

**ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE  
DE MONTPELLIER**

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE  
DE MONTPELLIER**

*Discipline : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*Ecole Doctorale : Sciences chimiques ED 459*

présentée et soutenue publiquement

par

**Chloé GIARDI**

Le 30 novembre 2011

**Synthèse de surfactifs à base de polyoxazoline  
Propriétés physicochimiques et formulation**

**JURY**

Pr. Véronique Rataj-Nardello  
Pr. André Margaillan  
Dr. Sophie Girod  
Dr. Vincent Lapinte  
Pr. Jean Coudane  
Dr. Françoise Nielloud  
Pr. Jean-Marie Devoisselle

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Président  
Invitée  
Directeur de thèse



## *Remerciements*

Je remercie Véronique Rataj-Nardello (Professeur à l'Université Lille 1) et André Margaillan (Professeur à l'Université du Sud Toulon Var), d'avoir accepté d'évaluer mon travail en tant que rapporteurs. Je tiens également à remercier Sophie Girod (Maître de conférences à l'Université Toulouse III Paul Sabatier) pour avoir examiné cette thèse et Jean Coudane (Professeur à l'Université Montpellier I), qui en a présidé le jury.

Les travaux de cette thèse ont été dirigés par Jean-Marie Devoisselle (Professeur à l'Université Montpellier I). Je vous remercie chaleureusement, Jean-Marie Devoisselle, de m'avoir accueillie au sein de votre équipe, ainsi que de m'avoir accordé votre confiance et votre appui pour la réalisation de cette thèse.

Cette thèse a également été coencadrée par Vincent Lapinte (Maître de conférences à l'Université Montpellier II) et Françoise Nielloud (Maître de conférences à l'Université Montpellier I) à qui j'exprime ma plus profonde gratitude pour leur gentillesse et le temps précieux qu'ils m'ont accordés. Vincent, merci pour ta grande disponibilité, ta patience et tes remarques toujours pertinentes et Françoise, merci pour ton dynamisme et tes conseils.

J'exprime toute ma reconnaissance aux directeurs des deux laboratoires qui ont collaboré au cours de ces trois années :

François Fajula, Bernard Coq et Francesco Di Renzo qui m'ont accueillie au sein de l'Institut Charles Gerhardt et de l'équipe de Matériaux Avancés pour la Catalyse et la Santé.

Je souhaite également remercier le Professeur Jean-Jacques Robin, directeur de l'équipe Ingénierie et Architecture Macromoléculaire de l'Université Montpellier II. Merci, Monsieur Robin, pour votre accueil au sein de votre laboratoire et pour l'attention que vous avez portée à ce projet, si cette thèse a pu se réaliser dans de bonnes conditions, c'est aussi grâce à vous.

Je souhaite ensuite remercier, Laurence Vian et Pierre Cuq, du Laboratoire de Toxicologie de l'Université Montpellier I, qui m'ont permis d'effectuer les tests d'évaluation de la toxicité dans l'enceinte de leur laboratoire.

Un grand merci à Stéphanie Arnould (Maître de conférences à l'Université Montpellier I), merci pour ta patience, ta disponibilité et tes conseils pour la novice en culture cellulaire et évaluation de la toxicité que j'étais.

Merci à Laurent Vachoud (Maître de conférences à l'université Montpellier I), du Laboratoire de Physique Moléculaire et Structurale, qui m'a accordé son temps et m'a permis d'effectuer l'évaluation de la viscosité de mes formulations cosmétiques.

Comme l'a dit Lucie, une thèse, ce n'est pas seulement de la recherche, c'est aussi des rencontres!

Donc avant tout, je souhaiterais remercier pour leur accueil chaleureux, tous les membres du personnel des différents laboratoires que j'ai pu traverser au cours de ces trois années. La liste n'est pas exhaustive...

Il y a Geneviève, la « maman du labo » : merci pour tes oreilles attentives, ton soutien et tes encouragements.

Je pense aussi à M<sup>me</sup> Soulas, Philippe, Joël, Corine et Sylvie, du côté de l'UM1, Olivia, Sophie, André et Joël, pour l'UM2, sans oublier Jean-Pierre et Cécile les derniers arrivants, merci pour votre gentillesse et ces nombreuses discussions autour du café.

Christophe, merci pour ton coup de pouce pour les diagrammes ternaires, nous n'en voyons plus le bout !

Anne, un énorme merci, pour ta gentillesse légendaire et ton attention envers les autres.

Pradial, que serait le labo sans toi ? Un grand merci pour ta bonne humeur quotidienne et ta disponibilité envers nous tous.

Je souhaiterais aussi remercier Gilberte Mestres pour ses nombreux conseils éclairés.

Puis il y a ceux, qui ont été bien plus que de simples collègues...

Tout d'abord, je pense à mes supers copines de galère et de poisse, Lucie et Livie, à qui j'ai, entre autres, appris qu'un tube à hémolyse, oui oui, ça pouvait voler, merci pour ces fous rires et pour votre soutien quand mes manips ne voulaient pas fonctionner ! La neige, l'alerte orange, la panne d'essuie-glaces, l'accident de voiture (et j'en passe !...) n'auront pas eu raison de nous !

Il y a également mes collègues de bureau : ma Ramona, je ne dirai qu'une chose : Vive les potins !! Qu'est-ce-qu'on a pu rire ! *Tanguy* Perge, merci pour cet humour particulier qui te caractérise si bien et qui, je dois l'avouer, m'a fait beaucoup rire. Bon tu vois, on y est arrivé !!!

Je n'oublie pas non plus la *JC Team* : Maya, un grand merci pour tous tes conseils. Rémi alias *Rem-Rem* ou *Princesse Brenda* ou encore *Mannequin de Taille Moyenne*, il se définit comme « *un dieu vivant, fidèle en amitié et très intelligent* », mais ce qui est certain c'est qu'il est d'une gentillesse indéniable ! Pendant la dernière ligne droite, votre soutien à tous les deux m'a beaucoup aidé ! Et bien sûr Micheline, aussi discrète qu'attachante !

Je pense également à Séverine, Charlotte et Neila, merci à toutes les trois.

Au cours de ma thèse, j'ai eu l'occasion de croiser un petit nombre d'étudiants, les stagiaires : Cédric, alias *petit stagiaire*, Justine, Lina, Eva... et les collègues thésards de l'équipe IAM : Mylène, Benjamin, Alain, Benoît, Olivier, Amélia, Yohan, Houria, Julien, Briec... Merci à eux.

Une énorme pensée pour mes amis, qui ont tous, vraiment été d'un soutien incontestable !

Béa, qui malgré la distance a su toujours être là.

La Kissu et la Tiftouf, pour nos soirées qui ont réellement été une bouffée d'air frais quand je levais la tête du guidon !

Merci à ma Marinette pour ta confiance en mes capacités, surtout quand j'avais des coups de blues.

Puis une petite stagiaire, qui maintenant est devenue une véritable amie, ma Valérie, merci pour toutes tes attentions, pour nos séances de sport, BCN et bien d'autres j'en suis sûre !

Il y a également Sarah, pour toutes ces heures passées au téléphone !

Merci à Laurent de m'avoir empêchée de devenir hôtesse de l'air !

Puis les deux petits derniers, mais pas des moindres, qui sont venus ensoleiller de leur sourire cette troisième et dernière année de thèse, Alyssa et Nolan.

Je le dis et le redis, mais vous m'avez tous soutenue à votre manière et pour cela je vous en suis reconnaissante.

Et les plus importants pour la fin, ma famille. Merci à mes parents et ma sœur, qui m'ont poussée à réaliser une thèse. Maman, merci, pour ton soutien et ta confiance, je pense que toi seule sais à quel point je peux douter de moi-même. Merci d'être fière de nous comme tu l'es. Coline et Tom, merci à tous les deux de m'avoir supportée et dans tous les sens du terme. Vous trois savez à quel point je peux ne pas être un cadeau et en particulier quand je suis stressée ! Et bien entendu, mes tantes, oncles, cousins, mon Emilie jolie et Léa, ma filleule adorée, merci d'être tout simplement là. Une pensée particulière pour mes grands-parents, qui sont et seraient fiers, de leurs *petites doudous*.

Merci à vous tous et à ceux que j'aurais pu oublier...

# Sommaire

<b>Abréviations</b> .....	1
<b>Introduction générale</b> .....	2
<b>Chapitre I. Copolymères amphiphiles à base de Polyoxazoline</b> .....	6
<b><i>I. Etat de l'art sur les surfactifs en cosmétique</i></b> .....	7
<i>I.a- Surfactifs anioniques</i> .....	9
<i>I.b- Surfactifs cationiques</i> .....	14
<i>I.c- Surfactifs amphotères</i> .....	17
<i>I.d- Surfactifs non ioniques</i> .....	19
<b><i>II. Etat de l'art sur les Polyoxazolines</i></b> .....	27
<i>II.a- Polyoxazolines : polymères d'hydrophilie variable</i> .....	27
<i>II.b- Polyoxazoline : homologue du POE</i> .....	28
<i>II.c- Polymérisation des 2-R-2-oxazolines</i> .....	29
<i>II.d- Copolymères amphiphiles à base de POx</i> .....	33
<b><i>III. Synthèse des surfactifs à base de POx</i></b> .....	41
<i>III.a- Synthèse des copolymères amphiphiles <math>C_m</math>-POx<sub>n</sub> par "voie tosylée"</i> ...	43
<i>III.b- Synthèse des copolymères amphiphiles <math>C_m</math>-POx<sub>n</sub> par "voie iodée"</i> .....	46

<b>Chapitre II. Caractérisation des surfactifs non-ioniques <math>C_m-POx_n</math></b> .....	54
<i>I. Généralités sur la caractérisation des surfactifs</i> .....	56
<i>II. Concentration micellaire critique des surfactifs <math>C_m-POx_n</math></i> .....	57
<i>II.a- Par tensiométrie</i> .....	58
II.a-1. Généralités sur la tensiométrie .....	58
II.a-2. Valeurs de CMC des surfactifs $C_m-POx_n$ par tensiométrie .....	60
<i>II.b- Par spectrofluorimétrie</i> .....	67
II.b-1. Généralités sur la spectrofluorimétrie .....	67
II.b-2. Valeurs de CMC des surfactifs $C_m-POx_n$ par spectrofluorimétrie .....	68
<i>III. Point de trouble des surfactifs <math>C_m-POx_n</math></i> .....	71
<i>IV. Balance hydrophile lipophile (HLB) des surfactifs <math>C_m-POx_n</math></i> .....	73
<i>V. Pouvoir mouillant des surfactifs <math>C_m-POx_n</math></i> .....	78
<i>VI. Pouvoir moussant des surfactifs <math>C_m-POx_n</math></i> .....	81
<i>VII. Les systèmes ternaires <math>C_m-POx_n</math>/eau/huile</i> .....	85
<i>VII.a- Généralités sur les systèmes ternaires</i> .....	85
<i>VII.b- Etude du comportement des surfactifs à l'interface par la méthode des balayages de formulation</i> .....	85
<i>VII.c- Les systèmes ternaires surfactif/eau/huile</i> .....	90
VII.c-1. Généralités sur les diagrammes ternaires .....	90
VII.c-2. Diagrammes ternaires des Brij <sup>®</sup> et des surfactifs $C_m-POx_n$ .....	93

<b>Chapitre III. Applications des surfactifs C<sub>m</sub>-POx<sub>n</sub> en cosmétique</b> .....	104
<b><i>I. Etat de l'art : applications biomédicales des POxs</i></b> .....	105
<i>I.a- Encapsulation et délivrance de principe actif</i> .....	106
<i>I.b- Polyoxazolines conjuguées par POXylation</i> .....	108
<i>I.c- Applications cosmétiques</i> .....	109
I.c-1. Définition d'un produit cosmétique .....	109
I.c-2. Applications cosmétiques des POxs .....	112
<b><i>II. Partie expérimentale : Application des surfactifs en formulation</i></b> .....	114
<i>II.a- Evaluation de la toxicité des surfactifs</i> .....	114
II.a-1. Détermination de la cytotoxicité des surfactifs par la méthode de diffusion en gel d'agarose .....	115
II.a.-2. Détermination de la cytotoxicité des surfactifs par la méthode de relargage du rouge neutre .....	117
<i>II.b- Les formulations cosmétiques à base de polyoxazoline</i> .....	120
II.b-1. Observation en microscopie et étude en stabilité .....	123
II.b-2. Viscosité des bases fluides .....	127
II.b-3. Analyse sensorielle des bases fluides.....	130
<b>Conclusion générale</b> .....	163
<b>Partie expérimentale</b> .....	167
<i>Les Produits utilisés</i> .....	168
<i>Les Techniques expérimentales</i> .....	168
<i>Les modes opératoires détaillés</i> .....	187



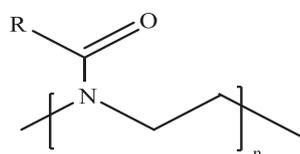
# *Abréviations*

Bu : Butyle  
CI<sub>50</sub> : Concentration inhibitrice à 50%  
CG : Carbonate de glycérol  
CGTs : Carbonate de glycérol tosylé  
CMC : Concentration micellaire critique  
CROP : Cationic Ring Opening Polymerization (polymérisation cationique par ouverture de cycle)  
DMF : Diméthylformamide  
DO : Densité optique  
Et : Ethyle  
Me : Méthyle  
Oc : Octyle  
LCST : Température critique inférieure de solubilité (Lower Critical Solution Temperature)  
MeOx : 2-méthyl-2-oxazoline  
PBuOx : Poly(2-butyl-2-oxazoline)  
PBS : Tampon phosphate salin (phosphate buffered saline)  
PCL : Poly( $\epsilon$ -caprolactone)  
PDMS : Poly(diméthylsiloxane)  
PDoOx : Poly(2-*n*-dodécyl-2-oxazoline)  
PEtOx : Poly(2-éthyl-2-oxazoline)  
PLLA : Poly(L-lactide)  
PMeOx : Poly(2-méthyl-2-oxazoline)  
PNOx : Poly(2-nonyl-2-oxazoline)  
POE : Poly(oxyde d'éthylène)  
POcOx : Poly(2-*n*-octyl-2-oxazoline)  
POx : Poly(2-oxazoline)  
Ph : Phényle  
PPhOx : Poly(2-*n*-phényl-2-oxazoline)  
q.s.p. : Quantité suffisante pour...  
SDS : Solution aqueuse de dodécyl sulfate de sodium  
SEC : Chromatographie d'exclusion stérique  
TA : Température ambiante.  
T<sub>g</sub> : Température de transition vitreuse.  
TsCl : Chlorure de p-toluène sulfonyle

## *Introduction générale*

Les surfactifs sont des molécules ayant des propriétés spécifiques (détergente, mouillante, solubilisante, etc.) de par leur structure amphiphile. En fonction de leur nature chimique, il est possible de répertorier quatre catégories de surfactifs : les anioniques, les cationiques, les amphotères et les non-ioniques. Au cours de ce travail, nous nous intéresserons plus précisément aux surfactifs non-ioniques. Les principales applications industrielles des surfactifs sont la formulation de produits détergents (poudres ou liquides) ménagers industriels ou personnels, les produits auxiliaires industriels... Trois grands secteurs d'activité visés sont la détergence (65%), les usages industriels (27%) et la cosmétique (8%). Dans le domaine des cosmétiques, les surfactifs non-ioniques hydrophiles les plus utilisés sont à base de polyoxyde d'éthylène (ou POE), peuvent être cités, entre autres, les esters de sorbitan éthoxylés (Tweens<sup>®</sup>) et les éthers éthoxylés (Brij<sup>®</sup> ou simulsol<sup>®</sup>).

Parmi les nombreux polymères hydrophiles, la faible toxicité, l'hydrosolubilité des polyoxazolines (ou POxs) les rendent comparables au POE. Il s'agit de polymères à structure polyamide dont la formule générale est représentée sur la figure 1.



**Figure 1** : Formule chimique générale des polyoxazolines.

Les applications commerciales des POxs sont principalement les colles *hot-melt* (collage par fusion) dans lesquelles elles sont utilisées pour leur propriété d'adhésion ou encore dans des implants oculaires pour leur caractère hydrophile assurant une hydratation continue de la cornée. Les polyoxazolines sont déjà employées en cosmétique, par exemple

pour leur pouvoir filmogène, fixateur pour les cheveux<sup>1</sup> ou pour l'encapsulation de principe actif,<sup>2</sup> mais leurs applications restent encore rares.

Même si le POE demeure le polymère hydrophile le plus utilisé dans les surfactifs à applications cosmétiques, il connaît quelques limites puisqu'il a tendance à s'oxyder en conditions d'utilisation et surtout à être bioaccumulé dans l'organisme en raison de son utilisation massive dans de nombreux produits commerciaux. C'est pourquoi, il a été envisagé d'étudier la polyoxazoline comme alternative au POE dans les surfactifs pour des applications cosmétiques. Ainsi, l'objectif de ce travail a été d'associer la polyoxazoline à un corps gras pour obtenir des copolymères diblocs amphiphiles  $C_m$ -PO $x_n$  appartenant à la famille des surfactifs polymères non-ioniques. Après avoir caractérisé leur comportement dans l'eau, ces surfactifs ont été étudiés comme "alternative" aux Brij<sup>®</sup> dans des applications cosmétiques.

Le premier chapitre de ce manuscrit décrit l'état de l'art des surfactifs et leurs applications dans le domaine des cosmétiques suivi de celui des polyoxazolines (POxs) et de leur emploi dans des copolymères amphiphiles. La dernière partie développe les résultats obtenus sur la synthèse de copolymères amphiphiles  $C_m$ -PO $x_n$  à base de polyoxazoline en utilisant soit un alcane iodé soit un alcool gras tosylé comme amorceurs de polymérisation.

Le second chapitre porte sur la caractérisation des surfactifs  $C_m$ -PO $x_n$  précédemment obtenus ainsi que des Brij<sup>®</sup>. Cette étude permet d'évaluer leurs propriétés intrinsèques et de les comparer entre eux pour mettre en évidence l'influence de la nature et de la taille des blocs hydrophile et lipophile sur leur comportement en solution. Cette caractérisation de chaque surfactif consiste à évaluer leur concentration micellaire critique (CMC) par tensiométrie et spectrofluorimétrie, leur température de point de trouble, leur HLB (Hydrophile Lipophile Balance), leurs pouvoir mouillant et moussant ainsi que la réalisation de systèmes ternaires surfactif/eau/huile.

---

<sup>1</sup> Belli, E.; Sheldon, E.; Pasquet, D. 2001; Vol. JP 2001247434 A 20010911.

<sup>2</sup> USPTO 2005; Vol. 20070207174.

Le troisième chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les bioapplications des polyoxazolines et leur utilisation comme matière première de formulation cosmétique. L'évaluation de la toxicité des surfactifs  $C_m-POx_n$  et la réalisation de bases à visée cosmétique ont enfin été réalisées afin d'envisager leur utilisation dans des préparations cosmétiques.

Une étude annexe centrée sur la fonctionnalisation de polyoxazolines a été développée à partir d'un amorceur fonctionnel issu de l'oléochimie. L'efficacité de l'amorceur, le carbonate de glycérol tosylé, lors de la polymérisation de la 2-méthyl-2-oxazoline a été investie avant d'étudier la fonctionnalisation des extrémités de chaîne par des réactifs aussi bien électrophiles que nucléophiles.

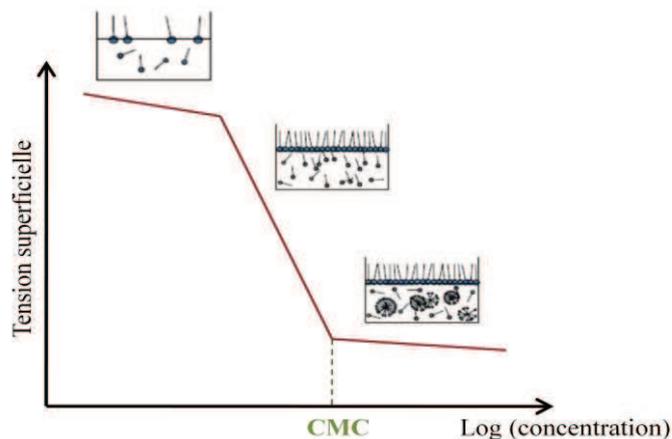
# *Chapitre I*

## *Copolymères amphiphiles à base de Polyoxazoline*

## **I. Etat de l'art sur les surfactifs en cosmétique**

Le terme francisé de surfactif est préféré à l'appellation usuelle de tensioactif qui n'exprime qu'un des aspects des propriétés des composés amphiphiles.<sup>1</sup> Le marché mondial des surfactifs est considérable et représente environ 7 millions de tonnes par an, partagé essentiellement entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon.<sup>2</sup> Les surfactifs jouent un rôle prépondérant dans de nombreuses applications. Ils sont utilisés en tant que matières premières dans des formulations destinées à des usages ménagers et personnels tels que les détergents pour le linge, la vaisselle ou les vitres, les shampooings, les gels douche... Les surfactifs sont également utilisés en tant que produits auxiliaires industriels dans, par exemple, des émulsions cosmétiques et alimentaires (mousses de produits laitiers, margarine...). Le nombre de molécules actuellement commercialisées dépasse 5000 mais seulement un petit nombre d'entre elles répond aux critères de tolérance indispensables à une utilisation cosmétique.<sup>2</sup>

Un surfactif est une molécule amphiphile qui possède deux parties de polarité différente, l'une hydrophile et polaire, l'autre lipophile et apolaire. Il s'agit d'un composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces et qui peut solubiliser deux phases non miscibles. En milieu aqueux, à faible concentration en surfactifs, ceux-ci s'adsorbent à l'interface eau-air pour former un film qui diminue l'énergie d'interface et ainsi la tension superficielle. Les molécules tensioactives s'organisent à la surface de la solution de telle manière que la tête hydrophile soit en contact avec l'eau et que la queue hydrophobe soit orientée vers l'extérieur, l'air. C'est à partir d'une certaine concentration, la Concentration Micellaire Critique (CMC), que la surface de la solution est saturée en molécules tensioactives et que la tension superficielle de la solution est constante. Au-delà de la CMC, les molécules de surfactif s'auto-assemblent en agrégats (micelles sphériques, cylindriques...) (Figure I.1).



**Figure I.1 :** Courbe de tension de surface en fonction de la concentration en surfactif.<sup>3</sup>

Selon leur constitution chimique, les surfactifs sont répartis en quatre groupes : ioniques (anioniques et cationiques), amphotères et non-ioniques. La Figure I.2 regroupe les différentes catégories de surfactifs où la tête polaire est représentée en bleu et la chaîne hydrophobe en vert.



**Figure I.2 :** Représentation des surfactifs : (a) anionique, (b) cationique, (c) amphotère et (d) non-ionique.

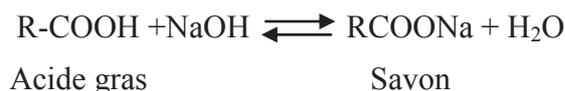
Les surfactifs, en fonction de leur structure, peuvent avoir différentes propriétés. En effet, ils peuvent être :

- détergent : élimine la salissure,
- émulsionnant : stabilise la formation d'une émulsion,
- mouillant : augmente l'interface liquide/solide,
- facteur de consistance : apporte une texture et un toucher particuliers à la formulation finie.

### I.a- Surfactifs anioniques

Ces molécules possèdent un ou plusieurs groupes fonctionnels s'ionisant en phase aqueuse pour donner des ions surfactifs chargés négativement auxquels sont associés des cations tels que les métaux alcalins (Na, K) ou les ammonium quaternaires (NR<sub>4</sub>). Ils possèdent des propriétés détergentes, mouillantes, moussantes et sont donc présents dans la plupart des produits d'hygiène et de nettoyage. Plus rarement, ils sont utilisés comme émulsionnants. Un grand nombre sont incompatibles avec les surfactifs cationiques car lorsque ces deux types de surfactifs sont associés, ils forment une macromolécule totalement insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Parmi les surfactifs anioniques, on peut compter :

- les surfactifs dont la partie hydrophile est constituée d'un groupement carboxylique saponifié appelés **savons**. Leur formule générale est RCOOX où X représente le sodium, le potassium ou encore l'ammonium<sup>4</sup> et R la chaîne grasse comprise entre C<sub>10</sub> et C<sub>20</sub>. Ce sont des produits détergents, mouillants et moussants. Ils sont obtenus par saponification, en présence d'une base (hydroxyde de potassium, de sodium ou de triéthanolamine) et d'un acide gras. La réaction conduit à des solutions très alcalines du fait de l'hydrolyse de la fonction carboxylate du savon en présence d'eau (Figure I.3). Un pH=10 peut alors être atteint d'où des réactions d'irritation qui peuvent apparaître sur certaines peaux fragiles suite au savonnage.



