

Nouvelles morphologies de fibres électrofilées de polymère thermosensible

PAR

Marwa STA

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION DE
LA MAÎTRISE AVEC MÉMOIRE EN GÉNIE MÉCANIQUE
M. Sc. A.

MONTREAL, LE 12 JANVIER 2017

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

©Tous droits réservés

Cette licence signifie qu'il est interdit de reproduire, d'enregistrer ou de diffuser en tout ou en partie, le présent document. Le lecteur qui désire imprimer ou conserver sur un autre média une partie importante de ce document, doit obligatoirement en demander l'autorisation à l'auteur.

PRÉSENTATION DU JURY
CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ
PAR UN JURY COMPOSÉ DE

Mme. Nicole R. Demarquette, directrice de mémoire
Département de génie mécanique à l'École de technologie supérieure

Mme. Sophie Lerouge, présidente du jury
Département de génie mécanique à l'École de technologie supérieure

M. Ricardo J. Zednik, membre du jury
Département de génie mécanique à l'École de technologie supérieure

M. Amilton M. Santos, examinateur externe
Département de génie chimie à Escola de Engenharia de Lorena d'Université de São Paulo

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 21 DÉCEMBRE 2016

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

Ce mémoire a été élaboré au sein du Laboratoire de Fabrication et de Caractérisation de Matériaux Composites (LFCMC) à l'École de technologie supérieure.

Je voudrais tout d'abord adresser ma profonde gratitude à mon directeur de recherche Professeur Nicole .R Demarquette pour ses conseils, ses directives et surtout pour la qualité de sa supervision.

Mes remerciements s'adressent aussi à notre partenaire académique Professeur Amilton M.Santos de l'Université de São Paulo pour sa collaboration et son support.

J'aimerais adresser un remerciement particulier à la Mission Universitaire de Tunisie à Montréal pour leur disponibilité et encadrement.

Je tiens à remercier également tous mes collègues du Laboratoire de Fabrication et de Caractérisation de Matériaux Composites pour leur collaboration et leur soutien ainsi que ma chère famille et à tous ceux à qui je dois tant pour leur support considérable tout le long de ma démarche.

NOUVELLES MORPHOLOGIES DE FIBRES ÉLECTROFILÉES DE POLYMÈRE THERMOSENSIBLE

Marwa STA

RÉSUMÉ

Ce mémoire présente une étude sur la possibilité d'obtenir des membranes à base de polymères thermosensibles avec différentes morphologies pour des applications d'administration de médicaments. Ces membranes ont été obtenues par électrofilage du Poly (N-vinylcaprolactame) (PNVCL), un polymère thermosensible, soit seul ou en mélange avec du Polycaprolactone (PCL), un polymère biodégradable. Les paramètres de procédé ainsi que les propriétés de la solution à électrofiler ont été optimisés dans le but de créer des fibres de PNVCL lisses, continues et sans perles. Des solutions du mélange (PNVCL) / (PCL) ont été ensuite préparées en suivant quatre méthodes différentes de préparation. Ces méthodes se basent sur l'emploi de solvants distincts, eau distillée et chloroforme, avec différentes concentrations de polymère, 42wt% et 30wt% respectivement. Ces solutions ont été électrofilées en utilisant les paramètres de procédé qui correspondaient aux meilleures conditions pour l'électrofilage du PNVCL. Ensuite, le kétophène, un médicament hydrophobe, a été ajouté au PNVCL et au mélange PNVCL/PCL avant l'électrofilage afin d'étudier la capacité des fibres de PNVCL et de mélanges de retenir le médicament hydrophobe et à en faire sa libération. Enfin, des fibres noyau-enveloppes ont été obtenues par électrofilage coaxial, en utilisant une solution aqueuse du mélange PNVCL/PCL (42 wt%) pour l'enveloppe et une solution aqueuse du PEG (30 wt%) pour le noyau. Les morphologies des membranes résultantes et de leurs fibres ont été caractérisées par microscopie électronique à balayage (MEB). La température de solution critique inférieure (LCST) de ces fibres, qui est la température en dessous de laquelle le polymère est soluble dans l'eau et au-dessus duquel il précipite, a été évaluée par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). L'efficacité d'encapsulation (EE) et la libération du médicament ont été évaluées en utilisant la technique de spectrophotométrie UV-visible. Des coupes transversales des fibres du mélange (PNVCL) / (PCL) et des fibres préparées par électrofilage coaxial ont été caractérisées par microscopie électronique à balayage (MEB) à haute résolution dans le but de déterminer la taille des particules de PCL à l'intérieur des fibres et de visualiser la morphologie noyau/enveloppe des fibres résultantes.

Une membrane à nanofibres lisses et continues a été obtenue par l'optimisation de l'électrofilage de PNVCL. L'addition de PCL au mélange a conduit à un contrôle de la LCST et de l'hydrophobicité de la membrane. Il a également été démontré que la libération de médicament hydrophobe peut être contrôlée par la morphologie de ce mélange PCL/PNVCL. Finalement, il a été possible de fabriquer des fibres noyau-enveloppe par l'électrofilage coaxial de PNVCL.

Mots-clés: Électrofilage, polymère thermosensible, nanofibre, fibre noyau-enveloppe, LCST

NEW FIBER MORPHOLOGIES ELECTROSPUN OF THERMOSENSITIVE POLYMER

Marwa STA

ABSTRACT

This thesis presents a study on the possibility of obtaining scaffolds based on thermosensitive polymers presenting different morphologies for drug delivery applications. These scaffolds were obtained by electrospinning poly (N-vinylcaprolactam) (PNVCL), a thermosensitive polymer, in the pure state, as well as mixed with polycaprolactone (PCL), a biodegradable polymer. The processing parameters as well as the properties of the solutions to be electrospun, were optimized in order to create smooth, continuous, and beadless PNVCL fibers. A solution of (PNVCL) / (PCL) blend was then prepared using four different preparation methods. These methods are based on the use of either water or chloroform with concentrations of 42wt% and 30wt% respectively. The blend solutions were electrospun using the processing parameters that had been optimized for PNVCL. Then, Ketoprofen, a hydrophobic drug, was added to PNVCL and PNVCL/PCL solution blend before electrospinning to test those fibers for drug delivery. Finally, core-shell fibers were obtained using coaxial electrospinning with 42 wt% concentration of PNVCL/PCL aqueous solution for the shell and 30 wt% concentration of the PEG aqueous solution for the core. The morphologies of the resulting scaffolds were characterized by scanning electron microscopy (SEM). The lower critical solution temperature (LCST), which is the temperature below which the polymer is soluble in water and above which it precipitates was evaluated using differential scanning calorimetry (DSC). The drug entrapment efficiency (EE) and release of the obtained fibers scaffold were evaluated using an UV-visible spectrophotometer. Cross sections of PNVCL/PCL blend fibers and core-shell fibers were characterized using high resolution (SEM) in order to determine the PCL particle size within fibers and visualize the core-shell morphology of the resulting fibers.

A membrane with smooth and continuous nanofibers was obtained by optimizing the electrospinning of PNVCL. The addition of PCL to the solution resulted in control of the LCST and the hydrophobicity of the membrane. It was also shown that the drug release of hydrophobic drug can be controlled by the morphology of those PCL/PNVCL blends. Finally, it has been possible to manufacture core-shell fibers by coaxial electrospinning of PNVCL.

Keywords: Electrospinning, thermosensitive polymer, nanofiber, core-shell fiber, LCST

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
1.1 Électrofilage.....	5
1.1.1 Procédé d'électrofilage.....	5
1.1.2 Paramètres expérimentaux affectant l'électrofilage.....	6
1.1.3 Différentes techniques de fixation de drogues sur une structure électrofilée.....	17
1.1.4 Application des nanofibres dans l'ingénierie tissulaire et la délivrance de médicament.....	20
1.2 Polymère Intelligent.....	23
1.2.1 Généralité sur les polymères intelligents.....	23
1.2.2 Les polymères thermosensibles.....	24
1.2.3 Électrofilage des polymères thermosensibles.....	33
CHAPITRE 2 OBJECTIFS.....	37
2.1 Sous-objectif 1.....	37
2.2 Sous-objectif 2.....	39
2.3 Sous-objectif 3.....	40
CHAPITRE 3 MATÉRIAUX ET PROCÉDÉS.....	43
3.1 Matériaux.....	43
3.1.1 Poly (N-vinylcaprolactame) PNVCL.....	43
3.1.2 Poly (ε-caprolactone) PCL.....	43
3.1.3 Poly (ethylene glycol).....	44
3.2 Solvants.....	44
3.3 Électrofilage.....	44
3.4 Techniques de caractérisation.....	45
3.4.1 Viscosité.....	45
3.4.2 Tension de surface.....	46
3.4.3 Microscopie électronique à balayage (MEB).....	46
3.4.4 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	46
3.4.5 Encapsulation et libération de kétoprofène.....	47
3.5 Procédures Expérimentales.....	48
3.5.1 Électrofilage de PNVCL.....	48
3.5.2 Électrofilage du mélange PNVCL/PCL.....	49
3.5.3 Électrofilage de PNVCL/PCL/kétoprofène.....	52
3.5.4 Électrofilage Coaxial du mélange PNVCL / PCL avec du PEG.....	53

CHAPITRE 4	RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	55
4.1	Optimisation de l'électrofilage de PNVCL	55
4.2	Électrofilage du mélange PNVCL/PCL	60
4.3	Encapsulation et libération de kétoprofène	64
4.4	Électrofilage coaxial du mélange PNVCL/PCL avec du PEG	68
CONCLUSION		70
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		73

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1.1 Exemple d'utilisation de techniques d'électrofilage utilisées dans l'ingénierie tissulaire et le système de délivrance de médicament	21
Tableau 1.2 Polymères stimuli sensibles et leur type de stimulation	24
Tableau 1.3 Les valeurs de LCST pour différents polymères thermosensibles.....	25
Tableau 1.4 Paramètres physico-chimiques du PNVCL.....	30
Tableau 1.5 Exemples d'application du PNVCL dans les systèmes de délivrance de médicaments	31
Tableau 1.6 Des exemples d'électrofilage du PNIPAM.....	35
Tableau 3.1 Paramètres appliqués pour l'électrofilage des quatre solutions.....	52
Tableau 3.2 Paramètres de procédé d'électrofilage coaxial du mélange PNVCL/PCL et PEG avec de l'eau distillée	54
Tableau 4.1 Propriétés des solutions aqueuses de PNVCL à des concentrations différentes.....	55
Tableau 4.2 Diamètre moyen des fibres et de taille de particule de PCL des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilées.....	62
Tableau 4.3 Valeurs de LCST de fibres des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilés.....	63
Tableau 4.4 Efficacité d'encapsulation EE %.....	64
Tableau 4.5 Hypothèses et plan d'expériences	67

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 Schématisation du procédé d'électrofilage.....	5
Figure 1.2 Organigramme des paramètres d'électrofilage.....	7
Figure 1.3 Morphologie des fibres de PEO à un champ électrique de 4 kV/cm à une concentration de 5 à 15%, avec une distance d'électrofilage constante de 7 cm	9
Figure 1.4 Nanofibres électrofilées à partir de solution de PMMA de poids moléculaire 12470, 125900 et 205800 g/mol.....	10
Figure 1.5 Nanofibres électrofilées de PVP avec l'éthanol (a), DMC (B), et du DMF (c) respectivement	11
Figure 1.6 Effet de l'augmentation de la tension sur les processus d'électrofilage et le diamètre des fibres	14
Figure 1.7 Effet de tension appliqué sur la formation de fibre noyau-enveloppe en électrofilage coaxial	19
Figure 1.8 L'effet de la température sur la transition de phase d'un polymère (PNIPAM)	26
Figure 1.9 L'effet de la température sur la chaîne de polymère thermosensible.....	27
Figure 1.10 La réaction du polymère thermosensible à la température.....	27
Figure 1.11 Effet de la température sur l'apparence de la solution aqueuse de PNVCL	28
Figure 1.12 Structure du NVCL.....	29
Figure 1.13 Les profils de libération des médicaments : (a) le kétoprofène à 20°C, (b) le captopril à 20°C, (c) le kétoprofène à 40°C, et (d) le captopril à 40°C, à travers des fibres PNVCL-co-MAA.....	34
Figure 2.1 Electrofilage nanofibres organigramme du 1 ^{er} sous-objectif.....	38
Figure 2.2 Electrofilage nanofibres organigramme du 2 ^{ème} sous-objectif	40

Figure 3.1	Structure chimique du PCL	43
Figure 3.2	Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL	50
Figure 3.3	Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL	51
Figure 3.4	Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL	51
Figure 3.5	Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL	52
Figure 4.1	Image microscopique des morphologies de fibres de PNVCL en fonction de la concentration des solutions	56
Figure 4.2	Diamètre moyen des fibres en fonction de la tension appliquée	58
Figure 4.3	Diamètre moyen des fibres en fonction du débit d'écoulement	58
Figure 4.4	Diamètre moyen des fibres en fonction de la distance aiguille/collecteur	59
Figure 4.5	Images microscopiques de morphologie des fibres des quatre mélanges PNVCL/PCL électrofilées avec 10, 15 et 20 kV de tension appliquée.....	60
Figure 4.6	Images microscopiques de la coupe transversale des fibres des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilées avec 15 kV de tension appliquée, 2 mL/h du débit d'écoulement et 15 cm de distance aiguille/collecteur	61
Figure 4.7	Profil de libération de kétoprofène par les fibres PNVCL/kétoprofène, PNVCL/PCL/kétoprofène et PNVCL/PCL électropulvérisation/kétoprofène.	65
Figure 4.8	Images microscopiques de fibres noyau-enveloppe de PNVCL / PCL et PEG dans l'eau avec 15kV de tension, 2 et 1mL/h (noyau), 2mL/h (enveloppe) du débit et 15 cm de distance aiguille/collecteur	68
Figure 4.9	Images microscopiques de fibres noyau-enveloppe de PNVCL / PCL et PEG dans l'eau avec 15kV de tension, 0.6mL/h (noyau), 2mL/h (enveloppe) du débit et 15 cm de diamètre aiguille/collecteur.....	68

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

CHCl ₃	Chloroforme
DMF	N,N-Diméthylformamide
DSC	Calorimétrie Différentielle à balayage
EE	Efficacité d'Encapsulation
LCST	Température inférieure critique de solution
MEB	Microscopie Électronique à Balayage
PCL	Polycaprolactone
PEG	Polyéthylène glycol
PNIPAM	Poly(N-isopropylacrylamide)
PNVCL	Poly(N-vinylcaprolactame)
THF	Tétrahydrofurane
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

SYMBOLES

UNITÉS DE MESURE

C	Concentration	cm	centimètre
H	Distance aiguille/collecteur	cSt	centistokes
$\overline{M}_w$	Masse molaire moyenne en masse	°C	degré Celsius
Q	Débit	g/mol	gramme par mole
T	Température	kV	kilovolt
V	Tension appliquée	nm	nanomètre
ε	Conductivité	$\mu\text{L/h}$	microlitre par heure
ϕ	Diamètre d'aiguille	μm	micromètre
η	Viscosité cinématique	mL/h	millilitre par heure
γ	Tension de surface	mN/m	milli Newton par mètre
		wt %	pourcentage massique

INTRODUCTION

Le remplacement, la régénérescence et la réparation des tissus des organes dégénérés et déficients a toujours été une préoccupation des chercheurs et des scientifiques. Les progrès en physique et chimie du XX^{ème} siècle ont fourni des éléments pour développer les outils d'une nouvelle discipline appelée ingénierie tissulaire. L'objectif principal de cette discipline est de créer des tissus de remplacement destinés à l'implantation ultérieure (Badylak & Nerem, 2010). L'implantation des organes et des tissus est une thérapie efficace pour les maladies incurables liées à la dégénérescence et la perte de tissu. L'ingénierie tissulaire est une composante majeure de la médecine régénérative et représente une approche en pleine expansion pour répondre à ces problèmes (Knight & Evans, 2004) (Fuchs, Nasser, & Vacanti, 2001).

Dans ce contexte, des tissus artificiels sont générés en se basant sur l'imitation des tissus naturels. Or, imiter la nature revient à imiter la réponse du système vivant à travers des stimulations. Dans ce contexte, les matériaux intelligents et en particulier les polymères intelligents sont largement étudiés pour les applications biomédicales. Les polymères sensibles à la stimulation sont appelés polymères intelligents. Ils possèdent des propriétés qui changent en fonction des stimulations externes ou internes comme la température, le pH, le champ électrique ou magnétique. Les polymères thermosensibles ont attiré de plus en plus l'attention des chercheurs en raison de leur sensibilité à la température qui est un paramètre lié directement au corps humain (Kumara, Srivastava, Galaev, & Mattiasson, 2007).

Plusieurs polymères sont utilisés dans les différentes applications biomédicales et en particulier en ingénierie tissulaire. Le choix de ces polymères est basé essentiellement sur trois principales propriétés : la biocompatibilité, la biodégradabilité et la non-toxicité. Avec l'évolution des techniques d'analyse du tissu biologique humain, l'Homme a pu déterminer les morphologies, les caractéristiques et les propriétés des tissus humains destinés à être imités. Étant donné que le corps humain présente des variations de température surtout en cas de blessure au niveau des tissus dégénérés, les polymères thermosensibles sont les polymères les plus intéressants à étudier de point de vue leur application biomédicale dans ce contexte. Parmi ces polymères, le Poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) et le Poly (N-vinylcaprolactam) (PNVCL) sont ceux qui ont attiré le plus l'attention des chercheurs. Ces

polymères présentent une température de transition critique proche de la température physiologique du corps humain (32-34°C) (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011) (Liu J., Debuigne, Detrembleur, & Jérôme, 2014)

L'électrofilage a été largement étudié dans l'ingénierie tissulaire pour générer des structures nanofibrées à base de polymères intelligents, biocompatibles et biodégradables. Durant les dix dernières années, ce processus a offert de nombreuses possibilités d'adapter les différentes propriétés physiques, chimiques et biologiques d'un matériau pour des applications biomédicales. L'intérêt principal de la technique de l'électrofilage est de fabriquer des structures poreuses avec des fibres ayant des dimensions allant de l'échelle micrométrique jusqu'à l'échelle nanométrique (Nisbet & Forsythe, 2008) (Beachleya & Wen, 2010) (Bhardwaj & Kundu, 2010).

Bien que les polymères intelligents et en particulier les polymères thermosensibles présentent des propriétés très intéressantes pour les applications biomédicales, ces polymères sont considérés nouveaux et leur électrofilage n'a pas été bien étudié. Certains chercheurs ont réalisé des expériences d'électrofilage sur des polymères thermosensibles comme le PNIPAM (Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015), mais ces essais ont montré un caractère toxique à long terme (Vihola, Laukkanen, Valtola, Tenhu, & Hirvonen, 2005). Ce caractère toxique limite l'utilisation de ce polymère et, au même temps, justifie l'orientation plutôt vers l'étude du PNVCL, qui est un polymère thermosensible, non toxique et nouvellement exploité dans les applications biomédicales.

L'objectif du travail était d'étudier l'électrofilage de PNVCL et de mélanges de PNVCL et PCL dans le but d'obtenir des fibres qui pourraient être utilisées pour la libération de médicaments.

Afin de réaliser cet objectif, le travail a été réalisé en trois étapes résumées ci-dessous :

- 1) Optimisation de l'électrofilage du PNVCL par le contrôle des paramètres de solution et de procédé;
- 2) Optimisation de la morphologie des fibres résultantes de l'électrofilage de mélanges de PNVCL et PCL, et ceci, selon quatre méthodes différentes. L'idée est d'obtenir une morphologie de fibres qui soit la plus adaptée pour la libération des médicaments.

- 3) Optimisation de l'électrofilage coaxial des fibres noyau-enveloppe « core-shell » par le contrôle des paramètres de procédé et en particulier le débit d'écoulement des deux solutions à travers l'aiguille coaxiale.

La première partie de ce mémoire est consacrée à présenter une revue bibliographique au sujet des différentes étapes de réalisation de nanofibres par le processus d'électrofilage, ainsi qu'une présentation détaillée des paramètres liés au procédé, matériau et environnement affectant l'efficacité du procédé. Cette partie comporte également une présentation d'exemples d'applications des nanofibres dans le domaine de l'ingénierie tissulaire et spécifiquement en délivrance de médicament (Drug Delivery). Ce chapitre décrit aussi les polymères thermosensibles, leurs caractéristiques, leurs propriétés et leurs avantages pour les applications biomédicales.

Dans la deuxième partie, l'objectif général ainsi que les sous-objectifs de ce travail sont présentés et détaillés sous forme d'organigrammes.

La troisième partie est dédiée à la présentation détaillée des polymères étudiés ainsi que des différentes méthodes expérimentales et des techniques de caractérisation des membranes électrofilées résultantes.

Enfin, le dernier chapitre comporte une présentation des résultats d'électrofilage du PNVCL et de ses mélanges. Ces résultats sont ensuite analysés et discutés par rapport à leur apport dans le domaine d'administration des médicaments.

CHAPITRE 1

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Électrofilage

1.1.1 Procédé d'électrofilage

L'électrofilage est une méthode de fabrication de non-tissés comportant de nombreux avantages pour les applications biomédicales. Ce procédé permet notamment de former des nanofibres de tailles et orientations variables et de pouvoir mimer la morphologie de tissus humains.

