électrons accélérés et le rayonnement UV sur les composés de basses masses molaires, suivi de l'étude d'une éventuelle toxicité du grade 8007 après irradiations aux électrons accélérés. Les résultats révèlent la présence de composés de basses masses molaires polaires dans les ENC. L'effet protecteur de l'antioxydant phénolique (Irganox 1010®) dans les grades 8007 et 2020, empêche la création de nouveaux CBMM après irradiations, mais pour le grade sans additif, les irradiations génèrent de nouveaux CBMM. L'étude de toxicité pour chaque dose d'irradiation étudiée, indique que les extractibles et les produits de dégradation des échantillons TOPAS®8007 S04 solubilisés avec du milieu de culture cellulaire ou avec du THF ne sont pas cytotoxiques.

Leur biocompatibilité a été confirmée par le maintien d'une activité mitochondriale des fibroblastes.

Concernant le TOPAS® 8007 X10 solubilisé dans du milieu de culture cellulaire, nous pouvons affirmer que les extractibles et/ou produits de dégradation sont cytotoxiques pour une dose d'irradiation de 150 kGy mais sont non cytotoxiques pour les autres doses d'irradiation.

Dans le but d'approfondir cette étude, un test MTT devra être réalisé avec le TOPAS® 8007 X10 solubilisé dans du THF dans les mêmes conditions expérimentales afin d'observer l'évolution de la cytotoxicité des doses comprises entre 0 et 150 kGy pour cet échantillon. De plus, la présence d'antioxydant joue probablement un rôle non négligeable puisqu'il s'agit de réducteurs qui protègent leurs substrats des attaques oxydatives. En effet, dans ces conditions expérimentales, les cellules sont soumises à un stress oxydant. Une analyse des extractibles par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) couplée à la spectroscopie de masse (SM) devra être réalisée pour connaître la composition des extractibles et ensuite étudier l'impact des antioxydants sur les résultats obtenus.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse intitulé l'étude du vieillissement des copolymères d'éthylène et de norbornène avait pour objectif de mettre dans un premier temps en évidence les modifications dans le volume des copolymères d'éthylène et de norbornène, après traitement par rayonnement ionisant et par rayonnement ultra-violet, sous l'action simultanée ou non de la température et de l'oxygène. Puis dans un second temps de caractériser les extractibles issus de ces ENC à la suite de leur dégradation tout en réalisant l'étude de la cytotoxicité des ENC et de leurs produits de dégradations. Les copolymères étudiés sont des matériaux relativement récents avec des propriétés intéressantes pour des applications diverses dans le domaine pharmaceutique et médical.

Pour répondre à notre objectif, nous avons mis au point une stratégie analytique de caractérisation que nous avons menée selon trois approches expérimentales qui sont :

- L'étude de l'effet du vieillissement par rayonnements (électrons accélérés et UV) dans le volume du matériau grâce à un ensemble de techniques spectrales ((IRTF/Transmission) et UV), séparatives (CES et RP-CLHP).
- L'étude de la stabilité thermique et oxydative dans le volume du matériau par des techniques d'analyses thermiques (ATG et DSC)
- L'étude de l'effet du vieillissement par rayonnements aux électrons accélérés et UV sur la création des composés de basses masses molaires (CBMM), par des techniques séparatives (CES et RP-CLHP), suivie d'une étude de toxicité des extractibles des ENC.

Grâce à cette stratégie, nous avons pu mettre en évidence différents types de modifications dans le volume du matériau dans différentes conditions de vieillissements.

Les modifications principales relatives au volume du matériau observées après les irradiations aux électrons accélérés à 150 kGy et le rayonnement UV sont la scission et la réticulation des chaînes de polymère. La scission des chaînes accompagne la création des composés de basses masses molaires (CBMM), donc de migrants potentiels risquant d'influencer la sécurité d'emploi des ENC. La présence de l'additif (l'antioxydant phénolique l'Irganox 1010®) et la réticulation empêche la création des CBMM après vieillissements. Cependant, en absence d'additif, les vieillissements génèrent de nouveaux CBMM.

Toutefois, l'étude de toxicité montre une certaine toxicité à 150 kGy du grade ENC à 35 % de norbornène ne contenant pas d'additif.

L'ensemble des résultats obtenus nous a permis d'atteindre l'objectif fixé. Toutefois, plusieurs questions restent en suspens et doivent être éclaircies. C'est pourquoi il est notamment

important, dans les perspectives de ce travail, de se concentrer sur les approches suivantes :

- Une identification des extractibles et des migrants des ENC par CLHP couplée à la spectrométrie de masse doit être réalisée. Une telle identification est indispensable et permettra de réaliser une étude spécifique de toxicité concernant ces composés.
- L'étude des propriétés mécaniques des différents grades des ENC après vieillissement est importante afin de s'assurer que les ENC conservent leurs propriétés mécaniques tout au long de leur durée d'utilisation. Nous avons en effet décelé une certaine fragilité des films extrudés irradiés à 150 kGy.
- L'étude préliminaire de la toxicité a été réalisée sur les extractibles d'ENC à l'état soluble, il est aussi important d'étudier la toxicité des migrants effectifs en étudiant la toxicité des solutions de mise en contact.

Enfin, le travail mené dans cette thèse concerne les copolymères d'éthylène et de norbornène sous forme de matière première, il serait donc intéressant par la suite de transposer l'étude aux conditionnements pharmaceutiques réels de type seringue ou flacon mis en stabilité dans les conditions ICH. En effet, tout processus de mise en forme ainsi que les conditions de stockage peuvent avoir des effets sur la compatibilité du couple matériau/médicament.

ANNEXES

Annexe1 : Extraction dissolution-précipitation

3g précisément pesés de polymère sous forme de granules ou de films, sont mis à chauffer à reflux durant environ 40 minutes dans un ballon à fond plat dans 50 mL de toluène (grade CLHP, VWR) sous agitation et à une température relativement élevée (70 °C), suffisante pour dissoudre le matériau. Une fois que la dissolution complète du matériau est atteinte, 100 mL de méthanol froid (grade CLHP, VWR) sont versés lentement sur la solution maintenue sous agitation, ce qui permet de précipiter les chaînes de polymère tout en conservant les extractibles en solution. La solution ainsi obtenue est ensuite filtrée sur papier filtre, le précipité étant rincé plusieurs fois au méthanol. La solution récupérée est alors évaporée à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif (BÜCHI R-210) à 60°C. Le résidu sec obtenu contient les extractibles du polymère dont les additifs. Il sera ultérieurement solubilisé pour faire l'analyse par CLHP.

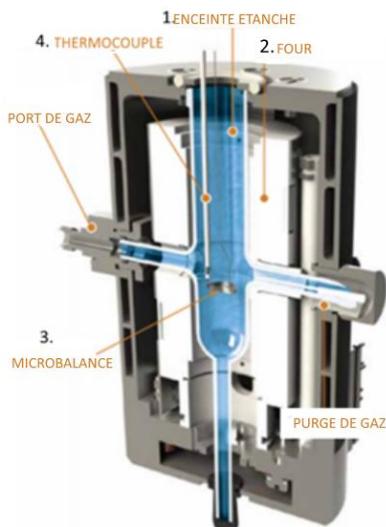
Annexe 2 : Principe de l'ATG

Cette technique consiste à mesurer la masse de l'échantillon, maintenu en atmosphère inerte ou réactive, en fonction de la température que l'on élève en général de façon linéaire. Ceci permet d'obtenir par la suite un thermogramme ou une courbe de décomposition thermique, soit la perte de masse en fonction de la température.

Pour réaliser cette analyse, il a été utilisé une ATG Q500 (**Figure 16**). Cet appareillage est fourni par la société TA Instruments. Elle comprend :

1. une enceinte étanche permettant de maîtriser l'atmosphère de l'échantillon ;
2. un four permettant de gérer la température ;
3. un module de pesée (microbalance) ;
4. un thermocouple pour mesurer la température ;

Ainsi qu'un ordinateur permettant de piloter l'ensemble, pour faire l'acquisition des données et le traitement des résultats.



Temperature Compensated Thermobalance	Included
Maximum Sample Weight	1 g
Weighing Precision	+/- 0.01%
Sensitivity	0.1 µg
Baseline Dynamic Drift*	< 50 µg
Furnace Heating	Resistance Wound
Evolved Gas Analysis Furnace (EGA)	Optional
Temperature Range	Ambient to 1 000°C
Isothermal Temp Accuracy	+/- 1°C
Isothermal Temp Precision	+/- 0.1°C
Controlled Heating Rate	0.01 to 100°C/min
Furnace Cooling (forced air/N ₂)	1 000 to 50°C < 12 min
Temperature Calibration	Curie Point

Figure 55 : Coupe de l'ATG 500 [222].

Annexe 3 : Conditions de mesures de la température et du temps d'induction à l'oxydation par DSC

Pour effectuer ces analyses, il a été utilisé une DSC Q20. Cet appareillage est fourni par la société TA Instruments. Ce calorimètre a été calibré avec de l'indium ($T_f = 156,55^\circ\text{C}$ et une enthalpie de fusion (ΔH_f) = $28,62 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$) [13] et de l'étain ($T_f = 231,29^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f = 61,01 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$) [154], sous azote avec un creuset fermé.

Les manipulations se dérouleront en deux étapes :

- La première étape est en mode dynamique pour déterminer la température d'induction à l'oxydation (TIOtemp). Cette étape a également pour but de trouver la température adéquate de traitement commune pour les différents grades ENC; pour cela il faut faire un balayage en température tout en tenant compte de leurs températures de transition vitreuse (T_g).
- La seconde étape est en mode statique pour déterminer le temps d'induction à l'oxydation (TIO) des différents grades de TOPAS ENC, et évaluer les divers facteurs pouvant influencer la stabilité à l'oxydation de ses divers échantillons. La température d'analyse sera donc fixe et choisie selon les résultats obtenus en mode dynamique. Dans chacune des deux modes (dynamique et statique), un cycle en température est effectué au préalable sous azote afin d'effacer l'histoire thermique du matériau et ainsi de visualiser au mieux la transition vitreuse (T_g). Les températures du cycle sont déterminées en fonction de la T_g du TOPAS ENC. Par

exemple pour un échantillon ayant une Tg théorique inférieure à 110°C, tel que les TOPAS 8007S04 ($T_g \approx 80^\circ\text{C}$), un cycle (montée/descente/montée en température) allant de 30°C à 120°C puis l'analyse de l'oxydation se fait sur une montée en température de 30°C à 300°C pour le mode dynamique ou alors se fait de 30°C à la température d'isotherme choisie pour le mode statique. L'analyse des thermogrammes obtenus ont été également réalisées sous le logiciel Universal Analysis 2000.