**Figure I.3** : Saponification d'un acide gras en présence de soude.

Les acides gras les plus utilisés sont les acides stéarique (C<sub>18</sub>), palmitique (C<sub>16</sub>), myristique (C<sub>14</sub>) et laurique (C<sub>12</sub>). Le *savon dit "de Marseille"* est un palmitostéarate de sodium. Les *"savons de toilette"* sont obtenus à partir de mélanges de divers corps gras. Beaucoup contiennent du laurate de sodium (Figure I.4) qui leur confère un bon pouvoir moussant. Les *savons "à la glycérine"* contiennent du glycérol dont la présence inhibe la cristallisation du stéarate de sodium (d'où la transparence). Les savons peuvent être modifiés, par exemple, par ajout d'huile d'amande douce, de lanoline (graisse de laine obtenue par

purification et affinage du suint qui est la partie grasse absorbée sur la laine), d'huiles d'avocat, de macadamia, d'argan ou encore d'adouçissants comme les décoctions d'avoine ou l'amidon.<sup>2</sup> Les *savons de potassium* sont des savons mous réservés à la détergence ménagère. Ils peuvent être associés au stéarate de sodium pour être utilisés en base de crèmes moussantes à raser et nacrées. Certaines peuvent être irritantes en s'hydrolysant, formant ainsi de la soude qui induit un pH alcalin. Les *savons de calcium et de magnésium* sont insolubles dans l'eau et précipitent en présence d'eau calcaire pour former des savons de calcium insolubles. Les *savons de triéthanolamine* sont des émulsionnants, notamment le stéarate de triéthanolamine qui est la base des premières crèmes de beauté de type évanescentes. Ils font encore partie de nombreuses formulations sous forme dissociée : acide stéarique et triéthanolamine. Ils s'hydrolysent en présence d'eau de la même manière que les précédents. Toutefois, la base neutralisante est une base faible, ainsi la valeur du pH obtenue est proche de 7,5 à 8,5, valeur de pH peu recommandée pour la peau.<sup>2</sup>

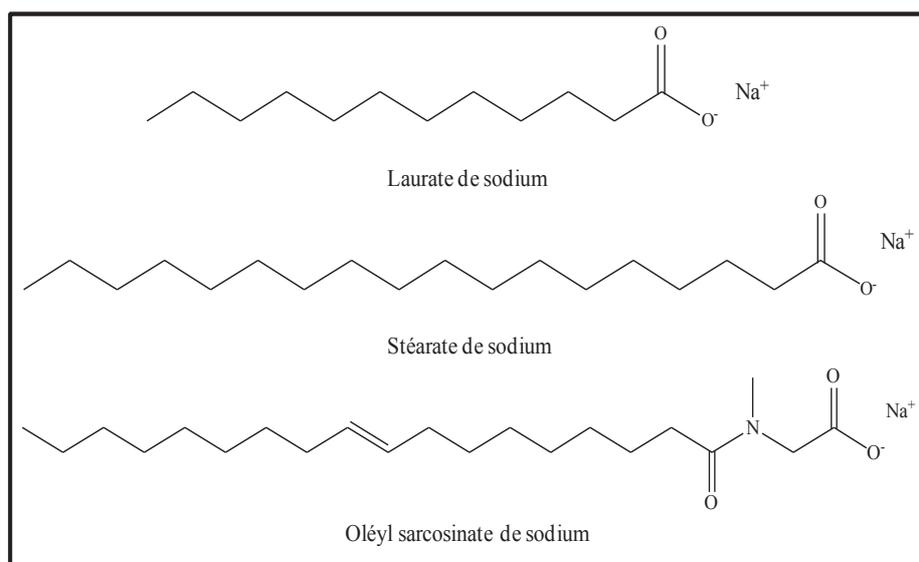


Figure I.4 : Savons les plus utilisés en cosmétique.

- les **dérivés sulfatés**. Ils sont composés d'une partie hydrophile constituée d'un groupement sulfaté (-O-SO<sub>3</sub>) et d'une chaîne alkyle lipophile, le plus souvent en C<sub>12</sub> et généralement saturée (C<sub>12</sub>:0). Ils présentent les avantages d'être de bons détergents, de bons moussants et mouillants. En cosmétique, ce sont des alkylsulfates ou alkyléthersulfates de sodium, de potassium, de magnésium ou de triéthanolamine qui sont utilisés dans les produits d'hygiène. Parmi eux, on peut compter :

-le *laurylsulfate de sodium* ou SDS (dodécylsulfate de sodium), commercialisé sous les noms Rhodapon® chez Rhodia, Standapol® chez Cognis Care Chemicals ou encore Stepanol® chez Stepan (Figure I.5). Il a été l'un des premiers détergents utilisés pour ses propriétés nettoyantes et moussantes même en eau calcaire. Il a été utilisé dans la composition des premiers shampoings et des bains moussants, mais à cause de sa forte détergence, qui éliminait la totalité du film hydrolipidique, il a provoqué des réactions d'irritation sur toutes les surfaces mises en contact. A l'heure actuelle, il est considéré comme un irritant de référence (en solution à 10% dans l'eau). Toutefois il est encore utilisé dans certaines formulations de produits de toilette, par exemple, comme détergent où il doit être associé à des additifs détoxifiants comme le monolaurate de sorbitan oxyéthyléné (Tween 20®) ou comme émulsionnant où il est accompagné d'alcools gras. Dans tous les cas, le produit doit être soigneusement rincé,

- les *alkyléthersulfates*, qui sont moins irritants que le SDS tout en ayant les mêmes propriétés. Ce phénomène est dû aux molécules de POE que contiennent les alkyléthersulfates contrairement au SDS. De plus, leur coût est très modéré, ce qui en fait des agents nettoyants très appréciés (Figure I.5). Pour ces surfactifs, le groupement éther est une chaîne POE,

-l'*oléyl sulfate de sodium* qui a de bonnes propriétés détergentes et permet d'augmenter le pouvoir moussant (Figure I.5),<sup>1, 5</sup>

-l'*oléylpolyéthoxylé sulfate de sodium* (Figure I.5), qui entre notamment dans la composition des shampoings pour bébés,<sup>6, 7</sup>

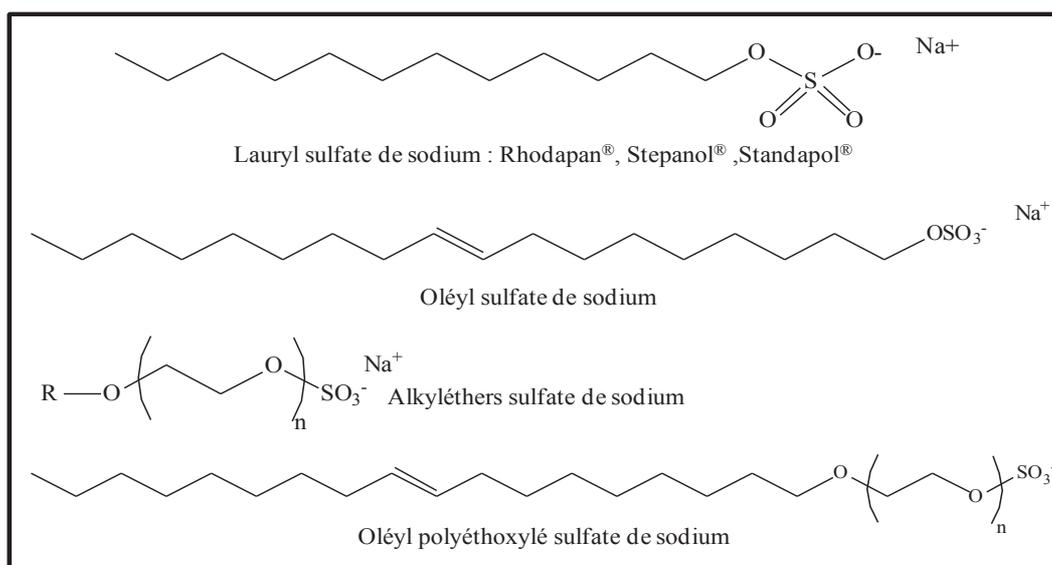


Figure I.5 : Surfactifs anioniques sulfatés.

▪ les **dérivés sulfonés** qui résultent de la mise en présence d'alcools gras ou d'hydrocarbures et de dioxyde de soufre. Leur partie hydrophile est constituée d'un radical sulfoné salifié et leur partie lipophile est une chaîne grasse qui peut être linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée. En cosmétique, les oléfines sulfonate de sodium sont de très bons produits de nettoyage, bien tolérés par la peau et sont considérés comme moins irritants et mieux tolérés que les dérivés sulfatés. Ils sont utilisés dans les shampooings et les bains moussants, associés ou non à des surfactifs amphotères. Parmi eux, les plus utilisés sont :

-l'*oléylsulfonate de sodium*, utilisé dans la formulation des détergents (Figure I.6),<sup>1, 7, 8</sup>

-l'*oléyl méthyl tauride de sodium* qui a les propriétés d'un savon (moussante, détergente et mouillante) et l'avantage d'être insensible à la dureté de l'eau (Figure I.6).<sup>9</sup> Il est généralement utilisé dans la formulation de détergents pour lavage à la main<sup>10</sup> et dans des lotions cosmétiques nettoyantes,<sup>1, 11</sup>

-les *acyliséthionates* sont obtenus en associant un acide gras à l'acide 2-hydroxyéthane sulfonique (HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H) par une liaison ester. Ce sont des détergents doux respectant le pH physiologique de la peau. Ils sont donc utilisés dans les "pains" dermatologiques et dans les shampooings. L'*oleyliséthionate de sodium* est utilisé en détergence (Figure I.6).<sup>12</sup> Les iséthionates ne sont pas sensibles à la dureté de l'eau et présentent une bonne innocuité vis-à-vis de la peau et des muqueuses ainsi qu'un excellent pouvoir moussant,<sup>1, 9</sup>

-les *alkylsulfoacétates* (R-CH<sub>2</sub>-COO-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na) sont également des détergents doux qui entrent dans la composition de shampooings "usage fréquent",

-les *alkylsulfosuccinates de sodium* sont des dérivés de l'acide succinique (HOOC-CH<sub>2</sub>-C(SO<sub>3</sub>H)-COOH) et sont considérés comme les surfactifs les mieux tolérés par la peau (Figure I.6). Ils font donc partie de la composition des shampooings et des bains moussants pour bébés,

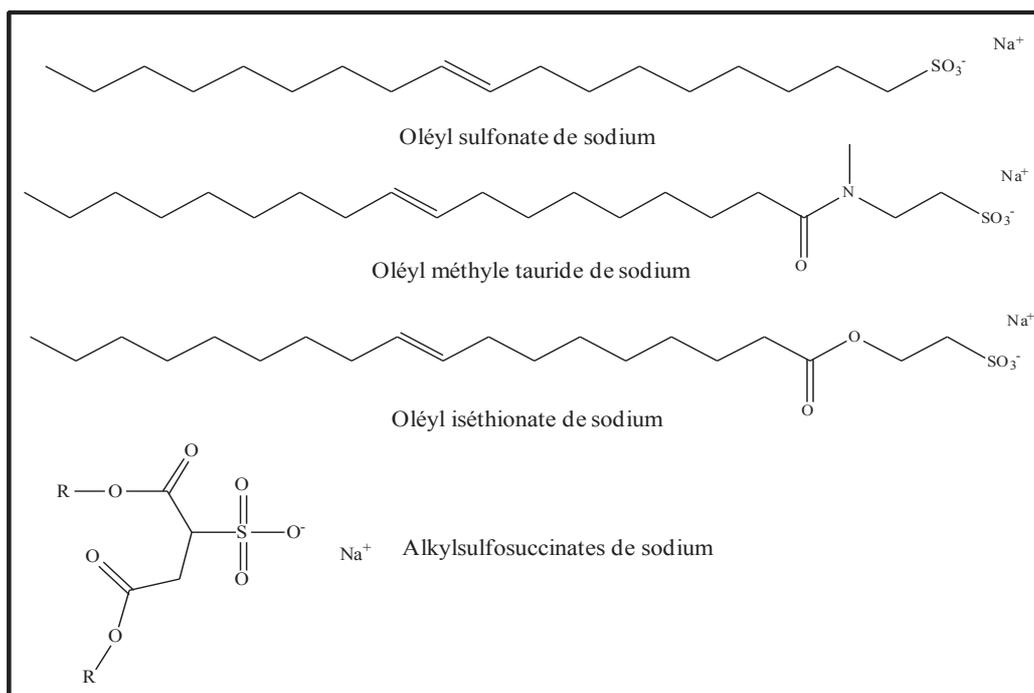


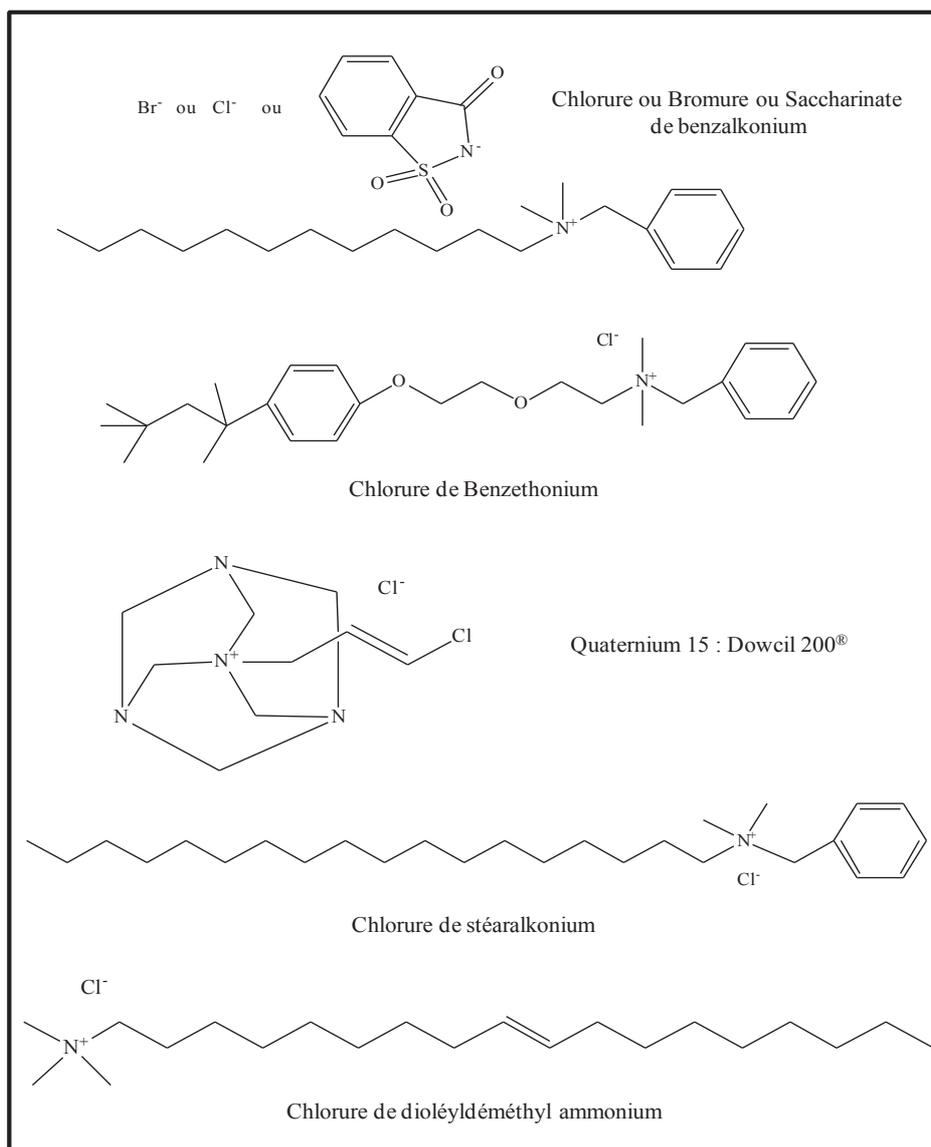
Figure I.6 : Surfactifs anioniques sulfonés.

▪ Parmi les surfactifs anioniques, il existe également les **dérivés phosphatés** qui résultent de la condensation d'un alcool gras avec l'acide phosphorique et se présentent sous forme d'alkylphosphates et d'alkylétherphosphates. Ils ne moussent pas. Ce sont essentiellement des émulsionnants et des agents solubilisants dans les microémulsions. Ils sont également bien tolérés par la peau. On les trouve sous forme de cétylphosphate à neutraliser (Hostaphat CC100<sup>®</sup> du fournisseur Clariant) (Figure I.7) ou de mélanges de laureth-4-phosphate et de polyglycérol-2-sesquiisostéarate. Ils ont l'avantage de pouvoir s'émulsifier à température ambiante, contrairement à la majorité des surfactifs qui doit être chauffée afin de permettre la formation d'une émulsion. Le mélange cétylphosphate de potassium et glycérides hydrogénés de palme (Emulsiphos<sup>®</sup> de Symrise) permet une émulsion huile dans eau à faible concentration (1 à 3 %) et permet également de stabiliser des émulsions à des concentrations plus faibles (0,2 à 0,5%).

### I.b- Surfactifs cationiques

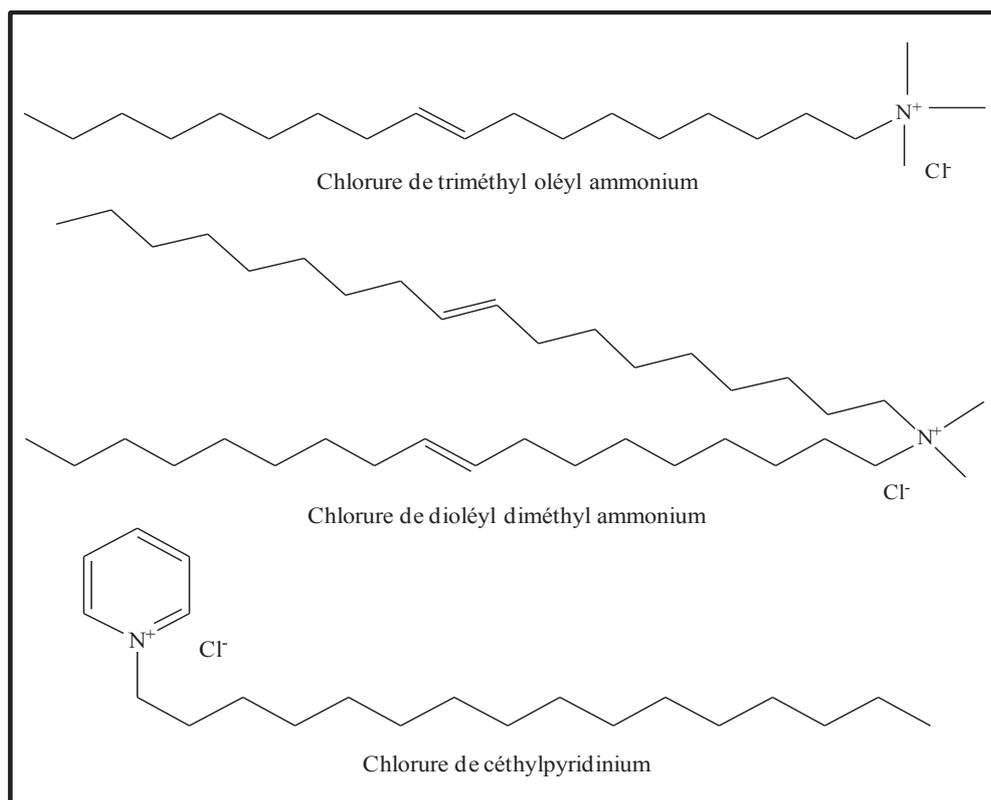
Contrairement aux surfactifs anioniques, les surfactifs cationiques sont peu détergents, généralement peu moussants et ne peuvent pas s'employer dans les formulations qui contiennent des surfactifs anioniques. Par contre, ils possèdent deux propriétés importantes. Leur partie hydrophile chargée positivement leur permet de s'adsorber très facilement sur des substrats chargés négativement. Ainsi, cette charge positive leur confère notamment des affinités avec la kératine, protéine qui constitue principalement le cheveu (95%). En effet, leur charge positive leur permet de se fixer à la kératine par neutralisation de la charge négative qui apparaît à la surface de la protéine une fois la salissure éliminée. De plus, une longue chaîne grasse permet au surfactif de s'étaler à la surface de la kératine, ce qui permet aussi le lissage des écailles du cheveu. On leur accorde la qualité de "conditionneur" vis-à-vis de la kératine, c'est pourquoi ils sont souvent utilisés dans la formulation de shampooings. D'autre part, beaucoup d'entre eux possèdent des propriétés bactéricides. En effet, ils ont la capacité de détruire (lyser) la membrane des micro-organismes lorsque la chaîne grasse est courte. Ils sont donc utilisés dans des désinfectants chirurgicaux, dans des désinfectants antiseptiques et dans des produits pour rinçage stérilisants dans l'industrie alimentaire. Ils possèdent également des propriétés mouillantes. Parmi les surfactifs cationiques, on peut compter :

-les *dérivés d'ammonium quaternaires*. Les principaux conservateurs bactéricides et fongicides sont le chlorure, le bromure et le saccharinate de benzalkonium (diméthylbenzyl ammonium) (Figure I.8), le chlorure de benzéthonium (ou diisobutylphénoxyéthoxyéthyl diméthylbenzyl ammonium) et le Quaternium-15 commercialisé sous le nom Dowicil 200<sup>®</sup> de la société Dow (Figure I.8). L'un des principaux éléments, à la fois "conditionneur" et bactéricide est le chlorure de stéaralkonium (Figure I.8). Les ammonium quaternaires sont également connus comme allergènes mais une augmentation de la longueur de la chaîne grasse diminue ce caractère.<sup>13</sup> Un haut degré d'insaturation permet d'obtenir un surfactif liquide, plus facile à formuler comme les ammonium quaternaires oléiques,<sup>14</sup> parmi lesquels nous pouvons citer le chlorure de triméthyloléyl ammonium<sup>15</sup> (Figure I.8) et le chlorure de dioléyl diméthyl ammonium,<sup>1, 16, 17</sup>



**Figure I.8 :** Surfactifs cationiques dérivés d'ammonium quaternaires.

-les *sels d'alkylpyridinium* qui ont pour contre anion l'ion chlorure ou bromure. Ils sont mouillants et moussants. Ils peuvent résister aux eaux dures et manifester une activité bactéricide intense. Le principal représentant est le chlorure de cétylpyridinium (Figure I.9).



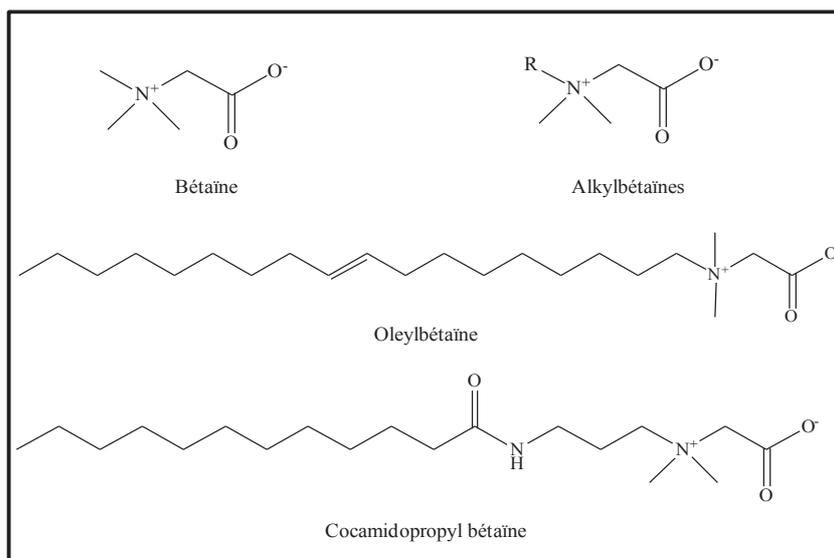
**Figure I.9** : Surfactifs cationiques de type sels d'alkylpyridinium.

-les *aminoxydes*. Ce sont des oxydes d'amines tertiaires, de formule générale  $R_3NO$ , qui se comportent comme des surfactifs cationiques à un pH inférieur à 6,5, par fixation sur l'azote d'une charge positive en excès. Ils forment une mousse fine et stable. Ils sont utilisés comme stabilisateurs de mousse dans les bains moussants et les shampooings. Ils sont également biodégradables. Par contre, les aminoxydes ont l'inconvénient de libérer au cours du temps des amines irritantes, ce qui entraîne l'abandon progressif de l'utilisation de ce type de surfactif en cosmétique.