L'électrofilage est un procédé utilisant les forces électrostatiques pour fabriquer des nanofibres. Les éléments nécessaires à son instrumentation sont les suivants et sont schématisés à la Figure 1.1 :

- Une seringue avec une aiguille métallique contenant une solution polymérique ou un polymère fondu
- Une pompe permettant d'appliquer un débit défini à la solution ou au polymère fondu
- Un générateur à haute tension
- Un collecteur relié à la terre

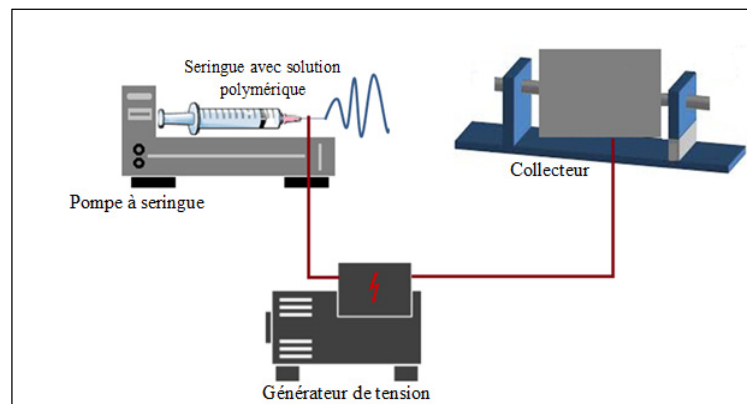


Figure 1.1 Schématisation du procédé d'électrofilage

Au cours de l'électrofilage, la pompe permet de faire perler une goutte de polymère à l'extrémité de l'aiguille, qui est maintenue par la tension superficielle. L'application d'un champ électrique entre la pointe de l'aiguille et le collecteur, en utilisant la source à haute tension, provoque l'induction de charges dans le polymère, résultant en des interactions répulsives au sein de la solution. Cette force électrostatique est alors opposée à la tension superficielle de la solution. Lorsque la répulsion de charge surmonte la tension superficielle de la solution, un jet est alors projeté dans la direction du collecteur. Au cours du vol de ce jet, le solvant de la solution s'évapore et le collecteur permet alors de capturer les fibres polymériques résultantes (Hadjizadeh, Ajji, & Bureau, 2011) (Llorens, et al., 2013).

1.1.2 Paramètres expérimentaux affectant l'électrofilage

La morphologie et le diamètre des fibres électrofilées dépendent des différents paramètres inhérents à la solution à électrofiler : tension superficielle, conductivité et viscosité. Ces différentes quantités physiques dépendent de la masse molaire du polymère ainsi que de la concentration en polymère de la solution à électrofiler. La morphologie et diamètre des fibres dépendent aussi de paramètres de procédés tels que l'intensité du champ électrique appliqué, qui peut être contrôlée par la tension appliquée entre la filière et le collecteur; la distance entre l'aiguille et le substrat du collecteur. La température et l'humidité de l'atmosphère dans laquelle l'expérience est conduite contrôlent aussi la morphologie des fibres.

Figure 1.2 démontre d'une manière très schématique les différents facteurs.

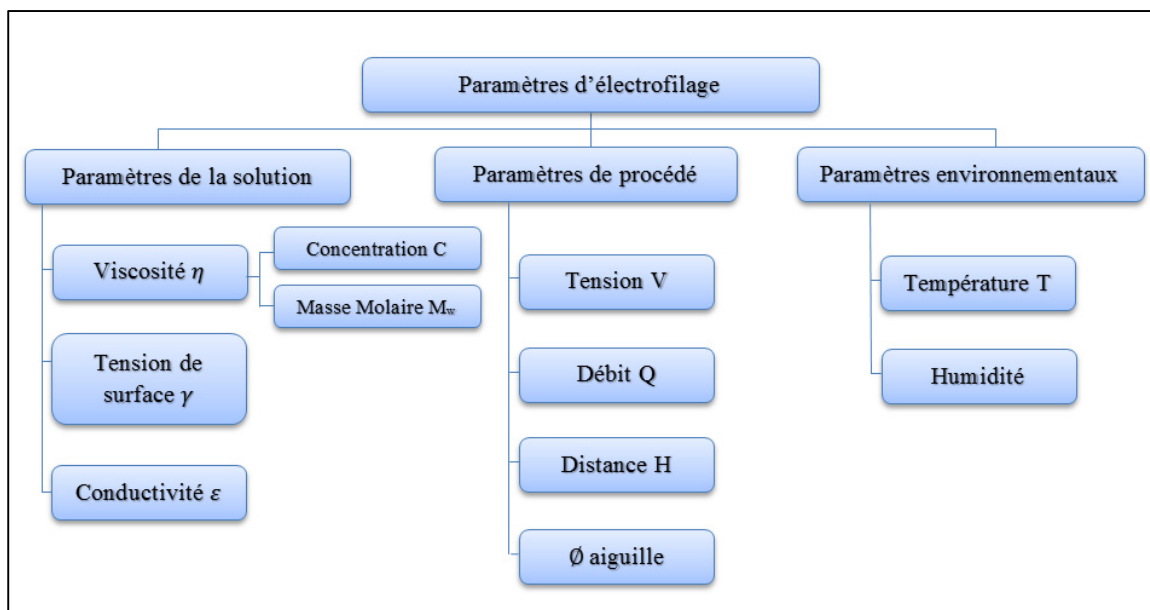


Figure 1. 2 Organigrammes des paramètres d'électrofilage

1.1.2.1 Paramètres liés à la solution polymérique

En général, tous les polymères solubles peuvent être électrofilés en contrôlant les paramètres physico-chimiques de la solution polymérique (masse molaire du polymère, concentration de polymère, constante diélectrique du solvant, viscosité, Conductivité électrique et tension de surface), les paramètres du procédé (distance aiguille/collecteur, tension électrique, etc.) et les paramètres de l'environnement (température, humidité) (Hadjizadeh, Aji, & Bureau, 2011) (Llorens, et al., 2013) (Moghe & Gupta, 2008). Ci-dessous, les paramètres qui affectent le procédé d'une manière plus importante sont discutés:

a Viscosité

La viscosité de la solution polymérique joue un rôle important dans le processus d'électrofilage. Elle est la clé critique dans la détermination du diamètre et de la morphologie des fibres. Il a été prouvé que des fibres bien continues et lisses ne peuvent être obtenues qu'avec des viscosités bien spécifiques, ni trop faibles, ni trop élevées (Thompson, Chase,

Yarin, & Reneker, 2007) (Ying, 2013). En général, la viscosité de la solution peut être ajustée et contrôlée directement en ajustant le poids moléculaire et/ou la concentration de la solution. L'équation 1.1 présente la relation entre la viscosité, la concentration et la masse molaire (Gupta, Elkins, Long, & Wilkes, 2005) d'un polymère.

$$C^* \sim \frac{1}{[\eta]} = \frac{1}{KM^a} \quad (1.1)$$

Où C^* est la concentration critique de la solution (concentration pour laquelle la solution est électrofilable), $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque, M est la masse molaire viscosimétrique moyenne et K et a sont des constantes qui dépendent du polymère, du solvant et de la température (tirée de (Gupta, Elkins, Long, & Wilkes, 2005)).

Un polymère de masse molaire élevée ou une solution présentant une concentration élevée conduisent à une augmentation de la viscosité et du diamètre de la fibre. Le procédé d'électrofilage exige une concentration minimale de solution pour la formation de fibres. Il a été trouvé que, à faible concentration en solution, on obtient des fibres perlées. L'augmentation de la concentration de la solution fait changer les formes des fibres d'une forme de perles sphériques à une forme de broche uniforme, ayant des diamètres accrus. La figure 1.3 présente la morphologie de fibres de PEO électrofilées en utilisant une solution aqueuse de ce polymère. Dans leur étude, Sachiko Sukigara et al ont pu montrer que l'augmentation de la concentration de la solution jusqu'à 15% engendre la formation des fibres de PEO (Sukigara, Gandhi, Ayutsede, Micklus, & Ko, 2003).

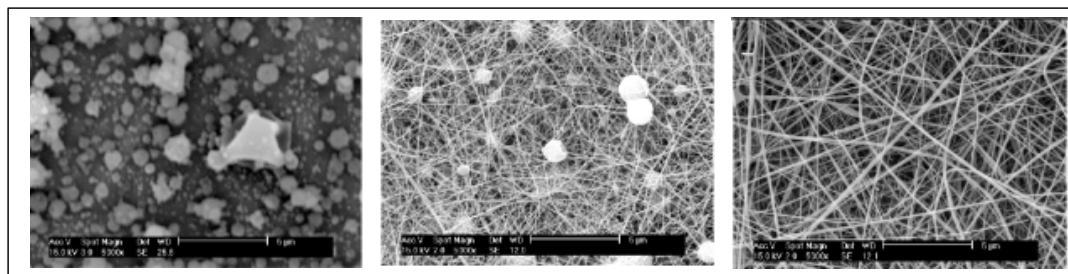


Figure 1. 3 Morphologie des fibres de PEO à un champ électrique de 4 kV / cm à une concentration de 5 à 15%, avec une distance d'électrofilage constante de 7 cm
Adaptée de Sukigara (2003,p.5725)

En revanche si la viscosité est trop élevée, le jet se décomposera en gouttelettes et il ne sera pas possible de former des fibres, car les charges électriques ne seront pas assez importantes pour permettre l'étirage de la fibre (Thompson, Chase, Yarin, & Reneker, 2007) (Moghe & Gupta, 2008) (Ying, 2013).

De même que la concentration, la masse molaire du polymère a aussi un effet important sur la viscosité de la solution et la morphologie des fibres. Pour des concentrations fixes, l'abaissement de la masse molaire de polymère a tendance à former des billes plutôt que des fibres lisses. À l'inverse, l'augmentation de la masse molaire donne après électrofilage des fibres lisses géométriquement, mais de diamètre micrométrique (Casper, Stephens, Tassi, Chase, & Rabolt, 2004).

De plus, il est important de noter qu'une masse molaire trop élevée favorise la formation de micro ruban, même avec une faible concentration, comme l'illustre la Figure 1.4 (Khenoussi, 2010). En outre, dans le cas du PMMA il a été constaté que lorsque la masse molaire est très élevée, la densité des perles de nanofibres diminue, ce qu'on peut observer dans la figure 1.4 (Khenoussi, 2010).

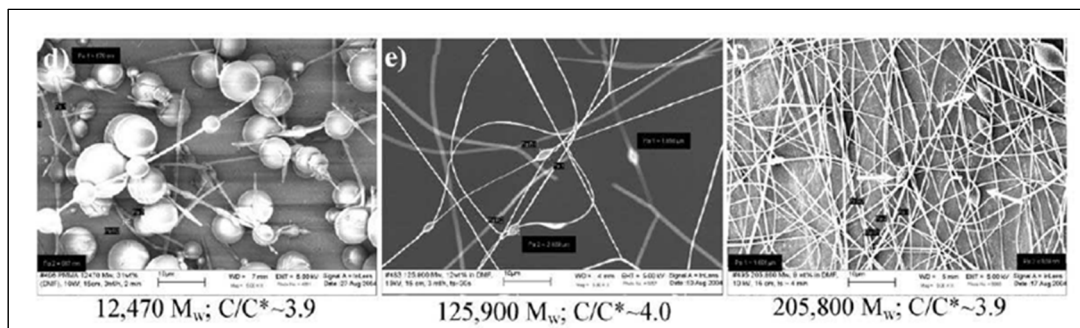


Figure 1. 4 Nanofibres électrofilées à partir de solution de PMMA
de masse molaire 12470, 125900 et 205800 g/mol
Tirée de Khenoussi (2010,p.35)

b Conductivité électrique

La conductivité de la solution est principalement déterminée par le type de polymère et de solvant utilisés. Lors du choix du /des solvant(s) pour dissoudre le polymère, il est essentiel que ce solvant ait un certain degré de conductivité électrique. Les solutions avec haute conductivité ont une densité de charge de surface élevée et sont donc plus facilement électrofilables : en effet, sous un champ électrique donné, il en résulte une augmentation de la force d'allongement sur le jet qui est causée par l'auto répulsion des charges en excès sur la surface (Moghe & Gupta, 2008). Également l'augmentation de la conductivité empêche l'instabilité du jet et crée des fibres plus minces dans une certaine mesure. Ainsi, avec l'augmentation de conductivité de la solution, le diamètre des fibres diminue (Moghe & Gupta, 2008). Weiwei Zuo et al ont étudié l'effet de l'augmentation de la conductivité électrique de la solution sur l'électrofilage du poly (hydroxybutyrate-co-valerate) (PHBV) dans du chloroforme (CHCl_3). Ils ont pu démontrer que l'ajout de certains types d'alcool dans la solution PHBV / CHCl_3 résulte a une augmentation de la conductivité de 0.3190 à 13.50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ et la formation des fibres lisses (Zuo, et al., 2005).

Lorsque la conductivité n'est pas assez importante, certains chercheurs ont montré que le dopage de la solution avec du sel organique engendre la réduction ou l'élimination totale de perles (We, 2012). Le sel organique ou inorganique peut être utilisé pour doper la solution. Une autre méthode utile consiste à doper la solution avec un mélange de solvant dont un est

hautement conducteur. Cela résulte en une augmentation de l'étirage du jet de solution causé par le niveau de charges élevé porté par la solution. Le même facteur favorise aussi la réduction du diamètre des fibres (We, 2012).

c Tension superficielle

La tension de surface est un facteur important qui influence la morphologie des produits électrofilés. En effet la tension superficielle contrôle la possibilité d'obtenir des fibres ou des perles. Plus la tension superficielle est élevée plus la probabilité d'obtenir des perles est élevée. La tension superficielle dépend de la nature du solvant utilisé. En particulier, Yang et al (YANG, LI, Hong, Zhao, & Qiu, 2004) ont étudié l'électrofilage de solutions de polyvinylpyrrolidone (PVP) dans l'éthanol, le dichlorométhane et le N,N-diméthylformamide. Ces solutions possédaient des tensions superficielles de 29.3, 38.7 et 47.1 mN/m. La figure 1.5 présente les morphologies des fibres obtenues. Il peut être vu que la morphologie des fibres dépend de la tension superficielle des solutions. La variation des tensions de surfaces est due aux différents solvants utilisés (YANG, LI, Hong, Zhao, & Qiu, 2004).

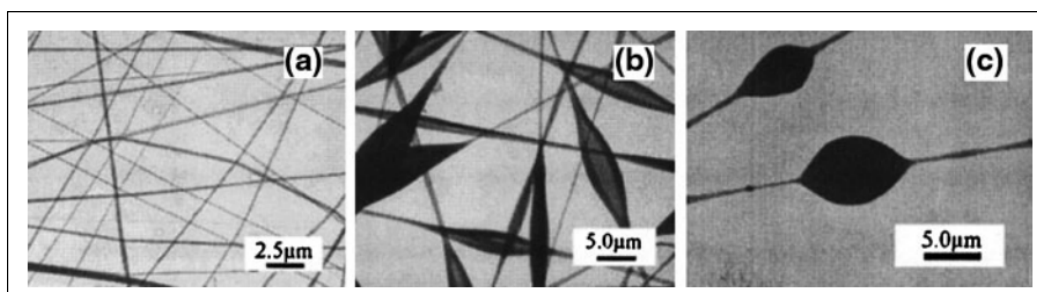


Figure 1. 5 Nanofibres électrofilées de PVP avec l'éthanol (a), DMC (B), et du DMF (c), respectivement
Tirée de Qingbiao (2004,p.3723)

Également, il est démontré que la tension superficielle et la viscosité de la solution peuvent être ajustées en modifiant le rapport massique du mélange de solvants. Fondamentalement, la

tension de surface détermine les limites supérieure et inférieure de la fenêtre d'électrofilage si toutes les autres conditions sont fixées (YANG, LI, Hong, Zhao, & Qiu, 2004).

L'eau contrairement à la plupart des solvants qui ont tendance à avoir une faible tension de surface, a une tension de surface beaucoup plus élevée. Cela rend l'électrofilage avec de l'eau plus difficile puisque le jet est plus susceptible de se briser en gouttelettes ce qui engendre la formation de fibres perlées. Le remplacement de l'eau par un solvant ayant une tension superficielle plus faible favorise la formation de fibres lisses. En particulier Fong et al (Fong, Chun, & Reneker, 1999) ont étudié l'électrofilage de la solution aqueuse de polyéthylène glycol (PEO), à travers l'ajout de l'éthanol dans la solution ils ont pu diminuer la tension de surface de 77.8 mN/m à 50.5 mN/m (Fong, Chun, & Reneker, 1999). La réduction de la tension superficielle est aussi possible par l'utilisation des agents tensio-actifs, mais cela introduit également des impuretés au produit électrofilé.

d Solvant

Le processus d'électrofilage se base sur le passage du jet de l'aiguille vers le collecteur. Les fibres se forment lorsque le jet étiré se solidifie lors de l'évaporation du solvant. Les solutions préparées à partir de solvants ayant une très faible volatilité ont tendance à inhiber l'écoulement de la solution et peuvent entraîner la formation de fibres humides, ce qui engendre le fusionnement des fibres. Au contraire, une volatilité élevée peut entraîner la formation de multiples jets irréguliers émergents de la goutte en raison de la solidification du polymère à la pointe de l'aiguille. L'utilisation d'un solvant plus volatil pour l'électrofilage a été également démontrée pour l'obtention des fibres plates et des fibres à surface poreuse. Asli et al (2011) ont pu démontrer que l'augmentation du rapport du dichlorométhane/acétone de 1/1(v/v) à 9/1 (v/v) dans la solution de cellulose acétate résulte à la formation des fibres plates (Asli & Uyar, 2011).

1.1.2.2 Paramètres liés au procédé

La formation du jet dépend essentiellement de l'intensité du champ électrique appliqué à la pointe de l'aiguille, tandis que la formation de fibres à partir du flux de jet dépend également du débit de fluide et du taux d'évaporation du solvant (Thompson, Chase, Yarin, & Reneker, 2007). Dans certains cas, le contrôle de l'évaporation du solvant est possible à travers un écoulement de gaz supplémentaire à haute température, mais cette technique peut introduire une réduction de la viscosité de la solution, la concentration et la tension de surface du jet (Moghe & Gupta, 2008).

a Collecteur

Plusieurs facteurs inhérents au collecteur affectent la géométrie des fibres ainsi que des membranes. Le collecteur a un effet significatif sur la productivité, la structure et la disposition des nanofibres électrofilées. L'effet du collecteur se base sur son habilité à cheminer les charges des fibres déposées vers la masse pour se décharger. Avec un collecteur moins conducteur, les fibres déposées peuvent conserver certaines de leurs charges ce qui engendre une répulsion entre les fibres entraînant ainsi une réduction de la déposition et de la productivité (Khenoussi, 2010).

L'étude de l'effet de différents matériaux de support (polypropylène, polyéthylène, polyéthylène téréphtalate, d'aluminium, fibres d'acétate, papier) et de différentes formes (plaque plane, tubes cylindriques, bain de liquide, collecteur grillé) a démontré que le type de collecteur a une influence importante sur le nombre de fibres recueillies. Le collecteur conducteur recueille plus de fibres, et ceci est probablement dû à la grande différence de potentiel générée entre la surface de la solution et la surface du collecteur mis à la terre. Cependant, l'utilisation d'un collecteur isolant comme le polyéthylène affecte la formation des structures ordonnées pendant l'électrofilage, car les charges retenues ne sont pas suffisamment élevées pour dévier le jet électrofilé de la pointe de l'aiguille (We, 2012). Généralement, la forme la plus couramment utilisée pour former une membrane de nanofibres uniformes est une plaque lisse. Pour former des fibres alignées, la méthode la plus

simple à utiliser est de collecter les fibres sur un collecteur cylindrique rotatif de haute vitesse (Huang, Zhang, Kotakic, & Ramakrishn, 2003). L'avantage de cette méthode est de recueillir des fibres alignées sur une grande surface.

b Champ électrique appliqué

Le champ électrique est le facteur principal dans le processus d'électrofilage, car il affecte la quantité de charges appliquée à la solution.

Il y a plusieurs rapports contradictoires sur l'effet de la tension appliquée sur la morphologie des fibres et en particulier sur le diamètre de fibres électrofilées. Certains chercheurs comme Chunxue Zhang et al (2005) ont démontré qu'avec l'augmentation de la tension de 5 kV à 13 kV lors de l'électrofilage de poly(vinyl alcohol) (PVA), la seringue éjecte une plus grande quantité de solutions de polymère, ce qui a pour effet d'augmenter le diamètre des filaments de ~150 nm à ~300 nm (Zhang, Yuan, Wu, Han, & Sheng, 2005). D'autres recherches ont prouvé que l'augmentation de la tension engendre une augmentation de l'intensité de la traction sur le jet de solution ce qui favorise la formation de fibres plus minces. De même, l'électrofilage avec solution à faible viscosité et à une tension plus élevée peut également favoriser la formation de jets secondaires et cela va également entraîner un plus petit diamètre de la fibre comme on peut le voir dans la figure 1.7 (We, 2012).

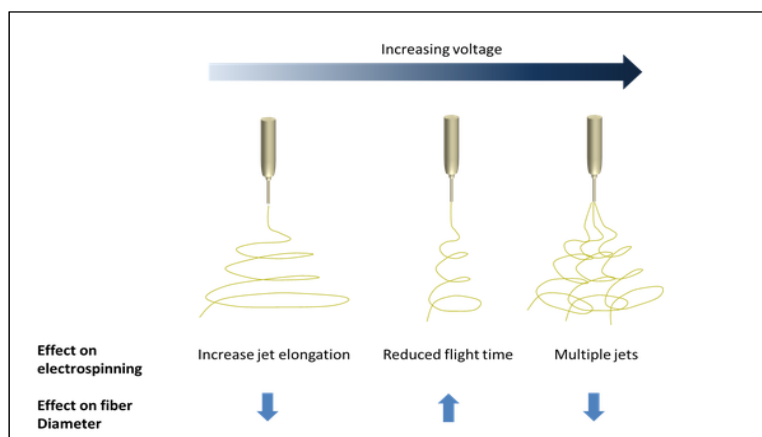


Figure 1. 6 Effets de l'augmentation de la tension sur les processus d'électrofilage et le diamètre des fibres
Tirée de Teo (2012,p.2)

Enfin, on peut conclure que la tension influence le diamètre de fibre, mais le niveau significatif varie avec la concentration de la solution de polymère et de la distance entre la pointe de l'aiguille et le collecteur. En d'autres mots, ce qui influe est le champ électrique.

c Distance aiguille / collecteur

Il a été prouvé que la distance entre le collecteur et l'extrémité de l'aiguille peut également affecter le diamètre et la morphologie de fibre. Si la distance aiguille/collecteur est trop courte, la fibre n'aura pas assez de temps pour se solidifier avant d'atteindre le collecteur ce qui engendrera une augmentation de diamètre des fibres. Xiaoyan et al ont constaté que les fibres électrofilées de 20 % de Polysulfone (PSF) dans N, N-diméthylacetamide présentaient un diamètre de 368 nm si la distance aiguille collecteur était de 15 cm et que ce diamètre augmentait à 438 nm si la distance aiguille collecteur était de 10 cm. Inversement, si la distance est trop longue, on peut obtenir des fibres perlées circulaires (Yuan, Zhang, Dong, & Sheng, 2004).

d Débit d'écoulement

Le débit d'écoulement de la solution de polymère à l'intérieur de la seringue est un autre paramètre important du procédé d'électrofilage. Généralement, un faible débit est le plus recommandé pour avoir assez de temps pour la polarisation de la solution (Zhang, Yuan, Wu, Han, & Sheng, 2005).