Les masses des échantillons analysés étaient comprises entre 5 et 10 mg pour les granules et les films. Ces échantillons ont été soumis à trois essais. Des capsules en aluminium non hermétiques, de 20 μL de volume ont été utilisées. Pour le mode dynamique, l'échantillon est chauffé à une vitesse constante dans un environnement sous un flux d'azote à un débit de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Lorsque le cycle en température est effectué et la température spécifiée, l'atmosphère est remplacée par de l'oxygène maintenu au même débit, et la température augmente alors de $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ (balayage en température) jusqu'à visualiser la réaction d'oxydation sur la courbe de température du thermogramme. Le cycle thermique auquel l'échantillon est soumis est le suivant :

Pour le mode dynamique :

- On maintient le flux d'azote à $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
- Une montée en température de 30°C à une température ($T_g + 30^\circ\text{C}$) à la Tg de l'échantillon à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$
- Un refroidissement de la température ($T_g + 30^\circ\text{C}$) à 30°C à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$
- Une deuxième montée en température de 30°C à la température ($T_g + 30^\circ\text{C}$) à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$
- Isotherme pendant 5 min
- Passage au flux d'oxygène à $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
- Une troisième montée en température jusqu'à 300°C à $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Annexe 4 : Chromatographie d'exclusion stérique (CES)

Aussi appelée filtration sur gel lorsque la phase mobile est aqueuse et chromatographie par perméation de gel (CPG) si la phase mobile est organique, la CES est une technique de chromatographie liquide qui permet de séparer les molécules selon leur taille. En effet, elle est fondée sur la différence de pénétration des molécules de l'échantillon dans les pores de la phase stationnaire ; ces pores doivent avoir un diamètre moyen du même ordre de grandeur que celui des espèces à séparer lorsqu'elles sont en solution dans la phase mobile.

Dans la pratique, chaque phase stationnaire est adaptée à une plage de séparation, appelée perméation sélective (**Figure 56**), encadrée par une zone d'exclusion et une zone de perméation totale. Les molécules dont le diamètre est plus grand que celui des pores sont exclues du gel (d'où l'expression d'« exclusion stérique»). Elles traversent le gel en prenant comme chemin le volume interstitiel. Elles seront donc éluées au même volume d'élué.

Généralement, plus les molécules sont petites, plus elles peuvent cheminer longtemps à travers l'ensemble de pores du gel. Pour augmenter la plage de séparation, il est fréquent de mettre en série 2 ou 3 colonnes. La **Figure 56** représente un schéma du principe de la chromatographie d'exclusion stérique [223].

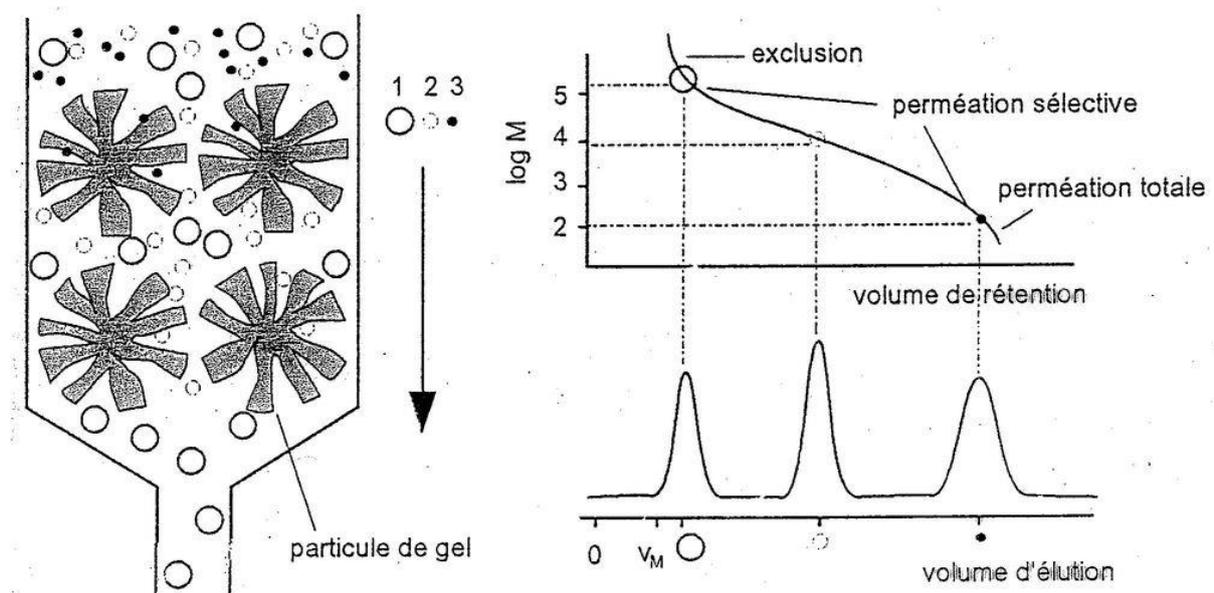


Figure 56 : Schéma de principe de l'exclusion stérique [223].

Les chaînes de polymères sont analysées en sortie de colonne par un ou plusieurs détecteurs (réfractomètre, détecteur UV, viscosimètre, diffusion laser...). On obtient alors un chromatogramme où chaque pic correspond à une distribution de masse donnée. La largeur des pics est fonction de la dispersion des masses au sein de la distribution. Grâce à cette méthode, les différentes masses molaires moyennes du polymère peuvent être déterminées et on peut notamment calculer :

- La masse molaire moyenne en poids (M_w) :
- La masse molaire moyenne en nombre (M_n) :
- La masse molaire d'ordre supérieur (M_z) :
- La dispersité en masse ($\mathbf{D} = M_w / M_n$), qui est caractéristique de l'homogénéité en masse de la distribution.
- La distribution est divisée en i tranches de largeurs égales, et C_i et M_i sont respectivement la concentration et la masse molaire de la i ème tranche.

Un système PL-GPC 220 (Polymer Laboratories, UK) a été utilisé. La séparation des composés est réalisée au moyen de deux colonnes (Polymer Laboratories) : la première est constituée d'une colonne mixed-E et la deuxième est une colonne mixed-C ; elles ont toutes les deux une taille de particules de 5 μm , une longueur de 300 mm et un diamètre de 7,5 mm ; le domaine de masses séparées est de 200-4000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (100 Å) et de 200- 4 $\times 10^6$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Mixed-D). Ces colonnes sont thermostatées à 60°C ; l'éluant utilisé est du toluène (grade CLHP, VWR) à un débit de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. 200 μL de polymère, préalablement dissout dans du toluène à une concentration de 5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ et filtré par un filtre PTFE de porosité 0,45 μm , sont injectés. La détection est assurée par un détecteur réfractomètre (DRI) (Polymer Laboratories, UK). Le système est contrôlé par le logiciel PL-GPC 220 Control (2.01version). L'acquisition, le traitement des résultats ainsi que le calcul des masses molaires et du taux de branchement se fait au moyen du logiciel Omnisec-version 4.0 (Viscotek). Les masses molaires ont été calculées par une seule détection. La calibration du détecteur a été réalisée en utilisant un standard de polystyrène (Polymer Laboratoires) dont la M_p est égale à 50400 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (dn/dc est de 0,1065 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$, viscosité intrinsèque est de 0,2604 $\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$ et l'indice de poly moléularité est de 1,03). Le dn/dc des échantillons est de 0,06 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$; il a été déterminé en réalisant des solutions de différentes concentrations d'ENC et en mesurant l'aire de pics du réfractomètre. La pente de la droite donnant l'aire de pics en fonction de la concentration permet de déterminer le dn/dc .

Annexe 5 : Gamme d'étalonnage de l'Irganox 1010®

Une gamme de concentrations croissantes du standard Irganox 1010® a été préparée et analysée dans les mêmes conditions chromatographiques mentionnées précédemment. L'aire sous le pic correspondant à l'Irganox 1010® dans chaque solution est calculée et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Gamme d'étalonnage de l'Irganox 1010®

Concentration (ppm)	Aires			
	n = 1	n = 2	Moyenne	Ecart-type
50	0,10	0,09	0,06	0,07
500	58,52	59,79	59,16	0,90
1000	102,99	120,51	111,75	12,39
2000	220,87	201,79	211,33	13,50
2500	259,09	264,38	261,74	3,74
3000	319,22	332,58	325,90	9,45

La courbe d'étalonnage est tracée et la linéarité de la méthode est validée (**Figure 56**)