### I.c- Surfactifs amphotères

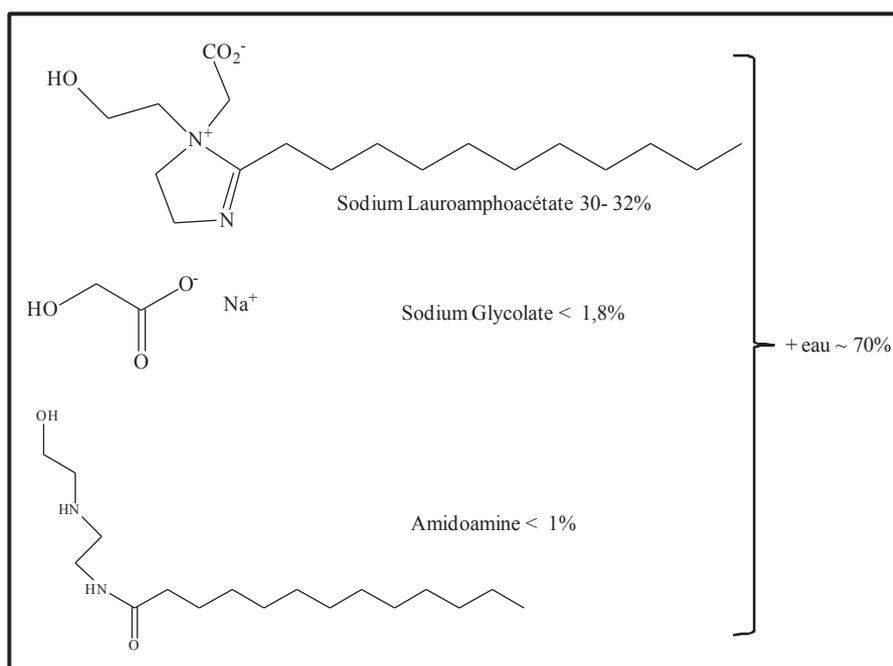
Les surfactifs amphotères possèdent deux groupes fonctionnels, l'un anionique et l'autre cationique. Dans la plupart des cas, c'est le pH qui détermine le caractère dominant, ceci est dû au fait qu'il favorise l'une ou l'autre des dissociations possibles : anionique à pH alcalin ou cationique à pH acide. En milieu neutre, ils portent les deux charges qui se neutralisent. Ils sont compatibles à la fois avec les surfactifs anioniques et les surfactifs cationiques et présentent les propriétés principales de ces deux catégories. Ainsi, ils sont détergents, mouillants, moussants et légèrement bactéricides. En général, ils sont bien tolérés par la peau. Les principaux surfactifs amphotères sont :

-les *dérivés de la bétaine*. La bétaine est un acide aminé extrait du jus de betterave, dont la formule chimique est donnée sur la Figure I.10. Les alkylbétaines sont obtenus par fixation d'un radical alkyle sur l'azote de la bétaine à la place d'un groupement méthyle (Figure I.10). Les alkylamidobétaines dans lesquels la bétaine est liée à une alkylamide, sont les produits les plus utilisés pour leur détergence modérée et leur bon pouvoir moussant. Ils sont souvent associés aux surfactifs anioniques dont ils diminuent le caractère irritant. Le répertoire des matières premières cosmétiques publié par le CTFA (the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) signale que l'oléylbétaine est utilisé dans les produits d'hygiène corporelle en tant que co-surfactif et agent épaississant. Parmi ces dérivés, l'un des plus utilisés en cosmétique est la cocamidopropyl bétaine, aussi appelée Tégobétaine, est un surfactant amphotère très peu irritant. Cet agent moussant est employé dans les savons liquides, gels de douche, shampoings, colorants capillaires, bains moussants et solutions pour lentilles cornéennes (Figure I.10),<sup>1, 18-20</sup>



**Figure I.10 :** Bétaïne et surfactifs amphotères dérivés de la bétaine.

-les *dérivés d'imidazoline*<sup>2</sup> sont des surfactifs connus depuis de nombreuses années sous la dénomination de coco-amphoacétates de sodium et commercialisés par la firme Rhodia sous le nom Miranol<sup>®</sup> (Figure I.11). Ce sont des surfactifs bien tolérés qui entrent dans la composition des produits de toilette pour bébés, des démaquillants pour peaux sensibles et pour les yeux.



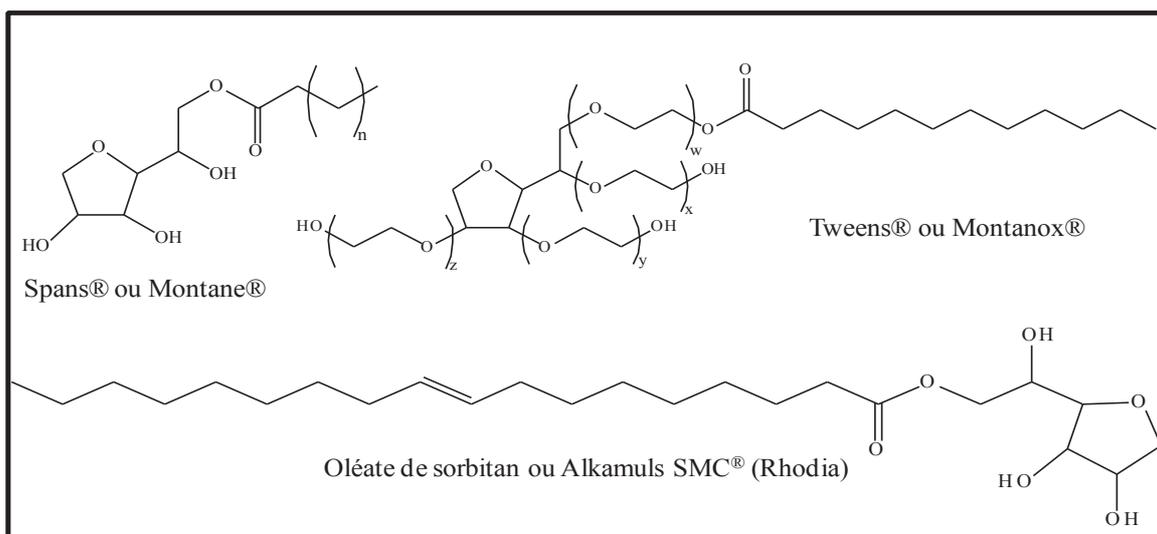
**Figure I.11 :** Constituants du Miranol ultra<sup>®</sup>.

### I.d- Surfactifs non ioniques

Ces surfactifs sont caractérisés par une tête hydrophile non chargée et sont compatibles avec n'importe quel autre type de surfactif. Ce sont donc d'excellents candidats pour les formulations complexes. Les surfactifs non ioniques sont émulsionnants, solubilisants et mouillants. En fonction de la valeur de leur HLB (Balance Hydrophile Lipophile), ils permettent la formation d'émulsion eau dans huile, HLB comprise entre 4 et 9, ou huile dans eau pour une valeur de HLB allant de 9 à 15. Ils sont très largement utilisés dans tous les produits émulsionnés, de soin, de maquillage, de démaquillage. Ils sont compatibles avec tous les surfactifs. Par contre, ils sont tous incompatibles avec un milieu oxydant et un pH très basique ( $\text{pH} > 13$ ), sauf les trois exceptions précédemment citées, qui sont incompatibles avec un milieu de pH supérieur ou égal à 8.<sup>21</sup> Ils sont généralement classés selon le type de jonction entre la partie hydrophile et la partie lipophile. Parmi les surfactifs non ioniques, on peut compter :

- Les **esters** qui ont pour formule générale  $\text{R-COO-R}'$ . Ils sont très nombreux car peuvent être obtenus à partir de molécules hydroxylées très variées ( $\text{R}'$ ). En revanche, les chaînes grasses ( $\text{R}$ ) sont essentiellement représentées par les chaînes carbonées de  $\text{C}_{12}$  à  $\text{C}_{18}$ , le plus souvent saturées  $\text{C}_{x:0}$  mais aussi insaturées en  $\text{C}_{18:1}$  ou  $\text{C}_{18:2}$ .

-Les *esters de sorbitan* sont les plus connus et ont été pendant longtemps les plus utilisés. Ils résultent de la condensation d'un acide gras avec l'anhydride de sorbitol (Figure I.12). Ils sont nommés, respectivement, Sorbester<sup>®</sup> et Polysorbate<sup>®</sup> s'ils possèdent ou pas des motifs d'oxyde d'éthylène. Les dénominations commerciales équivalentes les plus connues sont Spans<sup>®</sup> (Uniqema) ou Montane<sup>®</sup> (Seppic) et Tweens<sup>®</sup> (Uniqema) ou Montanox<sup>®</sup> (Seppic) qui sont des esters de sorbitan associés au POE. Parmi les ester de sorbitan, il est également possible de compter l'oléate de sorbitan, commercialisé entre autres sous le nom d'Alkamuls SMC<sup>®</sup> chez Rhodia, employé lors de formulations cosmétiques d'émulsions stables (Figure I.12). Il est également présent dans d'autres domaines d'applications tels que la détergence, les adoucissants textiles, l'alimentation...<sup>1, 22, 23</sup>



**Figure I.12** : Principaux esters de sorbitan utilisés en cosmétique.

-Les *esters de glycérol* sont des monoesters ou des diesters. Ils résultent de la condensation d'un acide gras avec l'oxyde d'éthylène, qui conduit à la formation d'un monoester. Pour obtenir des diesters, on combine deux molécules d'acide gras avec du polyoxyde d'éthylène (POE). Les plus utilisés ont une longueur de chaîne de POE de 8 à 12 motifs. Un des principaux représentants de cette catégorie est le stéarate de PEG 300 très utilisé dans la formulation de crèmes dermatologiques. Ce sont des produits plutôt lipophiles utilisés comme facteur de consistance et stabilisateur d'émulsion. Les *esters de polyglycérol* sont des émulsionnants employés dans la formulation d'émulsions. Parmi eux, on peut compter :

-l'oléate de polyglycérol qui est essentiellement utilisé dans les émulsions cosmétiques<sup>24</sup> car en plus de son pouvoir émulsifiant, il présente les avantages d'hydrater et d'adoucir la peau (Figure I.13),<sup>1, 25-27</sup>

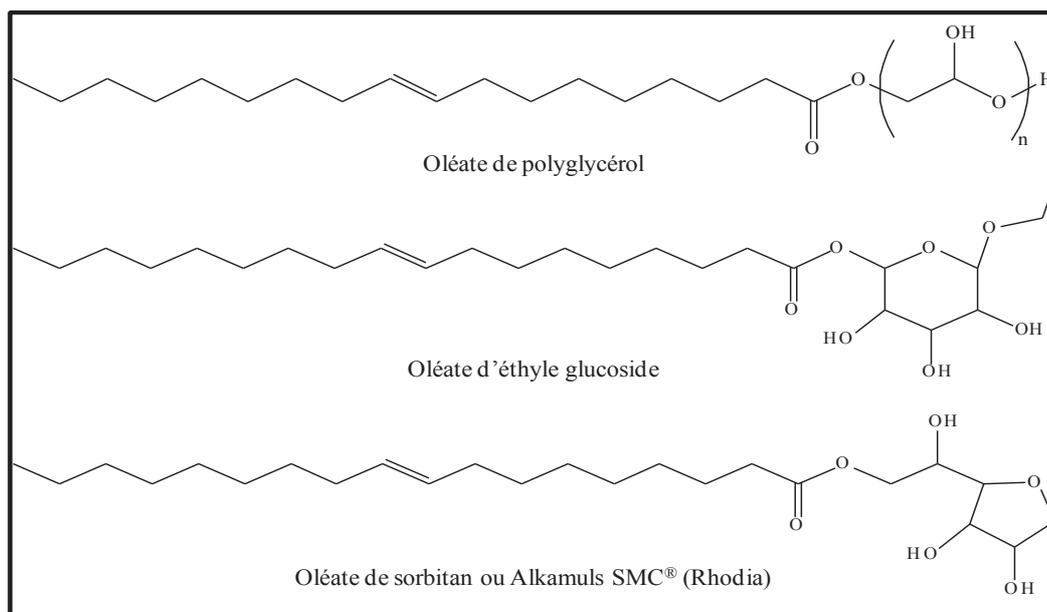


Figure I.13 : Les esters de polyglycérol.

-Les *esters de glycol* sont obtenus à partir de l'éthylène glycol ou du propylène glycol. Ils sont utilisés dans la formulation de bases auto-émulsionnables, capables de fournir une émulsion uniquement en présence d'eau et d'huile.

-L'*oléate d'éthyle glucoside* qui est utilisé comme émulsifiant<sup>18, 28</sup> en formulation cosmétique. Les alkylpolyglucosides sont intéressants puisqu'ils rendent la peau douce et sont facilement biodégradables,<sup>1, 29</sup>

- Les **éthers** de formule générale R-O-R', où R représente la chaîne hydrocarbonée lipophile provenant d'un alcool gras ou d'un alkylphénol et R' une chaîne POE dont la longueur varie. Ces surfactifs non-ioniques de type éther sont obtenus par polycondensation d'un alcool avec une ou plusieurs molécules d'oxyde d'éthylène. Les surfactifs de ce groupe diffèrent entre eux par la nature de l'alcool gras et par le nombre de molécules d'oxyde d'éthylène condensées. Ainsi, selon le nombre de groupements d'oxyde d'éthylène, il est possible d'obtenir, avec un même alcool gras, des émulsionnants de type huile dans eau ou eau dans huile.<sup>30</sup> Les alcools gras, seuls, ont des propriétés tensioactives limitées car leur partie lipophile est largement prépondérante sur le ou les groupements hydroxyle de la partie hydrophile. C'est pourquoi les alcools cétylique, stéarylique et céto-stéarylique sont considérés comme des facteurs de consistance, des épaississants de la phase grasse. De plus ils peuvent former des cristaux liquides au sein des émulsions. Par contre, les alcools éthoxylés sont des émulsionnants connus, entre autres, sous la dénomination commerciale

Brij® (Croda) ou Simulsol® (Seppic) (Figure I.14). Parmi les produits appartenant à cette famille, il est possible de citer ceux obtenus avec l'alcool laurique (C<sub>12</sub>), palmitique (C<sub>16</sub>), stéarique (C<sub>18</sub>), oléique (C<sub>18:1</sub>) et composés de 2 ou 20 motifs d'oxyde d'éthylène. Il est important de noter que les surfactifs de ce groupe sont des mélanges et leur distribution de masse molaire est due à la polycondensation de l'oxyde d'éthylène.. Le plus souvent, les émulsions obtenues avec ce type de surfactifs sont fines et stables.<sup>30</sup>

-Les *éthers de glucose, lauryl et décylglucose* sont obtenus par condensation d'un alcool gras avec du glucose. Ce sont des agents viscosants et moussants employés dans la formulation de shampooings et de bains moussants,

-l'*oléylpolyglycérol* entre dans la composition des colorations capillaires et des détergents par son pouvoir moussant (Figure I.14),<sup>1,31,32</sup>

-l'oléyle polyéthoxylé est principalement utilisé pour ses propriétés émulsifiantes, nettoyantes et solubilisantes en formulation cosmétique (Figure I.14).<sup>1, 14, 18, 33</sup>

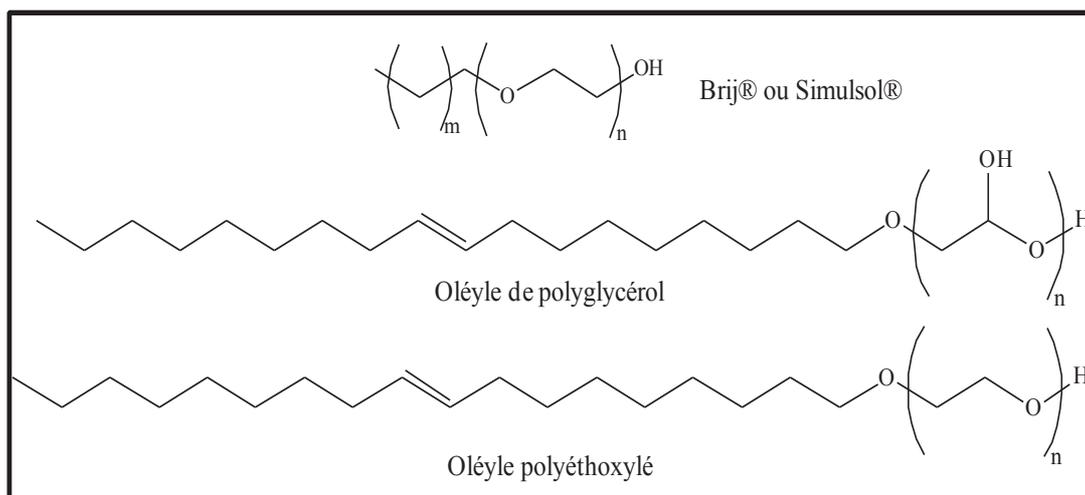
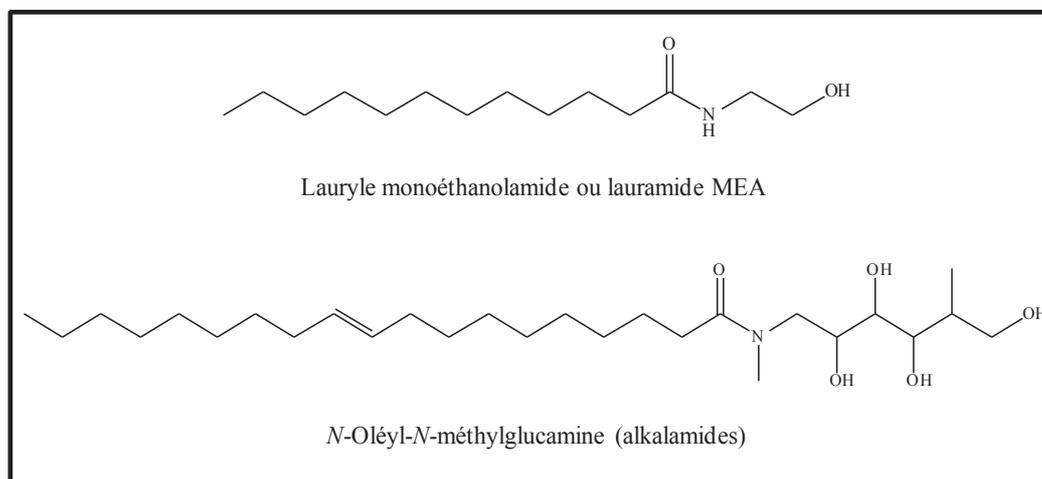


Figure I.14 : Surfactifs non ioniques de type éther.

- Les **alkanolamides** sont des surfactifs issus de l'acylation d'un aminoalcool par un acide gras de formule générale est R-CONH-R'. Un de leurs principaux représentants est le lauryle monoéthanolamide (ou lauramide MEA), qui a des propriétés antistatiques, promoteur de mousse, et agent contrôlant la viscosité.<sup>34</sup> Dans l'ensemble, ce sont des produits peu détergents et non moussants qui ont la propriété d'augmenter et de stabiliser la mousse provenant des surfactifs anioniques. Ce sont des épaississants essentiellement utilisés dans les shampooings pour en augmenter la viscosité. Par contre, ils présentent les inconvénients de

libérer des amines au cours du temps ou d'en contenir en tant qu'impureté de synthèse et de favoriser la formation de produits cancérigènes. On peut également compter la *N*-oléyl-*N*-méthylglucamine qui est utilisée comme base cosmétique (Figure I.15).<sup>1, 35</sup>



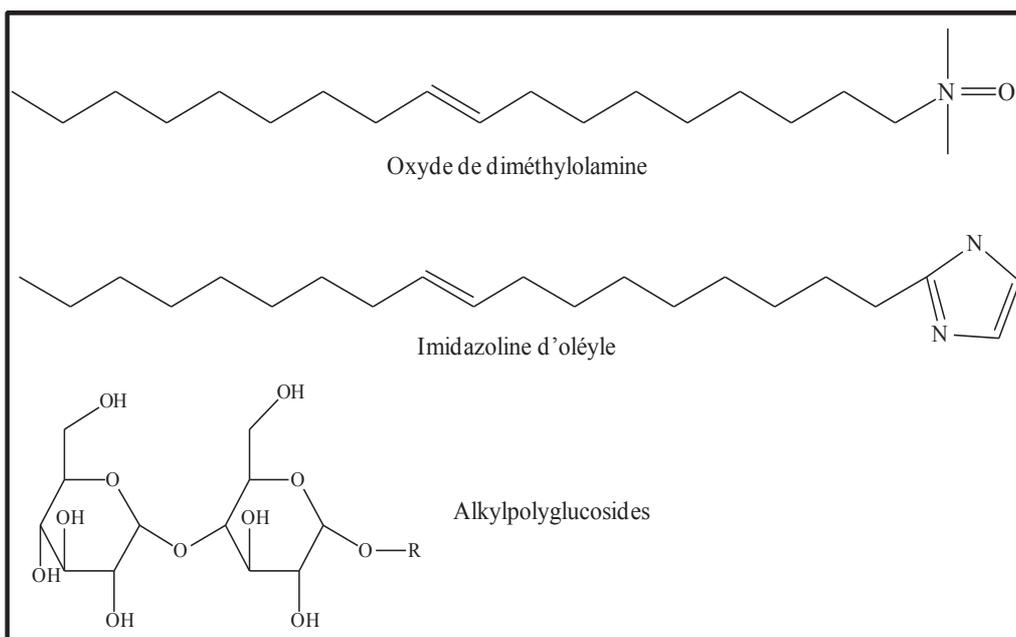
**Figure 1.15 :** Surfactifs non ioniques de type alkanolamide.

- **D'autres surfactifs non ioniques** utilisés en cosmétique peuvent aussi être cités :

- l'*oxyde de diméthyloléylamine* qui entre essentiellement dans la formulation de produits capillaires car à pH suffisamment acide, il se comporte comme un surfactif cationique (Figure I.16),<sup>1, 36, 37</sup>

- l'*imidazoline d'oléyle* qui est très utilisé lors de formulation de shampoings car non agressif vis-à-vis des muqueuses et également utilisé comme agent anti-statique dans l'industrie textile (Figure I.16).<sup>1, 38, 39</sup>

- les *alkypolyglucosides*, qui sont bien tolérés par la peau et les muqueuses, ils peuvent être utilisés dans les soins pour cheveux ou pour la peau.<sup>40</sup>



**Figure I.16** : Surfactifs non ioniques également utilisés en cosmétique.

Un bilan des surfactifs non-ioniques classés en fonction de leur structure chimique, de la nature de la jonction (ester ou éther) et la nature chimique des blocs hydrophile (POE, sorbitan, polyglycérol...) et hydrophobe (alcool ou acide gras) est réalisé à travers le Tableau I.1.

**Tableau I.1** : Bilan des surfactifs non ioniques utilisés en cosmétique.<sup>41</sup>

Type de jonction	Nature du bloc hydrophile	Nature du bloc hydrophobe	Noms commerciaux
ester	sorbitan	acide gras	Spans <sup>®</sup> , Montane <sup>®</sup>
	sorbitan + POE		Tween <sup>®</sup> , Montanox <sup>®</sup>
polyglycérol	Dehymuls <sup>®</sup>		
autres	alkylamide		Cosmacol P-50 <sup>®</sup>
éther	POE	alcool gras	Brij <sup>®</sup> , Simulsol <sup>®</sup>
	polyglycérol		Chimexane <sup>®</sup>
autres	diméthylamine		Ethomeen <sup>®</sup>
	polyglucoside		Oramide <sup>®</sup> , Plantacar <sup>®</sup>

*En résumé, les surfactifs anioniques, qui se présentent sous forme de savons, de dérivés sulfatés, sulfonés ou phosphatés sont de bons détergents, mouillants, moussants, faiblement émulsionnants mais irritants et toxiques. Ainsi, en cosmétique, ils sont plutôt utilisés dans la formulation de produits d'hygiène et de nettoyage (Tableau I.2).*

*Les surfactifs cationiques, essentiellement représentés par des dérivés d'ammonium quaternaires, des sels d'alkylpyridinium ou des aminoxydes sont anti-moussants, mouillants mais faiblement détergents, émulsionnants et moussants. Ils sont également toxiques et du fait de leur bonne affinité avec la kératine, ils sont utilisés dans les shampooings, après-shampooings... (Tableau I.2).*

*Les surfactifs amphotères sont souvent des dérivés de la bétaine ou d'imidazoline. Ils sont essentiellement de bons détergents, mouillants, moussants et grâce à leur faible toxicité et potentiel irritant, ils sont utilisés dans les formulations de produits pour bébés et démaquillants (Tableau I.2).*

*Les surfactifs non-ioniques, qui sont des esters ou des éthers, sont également de bons détergents, émulsionnants, solubilisants et stabilisateurs de mousse. Ils sont faiblement moussants, mouillants et toxiques. En cosmétique, ils sont utilisés dans le maquillage, démaquillage, soins du corps et du visage. C'est cette dernière catégorie de surfactifs, et plus précisément les surfactifs non-ioniques de type éther dont le bloc hydrophile est le POE, à laquelle nous nous intéresserons (Tableau I.2).*

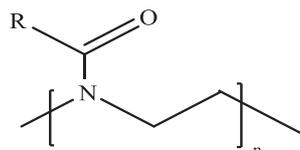
Tableau I.2 : Bilan des surfactifs et leurs applications en fonction de leur nature.