Cependant, il faut garder un équilibre entre la vitesse d'écoulement de la solution dans la seringue et la vitesse de distribution ou l'éjection du jet par la pointe de l'aiguille pendant l'électrofilage. À ce débit d'alimentation optimal, la distribution du diamètre des fibres est au plus étroit et tout écart se traduira par la formation des fibres avec des diamètres importants (We, 2012).

De plus, si le débit est très élevé, les fibres perlées avec des diamètres importants se forment plutôt que des fibres lisses avec diamètre fin, cela en raison d'une part de la courte période de

séchage avant d'atteindre le collecteur et d'autre part par la faible force d'étirement (Khenoussi, 2010).

1.1.2.3 Paramètres liés aux conditions ambiantes

Les paramètres de l'environnement de l'électrofilage des fibres tels que l'humidité et la température peuvent également affecter les diamètres et la morphologie des fibres.

a Température

Pour évaluer l'effet de la température sur le processus de l'électrofilage, des chercheurs ont mené une étude en chauffant des solutions de polyamide-6 ainsi que l'enceinte de l'électrofilage à des températures variant entre 30 et 60°C. Dans ces conditions et avec l'augmentation de la température, Mit-Uppatham et al (Mit-uppatham, Mani, & Pitt, 2004) ont constaté que certaines propriétés physiques de la solution telles que la viscosité, la tension de surface et la conductivité varient et présentent des valeurs différentes de celles à température ambiante. Le changement de ces propriétés affecte les fibres électrofilées, cela mène à une diminution de diamètre des fibres de 98 nm électrofilées à 30°C jusqu'à 90 nm pour les fibres électrofilées à 60°C (Khenoussi, 2010).

b Humidité

Les effets de l'humidité sont fortement couplés à d'autres paramètres et conditions de fonctionnement de l'électrofilage. Une faible humidité peut sécher totalement certain type de solvant et augmenter la vitesse de son évaporation. Au contraire, une humidité élevée conduira à former des fibres épaisses ayant des diamètres assez importants. (Casper, Stephens, Tassi, Chase, & Rabolt, 2004).

Les propriétés de la membrane électrofilée peuvent également être modifiées par le processus post-électrofilé comme la réalisation des mélanges de polymère ou de solvant et l'ajout des

additifs ou des agents de réticulation ce qui peut améliorer les propriétés mécaniques des fibres et leur dégradation.

L'objectif principal du procédé d'électrofilage est d'obtenir des nanofibres lisses, continues et qui ne contiennent pas de perles. Ainsi, il faut ajuster les différents paramètres du procédé et les différentes propriétés de la solution à électrofiler.

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les liens entre les paramètres du procédé et la morphologie des fibres résultantes. Certains liens ont pu être démontrés, toutefois aucune règle n'a encore été clairement définie.

1.1.3 Différentes techniques de fixation de drogues sur une structure électrofilée

Les structures électrofilées sont beaucoup utilisées pour les applications de délivrance de médicaments (Sheng & Duncan, 2016). En général, il existe trois méthodes de fixations de drogues sur les structures électrofilées : électrofilage direct par mélange en solution, électrofilage coaxial et modification de surface de la fibre électrofilée. Dans la partie suivante, le principe, les avantages et les inconvénients de chaque méthode seront présentés :

1.1.3.1 Électrofilage direct par mélange en solution

Le mélange de l'agent thérapeutique avec la solution polymérique est la méthode la plus utilisée. Lorsque cette méthode est utilisée, le médicament est dissous dans la solution de polymères et son encapsulation est obtenue par un électrofilage en une seule étape. Afin d'obtenir de bons résultats, certaines exigences doivent être respectées. En effet, le manque de solubilité de la drogue dans la solution polymérique implique seulement une dispersion de la drogue dans la solution, et les molécules pourraient alors migrer durant l'électrofilage sur la surface des fibres, résultant en une libération brutale (Zamani, Prabhakaran, & Ramakrishna, 2013).

Le comportement de libération de la drogue dépend fortement de la distribution de ses molécules au sein des fibres électrofilées, ainsi que de la morphologie des fibres. Les

propriétés physico-chimiques des polymères et leurs interactions avec les molécules médicamenteuses affectent alors l'efficacité de l'encapsulation, la distribution de la drogue à l'intérieur des fibres, ainsi que la cinétique de relargage. Les caractères hydrophobes et hydrophiles des médicaments et des polymères doivent ainsi être adaptés. Ceci permet une encapsulation adéquate de la drogue à l'intérieur des nanofibres (Liu, et al., 2016).

1.1.3.2 Électrofilage coaxial

L'électrofilage coaxial est une version modifiée de l'électrofilage traditionnel, permettant la production de fibres ayant une morphologie dite noyau-enveloppe « core-shell », avec deux matériaux distincts au niveau du noyau et de son enveloppe. Pour cette technique, deux solutions sont employées et sont électrofilées simultanément en utilisant deux aiguilles coaxiales : la solution de biomolécules forme le jet intérieur et la solution de polymère forme le jet extérieur. Le polymère employé pour l'enveloppe contribue à la libération maintenue et prolongée de l'agent thérapeutique et joue aussi un rôle essentiel dans la protection de l'agent situé au cœur de la fibre d'une exposition directe à l'environnement biologique (Zamani, Prabhakaran, & Ramakrishna, 2013).

L'encapsulation avec succès de la drogue au cœur des fibres est déterminée par plusieurs paramètres, comme les concentrations des solutions polymériques utilisées pour l'enveloppe ou le noyau, la concentration et le poids moléculaire de la drogue, et les débits des solutions (Zamani, Prabhakaran, & Ramakrishna, 2013).

Parmi ces paramètres, la tension appliquée représente un paramètre important ayant un effet majeur sur la forme, le diamètre et la répartition de la fibre noyau-enveloppe (Tong, Zhang, & Wang, 2012). Certaines études ont démontré que les diamètres intérieur et extérieur de la fibre noyau-enveloppe diminuent avec l'augmentation de l'intensité du champ électrique appliqué sur la solution à électrofiler (Moghe & Gupta, 2008).

Pour deux différents polymères qui satisfont les exigences de solution donnée, il existe une gamme de tension appliquée pour lesquelles un composé stable de cône de Taylor pourra être formé. Cette gamme de tension varie avec le type de polymère utilisé : une tension inférieure à la plage critique, qui représente la plage à laquelle on aura une efficace fibre noyau-

enveloppe, provoque un égouttement des deux solutions suivi d'un jet intermittent de la gaine (cas A de la figure 1.10). Cela est dû à l'augmentation de la taille du cône et on peut avoir le risque de mélange des deux solutions si les solutions utilisées sont miscibles (Moghe & Gupta, 2008).

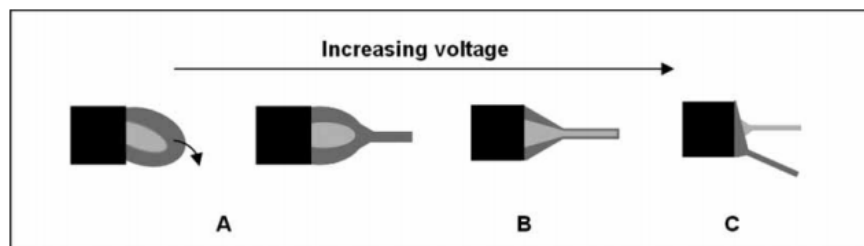


Figure 1.7 Effet de tension appliqué sur la formation de la fibre noyau-enveloppe en électrofilage coaxial (A : tension subcritique, B : tension critique et C : tension supercritique)
Tirée de Moghe (2008, p.362)

Une tension supérieure à la plage critique provoque un dépassement de l'intensité du champ électrique requise pour le matériau et les conditions du travail, ce qui provoque le reculement de la Taylor cônes et le jet aura tendance à émaner de l'intérieur des fibres d'où on aura une séparation entre les deux fibres de chaque solution de polymère à électrofiler (cas C de la Figure 1.10) (Moghe & Gupta, 2008).

1.1.3.3 Modification de surface électrofilée

Différentes techniques de modification existent afin d'introduire la fonctionnalité de biomolécules à la surface de nanofibres. L'association des agents thérapeutiques sur la surface des fibres par l'immersion de la structure fibreuse dans des solutions contenant les biomolécules améliore leur similarité biochimique ou structurelle par rapport aux tissus natifs. Ceci permet de préserver la fonctionnalité de molécules immobilisées. Cette technique est essentiellement employée pour résoudre le problème de libération initiale instantanée et intense de la drogue, de même que le temps court de délivrance. Cette méthode est ainsi particulièrement utilisée pour une libération lente et prolongée de l'agent thérapeutique, soit

pour des gènes ou des facteurs de croissance. Des drogues dont l'action nécessite l'interaction avec l'intérieur des cellules ne peuvent pas être immobilisées de cette manière. Toutefois, la libération des molécules immobilisées pourrait être contrôlée par l'introduction de matériaux sensibles aux signaux externes locaux. De plus, la modification de surface des nanofibres avec divers composés chimiques peut être appliquée pour moduler les profils de libération de l'agent à partir des nanofibres mélangées avec la drogue. Par exemple, la fluoration des surfaces de nanofibres peut contrôler la libération de drogue en introduisant des groupes fonctionnels hydrophobes sur les surfaces des fibres (Zamani, Prabhakaran, & Ramakrishna, 2013).

1.1.4 Application des nanofibres dans l'ingénierie tissulaire et la délivrance de médicament

Le défi principal dans le domaine de l'ingénierie tissulaire et des biomatériaux est de concevoir une matrice synthétique pouvant imiter la structure et les fonctions biologiques de la matrice naturelle du corps humain. Les tissus humains sont composés de structures nanométriques fibreuses sur lesquelles les cellules peuvent se fixer, s'organiser et se développer autour des structures fibreuses non tissées de diamètre nanométrique (Zamani, Prabhakaran, & Ramakrishna, 2013).

La formation d'une bio matrice biocompatible et biodégradable en trois dimensions composée à la fois d'un biomatériau et de cellules du corps humain est l'intérêt de l'ingénierie tissulaire. Cela afin de remplacer et renforcer les tissus humains tels que la peau, les os, les vaisseaux sanguins, le cartilage et les nerfs.

Ce type de structure polymérique biocompatible et biodégradable représente un moyen prometteur pour délivrer plusieurs agents bioactifs, y compris les médicaments pour développer et régénérer les tissus biologiques naturels.

Il existe un nombre très élevé d'articles qui ont utilisé la technique d'électrofilage pour la délivrance de médicaments. Une recherche sur 'Web of science' démontre que depuis 2000 plus 1000 articles ont été écrits sur le sujet. Ci-dessous quelques exemples (tableau 1.1) de l'utilisation de technique d'électrofilage pour les systèmes de délivrance de médicament (Goh, GohImran, & Rafaqat, 2013).

Tableau 1.1 Exemple d'utilisation de techniques d'électrofilage utilisées dans l'ingénierie tissulaire et le système de délivrance de médicament
aAdapté de Yi-Fan (2013, p. 3044)

Polymères	Solvants	Technique utilisée	But de l'étude / médicament utilisé	Références
Polyglycérol	Méthanol/ DMF	Électrofilage de mélange	Nanofibres contenant Calendula officialise comme agent anti-inflammatoire favorisant la cicatrisation	(Torres Vargasa, do Vale Barachoa, de Britob, & de Queiroz, 2010)
Soie	Solution aqueuse avec 5% wt de PEO	Électrofilage de mélange	Fibres de soie contenant des EGF (facteurs de croissance) pour la régénération de la peau	(Schneider, Wang, Kaplan, Garlick, & Egles, 2009)
Cellulose, cellulose /chitosane, cellulose /PMMA	DMSO, DMF	Traitement post électrofilage	Immobilisation d'une enzyme lytique cellulaire, la lysostaphine, sur des fibres à base de cellulose	(Miao, et al., 2011)
Sodium alginate/PVA PLGA	Eau distillée	Électrofilage de mélange	Fibres incorporant des nanoparticules de ZnO démontrent une activité antibactérienne	(Shalumon, Anulekha, Nair, Chennazhi, & Jayakumar, 2011)
Acétate de cellulose/ polyuréthane	DMF/THF	Électrofilage de mélange	Des fibres d'acétate de cellulose/polyuréthane contiennent du biguanide polyhexamethylene comme agent antimicrobien	(Unnithana, et al., 2012)
polyuréthane	DMF	Traitement post electrofilage	Les nanofibres de polyuréthane encapsulées avec des nanoparticules d'Ag	(Lakshman, Shalumon, Nair, Jayakumar, & Nair, 2010)
PLGA /collagène	HFIP (hexafluoroisopropanol)	Électrofilage de mélange	Accélérateurs efficaces dans les premiers stades de la cicatrisation	(Liu, et al., 2010)

Tableau 1.1 (suite)

Polymères	Solvants	Technique utilisée	But de l'étude / médicament utilisé	Références
PLGA	DCM	Électrofilage de mélange	Étude de l'interaction de PLGA antibactérien avec l'environnement biochimique de la plaie	(Said, Aloufy, El-Halfawy, Boraei, & El-Khordagui, 2011)
PLGA	DMF /Chloroforme	Électrofilage coaxial	Des fibres hybrides et core-shell en chitosane/PLGA par coélectrofilage et électrofilage coaxial	(Wu, et al., 2008)

L'importance des structures polymériques nanofibreuses se manifeste sur sa capacité de délivrer des médicaments en réponse à une ou une combinaison de deux ou plusieurs stimulations. Ces stimulations peuvent être l'irradiation UV, le changement de pH, le changement de température et l'échange de solvant. Ce type de réaction ou de réponse n'est possible qu'à travers des systèmes intelligents comme les polymères sensibles aux stimulations (Al-Tahami & Singh, 2007).

L'utilisation de certains polymères intelligents dans le procédé d'électrofilage présente plusieurs avantages par rapport aux procédés classiques, tels que la facilité de fabrication, la facilité d'administration, la biocompatibilité et la capacité de modifier les profils de libération des agents incorporés (Al-Tahami & Singh, 2007).

Les polymères thermosensibles sont parmi les polymères intelligents les plus utilisés dans le domaine biomédical et de l'ingénierie tissulaire. L'électrofilage de ce type de matériau dans les applications de délivrance des médicaments sera traité dans la partie suivante.

1.2 Polymères intelligents

1.2.1 Généralités sur les polymères intelligents

Les polymères intelligents et en particulier les polymères thermosensibles sont des macromolécules capables de subir des transitions de phase rapides et réversibles. Cette transition de phase est déclenchée par de petits changements immédiats dans leur environnement interne ou externe (Galaev, 2009) (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011).

Les polymères intelligents sont en cours de développement pour des utilisations dans de nombreux domaines comme le domaine biomédical. Ce type de polymères présente des applications très prometteuses dans les systèmes de délivrance d'agents thérapeutiques, des échafaudages d'ingénierie tissulaire, culture cellulaire, capteurs et des actionneurs (Aguilar, Elvira, Gallardo, Vázquez, & Román, 2007). La spécification de l'étude des polymères stimuli-sensibles est en raison du fait que leurs propriétés (de viscoélasticité, de transparence, de conductivité, etc.) peuvent être contrôlées par modification de la structure et de l'organisation des chaînes (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011). Cette caractéristique fait de ces polymères des agents intéressants pour les systèmes de délivrance pharmaceutique, étant donné que les macromolécules sont capables de s'auto-organiser en milieu aqueux et sous des stimulations diverses pour former des structures prédéterminées, mais très diversifiées.

L'intérêt principal des chercheurs consiste à concevoir des systèmes de polymères sensibles assemblant différents et plusieurs stimulations en même temps. L'association de plusieurs polymères intelligents pour avoir des multi stimulus sensibles élargit le domaine d'application de ces polymères. Cette association n'est possible qu'à travers la compréhension de l'effet de la relation structure-propriétés sur la réponse des polymères. Le tableau 1.2 présente quelques exemples de polymères stimuli-sensibles.

Tableau 1.2 polymère stimuli sensibles et leur type de stimulation
Tiré de Medeiros (2011, p. 141)

Polymères	Abréviation	Type de stimulation
poly(acrylic acid)	PAA	pH
poly(acetoacetoxyethyl methacrylate)	PAAEM	pH
poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate]	PDPA	pH
poly(dimethylsiloxane)	PDMS	champ électrique
poly[2-(methacryloyloxy)ethyl phosphorylcholine]	PMPC	champ électrique
poly(N-isopropylacrylamide)	PNIPAM	Température
poly(N-vinylcaprolactam)	PNVCL	Température
poly(N,N-dimethylacrylamide-co-4-phenyl-azophenyl acrylamide)		Lumière
poly(N,N-dimethylacrylamide-co-4-phenyl-azophenyl acrylate)		Lumière
poly(acrylic acid-graft-vinylidenefluoride)		pH et la force ionique

Ce travail se concentre sur les polymères sensibles à la température et leurs applications les plus récentes et pertinents dans le domaine biomédical en relation avec la délivrance de médicaments et l'ingénierie tissulaire.

1.2.2 Les polymères thermosensibles

1.2.2.1 Généralités

Les polymères thermosensibles présentent une transition de phase hydrophile-hydrophobe sous l'effet de la température. Les petits changements de température autour de la température critique, qui correspond à la température à laquelle le polymère passe de phase hydrophile à la phase hydrophobe, engendrent des extensions au niveau des chaînes pour

répondre aux nouveaux ajustements des interactions hydrophobes et hydrophiles entre les chaînes polymériques et les milieux aqueux (Galaev, 2009).

Les polymères sensibles à la température subissent une transition de phase en solution aqueuse à une certaine valeur de température qui est connue comme la température de solution critique inférieure (en Anglais lower critical solution temperature LCST) (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011). Il existe de nombreux et différents types de polymères qui présentent un comportement thermosensible. Le tableau 1.3 présente les valeurs de LCST pour différents polymères thermosensibles.

Tableau 1.3 Les valeurs de LCST pour différents polymères thermosensibles
Tiré de Medeiros (2011, p. 141)

Polymères	Transition températures (°C)
poly(N-ethylacrylamide)	72
poly(N-cyclopropylmethacrylamide)	59
poly(N-methyl-N-ethylacrylamide)	56
poly(N-acryloylpyrrolidine)	56
poly(N-ethylmethacrylamide)	50
poly(N-cyclopropylacrylamide)	45,5
poly(N-isopropylmethacrylamide)	44
poly(N,N-diethylacrylamide)	32
poly(N-isopropylacrylamide)	30,9
poly(N-vinylcaprolactam)	31
poly(N-n-propylmethacrylamide)	28
poly(N-methyl-N-isopropylacrylamide)	22,3
poly(N-n-propylacrylamide)	21,5
poly(N-methyl-N-n-propylacrylamide)	19,8
poly(N-acryloylpiperidine)	5,5

Les polymères thermosensibles sont des polymères non chargés solubles dans l'eau en raison de la liaison hydrogène avec les molécules d'eau (Liu J. , Debuigne, Detrembleur, & Jérôme, 2014). L'efficacité de la liaison hydrogène réduit avec l'augmentation de la température. Le déplacement de l'eau affaiblit les liaisons hydrogène et augmente les interactions entre les segments hydrophobes des macromolécules de polymère. La séparation de phase du polymère a lieu quand l'efficacité de la liaison hydrogène devient insuffisante pour la solubilité de macromolécule (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011). La figure 1.11 présente la diminution des liaisons hydrogène avec les macromolécules du polymère lorsqu'on augmente la température à une température supérieure de la température critique LCST.

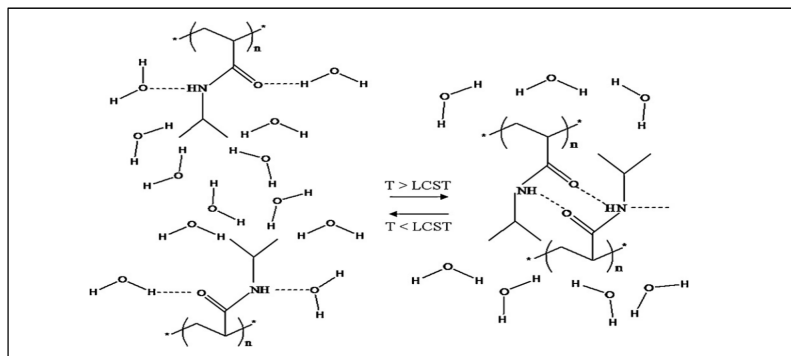


Figure 1. 8 L'effet de la température sur la transition de phase d'un polymère (PNIPAM)
Tirée de Medeirosa (2011, p. 142)

Les polymères thermosensibles se dissolvent dans l'eau froide, mais précipitent lorsque la température de la solution excède LCST. Il est bien établi que la transition de phase à la température critique LCST est un événement à l'échelle nanométrique, où les dimensions des particules changent, comme le montre la figure 1.12 (Liu & Urban, 2010).