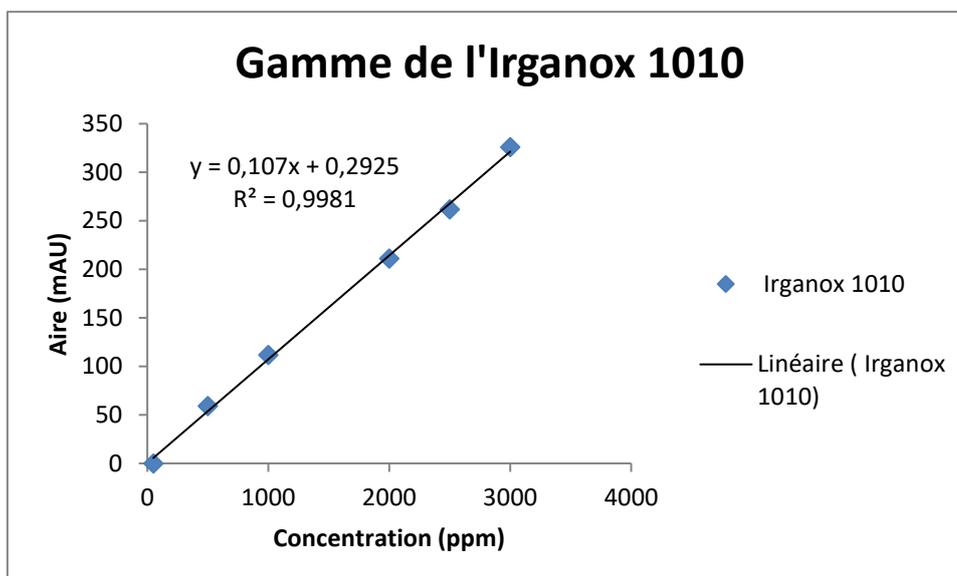


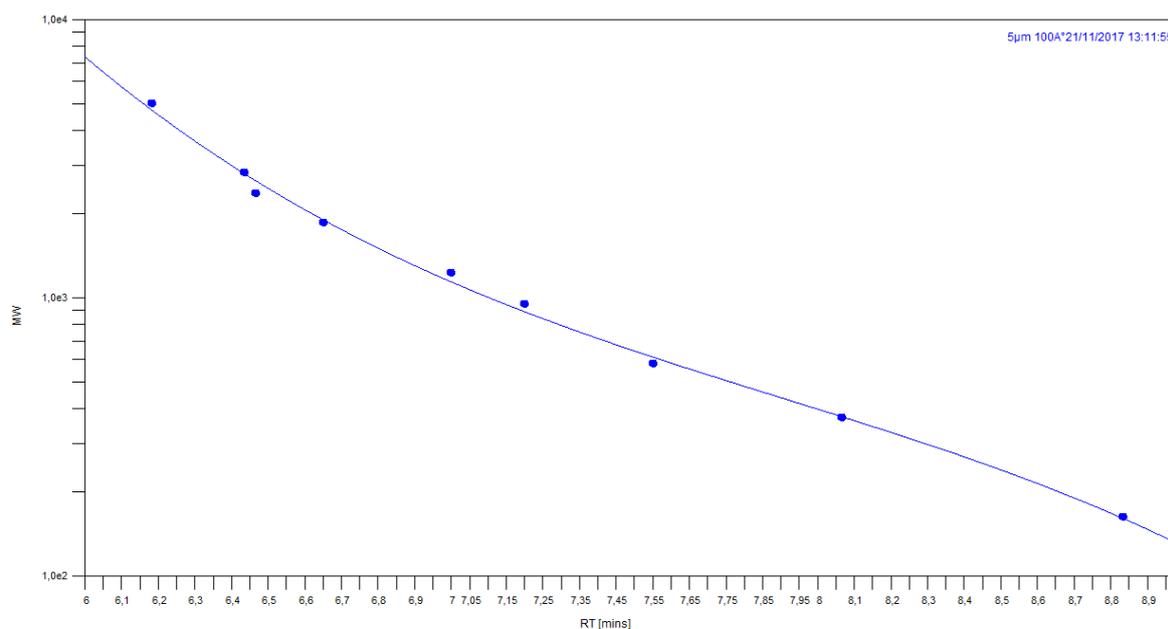
Figure 57 : Courbe d'étalonnage de l'Irganox 1010

Annexe 6 : Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)

L'analyse en CLHP est faite après extraction par dissolution-précipitation du COC. Le résidu sec résultant est solubilisé dans un mélange constitué de 1 mL de THF (tétrahydrofurane) et 1 mL d'acétonitrile (ACN), puis filtré sur un filtre téflon millipore (0,22 μm) et injecté. Dans les ENC mis en contact avec le toluène, ces derniers sont évaporés et les résidus secs respectifs sont repris par le mélange THF/ACN et analysé.

Nous avons utilisé un système Ultramate 3000 (Dionex) composé d'un injecteur automatique, d'une pompe et d'un détecteur UV-Visible à longueur d'onde variables (barrettes de diodes). 20 μL de solution à analyser sont injectés sur une colonne de type LiChrocart® 250-4 RP-18e (5 μm) taille 250x4 mm (Lichrosphere, Interchim). Le débit est de 1 mL.min⁻¹. Une phase mobile a été utilisée (100% ACN). L'acquisition et le traitement de données sont assurés par le logiciel ChromeleonTM version (Dionex). L'antioxydant présent est identifié par comparaison avec l'analyse dans les mêmes conditions de standards inscrits à la Pharmacopée Européenne. Il est ensuite quantifié après réalisation d'une courbe d'étalonnage obtenue à partir de six solutions de concentrations différentes choisies autour du domaine de concentration de la solution analysée (**Annexe 4**).

Annexe 7 : Gamme de Calibration des basses masses molaires



Method

5 μm 100A°

Comments:

Calibration Date: 21/11/2017 13:11:55 Last Modified: 21/11/2017 13:22:46

High MW Limit RT [mins]: 6,18 Low MW Limit RT [mins]: 8,83

FRM Name: FRM RT [mins]: 0,00

K 14,1000 Alpha 0,7000

Curve Fit Coefficients: $\text{LogM} = 37,84 - 12,54 X^1 + 1,534 X^2 - 0,0647 X^3$

Curve Fit Statistics

Residual Sum of Squares: 0,00533861 Corrected Sum of Squares: 1,76029

Coefficient of Determination: 0,996967 Standard Y Error Estimate: 0,032676

Linear Correlation Coefficient: -0,990086

Références Bibliographiques

- [1] F. Strain, P.G. Company, United states patent office, (1945) 1–3.
- [2] M. Yamazaki, Industrialization and application development of cyclo-olefin polymer, *J. Mol. Catal. A Chem.* 213 (2004) 81–87. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TGM-4BM8GD7-5/2/6b87c79516018537d3b1e2a1adb43e81>.
- [3] L. Boggioni, I. Tritto, State of the art of cyclic olefin polymers, *MRS Bull.* 38 (2013). doi:10.1557/mrs.2013.53.
- [4] R. Lamonte, D. Mac Nally, Uses and processing of cyclic olefin copolymers., *Plast. Eng.* 56 (2000) 51–55.
- [5] R. Lamonte, D. Mac Nally, Cyclo olefin copolymers, *Adv. Mater. Process.* 159 (2001) 33–36.
- [6] G. Khanarian, Optical properties of cyclic olefin copolymers, *Opt. Eng.* 40 (2001) 1024–1029.
- [7] M.N. Eakins, New Plastics for Old Vials, *Bioprocess Int.* (2005) 52–57.
- [8] J.I.Y.P. JU YOUNG SHIN CHENYANG LIU, JIASONG HE, SUNG CHUL KIM, chemical structure and physcial properties of cyclic olefin copolymers, *Int. Union Pure Appl. Chem.* 77 (2005) 801–814. <http://old.iupac.org/publications/pac/2005/pdf/7705x0801.pdf>.
- [9] S.T. E.J. Woods, Packaging Considerations for Biopreservation, *Transfusion medicine and hemotherapy, Off. Organ Der Dtsch. Gesellschaft Fur Transfusionsmedizin Und Immunhamatologie.* 38 (2011) 149–156.
- [10] P. Mlejnek, Cycloolefin copolymers: Processing, Properties Application, Univerzita Tomase Bati ve Zline - Fakulta technologicka - Česká republika, 2007.
- [11] H. Forcinio, Blister News : COC Resin , Foil , and Lidding Innovations, *Pharm. Technol.* (2001).
- [12] TOPAS, Cyclic Olefin Copolymer, TOPAS Adv. Polym. [Www.Topas.Com](http://www.Topas.Com). (2017).
- [13] Schott, SCHOTT TopPac[®] Polymer Prefillable Syringes, Schott AG. (2016) 24.
- [14] M. Limam, L. Tighzert, F. Fricoteaux, G. Bureau, Sorption of organic solvents by packaging materials: polyethylene terephthalate and TOPAS[®], *Polym. Test.* 24 (2005) 395–402. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXX-4FCSDPY->
- [15] S.S. Qadry, T.H. Roshdy, H. Char, S. Del Terzo, R. Tarantino, J. Moschera, Evaluation of CZ-resin vials for packaging protein-based parenteral formulations, *Int. J. Pharm.* 252 (n.d.) 207–212. doi:10.1016/S0378-5173(02)00641-5.
- [16] Eakins Michael N., Plastic Pre-fillable Syringes and Vials: Progress Towards a Wider Acceptance, *Am. Pharm. Rev.* March (2010).
- [17] I. West Pharmaceutical Services, West Prefillable Syringe Solutions for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Applications, Available from

[Http://www.westfssolutions.com/en/prefsys/pages/pfsplasticbasedsystems.aspx](http://www.westfssolutions.com/en/prefsys/pages/pfsplasticbasedsystems.aspx). (n.d.).

- [18] L.L. G. Emiliyanov, J.B. Jensen, O. Bang, P.E. Hoiby, L.H. Pedersen, E.M. Kjær, Localized biosensing with Topas microstructured polymer optical fiber, *Opt. Lett.* 32 (2007) 460–462.
- [19] G. Emiliyanov, P.E. Høiby, L.H. Pedersen, O. Bang, Selective serial multi-antibody biosensing with TOPAS microstructured polymer optical fibers, *Sensors (Switzerland)*. 13 (2013) 3242–3251. doi:10.3390/s130303242.
- [20] Z.H.F. K. Liu, Thermoplastic microfluidic devices and their applications in protein and DNA analysis, *Analyst*. 136 (2011) 1288–1297.
- [21] J. Raj, G. Herzog, M. Manning, C. Volcke, B.D. MacCraith, S. Ballantyne, M. Thompson, D.W.M. Arrigan, Surface immobilisation of antibody on cyclic olefin copolymer for sandwich immunoassay, *Biosens. Bioelectron.* 24 (4AD) 2654–2658. doi:10.1016/j.bios.2009.01.026.
- [22] D. Sung, D.H. Shin, S. Jon, Toward immunoassay chips: Facile immobilization of antibodies on cyclic olefin copolymer substrates through pre-activated polymer adlayers, *Biosens. Bioelectron.* 26 (5AD) 3967–3972. doi:10.1016/j.bios.2011.03.005.
- [23] W.D. Niles, P.J. Coassin, Cyclic olefin polymers: innovative materials for high-density multiwell plates, *Assay Drug Dev Technol.* 6 (2008) 577–590. doi:10.1089/adt.2008.134.
- [24] G.A. Diaz-Quijada, R. Peytavi, A. Nantel, E. Roy, M.G. Bergeron, M.M. Dumoulin, T. Veres, Surface modification of thermoplastics-towards the plastic biochip for high throughput screening devices, *Lab Chip*. 7 (2007) 856–862. doi:10.1039/B700322F.
- [25] A. Bhattacharyya, C.M. Klapperich, Design and testing of a disposable microfluidic chemiluminescent immunoassay for disease biomarkers in human serum samples, *Biomed. Microdevices*. 9 (2006) 245. doi:10.1007/s10544-006-9026-2.
- [26] C. Jonsson, M. Aronsson, G. Rundstrom, C. Pettersson, I. Mendel-Hartvig, J. Bakker, E. Martinsson, B. Liedberg, B. MacCraith, O. Ohman, J. Melin, Silane-dextran chemistry on lateral flow polymer chips for immunoassays, *Lab Chip*. 8 (2008) 1191–1197. doi:10.1039/B800297E.
- [27] Y. Liu, N.C. Cady, C.A. Batt, A plastic microchip for nucleic acid purification, *Biomed. Microdevices*. 9 (2007) 769–776. doi:10.1007/s10544-007-9088-9.
- [28] S. Laib, B.D. MacCraith, Immobilization of Biomolecules on Cycloolefin Polymer Supports, *Anal. Chem.* 79 (2007) 6264–6270. doi:10.1021/ac062420y.
- [29] M. Petrtyl, Z. Bastl, Z. Krulis, H. Hulejova, M. Polanska, J. Lisal, J. Danesova, P. Cerny, Cycloolefin-Copolymer/Polyethylene (COC/PE) Blend Assists with the Creation of New Articular Cartilage, *Macromol. Symp.* 294 (2010) 120–132. doi:10.1002/masy.201050811.