	<b>anionique</b>	<b>cationique</b>	<b>amphotère</b>	<b>non ionique</b>
<b>détergent</b>	+	-	+	+
<b>émulsionnant</b>	-	-		+
<b>irritant</b>	+		-	-
<b>mouillant</b>	+	+	+	-
<b>moussant</b>	+	-	+	-
<b>stabilisateur de mousse</b>				+
<b>anti-moussant</b>		+		
<b>solubilisant</b>				+
<b>applications cosmétiques</b>	produits d'hygiène et de nettoyage	shampoings après-shampooing	produits de toilettes pour bébés, démaquillants	<b>maquillage démaquillage soins corps et visage</b>

## II. Etat de l'art sur les Polyoxazolines

### II.a- Polyoxazolines : polymères d'hydrophilie variable

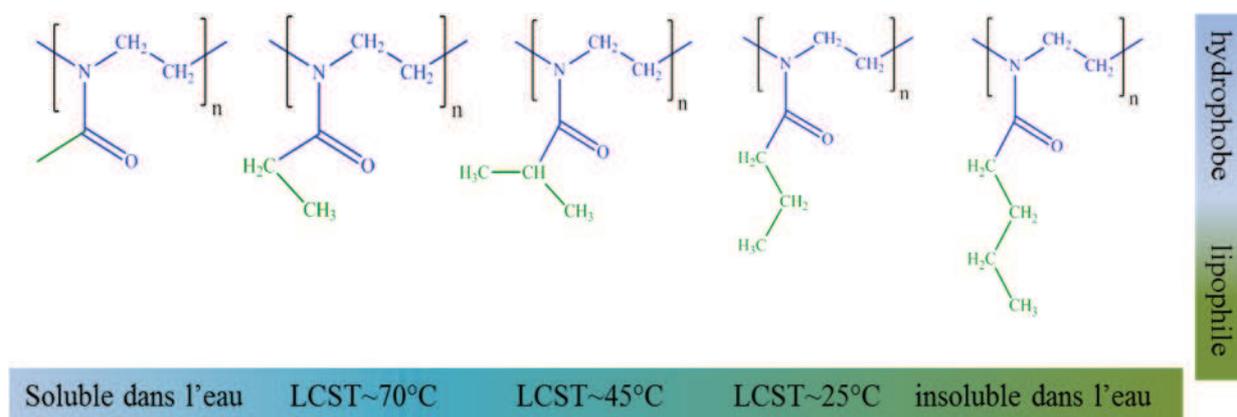
Les polyoxazolines (POx)s sont des polymères à structure polyamide dont la formule chimique générale est représentée sur la Figure I.17. Leur synthèse, par polymérisation de la 2-R-2-oxazoline, a été découverte au milieu des années 1960.<sup>42</sup>



**Figure I.17** : Formule chimique générale des polyoxazolines.

Cette famille est principalement représentée par les polyoxazolines à chaînes latérales alkyles<sup>43</sup> (R= 2-méthyl, 2-éthyl-, 2-*n*-butyl, 2-*n*-propyl<sup>44</sup>, 2-(pent-4-ynyl)<sup>45</sup>...) et les groupements aromatiques.<sup>46</sup> Le groupement R peut posséder un grand nombre de fonctions chimiques : amine (2-*N*-Boc-5-aminopentyl<sup>47</sup>), aldéhyde (2-[3-(1,3)-dioxolan-2-ylpropyl]<sup>48</sup>), fluoré (phényl fluoré<sup>49</sup>), nitriles éventuellement contenant des atomes de fluor avec des fonctions éther, thioéther, acétale ou phosphonate.<sup>43, 50</sup> Le groupement R peut aussi posséder des groupements : 2-(2'-*N*-pyrrolidonylethyl), 2-(3'-méthoxymonoéthylèneglycol) propyl, 2-(3'-méthoxytriéthylèneglycol)propyl...<sup>51</sup>

La nature du groupement R a une influence sur les propriétés physico-chimiques des POxs. En effet, l'hydrophilie des POxs est inversement proportionnelle à la longueur de la chaîne latérale. Par exemple, les courtes chaînes latérales de la poly(2-méthyl-2-oxazoline) (PMeOx) et de la poly(2-éthyl-2-oxazoline) (PEtOx), assurent une hydratation efficace des groupements amide.<sup>52</sup> Ainsi, ces polymères sont spontanément solubles dans l'eau<sup>53</sup> alors que les poly(2-phényl-2-oxazoline) (PPhOx), poly(2-*n*-butyl-2-oxazoline) (PBuOx) et poly(2-nonyl-2-oxazoline) (PnOx)<sup>54</sup> y sont insolubles.<sup>55, 56</sup> De même, la PMeOx n'a pas de LCST (Lower Critical Solution Temperature), c'est-à-dire, une température à partir de laquelle la solution contenant le polymère présente une séparation de phase à haute température. Par contre, la PEtOx et la poly(2-propyl-2-oxazoline) (PPOx) possèdent une LCST d'environ 70 et 25°C, respectivement (Figure I.18). Ainsi, plus la chaîne latérale est longue, plus la valeur de la LCST diminue, puis arrivé à une certaine longueur de chaîne, la PBuOx, est insoluble dans l'eau.<sup>56</sup>



**Figure I.18** : Valeurs de LCST des polyoxazolines en fonction de la nature de R.

### II.b- Polyoxazoline : homologue du POE

Les POxs sont comparables au poly(oxyde d'éthylène) (POE) pour différentes raisons. Tout d'abord, la POx est un homologue structural du POE avec une même flexibilité de chaîne principale due à l'enchaînement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . La seule différence vient de la substitution de l'atome d'oxygène par un atome d'azote formant une fonction amide tertiaire latérale dans le cas des POxs. Cette différence structurale a pour conséquence de générer chez les POxs une plus forte hydrophilie par rapport au POE.<sup>42</sup>

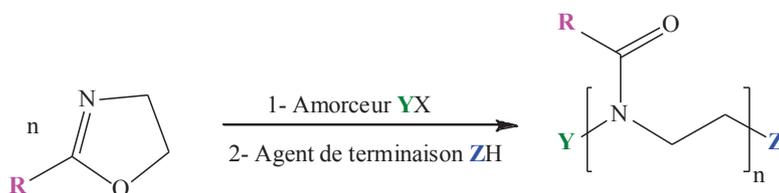
Une similitude entre ces deux types de polymères se retrouve également au niveau de leur méthode de synthèse puisque tous les deux sont issus de monomères hétérocycliques (oxyde d'éthylène et oxazoline). Par conséquent, ils polymérisent par ouverture de cycle. Cependant, une grande différence existe dans la nature du processus de polymérisation : anionique dans le cas du POE et cationique dans le cas des POxs. Cette différence offre un avantage aux polyoxazolines qui sont beaucoup plus aisées à synthétiser que le POE où des conditions opératoires drastiques (absence d'humidité et d'air, monomère explosif, cancérigène et mutagène) sont nécessaires.

Parmi les nombreux polymères hydrosolubles susceptibles de représenter une alternative aux POE, tels que : les poly(acide acrylique), poly(vinylpyrrolidone), poly(alcool vinylique)..., la biocompatibilité et la faible toxicité ( $\text{LD}_{50} > 4\text{g/kg}$ )<sup>57</sup> de la PMeOx, la rendent comparable aux POE dont les applications sont nombreuses dans le domaine biomédical.<sup>58</sup> Toutefois, la PMeOx n'est pas biodégradable, au même titre que les POE.<sup>59</sup> Ainsi, la PMeOx peut être une alternative de choix au POE dont des problèmes de bioaccumulation ont

récemment été révélés. Ce phénomène est lié à son utilisation massive dans de nombreux produits commerciaux.<sup>60</sup>

### II.c- Polymérisation des 2-R-2-oxazolines

La synthèse des polyoxazolines se fait par polymérisation cationique par ouverture de cycle (*CROP* pour *Cationic Ring-Opening Polymerization*) des monomères 2-R-2-oxazoline correspondants.<sup>46</sup> La polymérisation de type cationique est amorcée par un amorceur de type YX où X représente un groupement faiblement nucléophile et bon groupe partant et Y un groupement électrophile. La polymérisation des oxazolines étant "vivante",<sup>61</sup> un agent de terminaison ZH où Z est un groupement nucléophile est également utilisé (Figure I.19).



**Figure I.19** : Bilan de la synthèse des polyoxazolines.

□ Ce mécanisme de polymérisation se compose de 3 étapes : l'amorçage, la propagation puis la terminaison. **L'étape d'amorçage** correspond à la réaction nucléophile entre un monomère et l'amorceur électrophile YX. L'espèce active ainsi formée, l'ion oxazolinium, est représentée sur la Figure I.20. La stabilité de cette espèce est dépendante de la nucléophilie du monomère et de la basicité du groupe partant de l'amorceur X.<sup>46</sup> Si la basicité du contre-ion X est plus élevée que la nucléophilie du monomère, l'espèce propageante est covalente (mécanisme dit covalent). *A contrario* si la nucléophilie du monomère est plus importante que la basicité du contre-ion X, l'espèce propageante formée est de type cationique, oxazolinium (mécanisme dit ionique).



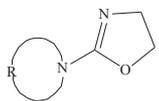
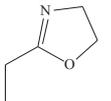
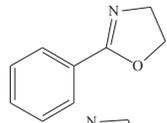
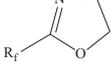
**Figure I.20** : Etape d'amorçage de la polymérisation d'une 2-R-2-oxazoline.

La réactivité des amorceurs dépend de la nature du contre-ion ( $X$ ). Les **amorceurs** sont en général des triflates d'alkyle ( $CF_3SO_2OR$ ), des tosylates d'alkyle ou des iodures ou bromures d'alkyle ( $RI$  ou  $RBr$ ). La comparaison d'un certain nombre d'amorceurs de même groupe  $Y$  mais de contre-ion  $X^-$  divers ( $MeI$ ,  $MeOTs$  et  $MeOTf$ )<sup>46, 62-68</sup> a permis de mettre en évidence un ordre de réactivité en fonction de  $X$ . Les amorceurs les plus réactifs sont les dérivés triflate suivis des dérivés tosylate et enfin des halogénés. Par contre, l'ordre de contrôle des masses est inversement proportionnel à la réactivité des amorceurs. Ainsi, le meilleur compromis en terme de contrôle des masses et de vitesse de réaction sont les tosylates d'alkyle.<sup>46</sup>



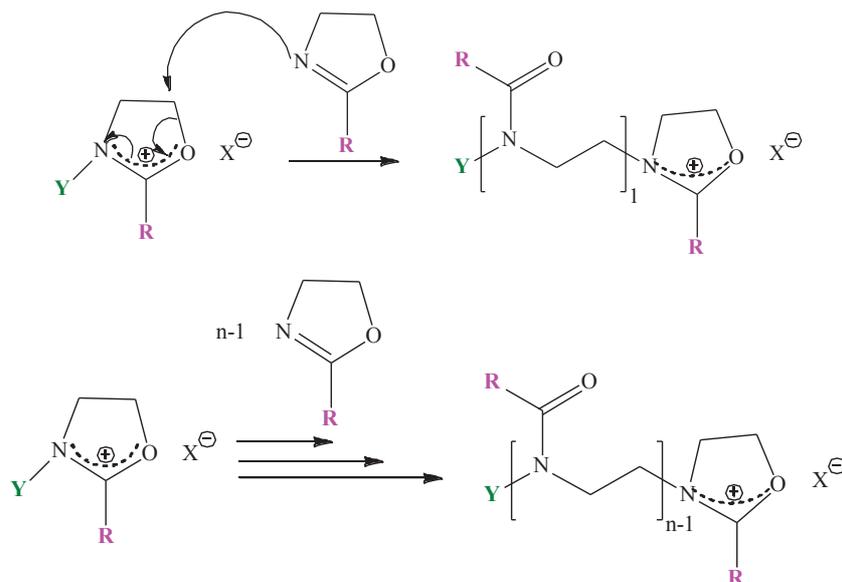
La nature de l'amorceur, et par conséquent, du contre-ion  $X^-$  de même que la nature du monomère ont également un impact sur la nature du mécanisme de polymérisation (covalent ou ionique) (Tableau I.3).<sup>44,67, 69-75</sup> Dans le cas de la MeOx, le mécanisme de polymérisation est ionique, exceptés pour les dérivés chlorés.

**Tableau I.3 :** Mécanisme de polymérisation des 2-R-2-oxazolines en fonction du monomère et de l'amorceur.<sup>46, 61-68</sup>

	Monomère	Contre-ion, Z <sup>-</sup>				
		Nucléophilie				
		Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	TsO <sup>-</sup>	TfO <sup>-</sup>
↑ Nucléophilie		Ionique et covalent		Ionique et covalent	Ionique	Ionique
		<b>Covalent</b>	<b>Ionique</b>	<b>Ionique</b>	<b>Ionique</b>	<b>Ionique</b>
		Covalent	Ionique et covalent	Covalent	Ionique	Ionique
		Covalent	Covalent	Covalent	Ionique	Ionique
		-	Covalent	Covalent	Ionique	Ionique
		-	-	Covalent	Covalent	Ionique

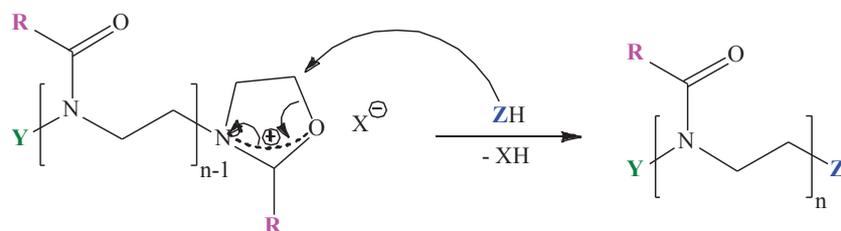
R<sub>f</sub> = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>

□ **L'étape de propagation** débute par la réaction d'un monomère avec l'ion oxazolinium précédemment formé (cas le plus courant : mécanisme ionique) (Figure I.21). Le produit de cette première réaction de propagation possède toujours en extrémité de chaîne une espèce active oxazolinium. Cette même réaction est répétée (n-2) fois jusqu'à obtenir à la fin de l'étape de propagation une chaîne possédant (n-1) motifs monomères et une extrémité de chaîne oxazolinium (Figure I.21).



**Figure I.21** : Etapes de la propagation de la polymérisation d'une 2-R-2-oxazoline.

□ S'agissant d'une polymérisation "vivante", il est nécessaire d'ajouter un agent de terminaison de formule ZH pour arrêter la polymérisation et éviter les réactions de terminaison et de transfert (Figure I.22). Les **agents de terminaison** sont des nucléophiles possédant en général un pKa compris entre 9 et 11. Les groupements fonctionnels possédant cette caractéristique sont des amines telles que les pyridines,<sup>57</sup> les pipéridines,<sup>69, 70</sup> les morpholines, les hexadécyle-*N,N*-diméthylalkyle amines ( $n=3-6$ )<sup>71</sup> ou les dérivés de pipérazine (*N*-(4-vinylbenzyl)-pipérazine<sup>72</sup> ou *N-tert*-butyloxycarbonylpipérazine<sup>73</sup>). Les fonctions carboxylate peuvent également servir d'agents de terminaison.<sup>44, 74</sup> L'eau,<sup>75</sup> les ammonium quaternaires,<sup>71</sup> l'acide acrylique,<sup>76</sup> l'azoture de sodium ( $\text{NaN}_3$ )<sup>77</sup> ou encore une solution de méthanol saturée en ions hydroxyde de potassium<sup>78</sup> ont également été utilisés en tant qu'agents de terminaison.



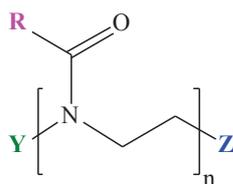
**Figure I.22** : Etape de terminaison par ajout d'agent ZH.

Ainsi, le fait de pouvoir utiliser, lors de la polymérisation des 2-R-2-oxazolines, des amorceurs et/ou des agents de terminaison fonctionnalisés offre la possibilité d'accéder à des architectures macromoléculaires complexes telles que des copolymères diblocs amphiphiles.

### II.d- Copolymères amphiphiles à base de POx

Les micelles polymères issues des copolymères amphiphiles connaissent un grand intérêt de par leurs propriétés : pouvoir moussant, émulsifiant... et de par leurs applications en détergence ou en tant que stabilisateur de dispersion. Parmi les nombreux copolymères à blocs amphiphiles existants, même si beaucoup sont à base de POE,<sup>58</sup> un certain nombre sont à base de POx. La bibliographie sur les copolymères amphiphiles se limitera ici aux copolymères diblocs.

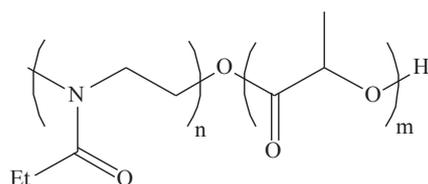
La synthèse de copolymères amphiphiles à base de polyoxazoline hydrophile peut être envisagée soit par la *méthode de l'amorçage* soit par la *méthode de terminaison*. En effet, l'association d'un bloc hydrophobe à la POx peut être effectuée soit par l'intermédiaire d'un amorceur hydrophobe soit par l'intermédiaire d'un agent de terminaison hydrophobe (Figure I.23). La synthèse de copolymères amphiphiles peut également être réalisée à partir de polyoxazolines hydrophobes par l'emploi d'oxazolines à longues chaînes alkyle ou aromatiques pendantes (groupement R).



**Figure I.23** : Fonctionnalisation des POxs par l'amorceur (Y), l'agent de terminaison (Z) et la chaîne latérale (R).

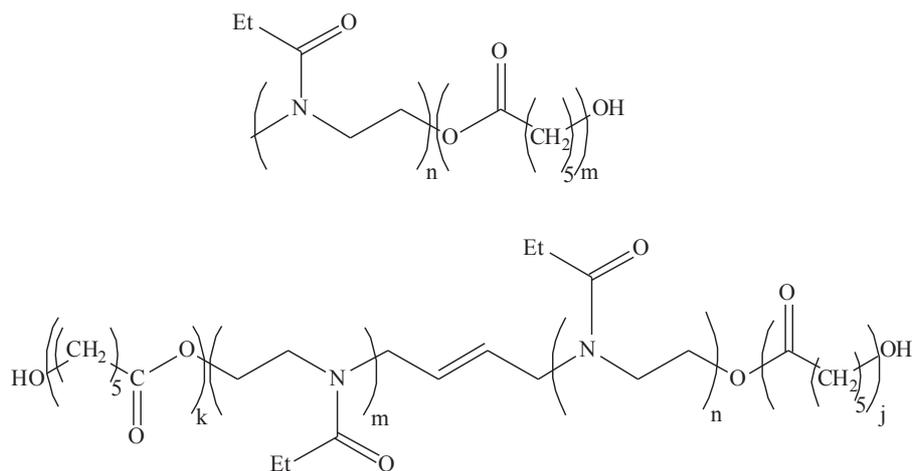
### II.d-1. Copolymères à blocs amphiphiles POx-*b*-P(X)

L'association de différents blocs polymères hydrophobes aux PEtOx et PMeOx a déjà été décrite dans la littérature. Des copolymères diblocs **PEtOx-*b*-poly(L-lactide)** (PEtOx-*b*-PLLA) ont été obtenus par Hsiue et al., en synthétisant la PLLA à partir d'un macroamorceur PEtOx (Figure I.24).<sup>79</sup> Ces copolymères forment des micelles pouvant contenir un principe actif anticancéreux, la Doxorubicine. En comparaison avec les copolymères triblocs de type PLLA-*b*-PEtOx-*b*-PLLA, les micelles de copolymères diblocs présentent plusieurs avantages : elles se préparent facilement, la taille des micelles chargées est petite et ces micelles sont fortement pH-sensibles permettant le relargage de principe actif.



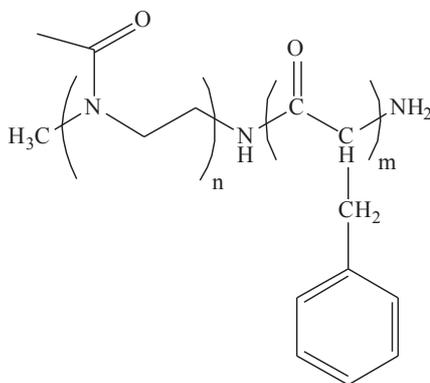
**Figure I.24** : Copolymère dibloc PEtOx-*b*-PLLA.

Par la même stratégie, l'équipe de Lee a synthétisé les mêmes copolymères amphiphiles diblocs PEtOx-*b*-PLLA mais aussi des **PEtOx-*b*-poly( $\epsilon$ -caprolactone)** (PEtOx-*b*-PCL)<sup>80</sup> et des triblocs<sup>81</sup> PCL-*b*-PEtOx-*b*-PCL (Figure I.25). Ces polymères offrent des caractéristiques intéressantes à pH faible (pH<3,5) en présence d'acide polyacrylique. La pH-sensibilité des blocs PEtOx formant des liaisons hydrogène avec l'acide polyacrylique, permet de reformer les micelles à faible pH par précipitation. Un deuxième phénomène s'ajoute lorsque la température augmente, les solutions aqueuses concentrées de copolymères diblocs et triblocs présentent une transition gel-sol (transition d'un gel vers une solution), et une précipitation, toutes deux réversibles et dépendant de la proportion en PCL. Ce comportement de transition de phase peut être influencé par l'addition de composés tels que des sels inorganiques, des saccharides et des diacides de faible poids moléculaire qui peuvent induire le changement de conformation des chaînes polymères. Ces caractéristiques permettent d'envisager une nouvelle méthode de synthèse de microparticules contenant des agents bioactifs, comme les protéines thérapeutiques, à condition qu'elles précipitent à température physiologique.



**Figure I.25** : Copolymères dibloc PEtOx-*b*-PCL et tribloc PCL-*b*-PEtOx-*b*-PCL.

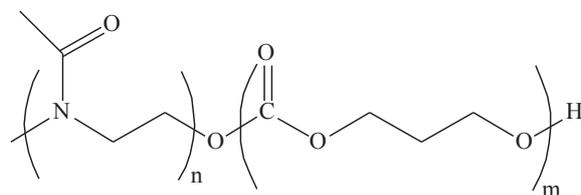
Un copolymère à bloc amphiphile contenant un segment peptidique : **PMeOx-*b*-poly(L-phénylalanine)** a également été synthétisé par l'équipe de Tsurumiuchi (Figure I.26).<sup>82</sup> Ce copolymère forme des agrégats en solution aqueuse, qui peuvent notamment incorporer de la lipase P et augmenter son activité d'hydrolyse par rapport à la lipase P "libre".<sup>83</sup> La lipase P, lipase pancréatique, est une enzyme sécrétée par le pancréas et intervenant lors du métabolisme des triglycérides.



**Figure I.26** : Copolymères diblocs PMeOx-*b*-poly(L-phénylalanine).<sup>83</sup>

Des copolymères amphiphiles à base de PMeOx et de poly(1,3-triméthylène carbonate) : **PMeOx-*b*-poly(1,3-triméthylène carbonate)** ont été obtenus en utilisant la PEtOx comme macroamorceur de la polymérisation par ouverture de cycle du 1,3-triméthylène carbonate (Figure I.27).<sup>84</sup> Ces copolymères s'auto-associent dans l'eau. Ils sont

pH-sensibles et précipitent à faible pH. Cette sensibilité est réversible puisqu'ils peuvent être redispersés pour des valeurs de pH plus élevées.



**Figure I.27** : Copolymères diblocs PMeOx-*b*-poly(1,3-triméthylène carbonate).

*En conclusion, différents blocs polyester : (poly(acide lactide) et poly( $\epsilon$ -caprolactone)) ont déjà été associés aux POx et ont montré leur intérêt dans l'élaboration de micelles polymères en milieu aqueux. De même, des blocs polycarbonate et polypeptide hydrophobes ont été associés avec succès aux polyoxazolines.*

## II.d-2. Copolymères amphiphiles à base de POx et de dérivés

### d'huiles végétales

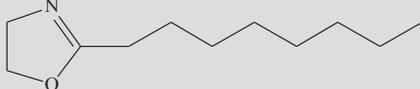
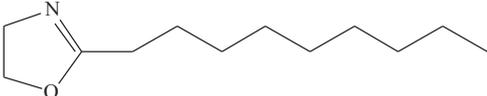
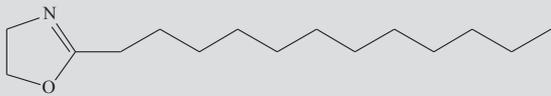
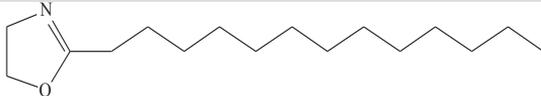
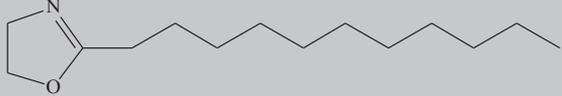
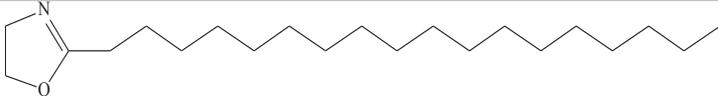
Dans la catégorie des copolymères à blocs amphiphiles, est intégré un autre type de polymères qui ne fait pas intervenir de bloc polymère hydrophobe mais une longue chaîne alkyle saturée ou insaturée. Cette partie hydrophobe, dérivée des huiles végétales, peut être qualifiée de lipophile. La longueur de ces chaînes dites "grasses" est telle (de C<sub>12</sub> à C<sub>20</sub>) qu'elle est suffisante pour générer un auto-assemblage en solution aqueuse par association à une chaîne hydrophile. Ainsi, dans cette partie seront inventoriés les différents copolymères amphiphiles déjà décrits dans la littérature dont la partie hydrophobe dérive d'huile végétale sous forme de chaîne linéaire alkyle ou d'architectures plus complexes telles que les di- et triglycérides. Un autre cas est envisagé avec la synthèse d'un bloc polyoxazoline hydrophobe obtenu par polymérisation d'oxazoline à chaîne grasse.