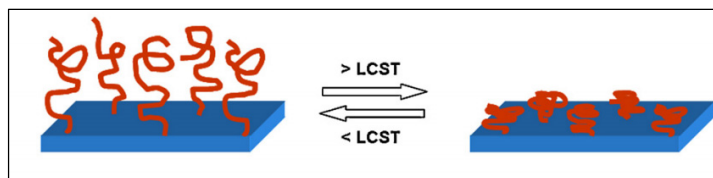


Figure 1. 9 L'effet de la température sur la chaîne de polymère thermosensible
Tirée de Fang (2010, p. 8)

Les polymères thermosensibles subissent une transition de phase réversible et rapide à partir d'une configuration soluble à une configuration insoluble dans des solutions aqueuses à la température de solution critique inférieure (LCST) ou à la température de solution critique supérieure (UCST). Contrairement à la LCST, pour l'UCST les polymères se dissolvent dans l'eau chaude, mais précipitent lorsque la température de la solution est inférieure à la température UCST comme présentée dans la figure 1.13.

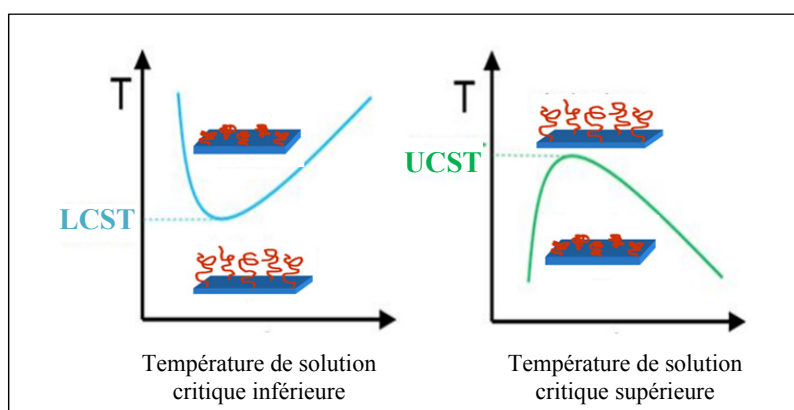


Figure 1. 10 La réaction du polymère thermosensible
à la température

Certains polymères thermosensibles possèdent une température critique proche de la valeur physiologique comme le PNIPAM et le PNVCL (32°C), ces polymères sont les plus intéressants et les plus utilisés pour les applications biomédicales (Liu, Debuigne, & Jérôme, 2014).

Le Poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) est un candidat important des polymères thermosensibles, vu sa solubilité dans l'eau et sa température de transition LCST à 32-33°C.

Ces propriétés ont fait du PNIPAM un matériau très intéressant pour l'application de libération contrôlée.

La LCST du PNIPAM est indépendante du poids moléculaire et de sa concentration dans une solution, mais elle peut être modifiée par le déplacement de l'équilibre hydrophile/hydrophobe. Le déplacement de l'équilibre hydrophile / hydrophobe peut être obtenu par copolymérisation avec un second monomère. Les comonomères hydrophobes servent à augmenter la LCST et les comonomères hydrophiles engendrent l'effet inverse (Schmaljohann, 2006).

Une autre étude a montré un caractère cytotoxique du PNIPAM par rapport au PNVCL lors de son application à long terme en contact avec des cellules vivantes. Le PNIPAM est un polymère toxique à forte masse molaire et avec grande concentration (voir figure 1.14) (Vihola, Laukkanen, Valtola, Tenhu, & Hirvonen, 2005).

Contrairement au PNIPAM le PNVCL, poly (N-vinylcaprolactame), est un polymère biocompatible, non toxique et sa température de solution critique inférieure LCST dans l'eau est très proche de la température corporelle du corps humain (32–38°C) (Liu J. , Debuigne, Detrembleur, & Jérôme, 2014).

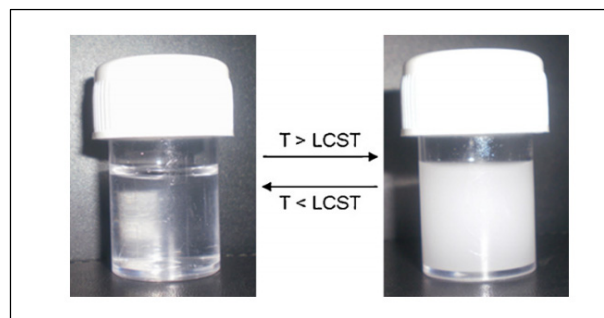


Figure 1. 11 Effets de la température sur l'apparence de la solution aqueuse du PNVCL
Tirées de Medeirosa (2011, p. 143)

La solution aqueuse du PNVCL est transparente en dessous de la température de transition. L'augmentation de la température au-dessus de la LCST est accompagnée par la turbidité de la solution ce qui la rend blanche et opaque (semblable a un gel) (figure 1.15) (Medeiros S. F., Barboza, Re, Giudici, & Santos, 2010) (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011).

1.2.2.2 PNVCL

a Synthèse

La fabrication du PNVCL se fait par polymérisation du NVCL, N-vinylcaprolactame, qui est un monomère de caractère amphiphile qui possède un groupe carboxylique hydrophile et un groupe amide (lactame) hydrophobe (figure 1.16) (Medeiros S. F., Barboza, Giudici, & Santos, 2013) (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011). Le NVCL est un composé amphiphile organo-soluble qui se dissout à la fois dans les substances organiques polaires et non polaires, mais qui présente une mauvaise solubilité dans les substances aqueuses (Lozinsky, Simenel, & Kurskaya, 2000).

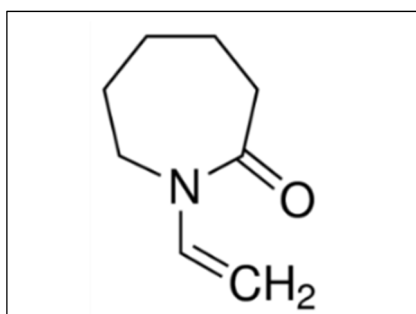


Figure 1. 12 Structure du NVCL
(sigmaaldrich)

La polymérisation du NVCL se produit par la polymérisation en chaîne du groupe vinyle, de sorte que le squelette polymère sera de type vinylique (Medeiros, Santos, Fessi, & Elaissari, 2011). La structure cristalline de ce monomère présente des cristaux tricliniques, dont les paramètres de maille, est comme suit (Tishchenko, Zhukhlistova, & Kirsh, 1997).

Plusieurs études ont été rapportées à propos de la polymérisation de ce polymère. Certaines études ont réalisé la polymérisation par le rayonnement dans l'eau tout en tenant compte de l'effet des radiations sur la viscosité du polymère (Cheng, et al., 2002). Et d'autres par l'intermédiaire des réactions radicalaires par l'utilisation du AIBN (Azobisisobutyronitrile) et le benzène comme solvants (Medeiros S. F., Barboza, Giudici, & Santos, 2013) (Eisele & Burchard, 2003). Aussi par l'intermédiaire de dépôts chimiques en phase vapeur

iCVD pour avoir des films minces de la poly (N-vinylcaprolactame) (Liu J. , Debuigne, Detrembleur, & Jérôme, 2014).

b Paramètres physico-chimiques du polymère PNVCL

Le PNVCL est connu comme un polymère biocompatible, ce qui fait de lui un polymère approprié pour des applications in vivo (Maeda, Yamamoto, & Ikeda, 2001). Vu qu'il est thermosensible, non ionique, non toxique et surtout soluble dans l'eau. Le PNVCL attire plus en plus l'attention pour différentes applications biomédicales et biologiques. Le tableau 1.4 présente les paramètres physico-chimiques du PNVCL.

Tableau 1.4 Paramètres physico-chimique du PNVCL
Tiré de Ji (2014, p.3)

Paramètres	PNVCL
T_g [°C] : température de transition vitreuse	147 (polymère sec) De -17 à 38 (solution aqueuse)
LCST [°C]	30–45
T_m [°C] : température de fusion	Aucun
solvant	Eau, certain alcools, les cétones, la dioxine, aromatique chloré, etc.
solubilité	Dépend de la masse molaire

c Applications du PNVCL

Vu qu'il passe de conformation étendue et réactive à une conformation effondrée en éliminant toute interférence avec l'environnement au-dessus de la LCST, le PNVCL peut faciliter l'administration de médicaments. La libération d'un médicament pourrait être en réponse à une augmentation de la température endogène ou externe qui stimule

l'effondrement de polymère. De manière endogène, la température locale est légèrement supérieure (par exemple dans des tumeurs) à la température normale du corps (Vihola, Laukkanen, Valtola, Tenhu, & Hirvonen, 2005). Le tableau 1.5 présente quelques exemples d'application du PNVCL dans les systèmes d'administration de médicaments.

Tableau 1.5 Exemples d'application du PNVCL dans les systèmes de délivrance de médicaments

Polymères	Structure	Médicament	Résultat/remarque	Référence
Poly(N-vinylcaprolactam) & poly(N-vinylcaprolactam-co-acrylic acid)	microparticules	Kétoprofène	L'utilisation du copolymère poly (NVCL-co-AA) favorise le contrôle de la libération du kétoprofène par le pH et la température. L'augmentation du rapport polymère/médicament engendre la diminution du taux de libération du Kétoprofène.	Article sous presse (Medeiros, Lopes, Rossi-Bergmann, Ré, & Santos, 2016)
poly(N-vinylcaprolactam-co-methacrylic acid)	Nanofibres	Captopril (hydrophile)/ Ketoprofen (hydrophobe)	Une libération plus lente des médicaments hydrophobe et au-dessus de la LCST.	(Liu, et al., 2016)
poly(vinyl alcohol)-b-poly(N-vinylcaprolactam)	nanoparticules	médicament hydrophile (Nadolol)	Une libération plus rapide des Nadolol au-dessus de la LCST pour l'application chimio thérapeutiques anti-tumoraux.	(Liu, Detrembleur, Hurtgen, & Debuigne, 2014)
Poly(ethylene glycol)-b-poly(N-vinylcaprolactam) (PEG-b-PNVCL)	nanoparticules	groupe terminal de xanthate (GNR)	Les nanoparticules GNR - PEG-b-PNVCL restent stables au-dessus de la T du bloc PNVCL résultant de l'effet de stabilisation de la couronne de PEG hydrophile.	(Detrembleur, De Pauw-Gillet, Mornet, Duguet, & Jérôme, 2014)

Tableau 1.5 (suite)

Polymères	Structure	Médicament	Résultat/remarque	Référence
poly(N-vinylcaprolactam)- b-Poly(ethylene glycol)	micelles	médicament anticancéreux (5-FU)	Le polymère forme des micelles stables dans une solution PBS (pH 7,4 $\frac{1}{4}$) au-dessus de la LCST. A 37°C, les micelles de PCL-b-PEG-FA fournissent une libération contrôlée du médicament anticancéreux (5-FU) dans le milieu.	(Mani P. , Grailer, Steeber, & Gong, 2009)
chitosan-g-poly(N-vinylcaprolactam),	billes	médicament hydrophobe : kétoprofène	Les billes de chitosane-G-PGVCL fournissent une libération contrôlée du médicament hydrophobe (kétoprofène). Le comportement de la libération a été influencé à la fois par le pH et la température du milieu.	(Mani P. , Grailer, Steeber, & Gong, 2008)

En ajustant la LCST du polymère thermosensible entre la température corporelle et la température plus élevée de la tumeur, il est possible pour le système de délivrance de médicament de s'accumuler dans la tumeur, contrôler la libération de médicament et assurer la gérance de la plaie.

Comme nous avons vu plus haut, lorsqu'on copolymérise un polymère avec des comonomères hydrophiles ou hydrophobes, les transitions à LCST peuvent se déplacer à des températures supérieures ou inférieures. En particulier, Wu et al ont démontré cette variation de LCST avec le copolymère bloc poly (N-vinylcaprolactam)/poly (ε-caprolactone) (PNVCL-b-PCL) : la LCST a pu passer de 40°C pour le PNVCL-OH à 38°C pour le bloc copolymère (PNVCL-b-PCL) (Wu, et al., 2014).

1.2.3 Électrofilage des polymères thermosensibles

Les polymères thermosensibles avec une température de solution critique inférieure LCST proche de la valeur physiologique, comme le poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) et le poly (N-vinylcaprolactame) (PNVCL), offrent de nombreuses possibilités dans le domaine biomédical. Pour élargir le potentiel de fonctionnement de ces polymères dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, ces polymères peuvent être électrofilés afin d'avoir une morphologie proche de celle des tissus biologiques humains.

Vu que ces polymères thermosensibles sont des nouveaux polymères, leurs applications dans les domaines du biomédical et particulièrement en électrofilage n'ont pas résulté en de nombreuses publications.

Très peu d'études ont été conduites sur l'électrofilage de polymères thermosensibles. Seuls le PNIPAM et le PNVCL ont été exploités pour des applications d'électrofilage. Dans la littérature, l'électrofilage de PNIPAM a été abordé par 24 articles, ce qui représente un nombre intéressant par rapport à l'électrofilage de PNVCL qui n'a été abordé que par deux articles (Liu, et al., 2016) (Webster, et al., 2012). Parmi ces deux derniers, un article exploitant l'électrofilage du copolymère Poly (N-vinylcaprolactam-co-methacrylic acid) (PNVCL-co-MAA).

Dans leur article, Webster et al (Webster, et al., 2012) présentent l'électrofilage de PNVCL avec plusieurs masses molaires, concentrations et solvants (éthanol et eau). Webster et al ont constaté que l'éthanol est le solvant le plus favorable pour l'électrofilage, car il est moins polaire et permet de diminuer les interactions hydrophobes intermoléculaires entre le PNVCL et le solvant, ce qui ralentit la transition bobine à globule pendant le processus d'électrofilage (Webster, et al., 2012). Les morphologies des fibres électrofilées du PNVCL dépendent des conditions de solution telles que la concentration de la solution, la viscosité et la tension superficielle du solvant et des conditions de procédé comme le débit d'écoulement et la tension appliquée.

Pour étudier la libération de deux types de médicaments (Kétoprofène, un médicament hydrophobe and Captopril, un médicament hydrophile), Lin Liu et al ont électrofilé ces deux médicaments en mélange avec le copolymère Poly (N-vinylcaprolactam-co-methacrylic acid)

PNVCL-co-MAA. Le test de libération de ces médicaments à 20°C (température inférieure à LCST) et 40°C (température supérieure à LCST) démontre que la libération de médicament est plus rapide à des températures inférieures à LCST et avec des médicaments hydrophiles (voir figure 1.18) (Liu, et al., 2016).

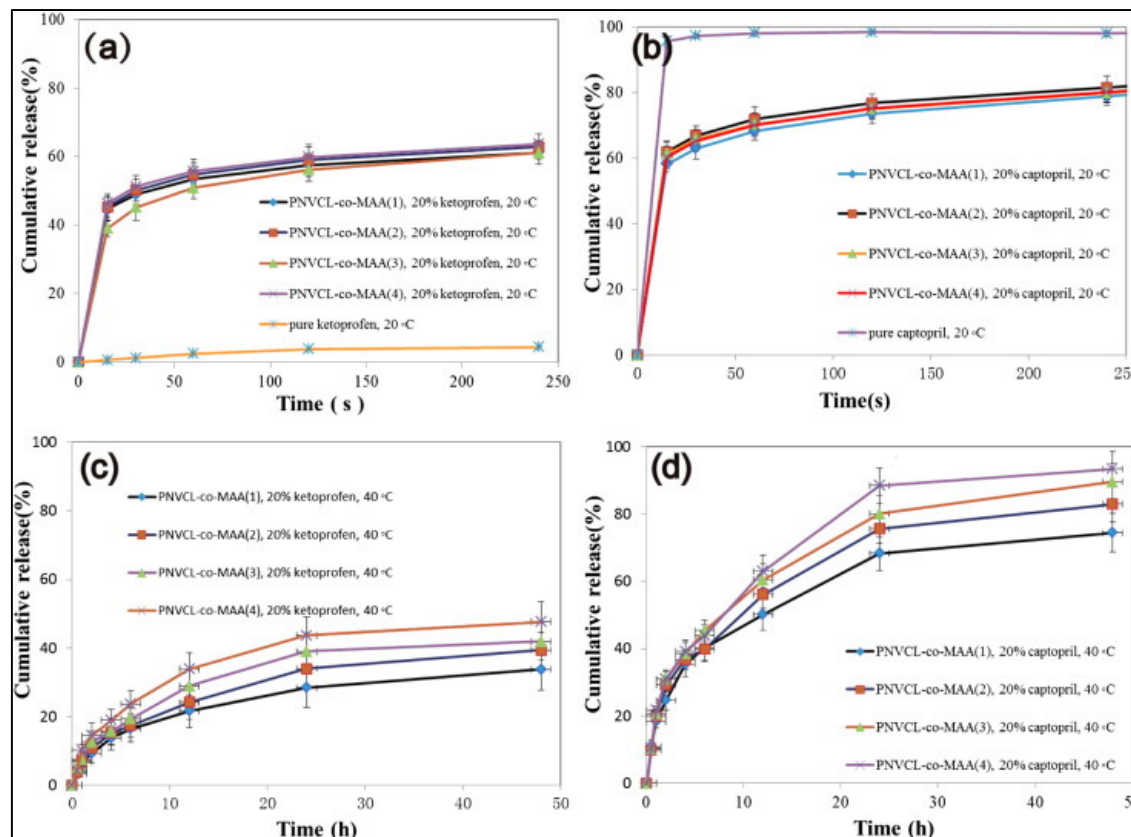


Figure 1. 13 Les profils de libération des médicaments : (a) le kétoprofène à 20°C, (b) le captopril à 20°C, (c) le kétoprofène à 40°C, et (d) le captopril à 40°C, à travers des fibres PNVCL-co-MAA
Tirée de Liu (2016, p. 587)

L'électrofilage de PNIPAM, dont les propriétés sont proches des propriétés du PNVCL, a été largement étudié (Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015) (Chen, et al., 2010) (Yu, et al., 2015). En particulier, Mahesh Pawar et al ont prouvé l'efficacité d'électrofilage du PNIPAM en délivrance de médicament pour les applications de cicatrisation de plaie. L'électrofilage du PNIPAM a été réalisé en mélange avec le PCL qui est un polymère

biodégradable, un médicament (Gati), un agent de réticulation EA et le TFE comme solvant. La dissolution de ce mélange a été effectuée dans un bain d'eau maintenue à 65-70°C (Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015). Des fibres lisses sont donc obtenues avec 70% de PNIPAM, 8% de PCL, 2% d'EA et moins de 20% de Gati. L'auteur a aussi constaté que le diamètre des fibres augmente avec l'augmentation de la concentration du PCL dans le mélange de polymères (Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015).

Le tableau 1.6 présente des exemples d'application d'électrofilage de PNIPAM :

Tableau 1.6 Des exemples d'électrofilage du PNIPAM

Polymères	Solvant	But de l'étude	Références
PNIPAM/PCL	TFE	Délivrance de médicament pour les applications de cicatrisation de plaies	(Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015)
PNIPAM/PCL	DMF/ chloroforme	Création des fibres noyau-enveloppe avec du PCL dans le noyau et du PNIPAM pour l'enveloppe	(Chen, et al., 2010)
Nanocomposites ZnO/ PNIPAM	DMF	Dispersion des nanoparticules de ZnO dans des nanofibres de PNIPAM pour des applications biomédicales	(Yu, et al., 2015)
PLA/PNIPAM	Dichlorométhane	Création des fibres noyau-enveloppe avec de l'acide polylactique (PLA) pour le noyau et du PNIPAM pour l'enveloppe pour des applications dans l'ingénierie tissulaire	(Zhang, Niu, Wang, Ning, Nie, & Ma, 2015)
PNIPAM/PEO	Eau distillée	Électrofilage de PNIPAM/PEO avec la vitamine B12 pour des applications de délivrance de médicament	(Song, Wang, & Wang, 2011)
PNIPAM-co-PS/ TiO2 nanoparticule	Eau bidistillée	Électrofilage de nanoparticules de TiO2 et de poly (N-isopropylacrylamide)-co-polystyrène PNIPAM-co-PS comme un moyen de promouvoir la bioreconnaissance d'un médicament anticancéreux	(Song, et al., 2008)

Comme présenté dans le tableau 1.6, l'électrofilage de PNIPAM a été largement étudié en mélange avec d'autres polymères, des médicaments, des nanoparticules et même des copolymères pour des applications biomédicales et en particulier la délivrance de médicaments. La libération de médicaments à travers les fibres de PNIPAM a été testée à deux températures différentes : une température supérieure et une autre inférieure à la température de transition de phase (LCST/UCST), température au cours de laquelle le polymère passe de la phase hydrophobe à la phase hydrophile ou inversement.

Le chapitre suivant sera consacré à la présentation du plan de travail et des différentes étapes suivies pour aboutir au résultat final.

CHAPITRE 2

OBJECTIFS

L'objectif de ce projet est d'étudier l'électrofilage du PNVCL et de mélanges qui le contiennent et d'obtenir des membranes formées de fibres possédant une morphologie adéquate à la libération de médicament. Pour ce faire le projet fut divisé en trois sous objectifs:

2.1 Sous-objectif 1

Le premier sous-objectif consistait en l'optimisation de l'électrofilage du PNVCL pour fabriquer une membrane de nanofibres polymériques bien continue, lisse, sans perles et homogène. Pour ce faire plusieurs paramètres liés à la solution et au procédé ont dû être variés et optimisés. La Figure 2.1 montre la logique utilisée pour la réalisation de ce sous-objectif.