- [30] S.-C. Chang, M.-J. Lee, H.-M. Lin, Nanoparticles formation for metallocene catalyzed cyclic olefin copolymer via a continuous supercritical anti-solvent process, *J. Supercrit. Fluids*. 40 (4AD) 420–432. doi:10.1016/j.supflu.2006.07.025.
- [31] A. Pegoretti, A. Dorigato, A. Biani, M. Slouf, Cyclic olefin copolymer–silica nanocomposites foams, *J. Mater. Sci.* 51 (2016) 3907–3916. doi:10.1007/s10853-015-9710-9.
- [32] S.-P. Rwei, Y.-T. Lin, Y.-Y. Su, Investigation on the spinnability of metallocene cyclic olefins copolymer melt, *Text. Res. J.* 82 (2012) 315–323. doi:10.1177/0040517511424528.
- [33] J. Saadé, N. Declas, P. Marote, C. Bordes, K. Faure, Functionalization of cyclic olefin copolymer substrates with polyethylene glycol diacrylate for the in situ synthesis of immobilized nanoparticles, *J. Mater. Sci.* 52 (2017) 4509–4520. doi:10.1007/s10853-016-0696-8.
- [34] J.K. Fink, *Handbook of Engineering and Speciality Thermoplastics*, *Handb. Eng. Spec. Thermoplast.* 1 (2010). doi:10.1002/9780470881712.
- [35] E. Brauer, H. Wiegleb, M. Helmstedt, Characterization of ethylene homo- and copolymers, *Polym. Bull.* 15 (1986) 551–557. doi:10.1007/BF00281767.
- [36] E. Brauer, C. Wild, H. Wiegleb, Characterization of ethylene homo- and copolymers VI- Determination of chemical composition of (norbornene ethylene) copolymers, *Polym. Bull.* 18 (1987) 73–80. doi:10.1007/BF00255825.
- [37] <https://www.controlledfluidics.com/manifolds/coc-cop/>, COC/COP Best for Transparency and Light Transmission in Manifolds, (n.d.).
- [38] R.G. Schultz, The chemistry of palladium complexes. III. The polymerization of norbornene systems catalyzed by palladium chloride (1), *J. Polym. Sci. Part B Polym. Lett.* 4 (n.d.) 541–546. doi:10.1002/pol.1966.110040807.
- [39] F. Blank, C. Janiak, Metal catalysts for the vinyl/addition polymerization of norbornene, *Coord. Chem. Rev.* 253 (4AD) 827–861. doi:10.1016/j.ccr.2008.05.010.
- [40] B.S. Heinz, F.P. Alt, W. Heitz, Pd(II)-catalyzed vinylic polymerization of norbornene and copolymerization with norbornene and copolymerization with norbornene carboxylic acid esters, *Macromol. Rapid Commun.* 19 (1998) 251–256. doi:10.1002/(SICI)1521-3927(19980501)19:5<251::AID-MARC251>3.0.CO;2-#.
- [41] Y. Li, M. Gao, Q. Wu, Vinyl polymerization of norbornene by nickel(II) complexes bearing β -diketiminato ligands, *Appl. Organomet. Chem.* 21 (2007) 965–969. doi:10.1002/aoc.1323.
- [42] D.S. Suslov, M. V Bykov, P.A. Abramov, M. V Pakhomova, I.A. Ushakov, V.K. Voronov, V.S. Tkach, Synthesis, characterization, and application for addition polymerization of norbornene

- of novel acetylacetonate bis(anilines) palladium (II) complexes, *Inorg. Chem. Commun.* 66 (2016) 1–4. doi:<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2016.01.022>.
- [43] Y. Wang, S. Lin, F. Zhu, H. Gao, Q. Wu, Dinuclear nickel (II) complexes bearing two pyrazolylimine ligands: Synthesis characterization, and catalytic properties for vinyl-type polymerization of norbornene, *Eur. Polym. J.* 44 (2008) 2308–2317. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.04.043>.
- [44] W. Kaminsky, R. Spiehl, Copolymerization of cycloalkenes with ethylene in presence of chiral zirconocene catalysts, *Die Makromol. Chemie.* 190 (1989) 515–526. doi:10.1002/macp.1989.021900308.
- [45] W. Kaminsky, A. Bark, M. Arndt, New polymers by homogenous zirconocene/aluminoxane catalysts, *Makromol. Chemie. Macromol. Symp.* 47 (1991) 83–93. <http://dx.doi.org/10.1002/masy.19910470108>.
- [46] W. Kaminsky, P.-D. Tran, R. Werner, New polymers by copolymerization of ethylene and norbornene with metallocene catalysts, *Macromol. Symp.* 213 (2004) 101–108. doi:10.1002/masy.200450911.
- [47] Y. Yoshida, S. Matsui, T. Fujita, Bis(pyrrrolide-imine) Ti complexes with MAO: A new family of high performance catalysts for olefin polymerization, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 4382–4397. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.01.038>.
- [48] D. Ruchatz, G. Fink, Ethene Norbornene Copolymerization with Homogeneous Metallocene and Half-Sandwich Catalysts: Kinetics and Relationships between Catalyst Structure and Polymer Structure. 4. Development of Molecular Weights, *Macromolecules.* 31 (1998) 4684–4686. <http://dx.doi.org/10.1021/ma9710444>.
- [49] D. Ruchatz, G. Fink, Ethene Norbornene Copolymerization Using Homogenous Metallocene and Half-Sandwich Catalysts: Kinetics and Relationships between Catalyst Structure and Polymer Structure. 1. Kinetics of the Ethene Norbornene Copolymerization Using the [(Isopropylidene)Ti(5, Macromolecules. 31 (1998) 4669–4673. <http://dx.doi.org/10.1021/ma971041r>.
- [50] D. Ruchatz, G. Fink, Ethene Norbornene Copolymerization Using Homogenous Metallocene and Half-Sandwich Catalysts: Kinetics and Relationships between Catalyst Structure and Polymer Structure. 2. Comparative Study of Different Metallocene- and Half-Sandwich/Methylaluminoxane Cat, *Macromolecules.* 31 (1998) 4674–4680. <http://dx.doi.org/10.1021/ma971042j>.

- [51] R.A. Wendt, G. Fink, Ethene-norbornene copolymerizations using two different homogeneous metallocene catalyst systems and investigations of the copolymer microstructure, *J. Mol. Catal. A Chem.* 203 (2003) 101–111. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116903003716>.
- [52] I. Tritto, L. Boggioni, D.R. Ferro, Alternating Isotactic Ethylene Norbornene Copolymers by C1-Symmetric Metallocenes: Determination of the Copolymerization Parameters and Mechanistic Considerations on the Basis of Pentad Analysis, *Macromolecules*. 37 (2004) 9681–9693. <http://dx.doi.org/10.1021/ma048502a>.
- [53] Z. Yao, F. Lv, S.-J. Liu, K. Cao, Synthesis of ethylene and norbornene copolymer with metallocene catalysts and characteristic analysis, *J. Appl. Polym. Sci.* 107 (2008) 286–291. <http://dx.doi.org/10.1002/app.27085>.
- [54] S. Liu, Z. Yao, K. Cao, B. Li, S. Zhu, Preparation of Polar Ethylene–Norbornene Copolymers by Metallocene Terpolymerization with Triisobutylaluminium-Protected But-3-en-1-ol, *Macromol. Rapid Commun.* 30 (2009) 548–553. doi:10.1002/marc.200800702.
- [55] X. Li, Z. Hou, Organometallic catalysts for copolymerization of cyclic olefins, *Coord. Chem. Rev.* 252 (8AD) 1842–1869. doi:10.1016/j.ccr.2007.11.027.
- [56] D. Ruchatz, G. Fink, Ethene Norbornene Copolymerization with Homogeneous Metallocene and Half-Sandwich Catalysts: Kinetics and Relationships between Catalyst Structure and Polymer Structure. 3. Copolymerization Parameters and Copolymerization Diagrams, *Macromolecules*. 31 (1998) 4681–4683. <http://dx.doi.org/10.1021/ma971043b>.
- [57] Topas advanced polymers, Topas COC polymers, Last Viewed Ma. (2015).
- [58] Mitsui Chemical, Grades and properties of Apel, (2015).
- [59] F. Blank, H. Scherer, C. Janiak, Oligomers and soluble polymers from the vinyl polymerization of norbornene and 5-vinyl-2-norbornene with cationic palladium catalysts, *J. Mol. Catal. A Chem.* 330 (n.d.) 1–9. doi:10.1016/j.molcata.2010.07.009.
- [60] G. Floros, N. Saragas, P. Paraskevopoulou, N. Psaroudakis, S. Koinis, M. Pitsikalis, N. Hadjichristidis, K. Mertis, Ring Opening Metathesis Polymerization of Norbornene and Derivatives by the Triply Bonded Ditungsten Complex $\text{Na}[\text{W}_2(\mu\text{-Cl})_3\text{Cl}_4(\text{THF})_2]\cdot(\text{THF})_3$, *Polymers (Basel)*. 4 (2012) 1657–1673. doi:10.3390/polym4041657.
- [61] J. Cui, J.-X. Yang, Y.-G. Li, Y.-S. Li, Synthesis of High Performance Cyclic Olefin Polymers (COPs) with Ester Group via Ring-Opening Metathesis Polymerization, *Polymers (Basel)*. 7 (2015) 1389–1409. doi:10.3390/polym7081389.