□ *Bloc polyoxazoline lipophile : monomère oxazoline à chaîne grasse*

La synthèse de polyoxazolines lipophiles consiste en l'utilisation d'un monomère oxazoline porteur d'une chaîne grasse pendante. Ces monomères sont le fruit de la réaction entre un acide gras ou un de ses dérivés nitrile avec, respectivement, le 1-amino-2-éthanol.<sup>52,85</sup> Ainsi, par cette méthode, des oxazolines ont été synthétisées avec des longueurs de chaîne, saturés ou non, allant de 9 à 18 carbones. Le Tableau I.4 référence les principaux monomères oxazoline à chaîne grasse saturée.

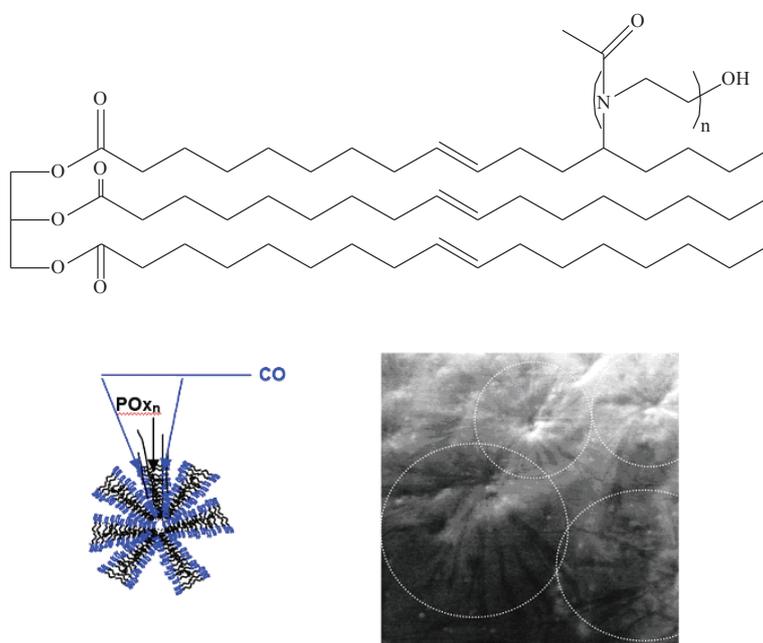
Il a notamment été montré que la solubilité des polymères issus de ces monomères est dépendante de la longueur de la chaîne.<sup>86</sup> En effet, les POxs avec des longueurs de chaînes latérales de type méthyle, éthyle, propyle sont solubles dans un milieu eau/éthanol et ce quelles que soient les proportions entre ces solvants. Au-delà, le polymère est insoluble en milieu riche en eau.

**Tableau I.4** : Monomères oxazoline à chaîne grasse saturée.

acide gras utilisé		monomère oxazoline à chaîne grasse
acide caprylique (acide octanoïque)	2-heptyl-2-oxazoline	
acide caprique (acide décanoïque)	2-nonyl-2-oxazoline	
acide laurique (acide dodécanoïque)	2-undécyl-2-oxazoline	
acide tridécanoïque	2-dodécyl-2-oxazoline	
acide undécénoïque	2-(1-décényl)-2-oxazoline	
acide stéarique (acide octodécanoïque)	2-heptadécyl-2oxazoline	

□ Copolymères amphiphiles à bloc lipophile triglycéride

Les huiles végétales peuvent également être utilisées comme bloc lipophile des copolymères amphiphiles. Elles sont constituées principalement de triglycérides. Leur structure ramifiée a déjà été associée à un bloc polyoxazoline lui servant de macroamorceur lipidique. En effet, lors d'une précédente étude, notre équipe a synthétisé un tel copolymère amphiphile à base de POx, par amorçage de la polymérisation par l'huile de ricin modifiée par tosylation (Figure I.28).<sup>78</sup> Les analyses ESEM (Environmental Scanning Electron Microscopy) et EDX (Energy dispersive X-ray) ont montré que ces copolymères amphiphiles s'organisent de façon très intéressante aussi bien en solution qu'à l'état solide (Figure I.28).

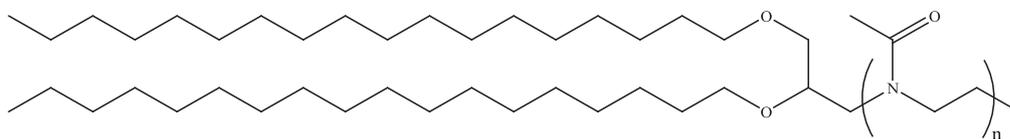


**Figure I.28** : Copolymère amphiphile obtenu à partir d'huile de ricin et de MeOx (image ESEM à l'état solide).

□ Copolymères amphiphiles à bloc lipophile bicaténaire

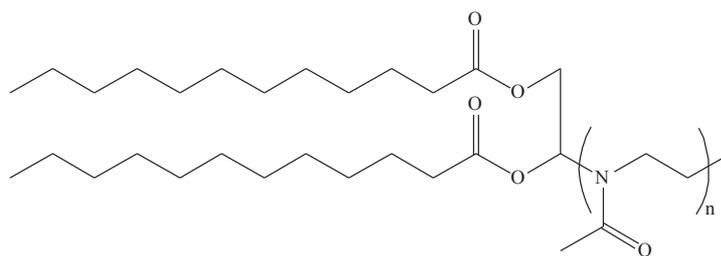
Dans un copolymère amphiphile, le bloc lipophile peut être constitué d'un groupement à deux chaînes grasses reliées à un groupement glycérol par des fonctions ester ou éther. Dans le dernier cas, la polymérisation d'oxazolines est réalisée à partir d'un macroamorceur diéther gras, donnant un copolymère amphiphile à jonctions éther. La polymérisation de la MeOx se fait en présence d'un amorceur de type triflate, *o*-octadécyl-1-trifluorométhansulfonyl-

glycérol (Figure I.29).<sup>87-89</sup> L'équipe de Purrucker<sup>89</sup> a ainsi conçu des membranes possédant des récepteurs de surface cellulaire (ou protéines transmembranaires) tels que l'Intégrine ou la Cadhérine.



**Figure I.29** : Copolymères amphiphiles bicaténaires à ponts éther.

La deuxième catégorie de copolymères amphiphiles à deux chaînes lipophiles est obtenue à partir de macroamorceurs lipidiques de type diglycéride. Einzmann et al.<sup>57</sup> ont synthétisé en deux étapes un copolymère amphiphile, diacylglycérol-*b*-POx à partir d'un amorceur lipidique triflate (Figure I.30).

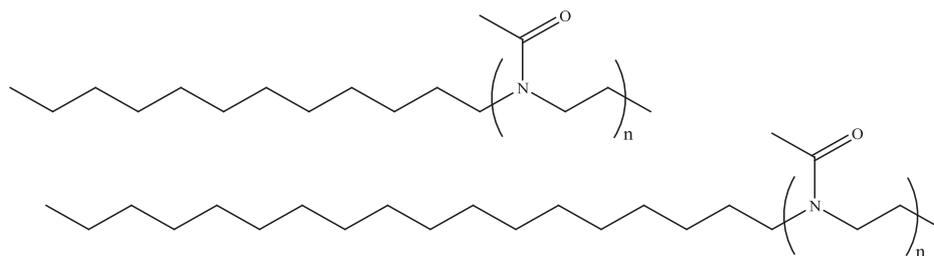


**Figure I.30** : Copolymères amphiphiles diglycérides à ponts ester.

#### □ Copolymères amphiphiles à bloc lipophile monocaténaire

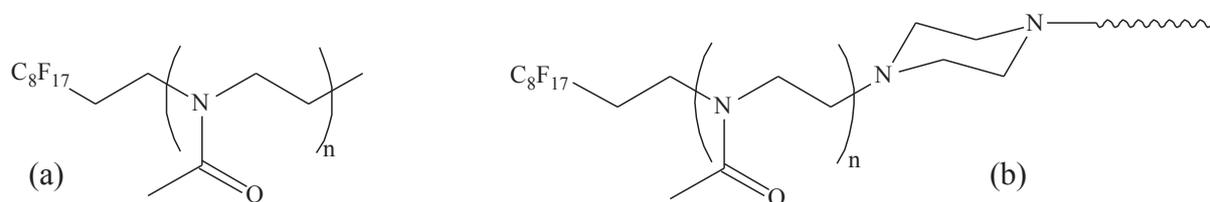
La dernière voie de synthèse de copolymères amphiphiles à partir de dérivés des huiles végétales consiste à utiliser des dérivés d'alcools gras comme amorceurs de polymérisation de la MeOx. L'équipe de Volet a obtenu, en une seule étape, des copolymères diblocs amphiphiles  $C_m$ -PMeOx<sup>58</sup> et triblocs  $C_m$ -PMeOx- $C_n$ <sup>90</sup> (Figure I.31). Deux amorceurs de longueurs de chaînes différentes ont été utilisés avec des amorceurs iodés de chaîne alkyle  $C_{12}$ , le 1-iodododécane, et  $C_{18}$ , le 1-iodooctadécane. En ce qui concerne l'agent de terminaison de la polymérisation, une amine grasse a été employée pour générer un copolymère tribloc amphiphile  $C_m$ -POx- $C_m$  et KOH pour générer un copolymère dibloc amphiphile  $C_n$ -PMeOx.

En solution, ces copolymères amphiphiles forment des micelles de type "fleur". Il a été constaté que les valeurs des CMC sont dépendantes de la longueur des chaînes alkyle. Par contre, contrairement à leurs attentes, pour une même longueur  $C_m$ , les CMC des PMeOx mono-alkylé et di-alkylé sont du même ordre de grandeur. Ils expliquent ceci, par la difficulté des chaînes de PMeOx semi-flexibles à former des micelles à structure "fleur".



**Figure I.31** : Copolymères amphiphiles de type  $C_m$ -PMeOx- $C_m$  et  $C_m$ -PMeOx.

Weberskirch et al. ont étudié un autre type de copolymère amphiphile : F-PMeOx- $C_x$  faisant intervenir les mêmes blocs que l'équipe de Volet avec en plus l'association d'un troisième bloc perfluoré ( $C_8F_{17}CH_2CH_2-$ ). La polymérisation de la MeOx a été entreprise à partir d'un amorceur perfluoré  $C_8F_{17}CH_2CH_2-I$  puis terminée par une molécule de pipéridine porteuse de la chaîne alkyle  $C_x$  du type  $C_nH_{2n+1}$  avec  $n=6, 8, 10, 12, 14, 16, 18$ . (Figure I.32).<sup>91</sup> Le but de ces copolymères est de former des micelles à deux "compartiments" présentant des différences au niveau du noyau et de la surface micellaire, ce qui permet notamment de solubiliser des molécules de différentes polarités.



**Figure I.32** : Copolymères amphiphiles de type (a)  $C_x$ -PMeOx, (a) F-PMeOx- $L_x$  et (b) F-PMeOx- $C_x$ .

*En conclusion, de nombreux exemples de copolymères diblocs amphiphiles à base de polyoxazoline ont déjà été décrits dans la littérature montrant, ainsi, la versatilité de la polymérisation des oxazolines permettant son association à de nombreux blocs hydrophobes. Un type de bloc hydrophobe a particulièrement attiré notre attention : les blocs dérivés des huiles végétales. Ainsi, nous proposons, par la suite, d'étudier la synthèse et la caractérisation en solution de copolymères à blocs amphiphiles constitués d'un bloc hydrophile polyoxazoline et d'un bloc lipophile dérivé des alcools gras. Ces copolymères ont un intérêt important dans la recherche de nouveaux surfactifs non-ioniques peu toxiques en complément des surfactifs déjà existants à base de POE tels que les Brij<sup>®</sup>.*

### **III. Synthèse des surfactifs à base de POx**

Depuis quelques années, les travaux sur les polyoxazolines sont de plus en plus nombreux en raison de leur biocompatibilité révélée, de leur faible toxicité et de leur hydrosolubilité (cas de la 2-méthyl- et de la 2-éthyl-2-oxazolines). L'objectif de ce travail est de diversifier les applications des polyoxazolines en leur associant des dérivés des huiles végétales afin d'obtenir des surfactifs pour des applications en formulation cosmétique. Ces synthons biosourcés sont des dérivés d'acides gras, eux-mêmes dérivés des huiles végétales. De par leur faible toxicité et leur biocompatibilité, les acides gras et leurs dérivés sont largement utilisés dans le milieu industriel en particulier dans l'industrie des revêtements.<sup>92</sup> De plus, ils représentent une part importante des ressources naturelles renouvelables.<sup>93</sup> Les surfactifs fréquemment rencontrés en détergence comportent des chaînes lipophiles en C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>, permettant d'obtenir des propriétés détergentes et mouillantes, et d'autres surfactifs comportent des chaînes plus longues en C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> qui confèrent aux formulations des propriétés émulsionnantes, adoucissantes et anti-moussantes.<sup>1</sup> C'est pourquoi dans cette étude, deux longueurs de chaîne grasse ont été employées : l'une en C<sub>12</sub> et l'autre en C<sub>18</sub>. Afin d'obtenir les copolymères amphiphiles dans lesquels est associée une longue chaîne alkyle et un bloc poly-2-méthyl-2-oxazoline, PMeOx, noté pour le reste de l'étude POx pour plus de commodité. Deux types d'amorceur ont été synthétisés.

Dans la première méthode, un alcool gras tosylé est utilisé alors que dans la seconde voie de synthèse, un dérivé iodé est préféré. Les surfactifs,  $C_m\text{-POx}_n$ , ainsi obtenus, sont comparés à leur équivalent POE, les Brij<sup>®</sup>, qui sont déjà largement utilisés en formulation cosmétique. Ces Brij<sup>®</sup> ont pour bloc lipophile une chaîne alkyle, en  $C_{12}$  ou en  $C_{18}$ , et pour bloc hydrophile, le POE dont le degré de polymérisation est semblable à celui de la POx du surfactif avec lequel il est comparé (Figure I.33). La principale motivation à l'élaboration de nouveaux surfactifs à base de polyoxazoline se justifie par le fait que de très nombreux produits de consommation utilisent les surfactifs à base de POE. Le POE ayant tendance à s'accumuler dans les organes et pouvant donc représenter une nuisance à la santé.<sup>60</sup>

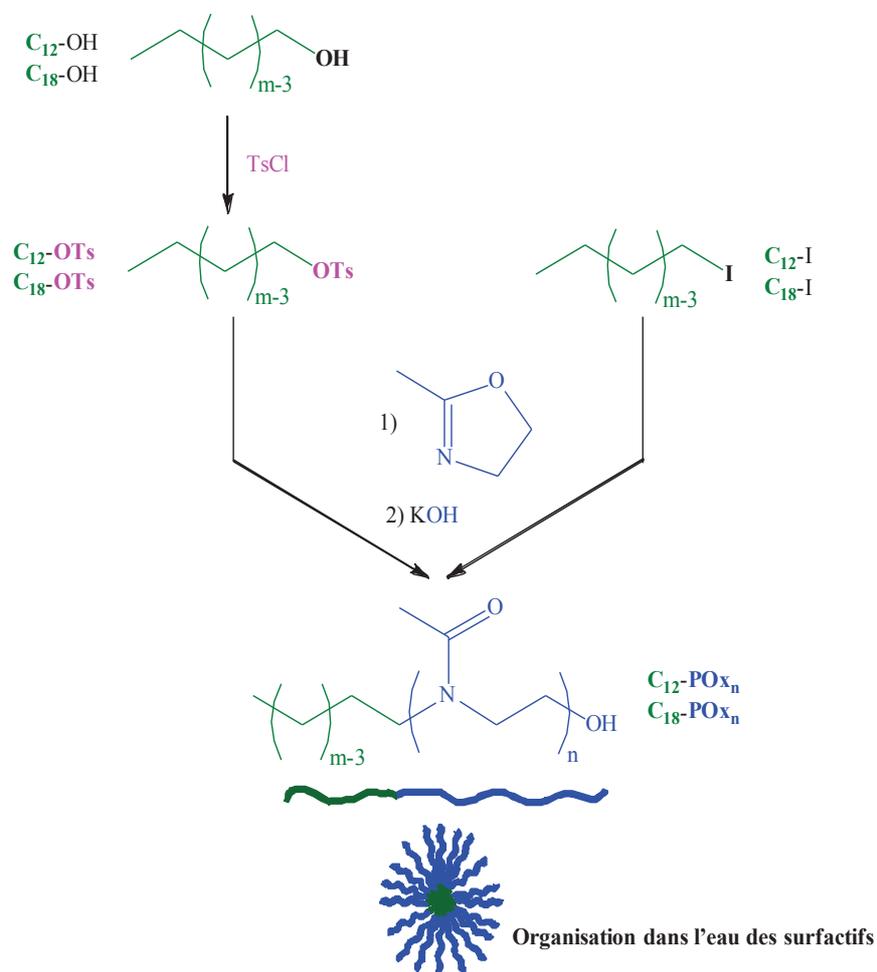
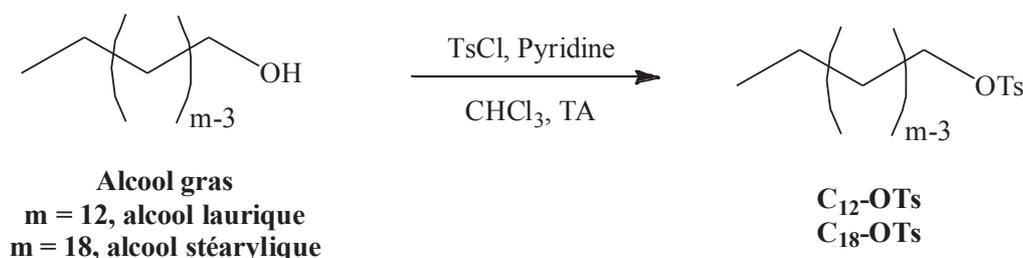


Figure I.33 : Stratégie de synthèse des surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$ .

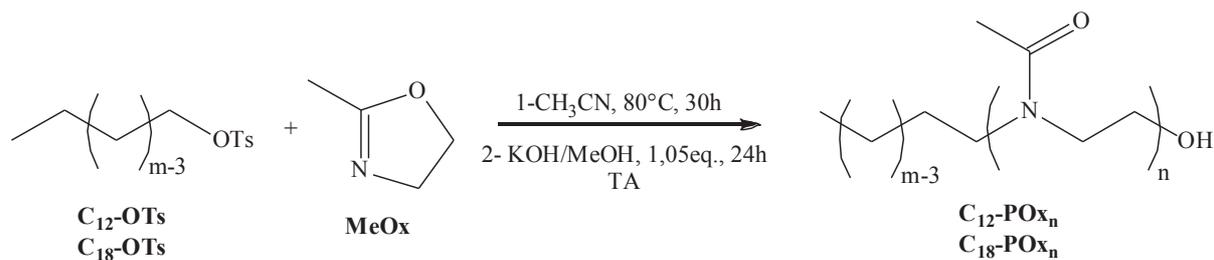
### III.a- Synthèse des copolymères amphiphiles $C_m$ -POx<sub>n</sub> par "voie tosylée"

Dans ce travail de synthèse de copolymères amphiphiles, deux alcools gras saturés, l'un en C<sub>12</sub>, l'alcool laurique, et l'autre en C<sub>18</sub>, l'alcool stéarylique ont été choisis. Leur tosylation a été réalisée en présence du chlorure de p-toluène sulfonyle (TsCl) et de la pyridine dans le chloroforme.<sup>78</sup> Après trois jours d'agitation à température ambiante (TA), C<sub>12</sub>-OTs et C<sub>18</sub>-OTs ont été obtenus avec un rendement de 65 et 70%, respectivement (Figure I.34). Leur caractérisation a été effectuée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>). On constate la présence de multiplets à 7,8 et 7,4 ppm correspondant aux hydrogènes aromatiques du groupement tosylate. L'autre signal caractéristique est le singulet à 2,3 ppm correspondant au CH<sub>3</sub> du groupement toluyle.



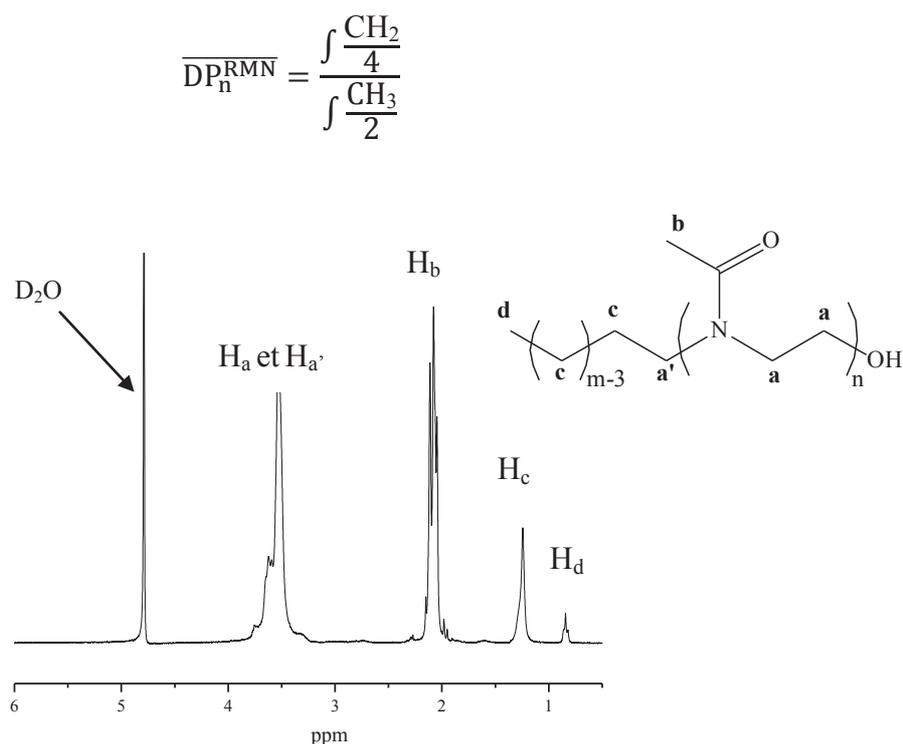
**Figure I.34** : Synthèse des amorceurs tosylés C<sub>12</sub>-OTs et C<sub>18</sub>-OTs.

En présence des deux amorceurs tosylés, C<sub>12</sub>-OTs et C<sub>18</sub>-OTs, la MeOx a été polymérisée dans l'acétonitrile à 80°C sous forte agitation afin d'obtenir un panel de copolymères diblocs amphiphiles, C<sub>m</sub>-POx<sub>n</sub>, aux propriétés surfactives. Dans un deuxième temps, le caractère vivant de la CROP a nécessité une étape de terminaison par addition dans le milieu réactionnel d'une solution de méthanol saturée en KOH à température ambiante. L'agitation est poursuivie pendant une nuit à température ambiante (Figure I.35). On obtient ainsi en fin de réaction un copolymère dibloc à extrémité de chaîne hydroxyle, qui se présente sous la forme d'une poudre.



**Figure I.35** : Synthèse des  $\text{C}_{12}\text{-PO}_{x_n}$  et  $\text{C}_{18}\text{-PO}_{x_n}$  par voie tosylée.

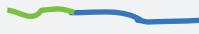
Par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ , les groupements  $\text{CH}_2$  de la  $\text{PMeOx}$  des  $\text{C}_m\text{-PO}_{x_n}$  apparaissent aux environs de 3,2-3,6 ppm de même que le groupement méthyle terminal caractéristique de l'amorceur qui se situe à 0,9 ppm (Figure I.36). L'intégration de l'intensité de ces pics permet de calculer le degré de polymérisation moyen en nombre du polymère :  $\overline{\text{DP}}_n^{\text{RMN}}$ , c'est-à-dire, le nombre moyen d'unités monomères incorporées par chaîne polymère.



**Figure I.36** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  de  $\text{C}_{12}\text{-PO}_{x_n}$ .

Le degré de polymérisation moyen en nombre du polymère peut être également déterminé par chromatographie d'exclusion stérique :  $\overline{DP}_n^{\text{GPC}}$  (DMF, équivalent PMMA) (Tableau I.5). Au regard des valeurs de  $\overline{DP}_n^{\text{th}}$  et  $\overline{DP}_n^{\text{exp}}$ , la polymérisation de la MeOx en présence de C<sub>12</sub>-OTs et C<sub>18</sub>-OTs ne se fait pas avec un bon contrôle des masses et ceci quelle que soit la valeur du  $\overline{DP}_n^{\text{th}}$  et la longueur de l'amorceur, C<sub>12</sub> ou C<sub>18</sub>. Le fait que les valeurs déterminées par GPC et par RMN soient supérieures à celles théoriques peuvent s'expliquer par une efficacité partielle des amorceurs.<sup>94</sup> Quel que soit l'amorceur, plus la valeur visée est élevée plus l'écart entre les valeurs de  $\overline{DP}_n^{\text{th}}$  et  $\overline{DP}_n^{\text{exp}}$  diminue. De plus, quelles que soient les conditions, l'indice de polydispersité est constant aux environs de 1,2. Il est important de noter que pour une même valeur de masse molaire théorique, les mêmes masses molaires expérimentales RMN et GPC sont proches et ceci quelle que soit la longueur de chaîne de l'amorceur utilisé. Dans le Tableau I.5, la représentation schématique des C<sub>m</sub>-POX<sub>n</sub> est faite avec une courbe verte pour représenter les chaînes grasses et une courbe bleue pour la chaîne polymère. La longueur de ces courbes varie en fonction de la longueur de la chaîne correspondante. Le rapport M<sub>phile</sub>/M<sub>phobe</sub> représente le rapport de la masse de la chaîne hydrophile sur celle de la chaîne lipophile. Ici il varie de 8,7 à 17,5 pour le C<sub>18</sub>-POX<sub>26</sub> et de 13,1 à 25,1 pour le C<sub>12</sub>-POX<sub>50</sub>.