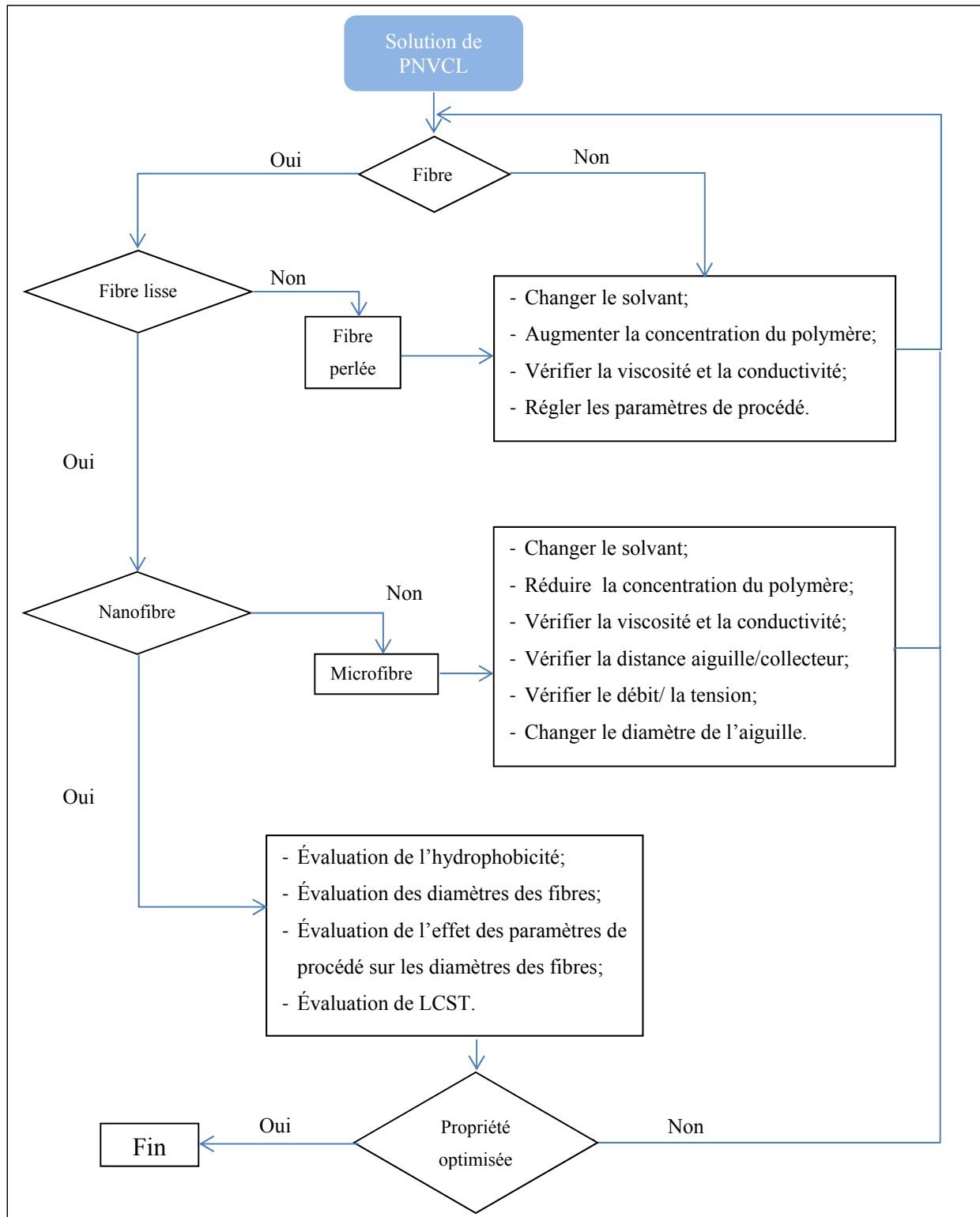


Figure 2.1 Électrofilage nanofibres organigramme du 1^{er} sous-objectif

2.2 Sous-objectif 2

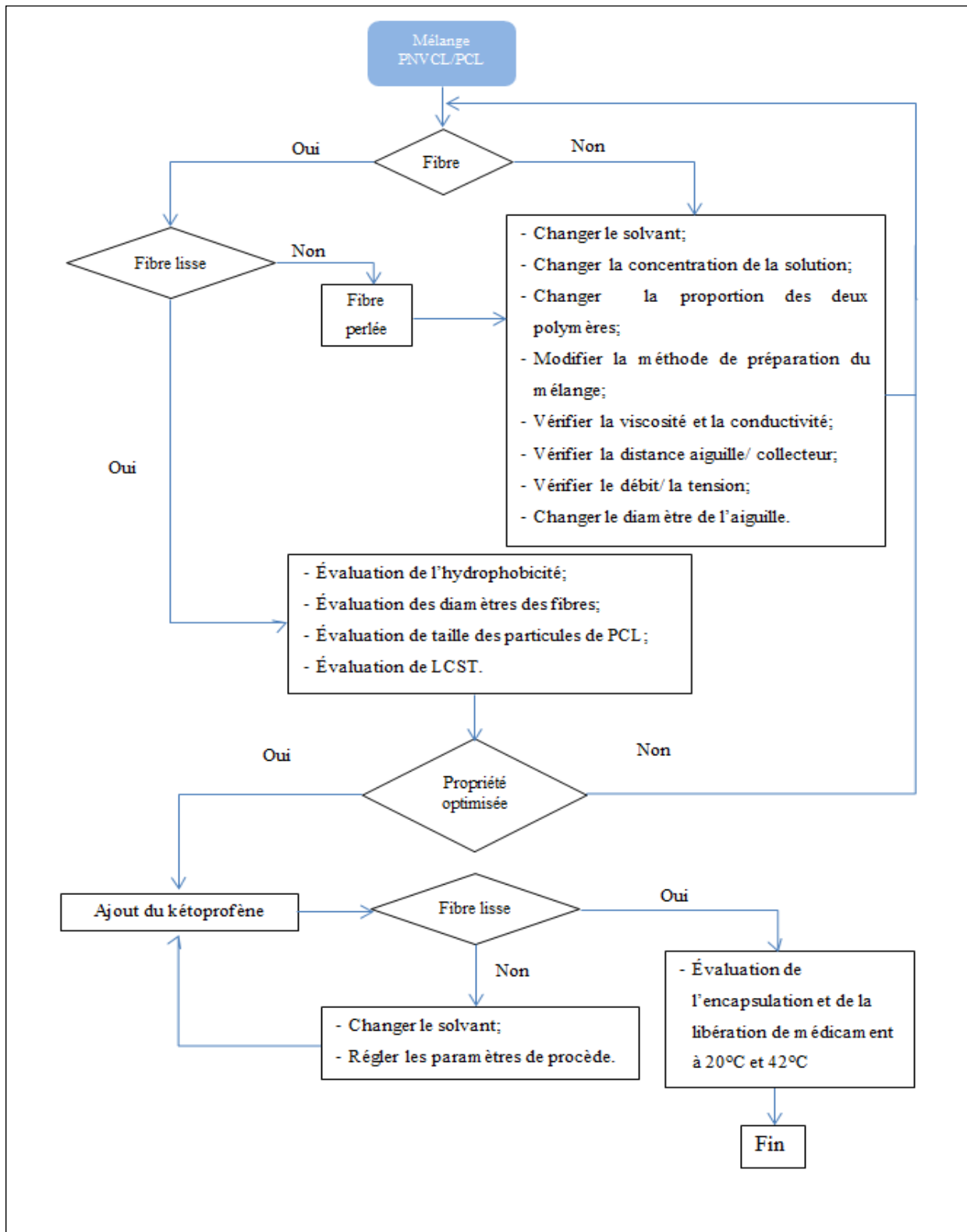
Le deuxième sous-objectif du projet consistait en l'obtention d'une membrane de fibres biphasées, composée d'un mélange de PNVCL avec un second polymère biodégradable pour fabriquer une morphologie plus favorable à la libération des médicaments. Le second polymère fut le PCL. Le PCL est un des polymères biodégradables les plus adaptés aux applications biomédicales étant donné qu'il est biocompatible et ne présente pas des effets toxiques quand en contact avec les cellules vivantes. En plus il présente une biodégradation lente par rapport aux autres polymères biodégradables.

La morphologie et la taille des particules de PCL à l'intérieur des fibres de PNVCL ont un caractère intéressant vu qu'ils affectent :

- La biodégradabilité des fibres.
- L'hydrophobicité de la membrane.
- La libération du médicament.
- La morphologie de la fibre.
- Les propriétés mécaniques de la fibre.

Pour atteindre cet objectif, il était donc nécessaire d'optimiser l'électrofilage du mélange PNVCL/PCL, d'évaluer la morphologie des fibres obtenues, leur LCST et leur hydrophobicité. Ensuite, un test de libération de kétoprofène a été réalisé pour le PNVCL et le mélange PNVCL/PCL à deux températures différentes 20°C et 42°C.

La Figure 2.2 présente la stratégie utilisée pour la réalisation de ce sous-objectif.

Figure 2.2 Électrofilage fibres organigramme du 2^{ème} sous-objectif

2.3 Sous-objectif 3

Le troisième sous-objectif de ce travail est d'obtenir des fibres noyau-enveloppe à l'intérieur desquelles il sera possible d'intégrer des médicaments. L'encapsulation des médicaments dans le noyau des fibres avec l'utilisation du PNVCL pour l'enveloppe permet de mieux contrôler la libération de ces médicaments à des températures déterminées et avec une durée contrôlée. Afin d'atteindre ce sous-objectif, la technique d'électrofilage coaxial fut utilisée.

Le chapitre suivant est dédié à la présentation des polymères et des différents matériaux utilisés ainsi que du procédé d'électrofilage.

CHAPITRE 3

MATÉRIAUX ET PROCÉDÉS

3.1 Matériaux

3.1.1 Poly (N-vinylcaprolactame) PNVCL

Le PNVCL est un polymère amorphe qui présente une température de transition vitreuse de 1°C et une LCST (« Lower Critical Solution Temperature ») de 32°C.

Le PNVCL, ayant une masse moléculaire de 37 kDa, a été utilisé et caractérisé. Ce polymère a été obtenu grâce à une coopération avec l'Université de São Paulo (USP).

3.1.2 Poly (3-caprolactone) PCL

PCL est un polymère semi-cristallin, il possède une faible température de fusion (T_m) entre 58 et 63°C et une température de transition vitreuse (T_g) -60°C (Valentina, Gorrasi, & Vittoria, 2007). Ce polymère est largement utilisé pour l'application biomédicale non seulement pour sa biodégradabilité, mais, aussi pour sa capacité exceptionnelle pour former des mélanges avec une grande variété de polymères et sa biocompatibilité (Middleton & Tipton, 2000).

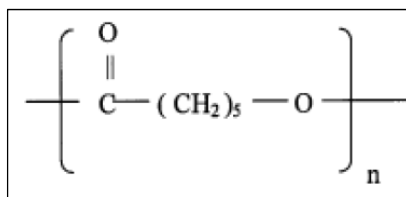


Figure 3.1 Structure chimique du PCL

Le polycaprolactone utilisé au cours de ce travail a une masse moléculaire de 9 kDa et une dispersité $\bar{D} = 1.62$. Ce polymère a été obtenu grâce à une coopération avec l'université de São Paulo. Le solvant utilisé pour l'électrofilage du PCL en mélange avec le PNVCL est

l'eau, dans certains cas le chloroforme a été utilisé pour dissoudre le mélange vu que PCL est soluble dans le chloroforme et non pas dans l'eau.

3.1.3 Poly (éthylène glycol)

Le poly (éthylène glycol) (PEG), un polymère biocompatible, soluble dans l'eau et bio éliminable (Bhattacharai, et al., 2004). Le PEG utilisé a une masse moléculaire de 35 kDa et a été acheté auprès de Sigma Aldrich.

3.2 Solvants

Les solvants utilisés pour l'électrofilage sont l'eau distillée, le chloroforme et l'éthanol. Pour la formation des fibres poreuses par la dissolution de PCL seul, nous avons utilisé l'acétone. Ces produits chimiques étaient de qualité analytique et ont été utilisés tels que reçus de Sigma Aldrich.

3.3 Électrofilage

L'équipement d'électrofilage est composé de quatre éléments principaux :

- Un générateur de haute tension (Spellman, model SL150).
- Une pompe à seringue (Harvard Apparatus, model 703307 R).
- Une seringue contenant une solution polymérique.
- Un collecteur sous forme d'une plaque rectangulaire.

Les solutions de PNVCL et du mélange de PNVCL/PCL avec des concentrations souhaitées ont été versées dans une seringue de 10 ml, typiquement attachées à des aiguilles de différentes gauges. Le débit d'écoulement de la solution sortant à travers le capillaire métallique de l'aiguille a été fixé en fonction de la concentration et du voltage pour couvrir un intervalle entre 5 et 50 $\mu\text{L}/\text{min}$. Une pince crocodile a été accrochée à l'aiguille et utilisée pour se connecter à l'alimentation électrique à haute tension. Une deuxième pince (la masse)

est raccrochée à un support métallique rectangulaire couvert par une feuille d'aluminium qui sert de collecteur.

Lors de l'application de la haute tension, un jet de la solution polymérique se forme et s'éjecte vers la masse pour être accueillie par le collecteur. Ce jet est déposé sur la feuille d'aluminium sous la forme d'un tissu poreux non tissé. La formation de la membrane de volume raisonnable prend entre 1 et 10 min d'application de tension. Après cette période, la tension est coupée et la quantité déposée sur la collecte est stockée dans un Ziploc® pour éviter l'humidité. La membrane est stockée dans la feuille d'aluminium pour être par la suite caractérisée à l'aide de différentes techniques de caractérisation présentées ci-dessous.

3.4 Techniques de caractérisation

Au cours de ce travail, plusieurs techniques de caractérisation ont été utilisées pour analyser et caractériser les polymères utilisés en poudre, en solution et sous forme de fibres électrofilées. La partie suivante présente les différentes techniques de caractérisation.

3.4.1 Viscosité

Les viscosités cinématiques des différentes solutions de PNVCL ont été mesurées en utilisant un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde (Cannon Instrument Company, Zeitfuchs bras transversal Viscosimètre) à température ambiante (23°C). La formule utilisée pour le calcul de viscosité est :

$$U \text{ (cSt)} = T \text{ (s)} \times C \text{ (cSt/s)} \quad (3.1)$$

Avec U est la viscosité cinématique (cSt)

T est le temps d'écoulement du fluide (s)

C est la constante du viscosimètre capillaire (cSt/s)

Deux tailles de viscosimètre ont été utilisées la taille 4 pour les faibles concentrations avec 0,1061 cSt / s constant de viscosimètre et la taille 6 pour les importantes concentrations avec 1.037 cSt / s constant de viscosimètre.

3.4.2 Tension de surface

Les tensions superficielles des solutions polymériques ont été mesurées par la technique de la goutte pendante. Les images des gouttes des solutions ont été effectuées en utilisant un appareil photo numérique couplé à un goniomètre (modèle de tensiomètre optique VCA optima (AST Products, Inc)). L'analyse des images des gouttes et les valeurs de tension de surface ont été déterminées à l'aide du logiciel DROPFIT (Gassin, 2014). Le logiciel DROPFIT permet de calculer numériquement le volume de la goutte et de déterminer la tension de surface après avoir incéré la densité relative de chaque solution. La densité relative des solutions polymériques est mesurée en utilisant un pycnomètre de taille 2 mL (PYREX™ Gay-Lussac Bottles) à température ambiante (23°C).

3.4.3 Microscopie électronique à balayage (MEB)

La morphologie et la taille des fibres électrofilées ont été étudiées par une microscopie électronique à balayage de type Hitachi S3600N à une tension d'accélération de 5 kV. Les membranes ont été fixées sur un support et revêtues avec de l'or (20µm) en utilisant un spray coater. Le diamètre moyen des fibres électrofilées a été déterminé par la mesure de 30 diamètres de fibres acquises au hasard par le logiciel ImageJ pour chaque image en tenant compte de la profondeur de champ (seules les fibres en surface ont été analysées avec plusieurs angles).

3.4.4 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Pour déterminer la LCST des membranes une étude par DSC des fibres de PNVCL et des mélanges de PNVCL/PCL ont été réalisées utilisant un équipement de DSC de type Perkin Elmer (Pyris 1). Les tests de DSC ont été réalisés en effectuant un balayage à des températures allant de -10°C à 80°C avec une vitesse de chauffage de 10°C/min. L'équipement avait été calibré avec de l'indium. Le poids de chaque échantillon dans l'eau variait de 5 à 30 mg.

3.4.5 Encapsulation et libération de kétophène

Après la réalisation d'une étude approfondie de l'obtention et la caractérisation des fibres de PNVCL et du mélange PNVCL/PCL, l'encapsulation et la libération contrôlée de kétoprofène à travers ces fibres ont été évaluées dans les mêmes conditions expérimentales en ajoutant 10 % de kétoprofène en proportion de la masse du polymère comme expliqué dans la partie 3.5.3.

L'évaluation de l'efficacité d'encapsulation du médicament (EE) a été réalisée par spectrophotomètre UV-visible (Genesys série 10) à une longueur d'onde de 255 nm. 1,5 mg de fibres électrofilées ont été dissous dans 2 mL d'éthanol pendant 48 heures sur un agitateur. La solution obtenue a été diluée 20 fois pour être par la suite analysée. Les résultats sont présentés en termes de pourcentage cumulatif libéré en fonction du temps de libération (voir équation 1):

$$EE(\%) = (W_t/W_d) \times 100 \quad (3.2)$$

W_t étant la quantité de kétoprofène libéré à temps t et W_d , la quantité totale ou théorique de kétoprofène (la quantité de kétoprofène utilisée pour la préparation des fibres). (Adaptée de (Mahesh, 2015)).

L'étude de la libération de kétoprofène a été effectuée comme suit: Les fibres contenant du kétoprofène (1-2 mg) ont été fixées sur un support en verre et placé dans 40 mL de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) (pH 7,4) utilisé comme milieu de dissolution. Les échantillons ont été agités par la suite sur un agitateur magnétique à des températures comprises entre 20 et 42°C. Des aliquotes de 3 mL ont été prélevés à des intervalles appropriés de la cuve de dissolution et analysés immédiatement par un spectrophotomètre UV-visible à 255 nm.

Finalement, les échantillons prélevés ont été remplacés par du tampon phosphate frais et la concentration de kétoprofène libérée a été quantifiée à partir d'une courbe standard en utilisant le spectrophotomètre UV-visible. Les échantillons ont été testés deux fois (vu que ce sont des tests préliminaires) afin de calculer la moyenne de la libération.

3.5 Procédures expérimentales

Le premier et le deuxième sous-objectif sont d'un intérêt complémentaire. Cet intérêt revint à faciliter et à préparer les différentes étapes pour réussir le troisième sous-objectif.

Une démarche spécifique basée sur plusieurs expériences et moyens de caractérisation cités ci-dessus a été adaptée afin de réussir à optimiser le procédé d'électrofilage de PNVCL et du mélange PNVCL/PCL et à analyser et contrôler la taille de particule de PCL dans le mélange. Afin de réussir à optimiser le procédé d'électrofilage du PNVCL, du mélange PNVCL/PCL et du mélange PNVCL/PCL/kétoprofène il faut se baser sur trois types de paramètres.

- Paramètres liés à la solution polymérique;
- Paramètres liés au procédé d'électrofilage;
- Paramètres liés à l'environnement.

Certains paramètres présentés n'ont pas été contrôlés comme la température et l'humidité étant donné que l'équipement d'électrofilage utilisé ne permet pas leur contrôle.

3.5.1Électrofilage de PNVCL

Des solutions aqueuses contenant 15, 20, 30, 35 et 45wt % de PNVCL ont été préparées en dissolvant la poudre de PNVCL dans l'eau distillée à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 4 heures.

L'influence des paramètres de procédé sur « l'électrofilabilité », la morphologie et la taille des fibres a été évaluée. Pour la première série d'expériences, la tension a été variée entre 10 et 25 kV, tout en maintenant le débit d'écoulement à 2 mL/h et la distance entre l'aiguille et le collecteur de 15 cm. Pour la deuxième série d'expériences, la tension a été fixée à 15 kV, la distance entre l'aiguille et le collecteur à 15 cm et nous avons varié le débit de 5 à 50 μ L/h. Enfin, la troisième série d'expériences visait l'étude de la variation de distance entre l'aiguille et le collecteur qui a été variée de 10 à 25 cm en gardant constants, la tension à 15 kV et le débit d'écoulement à 2 mL/h.

3.5.2 Électrofilage du mélange PNVCL/PCL

Dans cette partie, un mélange de PNVCL qui est un polymère hydrophile ayant une température de transition vitreuse de 1°C, et de PCL qui est un polymère hydrophobe ayant une température de transition vitreuse de -60°C, a été réalisé dans l'eau distillée. La courbe de DSC de ce mélange présente les deux températures de transition vitreuse de ces deux polymères ce qui prouve leur immiscibilité dans l'eau. Par conséquent, le mélange de ces polymères résulte en la formation d'une émulsion turbide composée d'une solution aqueuse de PNVCL et de particules de PCL.

Le contrôle de la morphologie et de la taille des particules de PCL est possible par le contrôle de la méthode de préparation des solutions polymériques à électrofiler. Quatre solutions polymériques différentes ont été réalisées par quatre méthodes spécifiques en mettant en œuvre différents types de solvants et de techniques de préparation. Le but de cette expérience est de varier la taille de particule de PCL.

L'intérêt de ces quatre solutions est de construire des fibres poreuses facilitant la libération des médicaments à travers la membrane. Les fibres sont composées d'une matrice de PNVCL et de particules de PCL. La biodégradation des particules de PCL résulte à la création de trous dans les fibres à travers lesquelles la solution biologique se délivre.

La solution à électrofiler est composée par deux types de polymère : Le PNVCL dont la masse moléculaire est de 37 kDa et qui est soluble dans l'eau et le PCL qui est hydrophobe et non soluble dans l'eau et présente une masse moléculaire de 9 kDa. Puisque notre application est biomédicale, on a commencé par électrofiler ce mélange avec l'eau comme solvant.

Le choix de pourcentage de PCL a été fixé à 25%; ce choix est basé sur sa faible masse moléculaire de (9 kDa) par rapport au PNVCL, l'électrofilabilité de la solution et aussi l'homogénéité et la continuité des fibres. La partie suivante présente une description des quatre méthodes réalisées:

a Solution 1 : Suspension de PCL en solution aqueuse de PNVCL

Une suspension homogène de PCL a été préparée en dispersant 0,5 g de PCL dans une solution aqueuse de PNVCL dissous dans 2,8 mL d'eau distillée avec une concentration de 35wt%. La solution est réalisée à une température ambiante (21°C) pendant 3 heures sur un agitateur avec une vitesse de 150 tr/min. La figure 3.4 présente les étapes de réalisation de la solution 1 du mélange PNVCL/PCL.