- [62] ZEONEX®, Cyclo Olefin Polymer (COP), Zeon Corp. (2016) 1–12.
- [63] Zeon Corporation, Zeonor Datasheet, (n.d.).
- [64] J.R. Isasi, J.A. Haigh, J.T. Graham, L. Mandelkern, R.G. Alamo, Some aspects of the crystallization of ethylene copolymers, *Polymer (Guildf)*. 41 (n.d.) 8813–8823. doi:10.1016/S0032-3861(00)00224-X.
- [65] V. Seydewitz, M. Krumova, G.H. Michler, J.Y. Park, S.C. Kim, Morphology and micromechanical behaviour of ethylene cycloolefin copolymers (COC), *Polymer (Guildf)*. 46 (2005) 5608–5614. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXW-4G9R24H-2/2/3f933e1b823fa4cf3047db4e24fe1eab>.
- [66] T. Rische, A.J. Waddon, L.C. Dickinson, W.J. MacKnight, Microstructure and Morphology of Cycloolefin Copolymers, *Macromolecules*. 31 (1998) 1871–1874. doi:10.1021/ma971067i.
- [67] K. Thorshaug, R. Mendichi, L. Boggioni, I. Tritto, S. Trinkle, C. Friedrich, R. Malhaupt, Poly(ethene-co-norbornene) Obtained with a Constrained Geometry Catalyst. A Study of Reaction Kinetics and Copolymer Properties, *Macromolecules*. 35 (2002) 2903–2911. <http://dx.doi.org/10.1021/ma011949o>.
- [68] Y. Li, M. Gao, H. Gao, Q. Wu, Synthesis and structural characterization of ethylene–norbornene copolymer with high norbornene content catalyzed by β -diketiminato nickel/methylaluminumoxane, *Eur. Polym. J.* 47 (10AD) 1964–1969. doi:10.1016/j.eurpolymj.2011.07.012.
- [69] P.P.J. Chu, W.J. Huang, F.C. Chang, Kinetics for the growth of rigid amorphous fraction in cyclic olefin copolymers (COC), *Polymer (Guildf)*. 42 (2001) 2185–2191.
- [70] C.H. Bergström, J. V Seppälä, Effects of polymerization conditions when making norbornene-ethylene copolymers using the metallocene catalyst ethylene bis (indenyl) zirconium dichloride and MAO to obtain high glass transition temperatures, *J. Appl. Polym. Sci.* 63 (1997) 1063–1070.
- [71] B.Y. Lee, Y.H. Kim, Y.C. Won, J.W. Han, W.H. Suh, I.S. Lee, Y.K. Chung, K.H. Song, Synthesis of [2,2'-Methylenebis(1,3-dimethylcyclopentadienyl)]zirconium Dichloride and Its Reactivity in Ethylene–Norbornene Copolymerization, *Organometallics*. 21 (2002) 1500–1503. doi:10.1021/om010898g.
- [72] W. Kaminsky, New polyolefins by metallocene catalysts, *Pure Appl. Chem.* 70 (1998) 1229–1233.
- [73] C. Liu, Y. Jin, Z. Zhu, Y. Sun, M. Hou, Z. Wang, Y. Wang, C. Zhang, X. Chen, J. Liu, B. Li, Molecular

- conformation changes of PET films under high-energy Ar ion bombardment, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 169 (2000) 72–77. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TJN-40JNFM7-H/2/6f9a99ea27178d87ccdabe686c9348b6>.
- [74] M. Arndt-rosenau, I. Beulich, *Microstructure of Ethene / Norbornene Copolymers* †, *Macromolecules.* 32 (1999).
- [75] I. Tritto, L. Boggioni, M.C. Sacchi, P. Locatelli, D.R. Ferro, On the ethylene-norbornene copolymerization mechanism, *Macromol. Symp.* 213 (n.d.) 109–122. doi:10.1002/masy.200450912.
- [76] I. Tritto, C. Marestin, L. Boggioni, M.C. Sacchi, H.-H. Brintzinger, D.R. Ferro, Stereoregular and Stereoirregular Alternating Ethylene–Norbornene Copolymers, *Macromolecules.* 34 (2001) 5770–5777.
- [77] N. Van Baar, Jan F. (Amsterdam, NL), Horton, Andrew D. (Amsterdam, NL), Van Kessel, Gerard M. M. (Geldermalsen, NL), Kragtwijk, Eric (Amsterdam, NL), Van De, Pas Max (Rotterdam, NL), Schut, Peter A. (Almere, NL), Stapersma, Johan (Castricum, Catalyst system and process for the polymerization of olefins, (n.d.).
- [78] J. Forsyth, J.M. Pereña, R. Benavente, E. Pérez, I. Tritto, L. Boggioni, H.-H. Brintzinger, Influence of the Polymer Microstructure on the Thermal Properties of Cycloolefin Copolymers with High Norbornene Contents, *Macromol. Chem. Phys.* 202 (2001) 614–620. doi:10.1002/1521-3935(20010301)202:5<614::AID-MACP614>3.0.CO;2-C.
- [79] M. Arndt, I. Beulich, C1-symmetric metallocenes for olefin polymerisation, 1. Catalytic performance of [Me₂C(3-tertBuCp)(Flu)]ZrCl₂ in ethene/norbornene copolymerisation, *Macromol. Chem. Phys.* 199 (1998) 1221–1232. doi:10.1002/(SICI)1521-3935(19980601)199:6<1221::AID-MACP1221>3.0.CO;2-2.
- [80] S.Y. Park, K.Y. Choi, K.H. Song, B.G. Jeong, Kinetic Modeling of Ethylene–Norbornene Copolymerization Using Homogeneous Metallocene Catalysts, *Macromolecules.* 36 (2003) 4216–4225. doi:10.1021/ma034115+.
- [81] M.C. Sacchi, M. Sonzogni, S. Losio, F. Forlini, P. Locatelli, I. Tritto, M. Licchelli, Vinylic Polymerization of Norbornene by Late Transition Metal-Based Catalysis, *Macromol. Chem. Phys.* 202 (2001) 2052–2058. doi:10.1002/1521-3935(20010601)202:10<2052::AID-MACP2052>3.0.CO;2-P.
- [82] T.P. Wilson, W.C. Von Dohlen, J. V Koleske, Copolymers of ethylene with norbornene

- derivatives—dynamic mechanical properties, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* 12 (1974) 1607–1618. doi:10.1002/pol.1974.180120809.
- [83] J.F. Forsyth, T. Scrivani, R. Benavente, C. Marestin, J.M. Pereña, Thermal and dynamic mechanical behavior of ethylene/norbornene copolymers with medium norbornene contents, *J. Appl. Polym. Sci.* 82 (2001) 2159–2165. doi:10.1002/app.2063.
- [84] T. Scrivani, R. Benavente, E. Pérez, J.M. Pereña, Stress-Strain Behaviour, Microhardness, and Dynamic Mechanical Properties of a Series of Ethylene-Norbornene Copolymers, *Macromol. Chem. Phys.* 202 (2001) 2547–2553. doi:10.1002/1521-3935(20010801)202:12<2547::AID-MACP2547>3.0.CO;2-X.
- [85] M. Makrocka-Rydzik, G. Nowaczyk, S. Głowinkowski, S. Jurga, Dynamic mechanical study of molecular dynamics in ethylene–norbornene copolymers, *Polymer (Guildf)*. 51 (2AD) 908–912. doi:10.1016/j.polymer.2009.12.027.
- [86] M. Makrocka-Rydzik, B. Orozbaev, G. Nowaczyk, S. Głowinkowski, S. Jurga, Molecular dynamics in cyclic olefin copolymer, *Acta Phys. Pol. A.* 108 (2005) 385–393.
- [87] E. Brauer, C. Wild, H. Wiegleb, Characterization of ethylene homo- and copolymers, *Polym. Bull.* 18 (1987) 73–80. doi:10.1007/BF00255825.
- [88] B.A. Harrington, D.J. Crowther, Stereoregular, alternating ethylene–norbornene copolymers from monocyclopentadienyl catalysts activated with non-coordinating discrete anions, *J. Mol. Catal. A Chem.* 128 (2AD) 79–84. doi:10.1016/S1381-1169(97)00164-7.
- [89] Q. Wang, J. Weng, Z. Fan, L. Feng, Influence of mixed aluminosilicate systems on ethylenenorbornene copolymerization catalyzed by metallocene, *Macromol. Rapid Commun.* 18 (1997) 1101–1107. doi:10.1002/marc.1997.030181214.
- [90] C. Depth, B. Raton, H. Mj, N. York, H. Tree, S. Oil, A. Tl, B. Raton, H. Oil, H. Equation, *Encyclopedic Dictionary of Polymers*, (2011). doi:10.1007/978-1-4419-6247-8.
- [91] C. Liu, J. Yu, X. Sun, J. Zhang, J. He, Thermal degradation studies of cyclic olefin copolymers, *Polym. Degrad. Stab.* 81 (2003) 197–205. doi:10.1016/S0141-3910(03)00089-2.
- [92] J.H. Flynn, L.A. Wall, A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Lett.* 4 (2018) 323–328. doi:10.1002/pol.1966.110040504.
- [93] T. Ozawa, A New Method of Analyzing Thermogravimetric Data, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 38 (1965) 1881–1886. doi:10.1246/bcsj.38.1881.
- [94] T. Ozawa, Kinetic analysis of derivative curves in thermal analysis, *J. Therm. Anal.* 2 (1970)

301–324. doi:10.1007/BF01911411.

- [95] J.H. Chan, S.T. Balke, The thermal degradation kinetics of polypropylene: Part II. Time-temperature superposition, *Polym. Degrad. Stab.* 57 (1997) 127–134. doi:10.1016/S0141-3910(96)00159-0.
- [96] N. Ekizoglou, K. Thorshaug, M.L. Cerrada, R. Benavente, E. Pérez, J.M. Pereña, Influence of the molecular weight on the thermal and mechanical properties of ethylene/norbornene copolymers, *J. Appl. Polym. Sci.* 89 (2003) 3358–3363. doi:10.1002/app.12526.
- [97] A. Dorigato, A. Pegoretti, L. Fambri, C. Lonardi, M. Šlouf, J. Kolařík, Linear low density polyethylene/cycloolefin copolymer blends, *Express Polym. Lett.* 5 (2011) 23–37. doi:10.3144/expresspolymlett.2011.4.
- [98] M.O. Liu, H.-F. Lin, M.-C. Yang, M.-J. Lai, C.-C. Chang, M.-C. Feng, P.-L. Shiao, I.-M. Chen, Thermal oxidation and molding feasibility of cycloolefin copolymers (COCs) with high glass transition temperature, *Polym. Degrad. Stab.* 91 (2006) 1443–1447. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2005.10.012.
- [99] M.O. Liu, H.-F. Lin, M.-C. Yang, M.-J. Lai, C.-C. Chang, P.-L. Shiao, I.-M. Chen, J.-Y. Chen, Thermal, dynamic mechanical and rheological properties of metallocene-catalyzed cycloolefin copolymers (mCOCs) with high glass transition temperature, *Mater. Lett.* 61 (2007) 457–462. doi:10.1016/j.matlet.2006.04.085.
- [100] J. Alin, M. Hakkarainen, Microwave Heating Causes Rapid Degradation of Antioxidants in Polypropylene Packaging, Leading to Greatly Increased Specific Migration to Food Simulants As Shown by ESI-MS and GC-MS, *J. Agric. Food Chem.* 59 (2011) 5418–5427. doi:10.1021/jf1048639.
- [101] H. Food and Drug Administration, Subpart C—Antioxidants and Stabilizers, (2017) 1–6.
- [102] J. Saunier, C. Aymes-Chodur, B. Leclerc, L. Larbes, N. Yagoubi, Using COC as pharmaceutical or cosmetic storage material : part II : effect of electron beam radio-sterilisation, *J. Appl. Polym. Sci.* 109 (2008) 1829–1839.
- [103] J. Saunier, C.A. Chodur, L. Larbes, O. Mrad, N. Yagoubi, Using cycloolefin copolymers as pharmaceutical or cosmetic storage material. I. A study of adjuvant migration and of polymer ageing, *J. Appl. Polym. Sci.* 104 (2007) 585–593. file:///WOS:000244375100080.
- [104] H. Barakat, C. Aymes-Chodur, J. Saunier, N. Yagoubi, Effect of electron beam radio sterilization on cyclic olefin copolymers used as pharmaceutical storage materials, *Radiat. Phys. Chem.* 84 (2013) 223–231. doi:10.1016/j.radphyschem.2012.05.006.