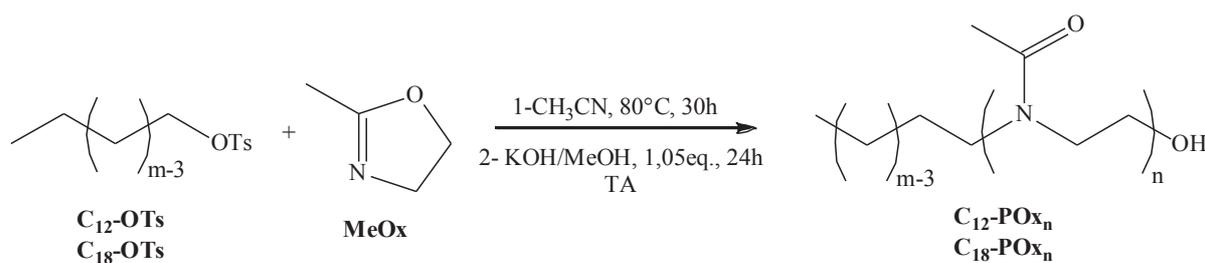
**Tableau I.5** : Synthèse des copolymères amphiphiles C<sub>m</sub>-POX<sub>n</sub> via C<sub>m</sub>-OTs.

Copolymère C <sub>m</sub> -POX <sub>n</sub>	$\overline{DP}_n^{\text{th}}$	$\overline{DP}_n^{\text{GPC}}$	$\overline{M}_n^{\text{GPC}}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	Ip	$\overline{DP}_n^{\text{RMN}}$	M <sub>phile</sub> /M <sub>phobe</sub>	Représentation de C <sub>m</sub> -POX <sub>n</sub>
C <sub>12</sub> -POX <sub>26</sub>	5	26	2400	1,1 <sub>4</sub>	29	13,1	
C <sub>12</sub> -POX <sub>32</sub>	10	32	2900	1,2 <sub>1</sub>	37	16,1	
C <sub>12</sub> -POX <sub>50</sub>	20	50	4500	1,2 <sub>4</sub>	56	25,1	
C <sub>18</sub> -POX <sub>26</sub>	5	26	2500	1,1 <sub>9</sub>	28	8,7	
C <sub>18</sub> -POX <sub>35</sub>	10	35	3300	1,2 <sub>3</sub>	39	11,8	
C <sub>18</sub> -POX <sub>52</sub>	20	52	4600	1,2 <sub>4</sub>	59	17,5	

En conclusion, par cette stratégie, un panel de copolymères diblocs amphiphiles  $C_m\text{-POx}_n$  a été synthétisé avec un indice de polymolécularité faible. Ces copolymères sont marqués par un caractère hydrophile prononcé avec un rapport  $M_{phile}/M_{phobe}$  supérieur à 8 allant jusqu'à plus de 25.

### III.b- Synthèse des copolymères amphiphiles $C_m\text{-POx}_n$ par "voie iodée"

La synthèse des mêmes copolymères diblocs amphiphiles  $C_m\text{-POx}_n$  a également été réalisée *via* une "voie iodée" qui offre l'avantage de ne pas nécessiter la synthèse préalable des amorceurs, ceux-ci étant commerciaux. Par contre, dans certaines conditions, l'instabilité des amorceurs R-I peut être limitante. La polymérisation de la MeOx a été réalisée dans l'acétonitrile à 80°C sous forte agitation en présence des amorceurs iodés : le 1-iodododécane ( $C_{12}\text{-I}$ ) ou le 1-iodooctadécane ( $C_{18}\text{-I}$ ), utilisant ainsi, les mêmes réactifs que le protocole décrit par Volet et al.<sup>58</sup> La polymérisation est terminée par addition dans le mélange réactionnel, à température ambiante, d'une solution de méthanol saturée en KOH. L'agitation est poursuivie pendant une nuit à température ambiante (Figure I.37). On obtient ainsi en fin de réaction un copolymère dibloc  $C_m\text{-POx}_n$  à extrémité de chaîne hydroxyle, qui se présente sous la forme d'une poudre blanche.



**Figure I.37** : Synthèse des  $C_{12}\text{-POx}_n$  et  $C_{18}\text{-POx}_n$  *via*  $C_{12}\text{-I}$  et  $C_{18}\text{-I}$ .

Une série de copolymères  $C_m\text{-POx}_n$  a été synthétisée par cette voie iodée dans l'objectif d'obtenir des masses molaires voisines de celles obtenues précédemment par voie tosylée et ainsi pouvoir mesurer l'impact d'éventuels résidus (tosylés ou iodés) sur la cytotoxicité des surfactifs. De plus, notre travail complète celui de Volet qui a

préférentiellement travaillé sur des copolymères amphiphiles de rapports  $M_{\text{phile}}/M_{\text{phobe}}$  plus élevés (Tableau I.6). En effet, en série  $C_{12}$ , des copolymères de rapport inférieur à 15,6 ( $C_{12}$ - $POx_{31}$ ) sont obtenus contre une valeur de l'ordre de 30 pour l'équipe Volet. Cette même tendance est obtenue en série  $C_{18}$ . Un suivi cinétique des masses en fonction du temps a permis d'optimiser le temps de réaction. Par exemple, dans le cas de  $C_{12}$ - $POx_{31}$ , 100 minutes de polymérisation ont suffi contre 1080 minutes pour le  $C_{12}$ - $POx_{61}$  dans le cas de l'équipe de Volet. Néanmoins, avec les deux amorceurs  $C_{12}$ -I et  $C_{18}$ -I, un écart notable est mesuré entre les valeurs de masse et de degré de polymérisation moyen théoriques et expérimentaux (GPC DMF, éq. PMMA et RMN  $^1H$ ). Par exemple, pour un  $\overline{DP}_n^{\text{th}}$  de 22, on mesure un  $\overline{DP}_n^{\text{SEC}}$  de l'ordre de 31 pour  $C_{12}$ -I et un  $\overline{DP}_n^{\text{RMN}}$  de 35. Ce phénomène peut être expliqué par l'efficacité partielle des amorceurs iodés comme cela a déjà été décrit dans le cas des amorceurs tosylés. Enfin, quelle que soit la masse molaire, les copolymères  $C_m$ - $POx_n$  possèdent une distribution de masse étroite avec un indice de polymolécularité de l'ordre de 1,1-1,2.

**Tableau I.6** : Polymères  $C_m$ - $POx_n$  obtenus dans cette étude et celle de l'équipe de Volet.<sup>58</sup>

Copolymère	t (min)	$\overline{M}_n^{\text{exp}}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\overline{DP}_n^{\text{RMN}}$	Ip	$M_{\text{phile}}/M_{\text{phobe}}$
$C_{12}$ - $POx_{24}$ <sup>a</sup>	71	2200 <sup>c</sup>	27	1,2	12,1
$C_{12}$ - $POx_{31}$ <sup>a</sup>	100	2800 <sup>c</sup>	35	1,2	15,6
$C_{12}$ - $POx_{61}$ <sup>b</sup>	1080	5500 <sup>d</sup>	61	1,1	30,7
$C_{18}$ - $POx_{26}$ <sup>a</sup>	78	2500 <sup>c</sup>	28	1,1	8,7
$C_{18}$ - $POx_{36}$ <sup>b</sup>	180	3200 <sup>d</sup>	36	1,2	12,1
$C_{18}$ - $POx_{96}$ <sup>b</sup>	2880	8500 <sup>d</sup>	96	1,2	32,2

<sup>a</sup> : valeur obtenue lors de cette étude.

<sup>b</sup> : valeur provenant de l'étude de Volet et al.<sup>58</sup>

<sup>c</sup> : déterminé par GPC (DMF éq. PMMA).

<sup>d</sup> : déterminé par RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ).

*En conclusion de cette partie portant sur la synthèse, des copolymères diblocs amphiphiles  $C_m$ - $POx_n$ , sous forme de poudre, ont été synthétisés par deux voies de synthèse différentes "voie tosylée" et "voie iodée". La première méthode nécessite au préalable la synthèse de l'amorceur alors que l'inconvénient dans le deuxième cas est l'éventuelle*

dégradation des réactifs iodés R-I. Des copolymères  $C_m-POx_n$  de masses molaires variées ont ainsi été synthétisés avec des rapports  $M_{phile}/M_{phobe}$  allant de 8,74 à 15,59 en faisant varier aussi bien la longueur de chaîne lipophile ( $C_{12}$  et  $C_{18}$ ) que la longueur de la chaîne polyoxazoline. Ainsi, pour la suite de cette étude, des comparaisons entre les Brij<sup>®</sup> et les  $C_m-POx_n$  seront réalisées pour mettre en évidence l'importance des propriétés surfactives des  $C_m-POx_n$ .

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Chailloux-Lemarie, N. Synthèse et propriétés amphiphiles des carboxylates de sodium des monoesters d'acides  $\alpha,\omega$ -dicarboxyliques. Université des sciences et technologies de Lille, Lille, 2004.
2. Martini, M.-C., Tensioactifs. *EM consulte 50-120-C-10* **2006**.
3. Dauvergne, J. Synthèse et étude physico-chimique de nouveaux tensioactifs utilisables pour la cristallisation 2D sur film lipidique et l'étude des protéines membranaires. Université d'Avignon et des Pays du Vaucluse, Avignon, 2010.
4. Attwood, A.; Florence, A. T., *Surfactant Systems - their Chemistry, Pharmacy and Biology*. London, 1983.
5. Iwamoto, Y.; Suzuki, S., Detergency of oleyl sulfate *Kaseigaku Zasshi* **1976**, 27, (7), 503-6.
6. Ho Tan Tai, L. H., détergents et produits de soins corporels. *Dunod* **1999**.
7. Hopff, H.; Fakla, I., Emulsion polymerisation of vinyl chloride in relation to the chemical structure of the emulsifier. *Br. Polym. J.* **1970**, 2, 40-44.
8. Buchta, O., Emulgation cleaning paste removing polyester residues. *Brevet CS 152766* **1974**.
9. Domingo, X., Les agents de surface anioniques. *Act. chimique* **1996**, 2-3, 54-57.
10. Leuna-Werke, V.; Ulrich", w.; Fischer, M.; Seichter, E.; Jahr, V.; Weiher, R., Liquid detergent for manual dishwashing. *Brevet DD 255748* **1988**.
11. Leuna-Werke, V.; Ulrich", W.; Persing, K.; Seichter, E.; Weise, U., Paste for cleaning soiled skin of hands and body. *Brevet DD 231800* **1986**.
12. McLaughlin, J. H., Malleable detergent products. *Brevet US 3689437* **1972**.
13. Arechabala, B.; Coiffard, C.; Rivalland, P.; Coiffard, L. J. M.; Roeck-Holtzhauer, Y. D., Comparison of cytotoxicity of various surfactants tested on normal human fibroblast cultures using the neutral red test, MTT assay and LDH release. *J. Appl.Toxicol.* **1999**, 19, (3), 163-165.
14. Parant, B., Utilisation des oléagineux de nature oléique - colza, tournesol - dans l'industrie des tensioactifs. *OCL* **1999**, 6, 393-395.
15. Ogawa, Y.; Kitamura, M.; Choshi, Y., Rinse compositions containing unsaturated cationic surfactants. *Brevet JP 01093514* **1989**, 5 pp.
16. Nakamura, K.; Sasaki, H.; Chiaki, M.; Yokoi, K., Softening agent compositions. *Brevet JP 61160482* **1986**, 6 pp.
17. Procter&Gamble; Trinh, T.; Miller, R. J.; Desmarais, M. H., Fabric softener compositions applied at high levels to totton and/or cotton blended fabric. *Brevet US 5977055* **1999**.
18. Wenniger, J. A.; Canterbury, R. C., *International cosmetic ingredient dictionary and handbook, eighth edition, vol. 2* **2000**.
19. SA, R. P. C.; Derian, P.-J.; Willemin, C., Cosmetic compositions with nonwater-sol. Particle suspensions. *Brevet FR 2694494* **1994**.
20. Henkel; Bigorra, J.; Pi Subirana, R.; Prat Queralt, E.; Bonastre Gilabert, N., Use of unsaturated betaine surfactants as thickening agents. *Brevet WO 9915610* **1999**.
21. Larpent, C., Tensioactifs. *Techniques de l'ingénieur* 1995.
22. Lin, P. Y. T.; Seiden, P.; Gruber, D. C.; Sanders, R. A., Emulsifier compositions containing sorbitan monoesters. *Brevet US2003203070* **2003**, 17 pp., Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 965,113.
23. Yamada, T., Emulsion detergent compositions. *Brevet JP62280299* **1987**, 4.

24. Johansson, I.; Svensson, M., Surfactants based on fatty acids and other natural hydrophobes. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2001**, 6, (2), 178-188.
25. Morris, T.; Hansberry, M.; Seipel, W.; Nieendick, C., Esters from vegetable sources with care effect for skin. *Cosmet. Toiletries* **2003**, 118, 53-62.
26. Barekol, S. R. O.; Muhlhandl, J., Preparation absed on water-in-oil type emulsion. *Brevet B6 20010815* **2001**.
27. Seto, M., Cosmetic cleansers containing polyacrylate, polyglycerin oleate, and surfactants. *Brevet JP2001010927* **2001**, 7 pp.
28. Iwao, S.; Myauchi, K., Cosmetics containing glucoside fatty acid esters and polyoxyalkylenes. *Brevet JP 05043428* **1993**, 6 pp.
29. Ho Tan Tai, L. H.; Nardello-Rataj, V., The main surfactants used in detergents and personal care products. *OCL* **2001**, 8, 141-144.
30. Crutchet-Nielloud, F. Etude d'une émulsion pharmaceutique - Propriétés et stabilité de l'interface en présence de principes actifs salicylés. Montpellier, 1996.
31. L'Oréal; Audousset, M.-P., Oxidative hair dye compositions containing propyle p-phenylenediamine and aminophenols. *Brevet FR 2751220* **1998**.
32. Corp., L.; Yoshii, T.; Suzuki, K.; Horibe, M.; Toda, H., Manufacture of glyceryl ethers and their detergent compositions. *Brevet JP 11335313* **1999**.
33. Andersen, F. A., Final report on the safety assessment of Oleth-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -15, -16, -20, -23, -25, -30, -40, -44, and -50. *Int. J. Toxicol.* **1999**, 18, (Suppl. 2), 17-24.
34. <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/>.
35. Kita, K.; Hashizume, N., Unsaturated fatty acid amides and cosmetics containing them. *Brevet JP09040623* **1997**, 6 pp.
36. Gerstein, T., Low pH hair conditioner compositions containing amine oxides. *Brevet EP 168719 A2* **1986**, 25 pp.
37. Uemura, M.; Tsuji, Y.; Takeda, S., Hair and scalp preparations containing amine oxides and anti-inflammatory agents. *Brevet JP 200002641* **2000**, 7 pp.
38. Rhodel, Antistatic adhesive compositions for silicon wafer fixing adhesive films for polishing. *Brevet JP 08048957 A2* **1996**, 7 pp.
39. Suzuki, A.; Hirota, M., Antistatic hydrophilic synthetic fibers treated with mixtures of anionic or cationic surfactants and amphoteric surfactants for improved antistatic properties at low humidity. *Brevet A2 19990326* **1999**, 5 pp.
40. Assavarat-Pakpayat, N. Formulation et évaluation de l'acide ascorbique dans des microémulsions et des nanmoémulsions à base d'alkylpolyglucosides. université Montpellier 1, Montpellier, 2008.
41. *International Cosmetic Ingredient Dictionary and handbook*. 2008.
42. Hoogenboom, R., Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, (43), 7978-7994.
43. Kempe, K.; Lobert, M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Screening the Synthesis of 2-Substituted-2-oxazolines. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, (2), 274-280.
44. Kobayashi, S.; Masuda, E.; Shoda, S.; Shimano, Y., Synthesis of acryl- and methacryl-type macromonomers and telechelics by utilizing living polymerization of 2-oxazolines. *Macromol.* **1989**, 22, (7), 2878-2884.
45. Luxenhofer, R.; Jordan, R., Click Chemistry with Poly(2-oxazoline)s. *Macromol.* **2006**, 39, (10), 3509-3516.
46. Aoi, K.; Okada, M., Polymerization of oxazolines. *Prog. Polym. Sci.* **1996**, 21, (1), 151-208.
47. Cesana, S.; Auernheimer, J.; Jordan, R.; Kessler, H.; Nuyken, O., First Poly(2-oxazoline)s with Pendant Amino Groups. *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, 207, (2), 183-192.

48. Taubmann, C.; Luxenhofer, R.; Cesana, S.; Jordan, R., First Aldehyde-Functionalized Poly(2-oxazoline)s for Chemoselective Ligation. *Macromol. Biosci.* **2005**, 5, (7), 603-612.
49. Lobert, M.; Thijs, H. M. L.; Erdmenger, T.; Eckardt, R.; Ulbricht, C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Synthesis, Microwave-Assisted Polymerization, and Polymer Properties of Fluorinated 2-Phenyl-2-oxazolines: A Systematic Study. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, (33), 10396-10407.
50. Kempe, K.; Jacobs, S.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Fijten, M. M. W. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Rational Design of an Amorphous Poly(2-oxazoline) with a Low Glass-Transition Temperature: Monomer Synthesis, Copolymerization, and Properties. *Macromol.* **2010**, 43, (9), 4098-4104.
51. Lüdtke, K.; Jordan, R.; Hommes, P.; Nuyken, O.; Naumann, C. A., Lipopolymers from New 2-Substituted-2-Oxazolines for Artificial Cell Membrane Constructs. *Macromol. Biosci.* **2005**, 5, 384-393.
52. Hoogenboom, R., Poly(2-oxazoline)s based on fatty acids. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, 113, (1), 59-71.
53. Rueda, J. C.; Zschoche, S.; Komber, H.; Krahl, F.; Arndt, K.-F.; Voit, B., New Thermo-Sensitive Graft Copolymers Based on a Poly(N-isopropylacrylamide) Backbone and Functional Polyoxazoline Grafts with Random and Diblock Structure. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, 211, (6), 706-716.
54. Baekmark, T. R.; Sprenger, I.; Ruile, M.; Nuyken, O.; Merkel, R., Compression-Induced Formation of Surface Micelles in Monolayers of a Poly(2-oxazoline) Diblock Copolymer at the Air Water Interface: A Combined Film Balance and Electron Microscopy Study. *Langmuir* **1998**, 14, (15), 4222-4226.
55. Aoi, K.; Takasu, A.; Okada, M.; Imae, T., Synthesis and assembly of novel chitin derivatives having amphiphilic polyoxazoline block copolymer as a side chain. *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, 200, (5), 1112-1120.
56. Luxenhofer, R.; Schulz, A.; Roques, C.; Li, S.; Bronich, T. K.; Batrakova, E. V.; Jordan, R.; Kabanov, A. V., Doubly amphiphilic poly(2-oxazoline)s as high-capacity delivery systems for hydrophobic drugs. *Biomaterials* **2010**, 31, (18), 4972-4979.
57. Einzmann, M.; Binder, W. H., Novel functional initiators for oxazoline polymerization. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2001**, 39, (16), 2821-2831.
58. Volet, G.; Chanthavong, V.; Wintgens, V.; Amiel, C., Synthesis of Monoalkyl End-Capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) and Its micelle Formation in Aqueous Solution. *Macromol.* **2005**, 38, 5190-5197.
59. Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fischer, D.; Schubert, U. S., Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6288 – 6308.
60. Viegas, T. X.; Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Fang, Z.; Yoon, K.; Dizman, B.; Weimer, R.; Mero, A.; Pasut, G.; Veronese, F. M., Polyoxazoline: Chemistry, Properties, and Applications in Drug Delivery. *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, (5), 976-986.
61. Dubois, P.; Coulembier, O.; Raquez, J.-M., *Handbook of Ring-Opening Polymerization*.
62. Miyamoto, M.; Aoi, K.; Saegusa, Mechanisms of ring-opening polymerization of 2-(perfluoroalkyl)-2-oxazolines initiated by sulfonates: a novel covalent-type electrophilic polymerization. *Macromol.* **1988**, 21, 1880-1883.
63. Miyamoto, M.; Aoi, K.; Saegusa, T. p., Novel covalent-type electrophilic polymerization of 2-(perfluoroalkyl)-2-oxazolines initiated by sulfonates. *Macromol.* **1991**, 24, 11-16.

64. Miyamoto, M.; Aoi, K.; Yamaga, S.; Saegusa, T., Double isomerization polymerization of 2-amino-2-oxazolines: a novel ring-opening polymerization accompanying isomerization of growing species. *Macromol.* **1992**, *25*, 5111–5114.
65. Miyamoto, M.; Shimakura, M.; Tsutsui, K.; Hasegawa, K.; Aoi, K.; Yamaga, S.; Saegusa, T., Double isomerization polymerization of 2-amino-2-oxazolines having four- to eight-membered cyclic imino substituents. *Macromol.* **1993**.
66. Saegusa, T.; Ikeda, H.; Fujii, H., Isomerization Polymerization of 2-Oxazoline. IV. Kinetic Study of 2-Methyl-2-oxazoline Polymerization. *Macromol.* **1972**, *5*.
67. Saegusa, T.; Ikeda, H.; Fujii, H., Isomerization Polymerization of 2-Oxazoline. V. Kinetic Studies on the Polymerization of 2-Oxazoline. *Macromol.* **1973**, *6*, 315-319.
68. Kobayashi, S.; Tokuzawa, T.; Saegusa, T., Cationic ring-opening isomerization polymerization of 2-[p-(substituted)phenyl]-2-oxazolines. Effects of the substituent on the reactivities. *Macromol.* **1985**, *15*, 707-710.
69. Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U., S., Living Cationic Polymerizations Utilizing an Automated Synthesizer: High-Throughput Synthesis of Polyoxazolines. *Macromol. Rapid Comm.* **2003**, *24*, (1), 92-97.
70. Weberskirch, R.; Hettich, R.; Nuyken, O.; Schmaljohann, D.; Voit, B., Synthesis of new amphiphilic star polymers derived from a hyperbranched macroinitiator by the cationic "grafting from" method. *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, (4), 863-873.
71. Waschinski, C. J.; Tiller, J. C., Poly(oxazoline)s with Telechelic Antimicrobial Functions. *Biomacromol.* **2005**, *6*, (1), 235-243.
72. Rueda, J. C.; Komber, H.; Cedron, J. C.; Voit, B.; Shevtsova, G., Synthesis of new hydrogels by copolymerization of poly(2-methyl-2-oxazoline) bis(macromonomers) and N-vinylpyrrolidone. *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, (7), 947-953.
73. Gaertner, F. C.; Luxenhofer, R.; Blechert, B.; Jordan, R.; Essler, M., Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. *J. Control. Release* **2007**, *119*, (3), 291-300.
74. Miyamoto, M.; Naka, K.; Tokumizu, M.; Saegusa, T., End capping of growing species of poly(2-oxazoline) with carboxylic acid: a novel and convenient route to prepare vinyl- and carboxy-terminated macromonomers. *Macromol.* **1989**, *22*, (4), 1604-1607.
75. Fijten, M., W. M.; Haensch, C.; van Lankvelt, B. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Clickable Poly(2-Oxazoline)s as Versatile Building Blocks. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, (18), 1887-1895.
76. Christova, D.; Velichkova, R.; Goethals, E. J., Bis-macromonomers of 2-alkyl-2-oxazolines. Synthesis and polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, (12), 1067-1073.
77. Volet, G.; Lav, T.-X.; Babinot, J.; Amiel, C., Click-Chemistry: An Alternative Way to Functionalize Poly(2-methyl-2-oxazoline). *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, (2), 118-124.
78. Giardi, C.; Lapinte, V.; Charnay, C.; Robin, J. J., Nonionic polyoxazoline surfactants based on renewable source: Synthesis, surface and bulk properties. *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, (9), 643-649.
79. Hsiue, G.-H.; Wang, C.-H.; Lo, C.-L.; Wang, C.-H.; Li, J.-P.; Yang, J.-L., Environmental-sensitive micelles based on poly(2-ethyl-2-oxazoline)-b-poly(l-lactide) diblock copolymer for application in drug delivery. *Int. J. Pharmaceut.* **2006**, *317*, (1), 69-75.
80. Lee, S. C.; Chang, Y.; Yoon, J.-S.; Kim, C.; Kwon, I. C.; Kim, Y.-H.; Jeong, S. Y., Synthesis and Micellar Characterization of Amphiphilic Diblock Copolymers Based on Poly(2-ethyl-2-oxazoline) and Aliphatic Polyesters<sup>1</sup>. *Macromol.* **1999**, *32*, (6), 1847-1852.
81. Kim, C.; Lee, S. C.; Kang, S. W.; Kwon, I. C.; Jeong, S. Y., Phase-transition characteristics of amphiphilic poly(2-ethyl-2-oxazoline)/poly( $\epsilon$ -caprolactone) block