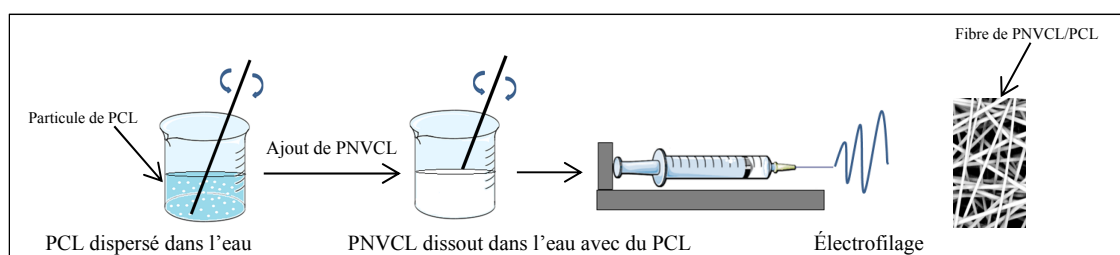


Figure 3. 2 Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL de la solution 1

b Solution 2 : Suspension de PCL électropulvérisée en solution aqueuse de PNVCL

La deuxième solution débute par la préparation de poudre de PCL électropulvérisée. La poudre de PCL a été obtenue par électropulvérisation d'une solution de 1 g de polymère dans 3 mL d'acétone avec 15 kV en tension, 3 mL/h de débit d'écoulement et 15 cm de distance entre l'aiguille et le collecteur. Ensuite une suspension homogène de la poudre de PCL électropulvérisée a été préparée en dispersant 0,5 g de PCL dans une solution aqueuse de PNVCL composée de 1.5g de PNVCL et 2,8 mL d'eau distillée avec une concentration de 35 wt% à la température ambiante (21°C) pendant 3 heures sur un agitateur. La figure 3.5 présente les étapes de réalisation de la solution 2 du mélange PNVCL/PCL.

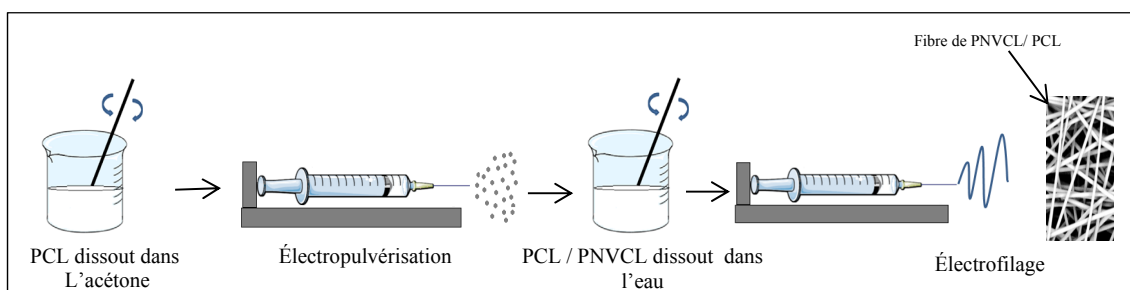


Figure 3. 3 Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL de la solution 2

c Solution 3 : solution aqueuse de PNVCL / PCL obtenue après dissolution dans chloroforme

La troisième solution a été obtenue par dissolution de 1.5g de PNVCL et 0.5g de PCL dans 4 mL de chloroforme. Après 48 heures de séchage, le mélange a été fragmenté et dispersé dans 2,8 mL d'eau distillée à température ambiante (21°C) pendant 6 heures sur un agitateur avec une vitesse de 150 tr/min. La figure 3.6 présente les étapes de réalisation de la solution 3 du mélange PNVCL/PCL.

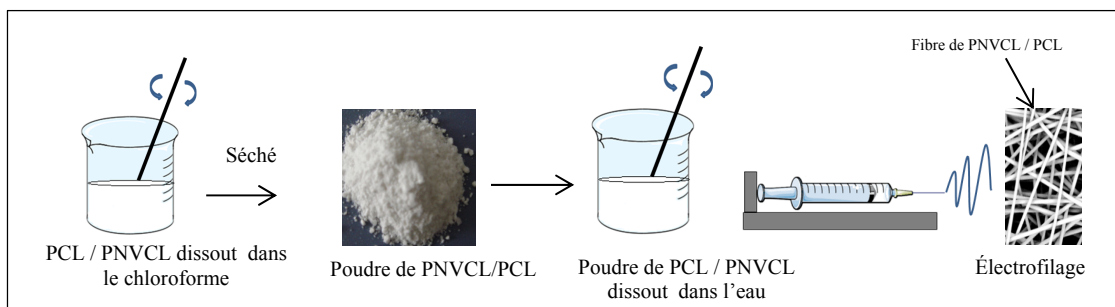


Figure 3. 4 Schémas des étapes d'électrofilage du mélange PNVCL/PCL de la solution 3

d Solution 4 : Solution de PNVCL /PCL dans le chloroforme

La dernière solution a été préparée en dissolvant 1,5 g de PNVCL et 0,5 g de PCL dans 3 mL de chloroforme à la température ambiante (21°C) pendant 30 minutes sur un agitateur pour

atteindre une concentration de 30wt%. La figure 3.7 présente les étapes de réalisation de la solution 4 du mélange PNVCL/PCL.

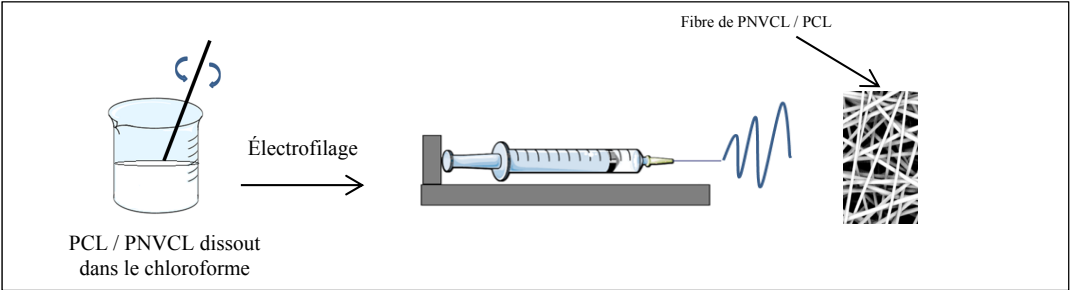


Figure 3. 5 Schémas des étapes d’électrofilage du mélange PNVCL/PCL de la solution 4

Les suspensions et les solutions réalisées par les quatre méthodes ont été électrofilées en utilisant les mêmes paramètres de procédé et en utilisant une aiguille en acier inoxydable de calibre 18g. Les paramètres de procédé appliqués pour l’électrofilage du mélange PNVCL/PCL sont présentés dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 Paramètres appliqué pour l’électrofilage des quatre solutions

Paramètres		Solution 1	Solution 2	Solution 3	Solution 4
Paramètre de solution	Concentration	42%	42%	42%	30 %
Paramètre de procédé	Tension	15 kV			
	Débit	2 mL/h			
	Distance	15 cm			
	Diamètre d’aiguille	18 g			

3.5.3Électrofilage de PNVCL/PCL/kétoprofène

Le kétoprofène est un médicament hydrophobe; 10wt% de kétoprofène a été utilisé pour préparer la solution de polymère avec une concentration de 42wt% de PNVCL/PCL dans

l'éthanol. Deux solutions polymériques ont été préparées suivant deux méthodes décrites brièvement ci-dessous. Ces deux solutions ont été choisies en fonction des résultats qui sont présentés plus bas:

a Solution de PNVCL/PCL/kétoprofène dans éthanol

Une solution homogène a été préparée en dissolvant 1,5 g de PNVCL, 0,4 g de PCL et 0,2 g de kétoprofène dans 3,5 mL d'éthanol à température ambiante (23°C) pendant 3 heures sur un agitateur.

b Solution d'éthanol de PNVCL/PCL électropulvérisée /kétoprofène

Une poudre de PCL a été obtenue par électropulvérisation de 1 g PCL dans 3 mL d'acétone avec 15 kV de tension, 3 mL/h du débit d'écoulement et 15 cm distance entre l'aiguille et le collecteur. Par la suite, une solution homogène de la poudre de PCL électropulvérisée a été préparée en dispersant 0,4 g de PCL dans 3,5 mL d'éthanol avec 1,5 g de PNVCL et 0.2g de kétoprofène à température ambiante (23°C) pendant 3 heures sur un agitateur.

Les solutions résultantes ont été électrofilées avec 15kV pour la tension, 2mL/h pour le débit et 15cm pour la distance entre l'aiguille et le collecteur.

3.5.4Électrofilage Coaxial du mélange PNVCL/ PCL avec du PEG

L'électrofilage coaxial a été réalisé avec le même équipement d'électrofilage en remplaçant l'aiguille simple par une aiguille coaxiale.

Une solution aqueuse de PEG a été préparée en dissolvant 1,5 g de PEG dans 3,5 mL d'eau distillée et électrofilée dans l'aiguille intérieure de l'aiguille coaxiale pour créer le noyau des fibres noyau-enveloppe 'core-shell'. La première solution du mélange PNVCL/PCL a été utilisée pour l'électrofilage de l'enveloppe vu qu'elle présente les meilleurs résultats pour la morphologie des fibres et la taille des particules de PCL. Les paramètres du procédé d'électrofilage ont été fixés à 15 kV pour la tension et 15 cm pour la distance entre l'aiguille et le collecteur. Le débit d'écoulement des deux solutions a été contrôlé par une pompe

seringue programmable, retenue à 2 mL/h pour la solution du noyau et variant dans la plage de 0,6 à 2 mL/h pour la solution d'enveloppe. Le tableau 3.2 présente les différents paramètres de procédé utilisés pour l'électrofilage coaxial.

Tableau 3.2 Paramètres de procédé d'électrofilage coaxial
du mélange PNVCL/PCL et PEG avec de l'eau distillée

Paramètres	Paramètres de procédé		
Solutions	Tension (kV)	Débit (mL/h)	Distance (cm)
Enveloppe : PNVCL/PCL	15	2	15
Noyau : PEG		0,6/1/2	

Le chapitre suivant est dédié à la présentation des résultats d'électrofilage de PNVCL, du mélange PNVCL/PCL, du mélange PNVCL/PCL/kétoprofène et l'électrofilage coaxial de PNVCL/PCL et PEG suivi par les mesures de l'efficacité d'encapsulation (EE) et de la libération du médicament à deux températures différentes : 20°C (au-dessous de la LCST) et une 42°C (au-dessus de la LCST). Ces températures ont été choisies pour être largement en dessous et au-dessus de la température de LCST.

CHAPITRE 4

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

L'optimisation du procédé d'électrofilage du PNVCL et des mélanges PNVCL/PCL est possible à travers l'optimisation des différents paramètres liés aux matériaux et au procédé. Les fibres résultantes, l'évaluation de LCST et l'hydrophobicité du PNVCL ainsi que l'administration des médicaments sont présentés ci-dessous. Enfin un exemple d'électrofilage coaxial est présenté par les figures représentant des fibres noyau-enveloppe.

4.1 Optimisation de l'électrofilage de PNVCL

Le tableau 4.1 présente les valeurs de la tension de surface et de la viscosité pour différentes concentrations des solutions aqueuses de PNVCL préparées pour l'électrofilage. La figure 4.1 présente la morphologie typique de ces fibres électrofilées obtenues.

Tableau 4.1 Propriétés des solutions aqueuses de PNVCL à des concentrations différentes

Masse moléculaire (kDa)	Solvant	Concentration (w/v)	Viscosité (cSt)	Tension de surface (mN/m)	Constante diélectrique ϵ (N/A)
37	Eau distillée	0%	0,95	72	80,1
		20%	48	50	-
		30%	277	47	-
		35%	626	45	-
		45%	870	38	-

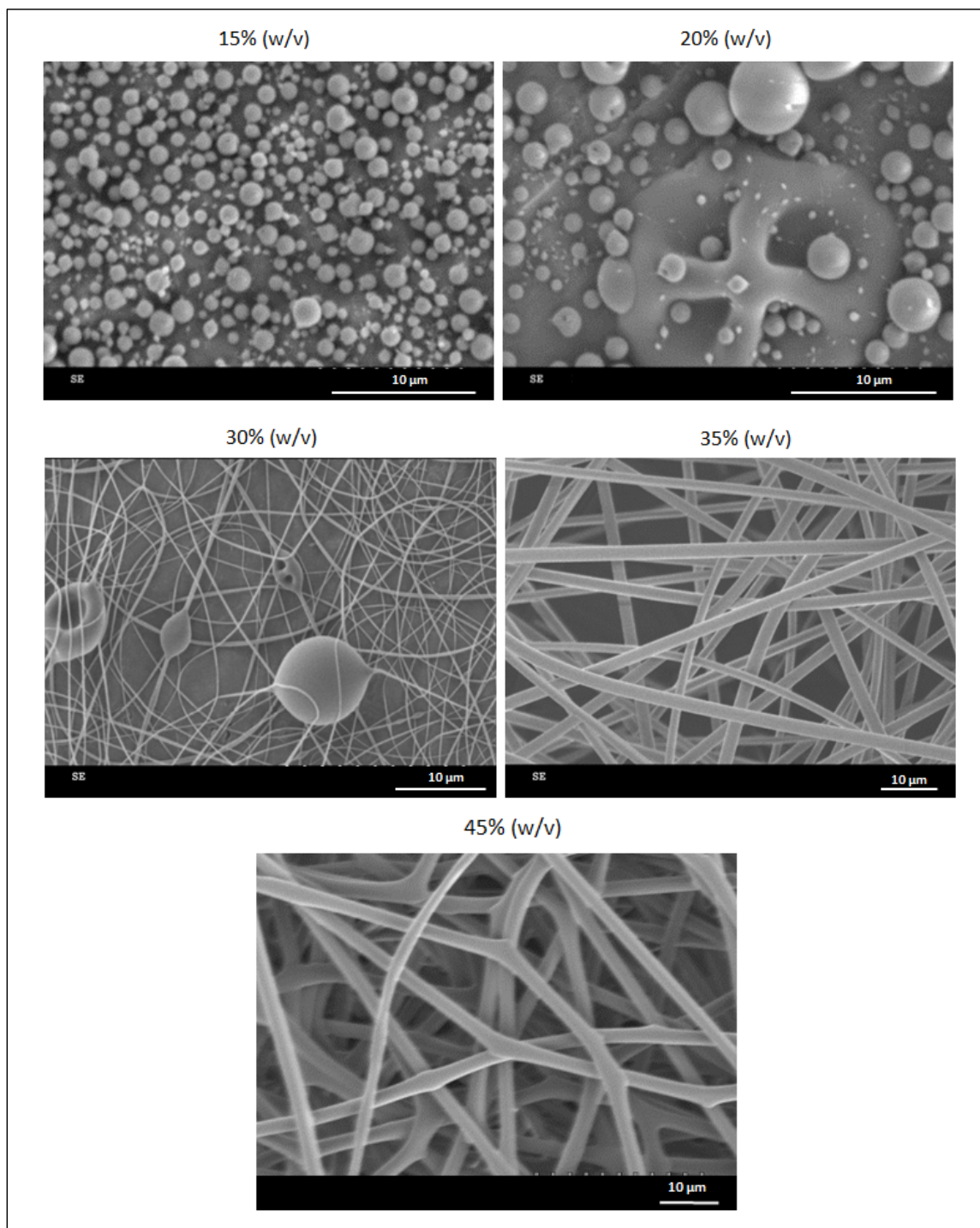


Figure 4.1 Image microscopique (MEB) des morphologies de fibres de PNVCL en fonction de la concentration des solutions

On peut voir que la morphologie des fibres électrofilées varie en fonction de la concentration de la solution. Pour une concentration de solution de PNVCL en dessous de 30 wt%, seules des particules ont été obtenues, cela est probablement dû à l'absence d'enchevêtrement entre les chaînes de polymère en raison de la faible viscosité des solutions. Par contre, l'électrofilage de la solution de concentration de 30 wt% a conduit à l'obtention de fibres perlées. Cette morphologie correspond à une étape intermédiaire entre l'électropulvérisation et l'électrofilage. À cette concentration de solution, les chaînes polymériques présentent suffisamment d'enchevêtrements pour conduire à la formation de fibres. Toutefois, en raison de la grande tension superficielle présentée par cette solution, le jet se contracte au cours de l'électrofilage, ce qui entraîne la formation de perles. Pour une concentration de 35 wt%, il semble que les enchevêtrements des chaînes polymériques soient suffisamment élevés pour s'opposer à la tension superficielle de la solution et à la formation des perles. Cependant, à une concentration au-delà de 35 wt%, la membrane perd sa morphologie fibreuse et des rubans connectés apparaissent. Ce type de morphologie peut être expliqué par la viscosité élevée de la solution polymérique ce qui engendre la réduction de la vaporisation du solvant pendant l'électrofilage et par conséquent l'augmentation des diamètres des fibres. Des résultats similaires ont été observés pour différents polymères (Gupta, Elkins, Long, & Wilkes, 2005) (Sarabi-Mianeji, Jennifer, & Danny.J.Y.S., 2015), et ont été expliqués par plusieurs modèles analytiques décrivant l'effet des propriétés des matériaux sur l'électrofilage (Šimko, Erhart, & Lukáš, 2014).

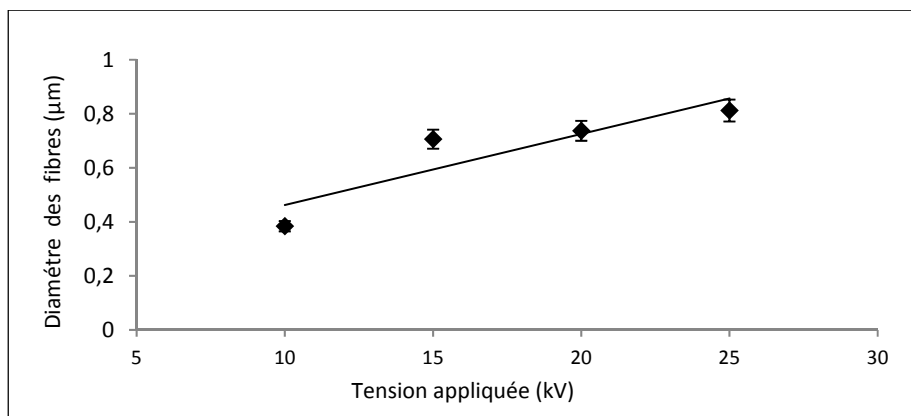


Figure 4.2 Diamètre moyenne des fibres en fonction de la tension appliquée avec 2 mL/h de débit d'écoulement et 15cm de distance aiguille/collecteur

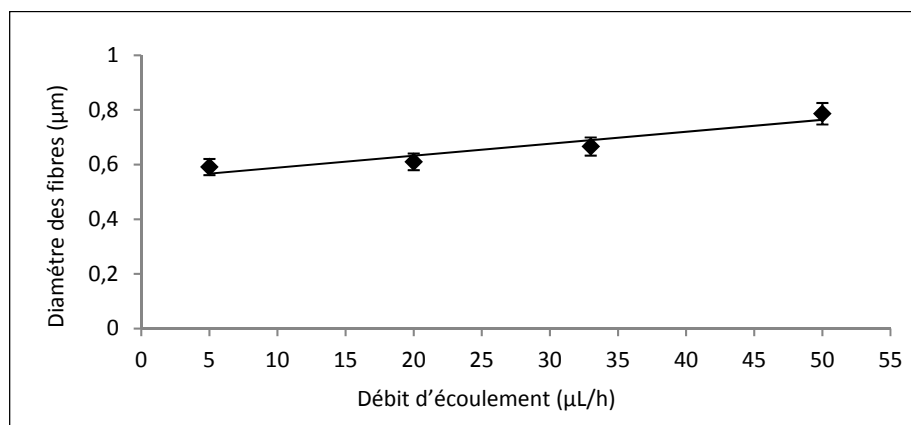


Figure 4.3 Diamètre moyenne des fibres en fonction du débit d'écoulement avec 15 kV de tension appliquée et 15cm de distance aiguille/collecteur

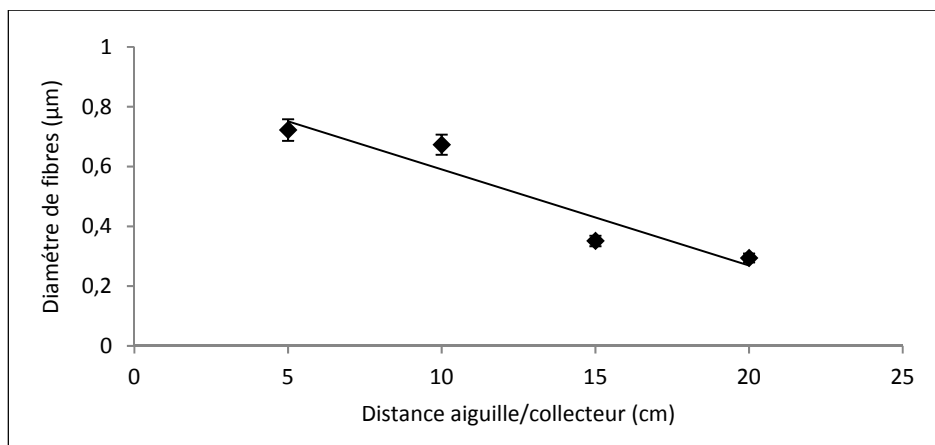


Figure 4.4 Diamètre moyenne des fibres en fonction de la distance aiguille/collecteur avec 15 kV de tension appliquée et 2 mL/h de débit d'écoulement

Les figures 4.2, 4.3 et 4.4 présentent l'effet de la tension appliquée (avec un débit d'écoulement de 2 mL/h et une distance aiguille/collecteur de 15 cm), du débit d'écoulement (avec une tension appliquée de 15 kV et une distance aiguille/collecteur de 15 cm) et de la distance entre l'aiguille et le collecteur (avec une tension appliquée de 15 kV et un débit d'écoulement de 2 mL/h) sur les diamètres de fibres respectivement. Le diamètre moyen des fibres électrofilées a été déterminé par la mesure de 30 diamètres de fibres acquises au hasard à différents angles de capture par le logiciel ImageJ et les barres d'erreur représentent l'écart type. La détermination des diamètres a été réalisée en tenant compte de la profondeur de champ (seules les fibres en surface ont été analysées). On peut constater que le diamètre des fibres augmente proportionnellement avec l'augmentation de la tension appliquée et du débit d'écoulement. Cependant, il diminue avec l'augmentation de la distance entre la pointe de l'aiguille et le collecteur. Avec l'augmentation de la tension ou du débit, la seringue éjecte une quantité plus importante de solutions polymériques ce qui engendre une évaporation lente du solvant et la formation de fibres de diamètre important. Des résultats similaires ont été observés par Chunxue Zhang et al pour les fibres électrofilées par poly (vinyl alcohol) (PVA) (Zhang, Yuan, Wu, Han, & Sheng, 2005). D'autre part, l'augmentation de la distance aiguille/collecteur engendre l'augmentation de la durée d'évaporation du solvant et par conséquent la formation de fibres dont les diamètres sont plus petits.