- [105] M.C. Delpech, F.M.B. Coutinho, M.E.S. Habibe, Viscometry study of ethylene–cyclic olefin copolymers, *Polym. Test.* 21 (n.d.) 411–415. doi:10.1016/S0142-9418(01)00104-0.
- [106] B. Secerov, M. Marinovic-Cincovic, S. Popovic, Z. Nedic, Z. Kacarevic-Popovic, Characterization of Gamma Irradiated Ethylene-Norbornene Copolymer using FTIR, UV-Vis and DSC Techniques, *Polym. Bull.* 60 (2008) 313–322. doi:10.1007/s00289-007-0867-5.
- [107] D. Paskiet, D. Jenke, D. Ball, C. Houston, D.L. Norwood, I. Markovic, The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP)., *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 67 (2013) 430–447. doi:10.5731/pdajpst.2013.00936.
- [108] J. Pilař, D. Michálková, I. Šeděnková, J. Pflieger, J. Pospíšil, NOR and nitroxide-based HAS in accelerated photooxidation of carbon-chain polymers; Comparison with secondary HAS: An ESRI and ATR FTIR study, *Polym. Degrad. Stab.* 96 (2011) 847–862. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2011.02.004.
- [109] J. Verdu, Vieillissement des plastiques, *Afnor Tech.* ISSN 0297-6714. (1984) 387 p.
- [110] J.R. White, A. Turnbull, Weathering of polymers: mechanisms of degradation and stabilization, testing strategies and modelling, *J. Mater. Sci.* 29 (1994) 584–613. doi:10.1007/BF00445969.
- [111] J. Verdu, “Différents types de vieillissement chimique des plastiques.,” *Tech. l’ingénieur.* AM3152 (n.d.).
- [112] C. Aymes-Chodur, M. Sghaïer, N. Yagoubi, Thermo-Oxidative Stability Of Electron Beam Irradiated Ethylene Norbornene Copolymer, *Radiat. Phys. Chem.* (2015). doi:10.1016/j.radphyschem.2015.05.010.
- [113] M.H. Gutiérrez-Villarreal, S.A. Zavala-Betancourt, Thermo-Oxidative Stability of Cyclic Olefin Copolymers in the Presence of Fe, Co and Mn Stearates as Pro-Degradant Additives, *Polym. Plast. Technol. Eng.* 53 (2014) 1804–1810. doi:10.1080/03602559.2014.935400.
- [114] T.C.K. Yang, S.S.Y. Lin, T.-H. Chuang, Kinetic analysis of the thermal oxidation of metallocene cyclic olefin copolymer (mCOC)/TiO₂ composites by FTIR microscopy and thermogravimetry (TG), *Polym. Degrad. Stab.* 78 (n.d.) 525–532. doi:10.1016/S0141-3910(02)00225-2.
- [115] I. Jakubowicz, J. Enebro, Effects of reprocessing of oxobiodegradable and non-degradable polyethylene on the durability of recycled materials, *Polym. Degrad. Stab.* 97 (2012) 316–321. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2011.12.011.
- [116] J. Klein, G. Roberto Ramos, A. Grisa, R. Nichele Brandalise, M. Zeni, Thermogravimetric and Morphologic Analysis of Oxo-degradable Polyethy[1] J. Klein, G. Roberto Ramos, A. Grisa, R.

- Nichele Brandalise, and M. Zeni, "Thermogravimetric and Morphologic Analysis of Oxo-degradable Polyethylene Films After Accelerated Weatherin, *Prog. Rubber, Plast. Recycl. Technol.* 29 (2013) 39–54.
- [117] N. Grassie, M.E. Farish, The photo degradation of copolymers of methyl methacrylate and acrylonitrile, *Eur. Polym. J.* 3 (1967) 627–635. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0014-3057\(67\)90049-3](http://dx.doi.org/10.1016/0014-3057(67)90049-3).
- [118] J. Verdu, Vieillessement chimique des plastiques : aspects généraux, *Tech. L'Ingénieur. AM* (2002) 1–14.
- [119] K. Nakade, Y. Nagai, F. Ohishi, Photodegradation of some ethylene-norbornene random copolymers, *Polym. Degrad. Stab.* 95 (2010) 2654–2658. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXS-50NBNRX-1/2/e68c13d292cf0413a5dc127ec6804a3e>.
- [120] J. Pilař, D. Micháľková, M. Šlouf, T. Vacková, J. Dybal, Heterogeneity of accelerated photooxidation in commodity polymers stabilized by HAS: ESRI, IR, and MH study, *Polym. Degrad. Stab.* 103 (2014) 11–25. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2014.02.019.
- [121] R.K. Jena, C.Y. Yue, L. Anand, Improvement of thermal bond strength and surface properties of Cyclic Olefin Copolymer (COC) based microfluidic device using the photo-grafting technique, *Sensors Actuators B Chem.* 157 (2011) 518–526. doi:10.1016/j.snb.2011.05.012.
- [122] R.K. Jena, C.Y. Yue, Cyclic olefin copolymer based microfluidic devices for biochip applications: Ultraviolet surface grafting using 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, *Biomicrofluidics.* 6 (2012) 012822. doi:10.1063/1.3682098.
- [123] C.W. Tsao, L. Hromada, J. Liu, P. Kumar, D.L. DeVoe, Low temperature bonding of PMMA and COC microfluidic substrates using UV/ozone surface treatment, *Lab Chip.* 7 (2007) 499–505. doi:10.1039/B618901F.
- [124] M. Haji-Saeid, M.H.O. Sampa, A.G. Chmielewski, Radiation treatment for sterilization of packaging materials, *Radiat. Phys. Chem.* 76 (2007) 1535–1541. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2007.02.068>.
- [125] M. Šiljegović, Z.M. Kačarević-Popović, A.N. Krklješ, Z. Stojanović, Z.M. Jovanović, Effect of N⁴⁺ and C⁴⁺ ion beam bombardment on the optical and structural characteristics of ethylene–norbornene copolymer (TOPAS), *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 269 (n.d.) 708–715. doi:10.1016/j.nimb.2011.01.134.
- [126] S. Roy, C.Y. Yue, Y.C. Lam, Z.Y. Wang, H. Hu, Surface analysis, hydrophilic enhancement, ageing

- behavior and flow in plasma modified cyclic olefin copolymer (COC)-based microfluidic devices, *Sensors Actuators B Chem.* 150 (2010) 537–549. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6THH-5100HMJ-1/2/e7505848c8a14504eddd0a6d88baf67e>.
- [127] S. Roy, C.Y. Yue, Y.C. Lam, Influence of plasma surface treatment on thermal bonding and flow behavior in Cyclic Olefin Copolymer (COC) based microfluidic devices, *Vacuum*. 85 1102–1104. doi:10.1016/j.vacuum.2011.03.007.
- [128] H. Barakat, J. Saunier, C. Aymes-Chodur, P. Aubert, J. Vigneron, A. Etcheberry, N. Yagoubi, Modification of a cyclo-olefin surface by radio-sterilization: Is there any effect on the interaction with drug solutions, *Int. J. Pharm.* 456 (2013) 212–222.
- [129] M.L. Cerrada, I. Hermida, R. Benavente, J. Ressia, E.M. Vallés, Branching and rheological behavior after electron irradiation in metallocene ethylene-co-norbornene copolymers, *Polym. Test.* 30 (2011) 35–42. doi:10.1016/j.polymertesting.2010.10.006.
- [130] S.-J. Hwang, M.-C. Tseng, J.-R. Shu, H. Her Yu, Surface modification of cyclic olefin copolymer substrate by oxygen plasma treatment, *Surf. Coatings Technol.* 202 (2008) 3669–3674. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TVV-4RP0MD0-1/2/3ea62b20da32a5629910c719973c37b5>.
- [131] Z. Kačarević-Popović, B. Šećerov, M.T. Marinović-Cincović, Z. Nedić, M.J. Slobodan, Modification of ethylene-norbornene copolymer by Gamma irradiation, *Hem. Ind. Vol. , Issue , Pages.* 60 (2006) 311–315.
- [132] Z. Kačarević-Popović, N. Tjapkin, M. Siljegović, I. Draganić, Surface modification of ethylene–norbornene copolymer by irradiation with N⁴⁺ ion beams, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 236 (7AD) 594–598. doi:10.1016/j.nimb.2005.04.048.
- [133] A. Chapiro, Chemical Modifications in Irradiated Polymers, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res.* B32 (1988) 111–114.
- [134] R.. Clough, High-energy radiation and polymers: A review of commercial processes and emerging applications, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 185 (2001) 8–33. doi:10.1016/S0168-583X(01)00966-1.
- [135] S. Cambon, Etude du mécanisme de dégradation radiochimique d'un élastomère de type EPDM, Blaise Pascal, 2001.
- [136] O. Mrad, Effet d'un plasma d'azote sur la stabilité de cathéters de polyuréthane, Université de

Paris-Sud 11, 2007.