- copolymers in aqueous solutions. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **2000**, 38, (18), 2400-2408.
82. Tsutsumiuchi, K.; Aoi, K.; Okada, M., Synthesis of Polyoxazoline-(Glyco)peptide Block Copolymers by Ring-Opening Polymerization of (Sugar-Substituted)  $\alpha$ -Amino Acid N-Carboxyanhydrides with Polyoxazoline Macroinitiators. *Macromol.* **1997**, 30, (14), 4013-4017.
83. Naka, K.; Yamashita, R.; Nakamura, T.; Ohki, A.; Maeda, S.; Aoi, K.; Tsutsumiuchi, K.; Okada, M., Aggregate of a peptide-containing block copolymer with a lipase. *Macromol. Rapid Comm.* **1996**, 17, (4), 269-274.
84. Kim, C.; Lee, S. C.; Shin, J. H.; Yoon, J.-S.; Kwon, I. C.; Jeong, S. Y., Amphiphilic Diblock Copolymers Based on Poly(2-ethyl-2-oxazoline) and Poly(1,3-trimethylene carbonate): Synthesis and Micellar Characteristics. *Macromol.* **2000**, 33, (20), 7448-7452.
85. Beck, M.; Birnbrich, P.; Eicken, U.; Fischer, H.; Fristad, W. E.; Hase, B.; Krause, H. J., Polyoxazoline auf fettchemischer Basis. *Angew. Makromol. Chem.* **1994**, 223, (1), 217-233.
86. Lambermont-Thijs, H. M. L.; van Kuringen, H. P. C.; van der Put, J. P. W.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R., *Polymers* **2010**, 2, 188-199.
87. Baekmark, T. R.; Wiesenthal, T.; Kuhn, P.; Bayerl, T. M.; Nuyken, O.; Merkel, R., New Insights into the Phase Behavior of Lipopolymer Monolayers at the Air/Water Interface. IRRAS Study of a Polyoxazoline Lipopolymer. *Langmuir* **1997**, 13, 5521-5523.
88. Kuhn, P.; Weberskirch, R.; Nuyken, O.; Cevc, G., Synthesis of segmentally deuterated poly(acetyliminoethylene) lipopolymers, material for neutron scattering and NMR studies. *Design. Monom. Polym.* **1998**, 1, (3), 327-346.
89. Purrucker, O.; Förtig, A.; Jordan, R.; Tanaka, M., Supported Membranes with Well-Defined Polymer Tethers-Incorporation of Cell Receptors. *Chem. Phys. Chem.* **2004**, 5, 327-335.
90. Volet, G.; Deschamps, A.-C. L.; Amiel, C., Association of hydrophobically alpha,omega-end-capped poly(2-methyl-2-oxazoline) in water. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, 48, (11), 2477-2485.
91. Weberskirch, R.; Preuschen, J.; Spiess, H. W.; Nuyken, O., Design and synthesis of a two compartment micellar system based on the self-association behavior of poly(N-acylethyleneimine) end-capped with fluorocarbon and a hydrocarbon chain. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, 201, 995-1007.
92. Seniha Güner, F.; Yagci, Y.; Tuncer Erciyes, A., Polymers from triglyceride oils. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, (7), 633-670.
93. Lienafa, L. Synthèse et étude de copolymères triblocs à base de poly(éthylène terephthalate). Université Montpellier II Sciences et techniques du Languedoc, Montpellier, 2009.
94. Giardi, C.; Lapinte, V.; Nielloud, F.; Devoisselle, J.-M.; Robin, J.-J., Synthesis of polyoxazolines using glycerol carbonate derivative and end chains functionalization via carbonate and isocyanate routes. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, 48, (18), 4027-4035.

## ***Chapitre II***

### ***Caractérisation des surfactifs non-ioniques***

#### ***$C_m-POX_n$***

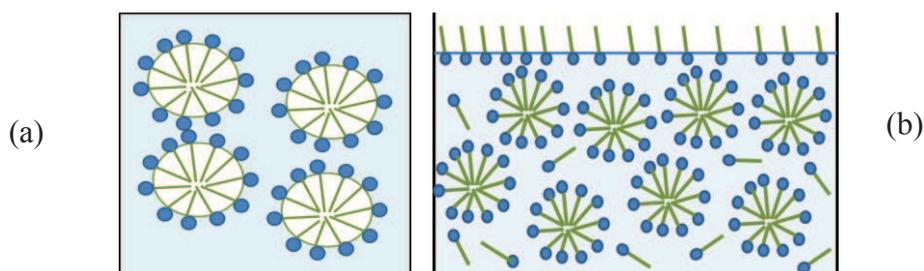
Parmi les surfactifs non-ioniques les plus utilisés en formulation cosmétique, nous pouvons compter les esters de sorbitan, Spans<sup>®</sup> ou Montane<sup>®</sup> ou Tweens<sup>®</sup> ou Montanox<sup>®</sup>, mais aussi les éthers éthoxylés tels que les Brij<sup>®</sup> ou Simulsol<sup>®</sup>. Les Brij<sup>®</sup> et les Simulsol<sup>®</sup> sont composés d'une chaîne grasse associée à une chaîne de POE. Toutefois, actuellement le POE connaît des limites révélées puisqu'il peut s'oxyder en conditions d'utilisation.<sup>1</sup> De plus, son emploi massif dans de nombreux produits sanitaires et cosmétiques provoque une bioaccumulation révélée.<sup>2</sup> C'est pourquoi, nous nous intéressons au développement d'une nouvelle gamme de surfactifs à base de polyoxazoline (POx) comme alternative au POE en formulation cosmétique. La caractérisation physico-chimique des surfactifs à base de POx notés  $C_n\text{-POx}_m$  (où n représente le nombre de carbones de la chaîne carbonée et m le degré de polymérisation) a été réalisée et comparée à celle des surfactifs à base de POE de structures chimiques équivalentes déjà utilisés en cosmétique, Brij<sup>®</sup>. La valeur des longueurs de chaînes POE dans les Brij<sup>®</sup>, comme les longueurs des chaînes POx (cf. chap. 1) ont été déterminées par SEC dans le DMF. Les surfactifs ont été obtenus avec deux longueurs de chaînes lipophiles,  $C_{12}$  et  $C_{18}$ , puisque les surfactifs les plus fréquemment rencontrés présentent des chaînes lipophiles en  $C_{12}\text{-}C_{14}$ , aux propriétés détergentes et mouillantes et des chaînes en  $C_{16}\text{-}C_{18}$  qui confèrent, le plus souvent, aux formulations des propriétés émulsionnantes.<sup>3</sup> Trois degrés de polymérisation : 26, 32-35 et 50-52 ont été synthétisés. Les Brij<sup>®</sup> auxquels les surfactifs à base de polyoxazoline vont être comparés sont ceux ayant une longueur de chaîne hydrocarbonée et un degré de polymérisation semblables. Il s'agit des Brij<sup>®</sup> suivants : le Brij L23 ( $C_{12}\text{-POE}_{23}$ ), le Brij 78 ( $C_{18}\text{-POE}_{25}$ ) et le Brij S100 ( $C_{18}\text{-POE}_{151}$ ).

## I. Généralités sur la caractérisation des surfactifs

Comme vu dans le chapitre précédent, un surfactif non-ionique est constitué d'une tête hydrophile non chargée. Quelle que soit leur constitution chimique, ils ont pour propriété de se concentrer aux interfaces et d'accroître ainsi les interactions attractives : partie hydrophile/eau et partie lipophile/phase lipophile. Ce phénomène d'adsorption apparaît aux interfaces liquide/liquide (eau/hydrocarbure ou huile), liquide/solide (eau/surface apolaire ou huile/surface polaire) et aux interfaces liquide/gaz (eau/air). Selon la loi de Gibbs (Equation II.1 page59), cette adsorption provoque une diminution de la tension interfaciale entre les deux phases considérées. Cette diminution dépend de la concentration en surfactif à l'interface (excès superficiel) et donc de l'aire occupée par le surfactif à l'interface.

Les surfactifs sont utilisés dans de nombreux domaines, mais afin de définir plus précisément une application en formulation, il est nécessaire de caractériser les surfactifs que nous avons obtenus. Les deux propriétés essentielles permettant de comprendre les phénomènes observés et de déterminer leurs domaines d'application sont :

- l'adsorption aux interfaces qui est responsable des phénomènes de mouillage, de dispersion, de détergence et d'émulsification (Figure II.1 (a)),
- l'auto-agrégation en solution ou micellisation qui gouverne les propriétés de solubilisation et de microémulsification (Figure II.1 (b)).<sup>4</sup>



**Figure II.1 :** (a) Adsorption d'un surfactif à l'interface des gouttes d'huile dans l'eau, (b) auto-agrégation en solution.

Il est important de connaître les valeurs de concentration micellaire critique (CMC), de la balance hydrophile lipophile (HLB), et le comportement du surfactif en présence d'eau et d'huile (méthode des diagrammes ternaires). Pour appréhender l'ensemble des propriétés d'un surfactif, les pouvoirs moussants et mouillants sont également envisagés.

## II. Concentration micellaire critique des surfactifs $C_m-POx_n$

En solution aqueuse diluée, un surfactif s'adsorbe préférentiellement à l'interface eau/air mais à partir d'une certaine concentration, l'interface est saturée et les molécules de surfactif en excès vont s'auto-assembler en solution formant ainsi des agrégats, des micelles ou des vésicules (Figure II.2). Le cœur de ces micelles est constitué de chaînes hydrophobes tandis que les têtes polaires des molécules de surfactif sont au contact avec l'eau. La forme de ces micelles (sphériques, cylindriques,...) dépend de la nature du surfactif et de sa concentration. Cette propriété de micellisation est responsable du phénomène de solubilisation. En effet, un composé hydrophobe peut être solubilisé au sein du cœur hydrophobe des micelles. Dans ce cas, on parle de micelles gonflées. La capacité de solubilisation est dépendante de la taille des micelles. Les surfactifs non-ioniques conduisent à des micelles de plus grandes tailles que les surfactifs ioniques. Ainsi, les surfactifs non-ioniques sont largement utilisés pour la solubilisation d'huiles hydrocarbonées.<sup>4</sup> En solution aqueuse, la concentration à partir de laquelle un surfactif s'auto-associe sous forme de micelle est la concentration micellaire critique (CMC). Sa valeur peut être déterminée par le changement d'une propriété physico-chimique de la solution de surfactif pour des concentrations en surfactif croissantes.<sup>3, 5</sup> Elle est dépendante de la nature chimique de celui-ci, à savoir de la longueur et de la nature de la chaîne lipophile. Pour une même classe de surfactifs, la CMC diminue lorsque le caractère hydrophobe augmente.<sup>4</sup> En général, la valeur de CMC des surfactifs non-ioniques est de l'ordre de  $10^{-5}M$  alors que celle des surfactifs ioniques est de l'ordre de  $10^{-3}M$ . Parmi toutes les méthodes de détermination de valeur de CMC, deux d'entre elles sont particulièrement adaptées :

- les mesures de tension superficielle qui permettent de déterminer, à la fois, la valeur de la CMC, l'effectivité du surfactif, capacité du surfactif à abaisser la tension de surface, et l'aire occupée par le surfactif à la surface de la solution. Elles peuvent être effectuées à l'aide d'un anneau de Nouy, d'une lame de Wilhelmy ou par analyse du profil de la goutte pendante d'une solution de surfactif ou d'une bulle d'air dans cette même solution,<sup>3</sup>
- la spectrofluorimétrie<sup>6</sup> qui nécessite la présence d'une sonde fluorescente, permet d'accéder à la valeur de la CMC.

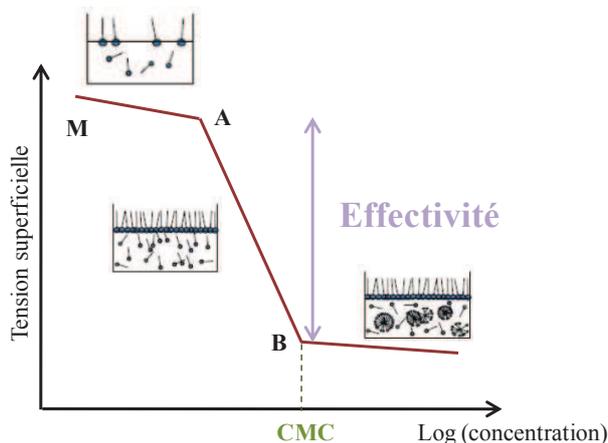


Figure II.2 : Courbe de tension de surface en fonction de la concentration en surfactif. <sup>7-9</sup>

### II.a- Par tensiométrie

#### II.a-1. Généralités sur la tensiométrie

La tensiométrie consiste à solubiliser le surfactif à différentes concentrations dans de l'eau et à mesurer la tension interfaciale solution/air de chacune de ces concentrations, à l'aide d'un anneau de Nouy, d'une lame de Wilhelmy ou par la méthode de la goutte pendante. Dans notre cas, la méthode de la lame de Wilhelmy a été choisie comme méthode de tensiométrie (Figure II.3).

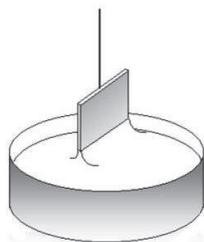


Figure II.3 : Méthode de la lame de Wilhelmy.

D'après l'équation de Gibbs, la variation de la tension superficielle en fonction de la concentration en surfactif permet de définir des paramètres caractéristiques de l'adsorption des molécules à l'interface solution/air (Figure II.2) :

- **l'effectivité ou pression de surface** (en mN/m) correspond à la différence entre la tension superficielle du solvant et la tension superficielle minimale atteinte par le solvant en

présence de surfactif, quelle qu'en soit sa concentration. Elle traduit la capacité du surfactif à abaisser la tension de surface,

-l'**excès superficiel  $\Gamma$**  (sans unité) **et l'aire par molécule ( $\sigma$ , en  $\text{\AA}^2$ )** :  $\Gamma$  est obtenu expérimentalement en calculant la pente de la courbe  $\gamma = f(\log C)$  pour des concentrations inférieures à la CMC. A partir de là, il est possible de déterminer l'aire occupée par une molécule de surfactif à la surface de la solution. Sa valeur est déterminée par le phénomène d'adsorption des molécules à l'interface qui est décrit par l'équation de Gibbs :

$$d\gamma = - \sum \Gamma_i d\mu_i$$

**Equation II.1** : Equation de Gibbs

Où  $d\gamma$  est la variation de la tension superficielle ou interfaciale,  $\Gamma_i$  l'excès superficiel par unité de surface du composant  $i$  et  $d\mu_i$  la variation de son potentiel chimique. L'équation de Gibbs exprime l'équilibre entre les molécules de surfactif à la surface ou à l'interface de celles se trouvant au sein de la solution. Pour les solutions diluées, à température constante, il est possible d'écrire l'équation en termes de concentration  $C_i$  (en moles par kg de solvant).

$$d\gamma = \sum \Gamma_i RT d\ln C_i$$

**Equation II.2** : Equation de Gibbs exprimées en termes de concentration  $C_i$ .

Cette équation permet d'atteindre l'excès superficiel,  $\Gamma$  (en mole par unité de surface) et l'aire ( $\sigma$  en  $\text{\AA}^2$ ) occupée par une molécule de surfactif à la surface ou à l'interface. A partir de la valeur de l'excès superficiel, il est possible de déduire l'aire occupée par une molécule de surfactif à l'interface selon l'égalité suivante. Cette aire traduit la composition du film interfacial, conséquence des affinités du surfactif pour l'interface et la solution.<sup>9</sup>

$$\sigma = \frac{1}{\Gamma \cdot N_A} \quad \text{avec } N_A \text{ étant le nombre d'Avogadro.}$$

L'allure générale de la courbe obtenue en portant la tension superficielle d'une solution aqueuse de surfactif en fonction du logarithme de la concentration (Figure II.2 page 58) montre que, dans un premier temps, lorsque la concentration en surfactif augmente, la tension superficielle diminue régulièrement (section MA), puis diminue linéairement (AB)

jusqu'à une concentration appelée concentration micellaire critique (CMC), au-delà de laquelle la tension superficielle demeure constante. Entre les points A et B, l'excès superficiel, qui se traduit par la pente de la droite entre ces deux points, reste constant, ce qui traduit une saturation de l'interface. Toutefois, la tension superficielle continue de diminuer jusqu'à la CMC, ce qui s'explique par le fait que la couche adsorbée est alors dans un état très condensé et qu'il est impossible de déceler les faibles variations d'excès superficiel dues à la faible compressibilité de cette couche. Le palier qui suit indique que l'excès superficiel ne varie plus avec la concentration en surfactif et qu'au-delà de la CMC les molécules de surfactif s'agrègent en micelles. La formation de micelles peut être considérée comme un mécanisme permettant de diminuer l'énergie interfaciale du surfactif lorsque toutes les interfaces sont saturées en molécules adsorbées.<sup>8-10</sup>

### II.a-2. Valeurs de CMC des surfactifs $C_m-POx_n$ par tensiométrie

Les mesures de tension de surface des surfactifs  $C_m-POx_n$  ont été effectuées à 25°C en utilisant la méthode de la lame de Wilhelmy. Pour les surfactifs à base de PMeOx ( $C_m-POx_n$ ) et ceux à base de POE (Brij<sup>®</sup>), les valeurs de CMC, d'effectivité et d'aire occupée par le surfactif à la surface du solvant sont regroupées dans le Tableau II.1. Ces valeurs sont déduites des Figures II.4 sur lesquelles sont représentées la tension superficielle en fonction du logarithme de la concentration en surfactif  $C_m-POx_n$ , exprimée en mol/L, pour les surfactifs en  $C_{12}$  (Figure II.4 (a)), en  $C_{18}$  (Figure II.4 (b)) et pour différents Brij<sup>®</sup> (Figure II.4 (c)).

Tableau II.1 : Activité de surface des surfactifs à base de PO<sub>x</sub> ou de POE en milieu aqueux.

surfactifs	CMC (10 <sup>-3</sup> mmol/L)	CMC (mg/L)	effectivité (mN/m)	excès superficiel (x 10 <sup>-4</sup> )	aire à l'interface (Å <sup>2</sup> )
C <sub>12</sub> -PO <sub>x26</sub>	4100	10000	36,9	12,7	131
C <sub>12</sub> -PO <sub>x32</sub>	250	500	29,7	0,7	70
C <sub>12</sub> -PO <sub>x50</sub>	390	2000	25,4	1,3	134
C <sub>18</sub> -PO <sub>x25</sub>	40	100	22,5	17,9	93
C <sub>18</sub> -PO <sub>x35</sub>	7,9	45	26,6	20,8	80
C <sub>18</sub> -PO <sub>x52</sub>	6,3	30	24,6	24,3	68
<b>Brij L23</b> C <sub>12</sub> -POE <sub>36</sub>	43	100	32,4	18,5	90
<b>Brij 78</b> C <sub>18</sub> -POE <sub>25</sub>	4	5	32,3	28,3	59
<b>Brij S100</b> C <sub>18</sub> -POE <sub>151</sub>	2,5	12,5	16,7	7,5	222

▪ **Influence de la chaîne hydrophile**

La nature chimique (PMeO<sub>x</sub> et POE) et la longueur du bloc hydrophile joue un rôle important sur le comportement en solution, l'augmentation de cette partie entraînant généralement une augmentation de la CMC et de l'aire occupée par le surfactif à l'interface. En effet, l'augmentation du caractère hydrophile du surfactif ralentit sa capacité d'agrégation. De plus, l'hydratation des têtes polaires et, par conséquence, le degré de répulsion entre celles-ci, augmentent avec le nombre d'unités monomère. Avant de comparer les surfactifs entre eux, il faut noter que les valeurs des CMC déterminées par tensiométrie pour les Brij<sup>®</sup> sont en adéquation avec celles obtenues dans la littérature.<sup>11-13</sup>

Pour les surfactifs C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>n</sub></sub>, une diminution de la valeur de CMC avec la taille du bloc polyoxazoline est observée dans le cas des C<sub>18</sub>-PO<sub>x35</sub> et C<sub>18</sub>-PO<sub>x52</sub>. Par ailleurs, la comparaison du C<sub>18</sub>-PO<sub>x25</sub> avec le C<sub>18</sub>-POE<sub>25</sub> montre une CMC environ dix fois plus faible pour le surfactif polyoxyéthyléné, ce qui permet de penser que pour un même degré de polymérisation, la PMeO<sub>x</sub> révèle un pouvoir hydrophile plus important que le POE. De plus, la comparaison du C<sub>18</sub>-PO<sub>x52</sub> avec le C<sub>18</sub>-POE<sub>151</sub> montre un résultat intéressant. En effet, les CMC de ces deux surfactifs sont quasiment identiques (6,3 et 4,0. 10<sup>-3</sup> mmol/L) ce qui permet

de supposer qu'un degré de polymérisation de 52 pour la polyoxazoline développe le même caractère hydrophile qu'un degré de polymérisation de 151 pour le POE. Pour le  $C_{18}\text{-POx}_{35}$ , deux cassures sont observées sur la courbe représentant la tension superficielle en fonction de la concentration, ceci est dû à la formation de vésicules en plus des micelles.<sup>14</sup>

La comparaison des deux surfactifs **Brij**<sup>®</sup> ayant une chaîne carbonée en  $C_{18}$  montre des CMC très proches. Ces CMC sont tout à fait dans l'ordre de grandeur des valeurs de la littérature concernant ce type de surfactifs.<sup>15-17</sup>

Pour les surfactifs  $C_{12}\text{-POx}_n$ , la CMC apparaît logiquement à plus basse concentration pour celui dont le bloc hydrophile est de plus faible longueur,  $C_{12}\text{-POx}_{32}$  comparativement au  $C_{12}\text{-POx}_{50}$ . Comme dans le cas des surfactifs en  $C_{18}$ , la CMC des Brij<sup>®</sup> a lieu à basse concentration que les  $C_{12}\text{-POx}_n$  (cas du  $C_{12}\text{-POx}_{32}$ ).

Un commentaire peut également être fait sur les valeurs de la **surface occupée à l'interface** par les surfactifs. Dans l'ensemble des surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$ , pour une même longueur de chaîne lipophile, les valeurs des aires occupées par le surfactif à l'interface reste du même ordre de grandeur. Si ces valeurs sont comparées avec celles des Brij<sup>®</sup>, nous pouvons constater, pour des degrés de polymérisation semblables, que les surfaces occupées sont également du même ordre dans le cas des  $C_m\text{-POx}_n$  par rapport aux Brij<sup>®</sup>. Sauf, lors de la comparaison du  $C_{18}\text{-POx}_{25}$  avec le  $C_{18}\text{-POE}_{25}$  qui montre une aire superficielle presque double dans le premier cas. Dans la famille des Brij<sup>®</sup>, la surface occupée par le surfactif  $C_{18}\text{-POE}_{151}$  est nettement plus importante, la partie polaire s'étendant à l'interface étant de beaucoup plus grande taille. Il est possible de supposer ici que le caractère plus hydrophile de la PMeOx entraîne une hydratation de sa partie polaire plus importante que pour les POE, ce qui conduit à une aire occupée à l'interface plus importante.

Concernant l'**effectivité** des surfactifs  $C_{12}\text{-POx}_n$ , la valeur diminue logiquement lorsque la longueur du bloc hydrophile augmente. Le  $C_{12}\text{-POx}_{26}$  est donc le surfactif en  $C_{12}$  qui a la meilleure capacité tensioactive (valeur la plus élevée), toutefois la valeur de sa CMC est énorme. Pour les  $C_{18}\text{-POx}_n$ , les valeurs sont très proches les unes des autres et l'influence de la taille de la partie hydrophile n'est pas clairement mise en évidence dans ce cas. En ce qui concerne la comparaison des Brij<sup>®</sup>,  $C_{18}\text{-POE}_n$  entre eux, l'effectivité est plus importante pour le  $C_{18}\text{-POE}_{25}$  dont la chaîne hydrophile est la plus courte des deux surfactifs.

En conclusion, il est difficile de mettre en valeur l'influence de longueur de chaîne des PMeOx entre elles, par contre un point notable ressort, il s'agit du caractère bien plus hydrophile de la PMeOx par rapport au POE.