4.2 Électrofilage du mélange PNVCL/PCL

Étant donné que la tension est le paramètre qui influence le plus le diamètre des fibres de PNVCL (voir parie 4.1), son influence sur la morphologie et le diamètre des fibres du mélange a été évaluée. La figure 4.5 présente la morphologie des fibres suivant les quatre méthodes de préparation du mélange PNVCL/PCL à différentes tensions appliquées (vu la différence au niveau de l'ordre de grandeur des diamètres des fibres illustrées dans les figures 4.5-j,k et l, il n'a pas été possible d'uniformiser l'échelle utilisée dans les autres figures).

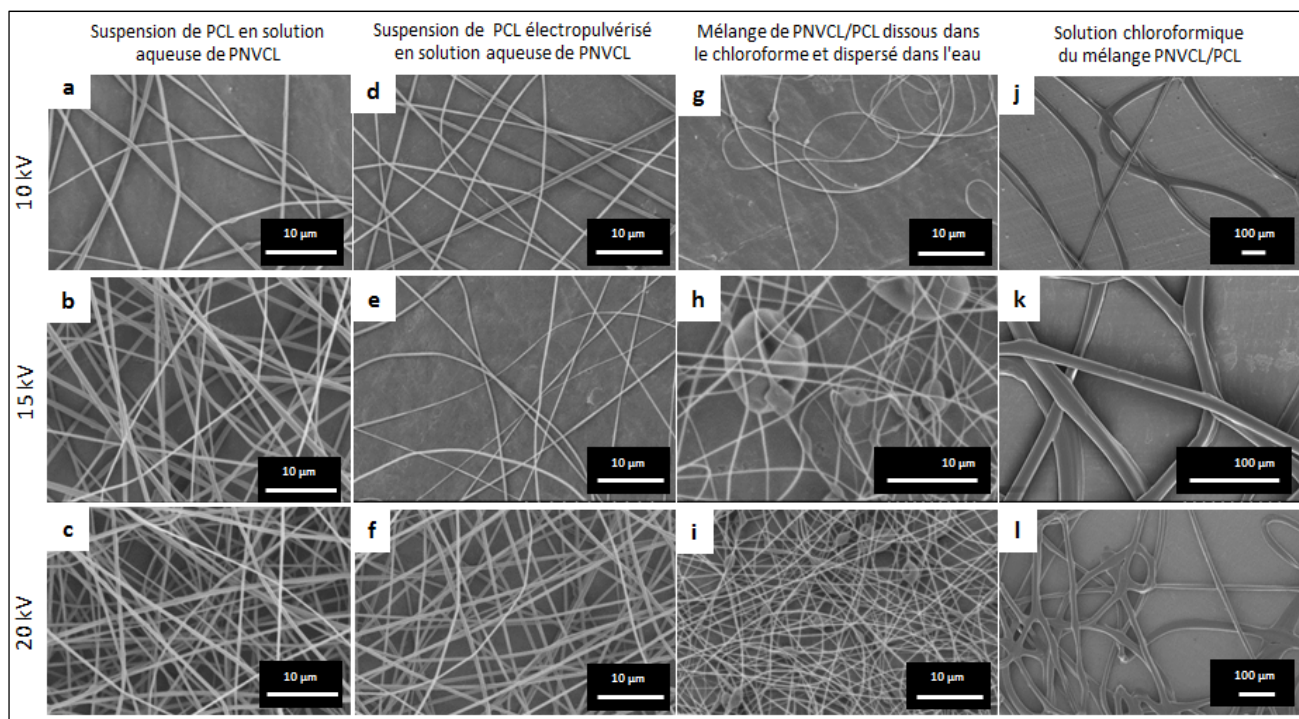


Figure 4.5 Images microscopiques (MEB) de morphologie des fibres des quatre mélanges PNVCL/PCL électrofilées avec 10, 15 et 20 kV de tension appliquée, 2 mL/h du débit d'écoulement et 15 cm de distance aiguille/collecteur

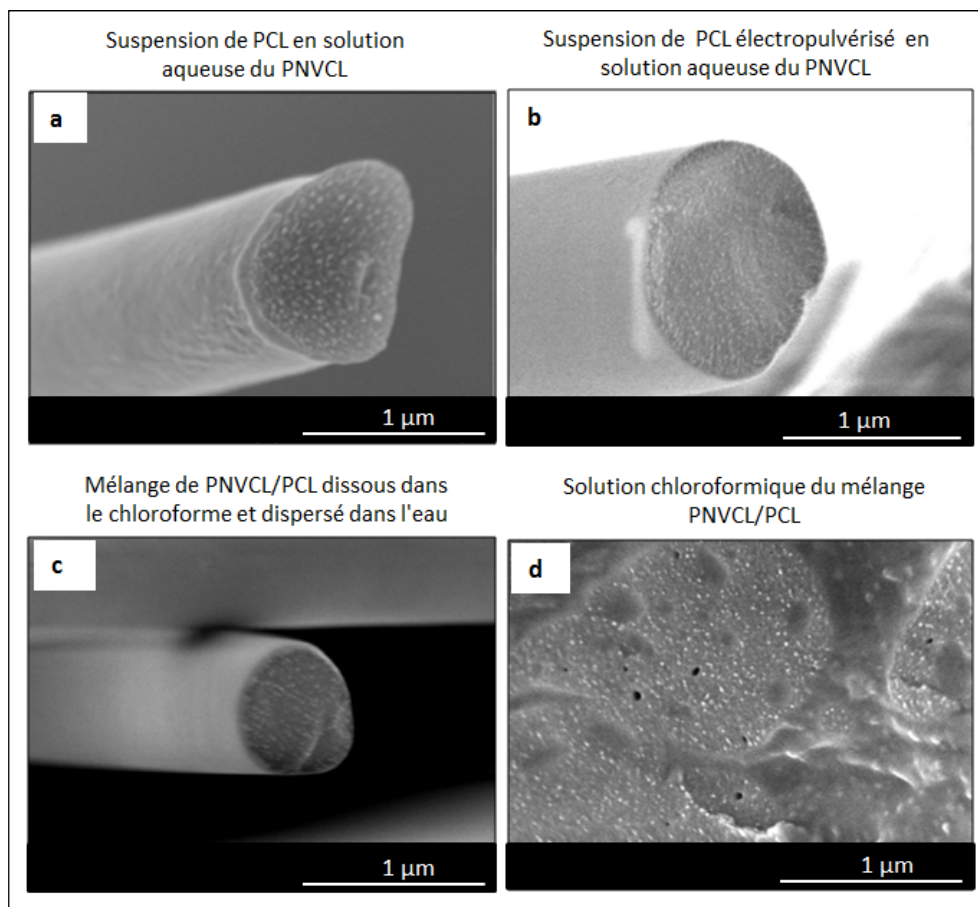


Figure 4.6 Images microscopiques (MEB) de la coupe transversale des fibres des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilées avec 15 kV de tension appliquée, 2 mL/h du débit d'écoulement et 15 cm de distance aiguille/collecteur

Tableau 4.2 Diamètre moyen des fibres et de taille de particule de PCL des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilées (20kV)

Fibres	PNVCL	Suspension de PCL en solution aqueuse de PNVCL	Suspension de PCL électropulvérisé en solution aqueuse de PNVCL	Mélange de PNVCL/PCL dissous dans le chloroforme et dispersé dans l'eau	Solution chloroformique du mélange PNVCL/PCL
Diamètre des fibres (μm)	0,6	0,9	1	0,7	10
Taille de particule (nm)	-	20	14	17	16

On peut voir que, pour une meilleure électrofilabilité, une haute tension (20kV) doit être appliquée pour ces quatre mélanges (figures 4.5-c, 4,5-f, 4,5-i et 4,5-j). Lors de l'utilisation du chloroforme comme solvant (figures 4.5-j, 4.5-k et 4.5-l), l'électrofilage résulte en la création de fibres fondues et de grand diamètre (supérieurs à 10 μm) par rapport aux fibres résultants des autres mélanges. Cela est dû probablement à la forte volatilité et à la faible constante diélectrique du chloroforme par rapport à celle de l'eau (80,1 contre 4,8) (Luo, Stride, & Edirisinghe, 2012).

L'électrofilage de la suspension aqueuse de PNVCL/PCL obtenue précédemment par dissolution dans le chloroforme n'a pas abouti non plus à l'obtention de fibres homogènes et lisses. Ceci est dû à la non homogénéité de la solution ce qui engendre le blocage de la seringue au cours de l'électrofilage et l'apparition de billes à l'intérieur des fibres (voir la figure 4.5-h). Un comportement similaire a été observé par Sant et al (Sant, 2011) lors de l'électrofilage du mélange PCL / PGS (poly (glycerol sebacate)). L'ajout du PNVCL à la suspension aqueuse du PCL et du PCL électropulvérisé (mélange un et deux) a abouti à la création de fibres lisses et homogènes.

La figure 4.6 présente la coupe transversale de fibres résultantes des quatre mélanges de PNVCL/PCL. Le tableau 4.2 présente les diamètres moyens des fibres électrofilées et les tailles moyennes des particules de PCL. Ces deux valeurs ont été déterminées en utilisant le

logiciel ImageJ comme a été expliqué ci-dessus. On peut constater que l'addition de PCL aux mélanges a entraîné une augmentation du diamètre de fibres par rapport aux fibres électrofilées avec seulement du PNVCL. L'ajout du PCL obtenu après la synthèse ou après l'électropulvérisation ne semble pas avoir une grande influence sur le diamètre des fibres. Cependant, les tailles des particules de PCL dans les fibres sont plus petites après électropulvérisation qu'à l'état pur après sa synthèse.

Tableau 4.3 Valeurs de LCST de fibres des quatre mélanges de PNVCL/PCL électrofilées

Polymères	PNVCL	Suspension de PCL en solution aqueuse de PNVCL	Suspension de PCL électropulvérisé en solution aqueuse de PNVCL	Mélange de PNVCL/PCL dissous dans le chloroforme et dispersé dans l'eau	Solution chloroformique du mélange PNVCL/PCL
LCST (°C)	38,0	35,8	36,5	36,5	36,3

Le tableau 4.3 présente les valeurs de LCST mesurées pour les fibres de PNVCL et les fibres du mélange PNVCL/PCL dissout dans l'eau distillée. Ces mesures ont été réalisées par DSC suivant le mode opératoire décrit dans la partie expérimentale et une incertitude de ± 2 °C. Après l'ajout du PCL, la LCST de PNVCL a diminué de 2°C. Ces résultats sont en bon accord avec les résultats de Qiuhua Wu et al qui ont observé que la copolymérisation du PNVCL avec le PCL entraîne une diminution de la LCST (Wu, et al., 2014). Ils ont également observé qu'une augmentation de la longueur du bloc PCL entraîne une diminution plus importante de la LCST (Wu, et al., 2014). Cette diminution de la LCST peut être expliquée par le caractère hydrophobe du PCL. Le mélange de PNVCL avec un polymère hydrophobe, comme le PCL, lui rend plus hydrophobe et par conséquent diminue la température de transition entre l'état hydrophile et l'état hydrophobe.

Des fibres lisses et homogènes ont été observées uniquement lors de l'utilisation des suspensions PCL dans des solutions aqueuses de PNVCL (mélange 1 et 2). Par conséquent, seules les fibres PNVCL et les fibres obtenues à l'aide de ces deux suspensions ont été testées pour la délivrance de médicaments.

4.3 Encapsulation et libération de kétoprofène

Le tableau 4.4 présente l'efficacité d'encapsulation EE (%) du kétoprofène dans les fibres de PNVCL et du mélange PNVCL / PCL. On peut constater que l'efficacité d'encapsulation pour les trois échantillons est supérieure à 85%.

Tableau 4.4 Efficacités d'encapsulation EE %
du kétoprofène dans les fibres

Fibres	Efficacité d'encapsulation EE (%)
PNVCL/kétoprofène	99,6
PNVCL/PCL/kétoprofène	87,7
PNVCL/PCL électropulvérisée/kétoprofène	95,4

Ces résultats semblent indiquer que les fibres de PNVCL et du mélange PNVCL/PCL contiennent une quantité importante de kétoprofène utilisée pendant l'électrofilage.

Les figures 4.7-a et 4.7-b présentent le profil de libération de kétoprofène par les trois fibres en fonction de la température : 20°C et 42°C respectivement. Pour une température inférieure à la LCST (20°C) (voir figure 4.7-a), une libération rapide et importante a été observée avec 80% de libération pendant la première minute du test pour les fibres PNVCL/kétoprofène. Les points représentent la moyenne de deux valeurs prises lors du test de libération et la courbe reliant les points ne représente pas une allure mathématique, mais seulement un guide pour les yeux.

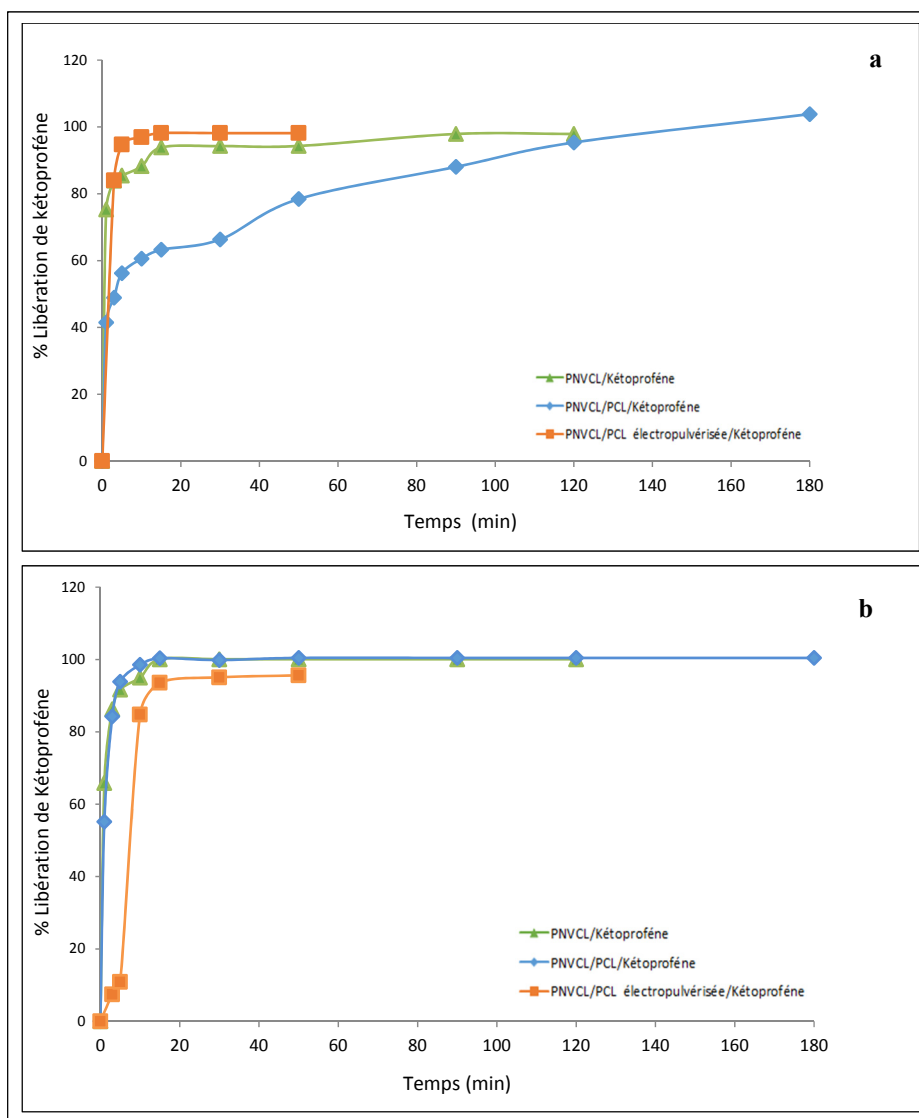


Figure 4.7 Profil de libération de kétoprofène par les fibres PNVCL/kétoprofène, PNVCL/PCL/kétoprofène et PNVCL/PCL électropulvérisation/kétoprofène à 20°C (a) et 42°C (b)

À 20°C, les chaînes de polymères se gonflent et facilitent ainsi la libération de médicament par les fibres (Liu L., 2016). L'addition de PCL affaiblit la libération de 40% et 60% pendant la première minute du test pour les fibres de PNVCL/PCL/Kétoprofène et PNVCL/PCL électropulvérisé/kétoprofène respectivement. Cela peut être expliqué par l'hydrophobicité du PCL (Pawar, Rathna, Agrawal, & Kuchekar, 2015) et aussi la différence de taille des particules du PCL.

Pour une température supérieure à la LCST 42°C (voir figure 4.7-b), une libération de kétoprofène moins importante (60% et 10%) a été observée pendant la première minute du test pour les fibres de PNVCL / kétophofene et les fibres des deux mélanges respectivement. À cette température, les chaînes de PNVCL s'effondrent et limitent la libération du kétoprofène (Liu, et al., 2016). Cependant, cette réduction de la libération n'est pas suffisante pour les applications de délivrance de médicament qui nécessite une libération plus stable et durable (Heures/jours).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette libération rapide; une liste des différentes hypothèses ainsi que le plan des expériences nécessaires pour comprendre et résoudre ce problème sont présentés dans le tableau 4.5:

Tableau 4.5 Hypothèses et plan d'expériences

Hypothèses	Plan d'expériences
1- Le kétoprofène n'est pas encapsulé dans les fibres et il est présent seulement sur la surface.	- Caractériser les fibres par DSC, FTIR et DRX pour s'assurer de l'encapsulation du kétoprofène à l'intérieur des fibres. (D'après Liu. L et al, lorsque le kétoprofène est totalement encapsulé dans les fibres, les pics de fusion et de cristallisation disparaissent et le polymère apparaît amorphe. (Liu, et al., 2016)).
2- La technique d'électrofilage ne permet pas l'encapsulation du kétoprofène	- Réaliser une étude approfondie sur les structures chimiques du PNVCL et du kétoprofène et leur miscibilité. - Étudier l'encapsulation du kétoprofène dans des fibres de PNVCL. - Tester différents solvants (impact sur la morphologie, LCST, l'encapsulation et la libération de kétoprofène). - Tester différents médicaments (hydrophile par exemple) et comparer la durée de leur libération.
3- La structure chimique de PNVCL n'est pas adéquate pour l'encapsulation des médicaments	- Modifier la structure chimique du PNVCL et tester la possibilité de le réticuler. - Réaliser des mélanges basés sur des polymères moins hydrophobes. - Réaliser des copolymérisations basées sur le PNVCL et des polymères hydrophobes (impact sur la LCST, l'électrofilage, l'encapsulation et la libération de médicaments hydrophiles et hydrophobes).

4.4 Électrofilage coaxial du mélange PNVCL/PCL avec du PEG

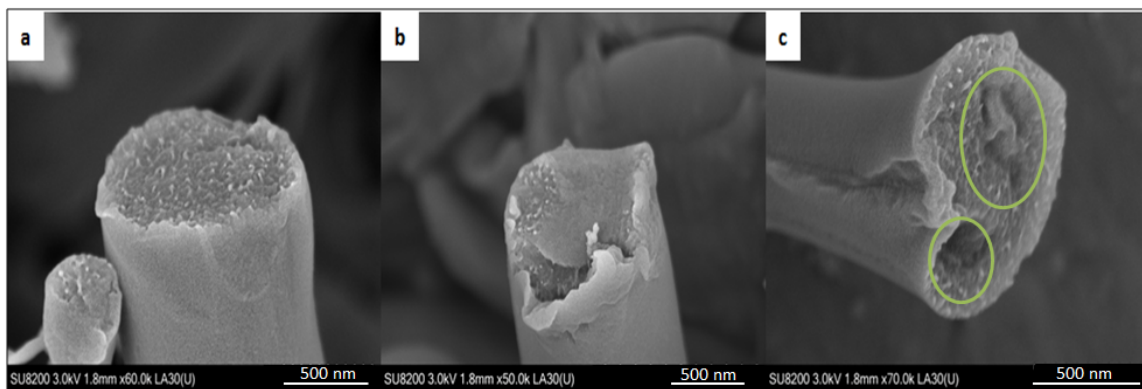


Figure 4.8 Images microscopiques de fibres noyau-enveloppe de PNVCL / PCL et PEG dans l'eau avec 15kV de tension, 1 à 2 mL/h (noyau), 2mL/h (enveloppe) de débit d'écoulement et 15 cm de distance aiguille/collecteur

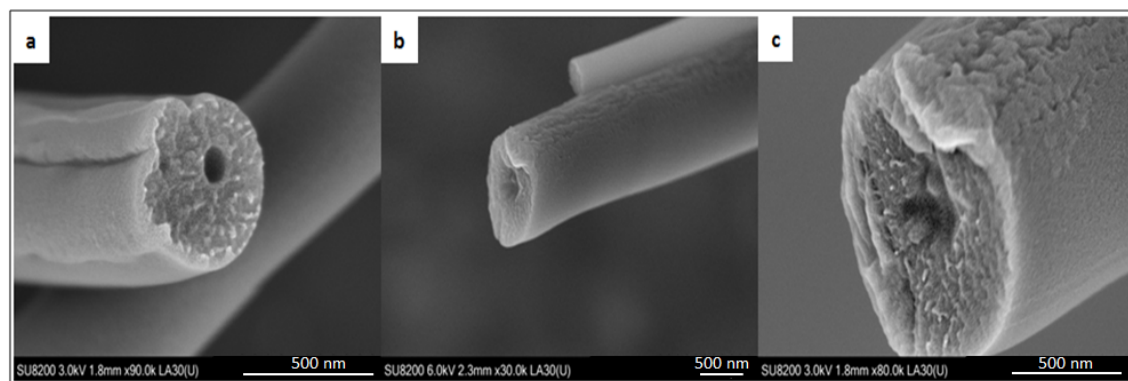


Figure 4.9 Images microscopiques de fibres noyau-enveloppe de PNVCL / PCL et PEG dans l'eau avec 15kV de tension, 0.6mL/h (noyau), 2mL/h (enveloppe) de débit d'écoulement et 15 cm de diamètre aiguille/collecteur

Les figures 4.8 et 4.9 présentent la morphologie des fibres noyau-enveloppe résultantes de l'électrofilage coaxial. Différentes morphologies des fibres ont été identifiées dépendamment du débit appliqué : le débit de l'enveloppe est fixé à 2 mL/h et le débit du noyau varie de 2 mL/h (figure 4.8-a/b), 1mL/h (figure 4.8-c) à 0.6 mL/h (figure 4.9-a/b/c). On peut constater que, lors de l'application du même débit de 2 mL/h pour les deux solutions (noyau et enveloppe) en même temps, il n'a pas été possible de fabriquer la fibre noyau-enveloppe

(Figure 4.8 a et b). Cela peut être expliqué soit par la domination de l'une des deux solutions (dans la figure 4.8-a, on ne peut voir que la solution PNVCL/PCL de l'enveloppe), soit par le mélange de ces deux solutions (voir figure 4.8-b) (Tong, Zhang, & Wang, 2012). La figure 4.1-c présente une certaine organisation des deux solutions à l'intérieur de la fibre; on peut remarquer ici l'apparition de deux noyaux de la solution du PEG à l'intérieur de la matrice du mélange PNVCL/PCL, et cela lors de la diminution du débit de la solution de PEG à 1 mL/h.