- [137] A.D. D.T. Clark, ESCA applied to polymers. XVIII. RF glow discharge modification of polymers in helium, neon, argon, and krypton, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 16 (1978) 911–936.
- [138] B.-L. Johansson, A. Larsson, A. Ocklind, Å. Öhrlund, Characterization of air plasma-treated polymer surfaces by ESCA and contact angle measurements for optimization of surface stability and cell growth, *J. Appl. Polym. Sci.* 86 (2002) 2618–2625. doi:10.1002/app.11209.
- [139] L. Lianos, D. Parrat, T.Q. Hoc, T.M. Duc, Secondary ion mass spectrometry time of flight and in situ x-ray photoelectron spectroscopy studies of polymer surface modifications by a remote oxygen plasma treatment, *J. Vac. Sci. Technol. A.* 12 (1994) 2491–2498. doi:10.1116/1.579199.
- [140] A.W. D. Nikolova, E. Dayss, G. Leps, Surface modification of cycloolefinic copolymers for optimization of the adhesion to metals, *Surf. Interface Anal.* 36 (2004) 689–693.
- [141] M. Polanská, H. Hulejová, M. Petrtýl, Z. Bastl, I. Spirovová, Z. Kruliš, Z. Horák, D. Veigl, L. Šenolt, Surface modification of cyclic olefin copolymers for osteochondral defect repair can increase pro-destructive potential of human chondrocytes in vitro, *Physiol. Res.* 59 (2010) 247–253. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77953937373&partnerID=40&md5=18e3386205e70c33f50d5bf2c9ae44d0>.
- [142] I.H. Kuzuya Masayuki, Niwa Junji, Nature of Plasma-Induced Surface Radicals of Powdered Polyethylene Studied by Electron Spin Resonance, *Macromolecules.* 26 (1993) 1990–1995.
- [143] Y.T. Kuzuya Masayuki, Kondo Shin-ichi, Sugito Masami, Peroxy Radical Formation from Plasma-Induced Surface Radicals of Polyethylene As Studied by Electron Spin Resonance, *Macromolecules.* 31 (1998) 3230–3234.
- [144] R. Mix, J.F. Friedrich, D. Neubert, N. Inagaki, Response of Linear, Branched or Crosslinked Polyethylene Structures on the Attack of Oxygen Plasma, *Plasma Chem. Plasma Process.* 34 (2014) 1199–1218. doi:10.1007/s11090-014-9558-9.
- [145] V. Švorčík, K. Kolářová, P. Slepíčka, A. Macková, M. Novotná, V. Hnatowicz, Modification of surface properties of high and low density polyethylene by Ar plasma discharge, *Polym. Degrad. Stab.* 91 (2006) 1219–1225. doi:<https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2005.09.007>.
- [146] P. Kettner, R.L. Pelzer, T. Glinsner, S. Farrens, New Results on Plasma Activated Bonding of Imprinted Polymer Features for Bio MEMS Applications, *J. Phys. Conf. Ser.* 34 (2007) 65–71. doi:10.1088/1742-6596/34/1/011.
- [147] A.T. Fintzou, A. V Badeka, M.G. Kontominas, K.A. Riganakos, Changes in physicochemical and

- mechanical properties of [gamma]-irradiated polypropylene syringes as a function of irradiation dose, *Radiat. Phys. Chem.* 75 (2006) 87–97. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TVT-4GCX062-2/2/e72f9382fed6cc09804318deb121f873>.
- [148] AFNOR-NF-EN-552, AFNOR NF. EN. 552 Stérilisation de dispositifs médicaux. Validation et contrôle de routine pour la stérilisation par irradiation., (1994).
- [149] B. Šećerov, M.T.M. Cincović, S. Popović, Z.Nedić, Z. Kačarević-popović, Characterization of Gamma Irradiated Ethylene-Norbornene Copolymer using FTIR, UV-Vis and DSC Techniques, *Polym. Bull.* 60 (2008) 313–322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00289-007-0867-5>.
- [150] I.A. Ansari, A.K. Datta, An Overview of Sterilization Methods for Packaging Materials Used in Aseptic Packaging Systems, *Food Bioprod. Process.* 81 (2003) 57–65. doi:10.1205/096030803765208670.
- [151] A.T. Fintzou, M.G. Kontominas, A. V Badeka, M.R. Stahl, K.A. Riganakos, Effect of electron-beam and gamma-irradiation on physicochemical and mechanical properties of polypropylene syringes as a function of irradiation dose: Study under vacuum, *Radiat. Phys. Chem.* 76 (2007) 1147–1155. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TVT-4MV1GT8-1/2/d6e2ebff7e2bd3731989b395a390ba2a>.
- [152] J. Davenas, I. Stevenson, N. Celette, S. Cambon, J.L. Gardette, A. Rivaton, L. Vignoud, Stability of polymers under ionising radiation: The many faces of radiation interactions with polymers, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms.* 191 (5AD) 653–661. doi:10.1016/S0168-583X(02)00628-6.
- [153] P. Sen Majumder, A.K. Bhowmick, Surface-and bulk-properties of {EPDM} rubber modified by electron beam irradiation, *Radiat. Phys. Chem.* 53 (1999) 63–78. doi:10.1016/S0969-806X(97)00296-X.
- [154] L. Novakovic, O. Gal, Irradiation effect on polyethylene in the presence of an antioxidant and trifunctional monomers, *Polym. Degrad. Stab.* 50 (1995) 53–58.
- [155] O. Gal, L. Novaković, V. Marković, V.T. Stannett, Thermogravimetric studies of the thermooxidative stability of irradiated and unirradiated polyethylene part I. effect of antioxidant, *Radiat. Phys. Chem.* 22 (n.d.) 627–634. doi:10.1016/0146-5724(83)90072-9.
- [156] T. Zaharescu, M. Giurginca, S. Jipa, Radiochemical oxidation of ethylene-propylene elastomers in the presence of some phenolic antioxidants, *Polym. Degrad. Stab.* 63 (1999) 245–251.
- [157] N. Betz, S. Dapoz, M.J. Guittet, Heterogeneity of swift heavy ion grafting : an XPS study, *Nucl.*

Instruments Methods Phys. Res. B131 (1997) 252–259.

- [158] V. Švorčík, K. Prošková, V. Hnatowicz, E. Arenholz, A. Kluge, Polyimide modified by irradiation with C⁺ and N⁺ ion beams, *Polym. Degrad. Stab.* 65 (1999) 131–135. doi:[https://doi.org/10.1016/S0141-3910\(98\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(98)00228-6).
- [159] AFNOR-NF-EN-ISO-11357-6, AFNOR NF. EN. ISO. 11357-6 Plastiques -- Analyse calorimétrique différentielle (DSC) -- Partie 5: Détermination des températures et temps caractéristiques de la courbe de réaction, de l'enthalpie de réaction et du degré de transformation, (2013).
- [160] A. D3895-14, , Standard Test Method for Oxidative-Induction Time of Polyolefins by Differential Scanning Calorimetry, ASTM Int. West Conshohocken, PA,. (2014).
- [161] W. Satu, Methodological investigations on the thermal stability of polypropylene, *Die Angew. Makromol. Chemie.* 212 (2003) 103–119. doi:10.1002/apmc.1993.052120110.
- [162] G.H.P. Alan T. Riga, *Oxidative Behavior of Materials by Thermal Analytical Techniques (Astm Special Technical Publication// Stp 1326)*, ASTM. (1997).
- [163] M.L. R., R.A. B., Standardization of oxidation induction time testing used in life assessment of polymeric electric cables, *J. Appl. Polym. Sci.* 66 (1998) 1691–1702. doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19971128)66:9<1691::AID-APP7>3.0.CO;2-8.
- [164] D.W. Allen, M.R. Clench, A. Crowson, D.A. Leathard, R. Saklatvala, Characterisation of electron beam generated transformation products of irganox 1010 by particle beam liquid chromatography-mass spectrometry with on-line diode array detection, *J. Chromatogr. A.* 679 (1994) 285–297. doi:10.1016/0021-9673(94)80571-7.
- [165] H. El Mansouri, N. Yagoubi, D. Ferrier, Extraction of polypropylene additives and their analysis by HPLC, *Chromatographia.* 48 (1998) 491–496.
- [166] C. Aymes-Chodur, N. Betz, B. Legendre, N. Yagoubi, Structural and physico-chemical studies on modification of polypropylene and its polyphenolic antioxidant by electron beam irradiation, *Polym. Degrad. Stab.* 91 (2006) 649–662. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXS-4GNCGBX-3/2/f997f5f9bed6eb97a571ea56610f080e>.
- [167] L. Burman, A.-C. Albertsson, A. Höglund, Solid-phase microextraction for qualitative and quantitative determination of migrated degradation products of antioxidants in an organic aqueous solution, *J. Chromatogr. A.* 1080 (2005) 107–116. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.05.028>.
- [168] J. Saunier, C. Aymes-Chodur, L. Larbes, O. Mrad, N.Yagoubi, Using cycloolefin copolymers as

- pharmaceutical or cosmetic storage material. I. A study of adjuvant migration and of polymer ageing, *J. Appl. Polym. Sci.* 104 (2007) 585–593.
- [169] F. Bourges, G. Bureau, B. Pascat, Effects of electron beam irradiation on the migration of antioxidants and their degradation products from commercial polypropylene into food simulating liquids, *Food Addit. Contam.* 10 (1993) 443–452.
- [170] O.-W. Lau, S.-K. Wong, Contamination in food from packaging material, *J. Chromatogr. A.* 882 (2000) 255–270.
- [171] J. Dennis, Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 2566–2581. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.20984>.
- [172] D.W. Allen, D.A. Leathard, C. Smith, The effects of gamma irradiation on the fate of hindered phenol antioxidants in food contact polymers. Analytical and ¹⁴C-labelling studies, *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part C. Radiat. Phys. Chem.* 38 (1991) 461–465. doi:10.1016/1359-0197(91)90062-7.
- [173] D.W. Allen, M.R. Clench, A. Crowson, D.A. Leathard, Identification by particle-beam liquid chromatography--mass spectrometry of transformation products of the antioxidant Irganox 1330 in food-contact polymers subjected to electron-beam irradiation, *J. Chromatogr. A.* 629 (1993) 283–290. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TG8-454VX8V-M/2/154a33a256a500e443da7b11b2832973>.
- [174] D.W. Allen, M.R. Clench, A. Crowson, D.A. Leathard, Characterisation of solvent-extractable transformation products of high molecular weight hindered phenols in polypropylene subjected to ionising radiation in air or to thermal ageing, *Polym. Degrad. Stab.* 39 (9AD) 293–297.
- [175] C.G. Juo, S.W. Chen, G.R. Her, Mass spectrometric analysis of additives in polymer extracts by desorption chemical ionization and collisional induced dissociation with B/E linked scanning, *Anal. Chim. Acta.* 311 (7AD) 153–164. doi:10.1016/0003-2670(95)00183-Z.
- [176] A.T. Jackson, K.R. Jennings, J.H. Scrivens, Analysis of a Five-component Mixture of Polymer Additives by Means of High Energy Mass Spectrometry and Tandem Mass Spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 10 (1996) 1449–1458. doi:10.1002/(SICI)1097-0231(199609)10:12<1449::AID-RCM629>3.0.CO;2-1.
- [177] C. Block, L. Wynants, M. Kelchtermans, R. De Boer, F. Compennolle, Identification of polymer additives by liquid chromatography-mass spectrometry, *Polym. Degrad. Stab.* 91 (2006) 3163–

3173. <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXS-4KTVTRN-1/2/064185592f781df8ded4164102ca9dc8>.