Des fibres noyau-enveloppes ont pu être obtenues avec 2mL/h de débit d'écoulement de la solution d'enveloppe (PNVCL/PCL), 0.6 mL/h de débit d'écoulement de la solution du noyau (PEG), 15 kV de tension appliquée et 15 cm de distance aiguille/collecteur. Différents diamètres totaux de la fibre noyau-enveloppe ont été identifiés (de 0,5 μm (figure 4.-a) à 1 μm (figure 4.9-c)). Le contrôle du diamètre du noyau et l'épaisseur de l'enveloppe pourraient être possibles en faisant varier le débit des solutions polymériques et la tension appliquée. Généralement, le diamètre du noyau de la fibre est proportionnel au diamètre total de la fibre noyau-enveloppe. Cependant, certains chercheurs ont démontré que la diminution de la concentration de la solution interne engendre la diminution du diamètre du noyau de la fibre et l'augmentation de l'épaisseur de l'enveloppe (Tong, Zhang, & Wang, 2012) (Sun, Zussman, Yarin, Wendorf, & Greiner, 2003). D'autres paramètres d'électrofilage doivent être ajustés tels que les diamètres des aiguilles, la concentration des solutions et la tension appliquée pour mieux comprendre l'effet de chacun (Sun, Zussman, Yarin, Wendorf, & Greiner, 2003).

Enfin, la perte d'une partie du contenu de la fibre sous l'effet de l'humidité et de la faible viscosité de la solution pourrait être à l'origine de l'apparition de la structure creuse (voir figure 4.9-c).

Ces résultats semblent indiquer que l'électrofilage coaxial du PNVCL et de ces mélanges est possible. Toutefois, l'optimisation de ce procédé nécessite des expériences plus approfondies basées sur les paramètres de solutions (en changeant et ajustant les concentrations des deux solutions, testant plusieurs types de solvants et évaluant les tensions de surface et la miscibilité entre les deux solutions) et aussi sur les paramètres du procédé (impact de la tension appliquée et de la distance aiguille/collecteur sur la répartition et les diamètres des fibres noyau-enveloppe).

CONCLUSION

Dans ce travail, il a été possible d'obtenir une membrane à nanofibres lisses et continues par l'optimisation de l'électrofilage de la solution aqueuse de poly (N-vinylcaprolactame).

Le contrôle de la morphologie des fibres, de la LCST et du caractère hydrophobe a été aussi possible par l'électrofilage du PNVCL en mélange avec du PCL selon quatre méthodes de préparation de solution. L'électrofilage de ce mélange a abouti à la création de fibres composées d'une matrice de PNVCL et de particules de PCL. Cette morphologie de fibre résultante est convenable aux applications d'administration de médicaments. Il a été aussi démontré que l'électropulvrisation du PCL engendre une diminution de la taille de ses particules dans les fibres.

Le test de libération de kétoprofène à deux températures (une inférieure à la LCST (20°C) et une supérieure à la LCST (42°C)) a montré un faible ralentissement de la libération du médicament à 42°C. Cela pourrait être dû à la non-encapsulation totale du médicament à l'intérieur des fibres (kétoprofène fixé sur la surface des fibres), et par conséquent, des tests additionnels doivent être effectués.

Enfin, à travers la technique d'électrofilage coaxial, on a pu montrer la possibilité de produire des fibres noyau-enveloppe poreuses convenant à des applications d'administration de médicaments en contrôlant la température et le degré de libération des médicaments par le mélange PNVCL/PCL. L'optimisation de ce procédé fera l'objet de l'étape suivante de ce travail, et ceci par l'optimisation des paramètres de solution et de procédé de l'électrofilage coaxial.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aguilar, M., Elvira, C., Gallardo, A., Vázquez, B., & Román, J. (2007). Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials. *Topics in Tissue Engineering*, 3, Chapitre 6.
- Al-Tahami, K., & Singh, J. (2007). Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptides and Proteins. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 65-71.
- Asli, C., & Uyar, T. (2011). Electrospun porous cellulose acetate fibers from volatile solvent mixture. *Materials Letters*, 65, 2291–2294.
- Badylak, S. F., & Nerem, R. M. (2010). *Progress in tissue engineering and regenerative medicine*. 3285–3286, doi: 10.1073/pnas.1000256107.
- Beachleya, V., & Wen, X. (2010). Polymer nanofibrous structures: Fabrication, biofunctionalization, and cell interactions. *Progress in Polymer Science*, 35, 868–892.
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 28, 325–347.
- Bhattacharai, S. R., Bhattacharai, N., Yi, H. K., Hwang, P. H., Cha, D. I., & Yong, H. (2004). Novel biodegradable electrospun membrane: scaffold for tissue engineering. *Biomaterials*, 2595–2602.
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling Surface Morphology of Electrospun Polystyrene Fibers: Effect of Humidity and Molecular Weight in the Electrospinning Process. *Macromolecules*, 37, 573–578.
- Chen, M., Dong, M., Havelund, R., Regina, V. R., Meyer, R., Besenbacher, F., & Kingshott, P. (2010). Thermo-Responsive Core- Sheath Electrospun Nanofibers from Poly(N-isopropylacrylamide)/ Polycaprolactone Blends. *Chemistry of Materials*, 22, 4214–4221.

- Cheng, S., Feng, W., Pashikin, L. L., Yuan, L., Deng, H.C., & Zhou, Y. (2002). Radiation polymerization of thermo-sensitive poly (N-vinylcaprolactam). *Radiation Physics and Chemistry*, 517–519.
- Detrembleur, C., De Pauw-Gillet, M.-C., Mornet, S., Duguet, E., & Jérôme, C. (2014). Gold nanorods coated with a thermo-responsive poly(ethylene glycol)-b-poly(N-vinylcaprolactam) corona as drug delivery systems for remotely near infrared-triggered release. *Polym. Chem*, 799-813.
- Eisele, M., & Burchard, W. (2003). Hydrophobic water-soluble polymers, 1. Dilute solution properties of poly(1-vinyl-2-piperidone) and poly(N-vinylcaprolactam). *Die Makromolekulare Chemie*, 169–184.
- Fong, H., Chun, I., & Reneker, D. (1999). Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, 40, 4585–4592.
- Fuchs, J. R., Nasser, B. A., & Vacanti, J. P. (2001). Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *The Annals of Thoracic Surgery*, 72, 577-591.
- Galaev, I. (2009). *Smart Polymers: Applications in Biotechnology and Biomedicine*.
- Gassin, P.-M. (2014). Mesure de la tension superficielle par la technique de la goutte pendante. *Union des professeurs de physique et de chimie*, vol 108.
- Goh, Y.-F., Goh Imran, S., & Rafiqat, H. (2013). Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing. *Journal of Materials Science*, 3027–3054.
- Gupta, P., Elkins, C., Long, T. E., & Wilkes, G. L. (2005). Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate) : exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent. *Polymer* 46, 46, 4799-4810.
- Hadjizadeh, A., Ajji, A., & Bureau, M. N. (2011). Nano/micro electro-spun polyethylene terephthalate fibrous mat preparation and characterization. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4, 340–351.

- Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotakic, M., & Ramakrishn, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their application in nanocomposites. *Composites Science and Technology* 63, 2223-2253.
- Khenoussi, N. (2010). Contribution a l'étude et a la caracterisation de nanobres obtenues par electrofilage : Application aux domaines medical et composite. *Universit_e de Haute Alsace - Mulhouse*. mécanique, France.
- Knight, M., & Evans, G. (2004). Tissue engineering: progress and challenges. (114, Éd.) *Plastic & Reconstructive Surgery*, 26E-37E.
- Kumara, A., Srivastava, A., Galaev, I., & Mattiasson, B. (2007). Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications. *Progress in Polymer Science*, 32, 1205–1237.
- Lakshman, L. R., Shalumon, K. T., Nair, S. V., Jayakumar, R., & Nair, S. V. (2010). Preparation of Silver Nanoparticles Incorporated Electrospun Polyurethane Nanofibrous Mat for Wound Dressing. *Journal of Macromolecular Science*, 47, 1012–1018.
- Liu, F., & Urban, M. W. (2010). Recent advances and challenges in designing stimuli-responsive polymers. *Progress in Polymer Science*, 3–23.
- Liu, J., Debuigne, A., & Jérôme, C. (2014). Poly (N-vinylcaprolactam): A Thermoresponsive Macromolecule with Promising Future in Biomedical Field. *Adv.Healthcare Mater*, DOI: 10.1002/adhm.201400371.
- Liu, J., Debuigne, A., Detrembleur, C., & Jérôme, C. (2014). Poly(N -vinylcaprolactam): A Thermoresponsive Macromolecule with Promising Future in Biomedical Field. *Adv. Healthcare Mater*, 1941–1968.
- Liu, J., Detrembleur, C., Hurtgen, M., & Debuigne, A. (2014). Thermo-responsive gold/poly(vinyl alcohol)-b-poly(N-vinylcaprolactam) core–corona nanoparticles as a drug delivery system. *Royal Society of Chemistry*, 5289-5299.

- Liu, L., Bai, S., Yang, H., Li, S., Quan, J., Zhu, L., & Nie, H. (2016). Controlled release from thermo-sensitive PNVCL-co-MAA electrospun nanofibers: The effects of hydrophilicity/hydrophobicity of a drug. *Materials Science and Engineering C*, 67, 581–589.
- Liu, S.-J., Kau, Y.-C., Chou, C.-Y., Chen, J.-K., Wu, R.-C., & Yeh, W.-L. (2010). Electrospun PLGA/collagen nanofibrous membrane as early-stage wound dressing. *Journal of Membrane Science*, 355, 53–59.
- Llorens, E., Armelin, E., del Mar Pérez-Madrugal, M., del Valle, L. J., Alemán, C., & Puiggali, J. (2013). Nanomembranes and Nanofibers from Biodegradable Conducting Polymers. *Polymers*, 5, 1115–1157.
- Lozinsky, V. I., Simenel, I., & Kurskaya, E. (2000). Synthesis of N-vinylcaprolactam polymers in water-containing media. *Polymer*, 6507–6518.
- Luo, C., Stride, E., & Edirisinghe, E. (2012). Mapping the influence of solubility and dielectric constant on electrospinning polycaprolactone solutions. *Macromolecules*, 45, 4669–4680.
- Maeda, Y., Yamamoto, H., & Ikeda, I. (2001). Effects of Ionization of Incorporated Imidazole Groups on the Phase Transitions of Poly(N-isopropylacrylamide), Poly(N,N-diethylacrylamide), and Poly(N-vinylcaprolactam) in Water. *Langmuir*, 6855–6859.
- Mani, P., Grailer, J. J., Steeber, D. A., & Gong, S. (2008). Stimuli-Responsive Chitosan-graft-Poly(N-vinylcaprolactam) as a Promising Material for Controlled Hydrophobic Drug Delivery. *Macromolecular Bioscience*, 843–851.
- Mani, P., Grailer, J., Steeber, D. A., & Gong, S. (2009). Thermosensitive Micelles Based on Folate-Conjugated Poly(N-vinylcaprolactam)-block-Poly(ethylene glycol) for Tumor-Targeted Drug Delivery. *Macromolecular Bioscience*, 744–753.

- Medeiros, S. F., Barboza, J. C., Giudici, R., & Santos, A. M. (2013). Thermally-sensitive and Biocompatible Poly(Nvinylcaprolactam):A Kinetic Study of Free Radical Polymerization in Ethanol. *Journal of Macromolecular Science*, 763–773.
- Medeiros, S. F., Barboza, J. C., Re, M. I., Giudici, R., & Santos, A. M. (2010). Solution polymerization of N-vinylcaprolactam in 1,4-dioxane. Kinetic dependence on temperature, monomer, and initiator concentrations. *Journal of Applied Polymer Science*, 118, 229-240.
- Medeiros, S. F., Lopes, M. V., Rossi-Bergmann, B., Ré, M. I., & Santos, A. M. (2016). Article sous presse, Synthesis and characterization of poly(N-vinylcaprolactam)-based spray-dried microparticles exhibiting temperature and pH-sensitive properties for controlled release of ketoprofen.
- Medeiros, S., Santos, A., Fessi, H., & Elaissari, A. (2011). Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 403, 139–161.
- Miao, J., Pangule, R., Paskaleva, E. E., Hwang, E. E., Kane, R. S., Linhardt, R. J., & Dordick, J. S. (2011). Lysostaphin-functionalized cellulose fibers with antistaphylococcal activity for wound healing applications. *Biomaterials*, 32, 9557–9567.
- Middleton, J. C., & Tipton, A. J. (2000). Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 2335–2346.
- Mit-uppatham, C., Manit, N., & Pitt, S. (2004). Ultrafine Electrospun Polyamide-6 Fibers:Effect of Solution Conditions on Morphology andAverage Fiber Diameter. *Macromol. Chem. Phys.*, 2327–2338.
- Moghe, A. K., & Gupta, B. S. (2008). Co-axial Electrospinning for Nanofiber Structures: Preparation and Applications. *Polymer Reviews*, 353-377.

- Nisbet, D., & Forsythe, J. (2008). Review Paper: A Review of the Cellular Response on Electrospun Nanofibers for Tissue Engineering. *Biomater Appl OnlineFirst*, 1-24.
- Pawar, M. D., Rathna, G., Agrawal, S., & Kuchekar, B. S. (2015). Bioactive thermoresponsive polyblend nanofiber formulations for wound healing. *Materials Science and Engineering C*, 48, 126-137.
- Said, S., Aloufy, A., El-Halfawy, O., Boraie, N., & El-Khordagui, L. (2011). Antimicrobial PLGA ultrafine fibers: Interaction with wound bacteria. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79, 108–118.
- Sarabi-Mianeji, S., Jennifer, S., & Danny.J.Y.S. (2015). Impact of Electrospinning Process Parameters on the Measured Current and Fiber Diameter. *Polymer engineering and science*, 2577-2582.
- Schmaljohann, D. (2006). Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1655–1670.
- Schneider, A., Wang, X., Kaplan, D., Garlick, J., & Egles, C. (2009). Biofunctionalized electrospun silk mats as a topical bioactive dressing for accelerated wound healing. *Acta Biomaterialia*, 5, 2570–2578.
- Shalumon, K., Anulekha, K., Nair, S. V., Chennazhi, K., & Jayakumar, R. (2011). Sodium alginate/poly(vinyl alcohol)/nano ZnO composite nanofibers for antibacterial wound dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49, 247–254.
- Sheng, Q., & Duncan, C. (2016). Recent development in micro- and nanofabrication techniques for the preparation of amorphous pharmaceutical dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100, 67-84.
- sigmaaldrich*. (s.d.). Consulté le 2015
- Šimko, M., Erhart, J., & Lukáš, D. (2014). A mathematical model of external electrostatic field of a special collector for electrospinning of nanofibers. *Journal of Electrostatics*, 161–165.

- Song, F., Wang, X.-L., & Wang, Y.-Z. (2011). Poly (N-isopropylacrylamide)/poly (ethylene oxide) blend nanofibrous scaffolds: Thermo-responsive carrier for controlled drug release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88, 749–754.
- Song, M., Pan, C., Li, J., Zhang, R., Wang, X., & Gu, Z. (2008). Blends of TiO₂ nanoparticles and poly (N-isopropylacrylamide)-co-polystyrene nanofibers as a means to promote the biorecognition of an anticancer drug. *Talanta*, 75, 1035–1040.
- Sukigara, S., Gandhi, M., Ayutsede, J., Micklus, M., & Ko, F. (2003). Regeneration of Bombyx mori silk by electrospinning part 1: processing parameters and geometric properties. *Polymer*, 44, 5721–5727.
- Sun, Z., Zussman, E., Yarin, A. L., Wendorf, J. H., & Greiner, A. (2003). Compound Core-Shell polymer nanofibers by Co-Electrospinning. *Advanced Materials*, 1929-1932.
- Thompson, C., Chase, G., Yarin, A., & Reneker, D. (2007). Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model. *Polymer*, 48, 6913–6922.
- Tishchenko, G. N., Zhukhlistova, N., & Kirsh, Y. (1997). Crystal and Molecular Structure of N-vinylcaprolactam. *Crystallography Reports*, 626-630.
- Tong, H.-W., Zhang, X., & Wang, M. (2012). Anew nanofiber fabrication technique based on coaxial electrospinning. *Materials Letters*, 66, 257-260.
- Torres Vargasa, E., do Vale Barachoa, N., de Britob, J., & de Queiroz, A. (2010). Hyperbranched polyglycerol electrospun nanofibers for wound dressing applications. *Acta Biomaterialia*, 6, 1069–1078.
- Unnithana, A. R., Barakat, N. A., P.B, T. P., Gopalsamy, G., R, N., .Chad, Y.-S., . . . Hak, Y. K. (2012). Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane–dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl. *Carbohydrate Polymers*, 1786–1793.
- Valentina, R., Gorrasi, G., & Vittoria. (2007). Encapsulation and Exfoliation of Inorganic Lamellar Fillers into Polycaprolactone by Electrospinning. *Biomacromolecules*, 3147.

- Vihola, H., Laukkanen, A., Valtola, L., Tenhu, H., & Hirvonen, J. (2005). Cytotoxicity of thermosensitive polymers poly(N-isopropylacrylamide), poly(N-vinylcaprolactam) and amphiphilically modified poly(N-vinylcaprolactam). *Biomaterials*, 16, 3055–3064.
- We, T. (2012, june 12). *ElectrospinTech*. Consulté le mai 2015, sur ElectrospinTech Handbook: <http://electrospintech.com/solution>.
- Webster, M., Jianjun, M., Brandon, L., Da'Sean, G., Reginald, J.-S., Robert, J. L., & Juana, M. (2012). Tunable Thermo-Responsive Poly(N-vinylcaprolactam) Cellulose Nanofibers: Synthesis, Characterization, and Fabrication. *Macromol. Mater. Eng.*, 298.
- Wu, L., Li, H., Li, S., Li, X., Yuan, X., & Li X, Z. Y. (2008). Composite fibrous membranes of PLGA and chitosan prepared by coelectrospinning and coaxial electrospinning. *Journal of Biomedical Materials Research*, 563-574.
- Wu, Q., Wang, L., Fu, X., Song, X., Yang, Q., & Zhang, G. (2014). Synthesis and self-assembly of a new amphiphilic thermosensitive poly(N-vinylcaprolactame)/poly(3-caprolactone) block copolymer. *Polym. Bull.*, 1-18.
- YANG, Q., LI, Z., Hong, Y., Zhao, Y., & Qiu, S. (2004). Influence of Solvents on the Formation of Ultrathin Uniform Poly(vinyl pyrrolidone) Nanofibers with Electrospinning. *Journal of Polymer Science*, 3721–3726.
- Ying, L. (2013). Electrospinning of Core-shell Collagen Nanofibers. *Graduate Program in Chemical and Biochemical Engineering Master in Engineering Science*. London, Ontario,, The University of Western Ontario, CANADA.
- Yu, Z., Tang, D., Lv, H., Feng, Q., Zhang, Q., Jiang, E., & Wang, Q. (2015). Fabrication of thermo responsive fibrous ZnO/PNIPAM nanocomposites with switchable photocatalytic activity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 471, 117–123.

- Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., & Sheng, J. (2004). Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer International*, 1704–1710.
- Zamani, M., Prabhakaran, M. P., & Ramakrishna, S. (2013). Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine*, 2997–3017.
- Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats. *European Polymer Journal*, 423–432.
- Zhang, H., Niu, Q., Wang, Ning, Nie, J., & Ma, G. (2015). Thermo-sensitive drug controlled release PLA core/PNIPAM shell fibers fabricated using a combination of electrospinning and UV photo-polymerization. *European Polymer Journal*, 51, 440–450.
- Zuo, W., Zhu, M., Yang, W., Yu, H., Chen, Y., & Zhang, Y. (2005). Experimental Study on Relationship Between Jet Instability and Formation of Beaded Fibers During Electrospinning. *Polymer engineering and science*, 704-709.