- [178] E. Fries, W. Püttmann, Analysis of the antioxidant butylated hydroxytoluene (BHT) in water by means of solid phase extraction combined with GC/MS, *Water Res.* 36 (2002) 2319–2327. doi:[https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00453-5](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00453-5).
- [179] A. Rafael, H. Bruce, S. Susan, Sorption of ethyl acetate and d-limonene in poly(lactide) polymers, *J. Sci. Food Agric.* 86 (2005) 648–656. doi:10.1002/jsfa.2391.
- [180] P. Hernandez-Muñoz, R. Catalá, R. Gavara, Food aroma partition between packaging materials and fatty food simulants, *Food Addit. Contam.* 18 (2001) 673–682. doi:10.1080/02652030118127.
- [181] N.M. M., R. A., M. J., Sorption and migration of organic liquids in poly(ethylene terephthalate), *Polym. Eng. Sci.* 36 (2004) 862–868. doi:10.1002/pen.10473.
- [182] P. Hernandez-Muñoz, R. Catalá, R. Gavara, Effect of Sorbed Oil on Food Aroma Loss through Packaging Materials, *J. Agric. Food Chem.* 47 (1999) 4370–4374. doi:10.1021/jf9901791.
- [183] M.S. Tawfik, F. Devlieghere, A. Huyghebaert, Influence of d-limonene absorption on the physical properties of refillable PET, *Food Chem.* 61 (1998) 157–162. doi:[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(97\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(97)00110-6).
- [184] D.R. Jenke, Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables., *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 2566–2581.
- [185] D. Jenke, Extractable substances from plastic materials used in solution contact applications: An updated review, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 60 (2006) 191–207.
- [186] D. Jenke, J. Castner, T. Egert, T. Feinberg, A. Hendricker, C. Houston, D.G. Hunt, M. Lynch, A. Shaw, K. Nicholas, D.L. Norwood, D. Paskiet, M. Ruberto, E.J. Smith, F. Holcomb, Extractables Characterization for Five Materials of Construction Representative of Packaging Systems Used for Parenteral and Ophthalmic Drug Products, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 67 (2013) 448–511. doi:10.5731/pdajpst.2013.00933.
- [187] L. Illum, H. Bundgaard, Sorption of drugs by plastic infusion bags, *Int. J. Pharm.* 10 (1982) 339–351. doi:10.1016/0378-5173(82)90168-5.
- [188] J.C. Smith, M.C. Davies, C.D. Melia, S.P. Denyer, M.R. Derrick, Uptake of drugs by catheters: The influence of the drug molecule on sorption by polyurethane catheters, *Biomaterials.* 17 (1996) 1469–1472. doi:10.1016/0142-9612(96)89770-5.

- [189] A. Welle, E. Gottwald, UV-Based patterning of polymeric substrates for cell culture applications, *Biomed. Microdevices*. 4 (2002) 33–41. doi:10.1023/A:1014267712144.
- [190] P. P. Biotechnology, LDH_Cytotoxicity_Assay_Kit, Thermo Sci. (n.d.).
- [191] W.H. Lawrence, J.E. Turner, J. Autian, Reevaluation of plastic tubings currently used in medical and paramedical applications, *J. Biomed. Mater. Res.* 3 (1969) 291–303. doi:10.1002/jbm.820030209.
- [192] M. Tim, Rapidcolorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays., *J. Immunol. Methods*. 65 (1983) 55–63.
- [193] N. Grabowski, H. Hillaireau, J. Vergnaud, N. Tsapis, M. Pallardy, S. Kerdine-Romer, E. Fattal, Surface coating mediates the toxicity of polymeric nanoparticles towards human-like macrophages, *Int. J. Pharm.* 482 (2015) 75–83. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.11.042.
- [194] A.. S. Egesten A.; Herwald, H., Trends in Innate Immunity., *Contrib. Microbiol.* 15 (2008) 164–187.
- [195] I. 10993-5, Évaluation biologique des dispositifs médicaux -- Partie 5: Essais concernant la cytotoxicité in vitro, (2009).
- [196] ISO 10993-12, “Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials.,” (2012).
- [197] G. Mehta, J. Lee, W. Cha, Y.-C. Tung, J.J. Linderman, S. Takayama, Hard Top Soft Bottom Microfluidic Devices for Cell Culture and Chemical Analysis, *Anal. Chem.* 81 (2009) 3714–3722. doi:10.1021/ac802178u.
- [198] P.M. van Midwoud, A. Janse, M.T. Merema, G.M.M. Groothuis, E. Verpoorte, Comparison of Biocompatibility and Adsorption Properties of Different Plastics for Advanced Microfluidic Cell and Tissue Culture Models, *Anal. Chem.* 84 (2012) 3938–3944. doi:10.1021/ac300771z.
- [199] M. Bernard, E. Jubeli, J. Bakar, L. Tortolano, J. Saunier, N. Yagoubi, Biocompatibility assessment of cyclic olefin copolymers: Impact of two additives on cytotoxicity, oxidative stress, inflammatory reactions, and hemocompatibility, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 105 (2017) 3333–3349. doi:10.1002/jbm.a.36199.
- [200] A. -NF-EN-11137-1, Stérilisation des produits de santé - Irradiation - Partie 1 : exigences relatives à la mise au point, à la validation et au contrôle de routine d’un procédé de stérilisation pour les dispositifs médicaux., (2016).
- [201] I. 4892-2, Plastiques -- Méthodes d’exposition à des sources lumineuses de laboratoire -- Partie 2: Lampes à arc au xénon, (2013).

- [202] Q-Lab, Enceinte de vieillissement au xénon Q-SUN, Wwww.q-Lab.Com. (2018).
- [203] Ionisos, Traitement beta, Wwww.Ionisos.Com. (2017).
- [204] <https://pslc.ws/french/dsc.htm>, Mesures DSC, (n.d.).
- [205] M. D. A. Saldaña, S. Martinez-Monteagudo, Oxidative Stability of Fats and Oils Measured by Differential Scanning Calorimetry for Food and Industrial Applications, 2013. doi:10.5772/54486.
- [206] C. Marc, Verney Vincent, Matières Plastique, 4e édition, Technology Eng. (2017).
- [207] J.P. Kennedy, H.S. Makowski, Carbonium Ion Polymerization of Norbornene and Its Derivatives, J. Macromol. Sci. Part A - Chem. 1 (1967) 345–370. doi:10.1080/10601326708053976.
- [208] L. Pei, Y. Tang, H. Gao, Homo- and copolymerization of ethylene and norbornene with anilido-imine chromium catalysts, Polymers (Basel). 8 (2016) 1–10. doi:10.3390/polym8030069.
- [209] H. Barakat, W.S.R. Lago, C. Aymes-Chodur, A.P. Ahoussou, N. Yagoubi, Multi detection in Size-Exclusion Chromatography of electron beam irradiated Ethylene Norbornene Copolymers, Polym. Degrad. Stab. 147 (2018) 206–214. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2017.11.019.
- [210] Z. Kačarević-Popovića, D. Kostoski, L. Novakovic, N. Miljevic, B. Secerov, Influence of the irradiation conditions on the effect of radiation on polyethylene, J. Serbian Chem. Soc. 69 (2004) 1029–1041.
- [211] Š.B. Kačarević-Popović Zorica M. Marinović-Cincović Milena T., Nedić Zoran, Jovanović Slobodan M., Modification of ethylene-norbornene copolymer by Gamma irradiation, Hem. Ind. 60 (2006) 311.
- [212] E. Richaud, J. Verdu, Vieillissement chimique des polymères - Cinétiques de dégradation, 33 (2011) 15.
- [213] H. Hinsken, S. Moss, J.R. Pauquet, H. Zweifel, Degradation of polyolefins during melt processing, Polym. Degrad. Stab. 34 (1991) 279–293. doi:10.1016/0141-3910(91)90123-9.
- [214] C. Gamlin, N. Dutta, N. Roy-Choudhury, D. Kehoe, J. Matisons, Influence of ethylene-propylene ratio on the thermal degradation behaviour of EPDM elastomers, Thermochim. Acta. 367–368 (2001) 185–193. doi:10.1016/S0040-6031(00)00668-7.
- [215] H.F. Mark, Experimental methods in polymer chemistry, Jan. F. Rabek, Wiley, New York, 1980, 861 pp., J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed. 19 (2018) 34–35. doi:10.1002/pol.1981.130190109.
- [216] C.O. Copolymer, Pac k a g i n g, (n.d.).
- [217] A. Thermique, PE Plastiques , Risque et Analyse ThermlQue, Inrs. (n.d.) 1–5.

- [218] D.I. Marshall, E.J. George, J.M. Turnipseed, J.L. Glenn, Measurement of oxidation stability of polyolefins by thermal analysis, *Polym. Eng. Sci.* 13 (1973) 415–421. doi:10.1002/pen.760130604.
- [219] E. Richaud, Kinetic modelling of phenols consumption during polyethylene thermal oxidation, in: *Eur. Polym. J.*, 2013. doi:10.1016/j.eurpolymj.2013.04.027.
- [220] W.W. Müller, I. Jakob, C. Li, R. Tatzky-Gerth, Antioxidant Depletion and Oit Values of High Impact PP Strands, *Chinese J. Polym. Sci.* (2009). doi:10.1142/S0256767909004102.
- [221] H. Barakat, "Effet de la stérilisation par les électrons accélérés sur les copolymères d'oléfines cycliques et son impact sur les interactions avec des molécules actives", Université Paris-Sud, 2013.
- [222] www.tainstruments.com, (n.d.).
- [223] A.R. Francis Rouessac, Chromatographie d'exclusion stérique, in *ANALYSE CHIMIQUE: Methodes et techniques instrumentales modernes*, 1998.