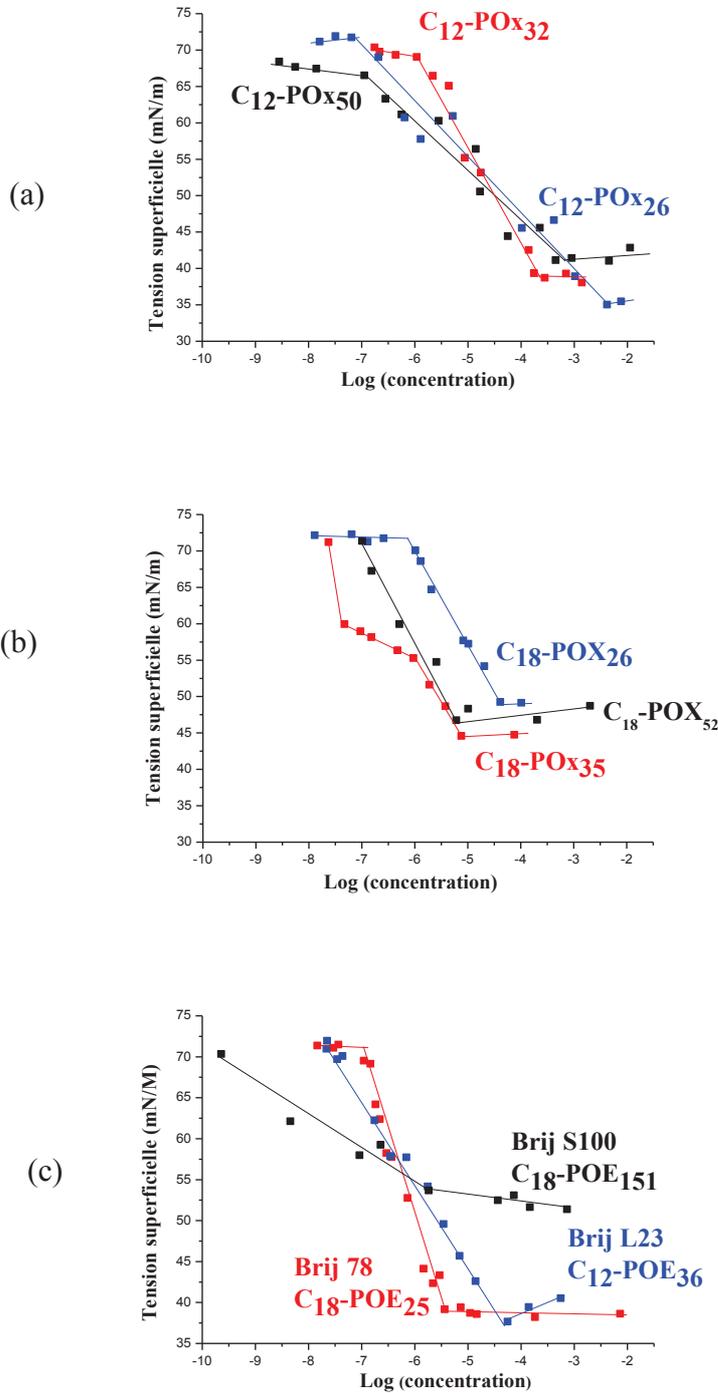


Figure II.4 : Tension de surface en fonction du logarithme de la concentration en surfactif :

(a)  $C_{12}\text{-POx}_n$ , (b)  $C_{18}\text{-POx}_n$  et (c) Brij<sup>®</sup>.

▪ **Influence de la chaîne hydrophobe**

Afin de mettre en évidence l'influence de la chaîne hydrocarbonée constituant le bloc hydrophobe sur le comportement de nos surfactifs,  $C_m\text{-POx}_n$ , la Figure II.5 présente les courbes de tension superficielle en fonction de la concentration pour des degrés de polymérisation pour la PMeOx ou le POE de l'ordre de (a) 25, (b) 32 à 35 et (c) 50 à 150.

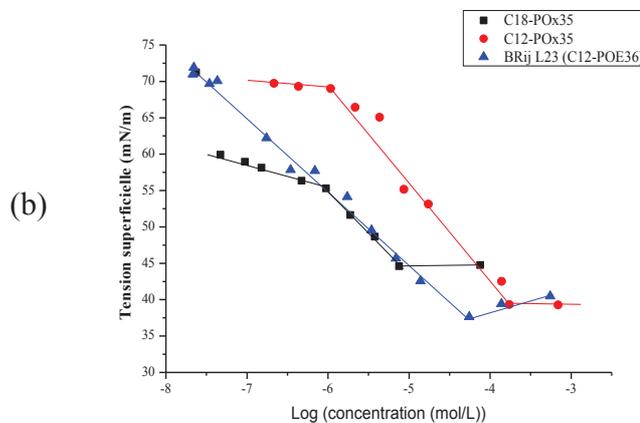
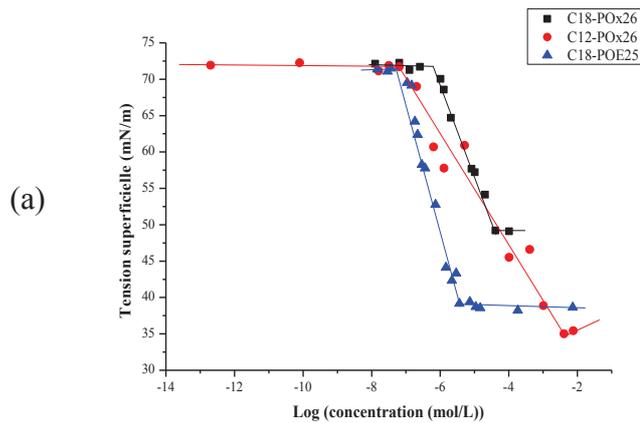
La Figure II.5 (a) montre, pour des blocs hydrophiles de degré de polymérisation de l'ordre de 25, l'influence de la longueur de la chaîne hydrocarbonée du bloc hydrophobe. Pour les surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$ , l'augmentation de la chaîne hydrocarbonée de  $C_{12}$  à  $C_{18}$  entraîne une diminution importante de la **CMC**, traduisant une micellisation plus rapide lorsque la lipophilie du surfactif augmente. Des résultats similaires sont obtenus en comparant les surfactifs présentant un degré de polymérisation de 32 à 35 (Figure II.5 (b)). L'augmentation de la chaîne carbonée de  $C_{12}$  à  $C_{18}$  pour les surfactifs en PMeOx entraîne une diminution importante de la CMC alors que la CMC du surfactif à base de POE est beaucoup plus faible pour une chaîne identique. Ceci va donc également dans le sens d'un apport hydrophile bien plus important par la polyoxazoline pour un même degré de polymérisation. Enfin, ces résultats sont confirmés par la Figure II.5 (c) comparant les surfactifs avec des blocs hydrophiles de degrés de polymérisation élevés : 50 à 150. Maintenant, si le Brij L23,  $C_{12}\text{-POE}_{36}$  est comparé aux deux autres Brij<sup>®</sup> ( $C_{18}\text{-POE}_n$ ), la valeur de sa CMC est en cohérence avec celles trouvées dans la littérature.<sup>15-17</sup>

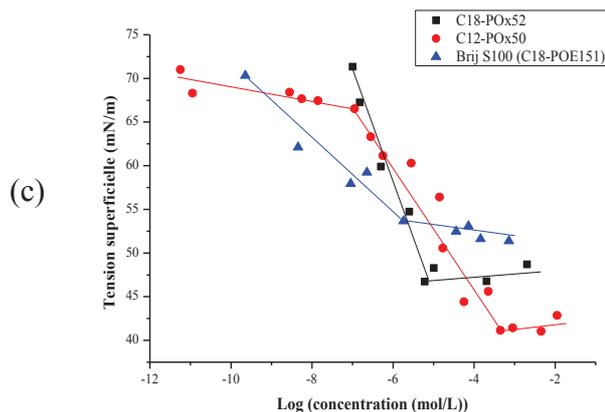
En ce qui concerne l'**aire occupée à l'interface** par le surfactif, les résultats sont en accord avec le comportement des surfactifs non-ioniques donnés par la littérature (Tableau II.1). Pour les surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$ , l'augmentation de la longueur de la chaîne hydrocarbonée du bloc hydrophobe entraîne une diminution de l'aire occupée par le surfactif à l'interface. En effet, l'augmentation de la partie lipophile ( $C_{12}$  et  $C_{18}$ ) entraîne une répulsion du surfactif hors de la phase aqueuse avec un empilement des chaînes hydrocarbonées vers l'air qui est favorisé. Il est également intéressant d'observer que des valeurs d'aire superficielle comparables sont obtenues pour les surfactifs  $C_{18}\text{-POx}_{25}$  et  $C_{12}\text{-POE}_{36}$ , avec une valeur de l'ordre de  $90 \text{ \AA}^2$ . Ce résultat signifie que dans ce cas, la lipophilie apportée par la chaîne hydrocarbonée en  $C_{18}$  est compensée par le caractère hydrophile prépondérant de la POx.

En termes d'**effectivité** ou de différence entre la tension superficielle du solvant et la tension superficielle minimale atteinte par le solvant en présence de surfactif, on peut noter que le surfactif qui donne le meilleur résultat en série  $C_m\text{-POx}_n$  est le  $C_{12}\text{-POx}_{26}$  avec une

valeur de 36,9 mN/m. Ce paramètre traduit la capacité du surfactif à abaisser la tension de surface, mais doit être modulé par la valeur de la CMC. En effet, ce surfactif présente certes la meilleure effectivité mais a une CMC (par cette méthode) qui est plus élevée que les autres surfactifs, que son intérêt en devient limité. A travers la comparaison des surfactifs  $C_{12}\text{-POx}_n$  et  $C_{18}\text{-POx}_n$ , l'effectivité la plus importante a été observée dans le cas des  $C_{12}\text{-POx}_n$  avec une valeur de 36,9 mN/m pour  $C_{12}\text{-POx}_{26}$  contre 22,5 mN/m pour  $C_{18}\text{-POx}_{25}$ . Cette tendance marque logiquement l'influence du bloc hydrophobe sur l'effectivité.

D'autre part, on peut noter que les deux Brij<sup>®</sup> (POE<sub>25</sub> et POE<sub>36</sub>) présentent des effectivités supérieures à leurs équivalents POx, pour des CMC du même ordre de grandeur. Ceci peut être relié également avec le caractère plus hydrophile des blocs polyoxazoline par rapport à ceux POE. Ainsi, les  $C_m\text{-POx}_n$  ont plus d'affinité pour la phase aqueuse et donc leur solubilisation dans l'eau en limitant leur activité interfaciale.





**Figure II.5** : Tension superficielle en fonction de la concentration pour des degrés de polymérisation pour la POx ou le POE de l'ordre de (a) 25, (b) 32 à 35 et (c) 50 à 150.

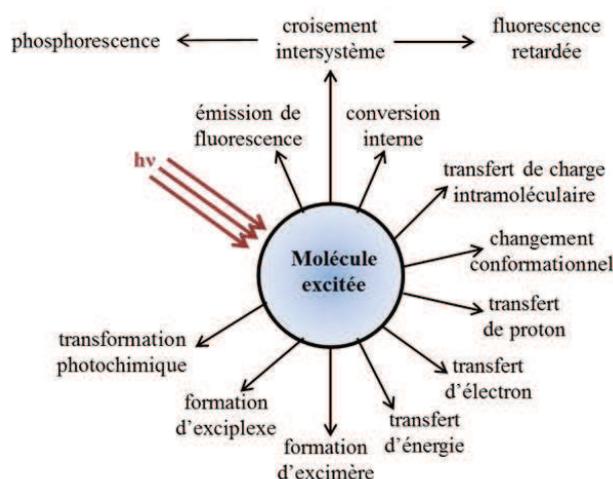
*En conclusion, l'étude comparative de la tension superficielle de ces surfactifs à base de polyoxazoline  $C_m-POx_n$  avec leurs équivalents polyoxyéthylène a permis de montrer un comportement sur la tension de surface proche des surfactifs non-ioniques en général, avec des CMC et des aires à l'interface globalement plus élevées, des effectivités plus faibles, traduisant un comportement plus hydrophile dû au caractère hydrophile plus fort des blocs polyoxazoline par rapport aux blocs POE. Toutefois les courbes obtenues avec cette technique montrent parfois un minimum qui traduit la présence d'impuretés et peut perturber certains résultats. Il est de ce fait intéressant de comparer ces résultats à une autre technique de caractérisation du comportement interfacial, la spectrofluorimétrie.*

II.b- Par spectrofluorimétrie

II.b-1. Généralités sur la spectrofluorimétrie

Du fait de la forte sensibilité de la fluorescence d'une molécule vis-à-vis de son microenvironnement, il est possible d'utiliser les sondes fluorescentes dans des nombreuses applications : détection et dosage d'espèces intrinsèquement fluorescentes (polluants, principes actifs...), détection et/ou dosage à l'aide de sonde fluorescente (dosage d'anticorps, contrôle du sang et des urines...).<sup>18</sup> Les techniques de fluorescences permettent également de déterminer le comportement d'un surfactif en solution.<sup>19, 20</sup>

Lorsqu'une molécule est portée dans un état excité par absorption d'un photon, elle revient spontanément à l'état fondamental selon des voies de désexcitation très diverses (croisement intersystème, transfert de charges intramoléculaires...) avec ou non, émission de fluorescence (Figure II.6). Les caractéristiques de l'émission de fluorescence sont alors modifiées, ce qui fournit des informations sur l'environnement immédiat (microenvironnement) de la molécule jouant ainsi le rôle de sonde.



**Figure II.6:** Divers processus suivant l'excitation d'une molécule.<sup>18</sup>

Parmi le grand nombre de sondes fluorescentes, le pyrène est particulièrement intéressant pour sa faible solubilité dans l'eau et sa solubilité dans les micro-domaines hydrophobes comme les cœurs micellaires.<sup>21</sup> Cette caractéristique permet ainsi de suivre la formation de micelles par la modification de l'environnement du pyrène qui se trouve piégé

dans le cœur hydrophobe. En effet, les propriétés spectrales de cette sonde, sont sensibles à la polarité du milieu qui l'entoure. Le rapport des intensités de fluorescence des deux bandes vibroniques  $I_1$  (373 nm) et  $I_3$  (384 nm) La CMC, est estimée graphiquement, en traçant le rapport entre les intensités des pics d'émission  $I_1$  (373 nm) et  $I_3$  (384 nm) en fonction de la concentration de la solution en surfactif (Figure II.7). La CMC se situe à la première rupture de linéarité du rapport  $I_1/I_3$ , qui correspond à la concentration à partir de laquelle le pyrène commence à être inclus dans les micelles.<sup>21, 22</sup>

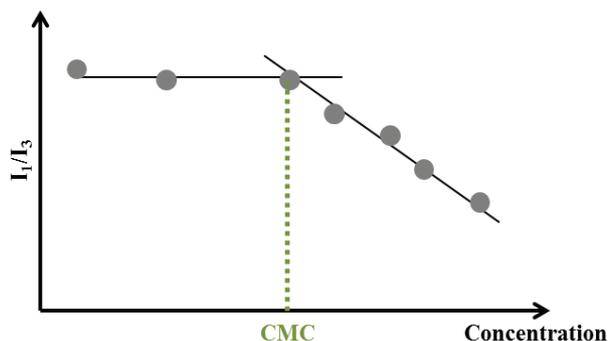
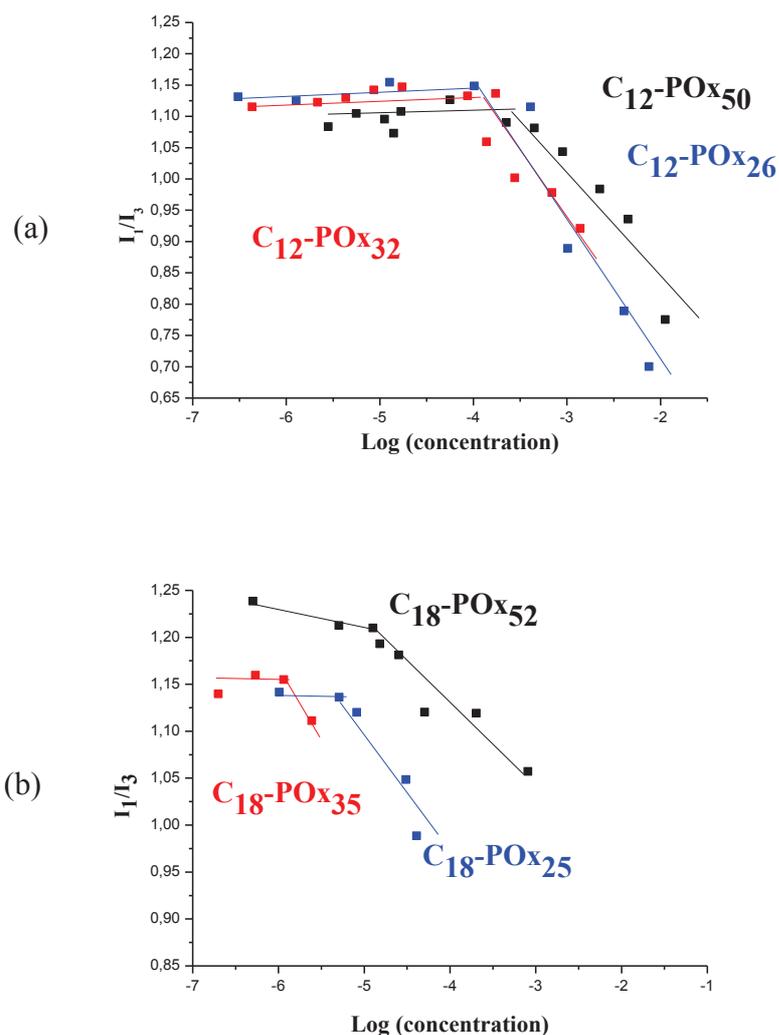


Figure II.7 : Rapport  $I_1/I_3$  en fonction de la concentration de surfactif en solution.<sup>21</sup>

### II.b-2. Valeurs de CMC des surfactifs $C_m-POx_n$ par spectrofluorimétrie

La méthode de spectrofluorimétrie a permis de déterminer la valeur de la CMC des surfactifs  $C_m-POx_n$  même si les valeurs d'effectivité et de l'aire occupée par la tête polaire des surfactifs ne sont pas accessibles. C'est le pyrène qui a été utilisé comme sonde fluorescente, à 22°C. Les Figures II.8 représentent le rapport entre les intensités des bandes vibroniques  $I_1$  (373 nm) et  $I_3$  (384 nm) en fonction du log de la concentration de la solution en surfactif  $C_m-POx_n$ , exprimée en mol/L. Le Tableau II.2 traduit les valeurs de CMC des surfactifs  $C_m-POx_n$  obtenues par spectrofluorimétrie. Ces valeurs sont ensuite comparées à celles obtenues par tensiométrie.



**Figure II.8 :** Rapport  $I_1/I_3$  en fonction du log de la concentration : (a) surfactifs C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>n</sub> et (b) surfactifs C<sub>18</sub>-PO<sub>x</sub><sub>n</sub>.

Dans le Tableau II.2, la comparaison des valeurs de CMC obtenues par spectrofluorimétrie et par tension de surface montre, pour les C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>n</sub>, une différence de l'ordre de 60 mmol/L, pour des CMC aux environs de 200 à 300 mmol/L. Il faut toutefois noter une exception, le C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>26</sub>, dont la très forte valeur mesurée par tensiométrie fausse la comparaison. En comparant C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>32</sub> et C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>50</sub>, on remarque que la CMC augmente logiquement avec la longueur de la chaîne hydrophile.

Pour les surfactifs C<sub>18</sub>-PO<sub>x</sub><sub>n</sub>, les valeurs de CMC sont beaucoup plus basses que celles des C<sub>12</sub>-PO<sub>x</sub><sub>n</sub> correspondants, ce qui est logique puisque les premiers sont moins hydrophiles

que ceux en  $C_{12}$ . De plus, les valeurs de CMC sont du même ordre de grandeur avec les deux techniques. La plus grande différence observée est pour la chaîne comportant le moins de motifs oxazoline,  $C_{18}\text{-POx}_{25}$ .

Toutefois, il est important de noter que parmi les méthodes de fluorescence qui peuvent être utilisées pour caractériser les systèmes micellaires, celle basée sur l'emploi du pyrène s'intéresse à la polarité du microenvironnement de cette sonde. Cette méthode s'attache à traduire un comportement moléculaire, contrairement à la tensiométrie qui traduit un phénomène de surface. C'est pourquoi les résultats obtenus par fluorescence peuvent parfois différer de ceux obtenus par tension de surface.

**Tableau II.2 :** Valeurs de CMC obtenues par spectrofluorimétrie.

Surfactif	CMC tensiométrie ( $10^{-3}$ mmol/L)	CMC spectrofluorimétrie ( $10^{-3}$ mmol/L)
$C_{12}\text{-POx}_{26}$	4100	126
$C_{12}\text{-POx}_{32}$	250	200
$C_{12}\text{-POx}_{50}$	390	330
$C_{18}\text{-POx}_{25}$	40	8
$C_{18}\text{-POx}_{35}$	7,9	2
$C_{18}\text{-POx}_{52}$	6,3	15

*Les surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$  ont été étudiés en présence de pyrène, par spectrofluorimétrie. Dans l'ensemble, aucune tendance n'a pu être observée en fonction de la taille de leur bloc hydrophile. Mais, cette étude a permis de confirmer un comportement en fonction des chaînes lipophiles donné également par tensiométrie, c'est-à-dire que la CMC apparaît à des valeurs plus basses pour les surfactifs ayant une chaîne grasse en  $C_{18}$  que ce en  $C_{12}$ . Ceci permet donc de mettre en évidence une fois de plus le caractère moins hydrophobe pour ceux en  $C_{12}$  que ceux en  $C_{18}$ , en cohérence avec la tensiométrie. Cette étude pourrait être poursuivie en étudiant le nombre d'agrégation des micelles par des techniques de fluorescence, quenching ou de résolution dans le temps.<sup>20</sup>*

### III. Point de trouble des surfactifs $C_m-POx_n$

Les surfactifs non-ioniques, on prend ici comme référence les surfactifs à base de poly(oxyéthylène), sont caractérisés par un point de trouble. Lorsqu'une solution de surfactif est chauffée, elle se trouble et se sépare en deux phases à une température appelée point de trouble, qui est fonction de la concentration. Ce phénomène est expliqué par une déshydratation partielle de la chaîne polaire du surfactif en rompant les liaisons hydrogène entre l'oxyde d'éthylène et l'eau, lors de l'augmentation de température.<sup>23-26</sup> Le surfactif devient donc moins hydrophile. Cette température dépend, de la longueur de la chaîne hydrophile du surfactif. Ainsi, les surfactifs à base de POE possédant une chaîne hydrophile courte ont un point de trouble à basse température.<sup>9, 27, 28</sup> L'évaluation de la température de point de trouble est un test normalisé, basé sur la norme européenne d'octobre 2006 "*Détermination du point de trouble des agents de surface non ioniques obtenus par condensation d'oxydes d'éthylène*". Le Tableau II.3 répertorie les surfactifs non-ioniques à base de POE et d'alcool gras, en fonction des différentes longueurs de chaînes et de la valeur de leur point de trouble.<sup>4</sup> Ainsi, en jouant sur ces longueurs, il est possible d'influencer l'hydrophilie et donc la valeur du point de trouble, puisque la température de point de trouble augmente avec l'hydrophilie du surfactif. En effet, pour des chaînes hydrophiles très courtes, c'est-à-dire un degré de polymérisation inférieur à 9 pour une chaîne carbonée comprenant 13 à 15 carbones, et un degré de polymérisation inférieur à 5 pour un  $C_9-C_{11}$ , la partie hydrophobe du surfactif prend le pas sur la partie hydrophile, rendant le surfactif insoluble dans l'eau. Par contre, pour des longueurs de chaînes polymères supérieures, de 5 à 10 pour un  $C_9-C_{11}$ , et 9 à 20 pour un  $C_{13}-C_{15}$ , les surfactifs ont une température de point de trouble inférieure à 100°C. Pour des blocs polymères plus importants, le point de trouble apparaît au-delà des 100°C.

**Tableau II.3 :** Surfactifs non-ioniques à base de POE et d'alcool gras et la valeur de leur température de point de trouble d'après la littérature.<sup>4</sup>

	compositions à base de mélanges d'alcools gras		température de point de trouble (°C)
	valeur de x	valeur de n	
alcools gras polyéthoxylés $C_xH_{2x+1}-O(CH_2CH_2O)_n-$ H	9 à 11	2,5	insoluble
	"	4	insoluble
	"	5	35
	"	6	50
	"	8	80
	"	10	90
	"	12	>100
	"	20	>100 <sup>29</sup>
	13 à 15	3	insoluble
	"	7	insoluble
	"	9	45
	"	11	65
	"	20	85
	"	50	>100
	16	20	>100

Pour les Brij 78 ( $C_{18}-POE_{25}$ ) et Brij L23 ( $C_{12}-POE_{23}$ ), la température de trouble n'a pas pu être déterminée dans l'eau car elle est supérieure à 100°C. Par contre, une température de point de trouble de 87,5°C et 89,7°C, ont, respectivement, été déterminées dans une solution d'eau distillée contenant du NaCl à 50g/L. Ces valeurs confirment celles trouvées dans la bibliographie, c'est-à-dire, une température de point de trouble supérieure à 100°C pour le Brij L23.<sup>4, 29</sup>

Dans les mêmes conditions, aucune température de point de trouble n'a pu être déterminée pour les surfactifs à base de POx. La solution ne se trouble pas pour des températures proches de l'ébullition, même en présence de NaCl. On considère donc comme pour certains actifs éthoxylés très hydrophiles que le point de trouble est supérieur à 100°C. Nous avons vu précédemment que les surfactifs à base de POx présentent un caractère hydrophile important. En effet, le polymère oxazoline seul, lui-même est facilement soluble dans l'eau, sa structure permettant des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau plus nombreuses que la base POE. De la même manière, le nombre de liaisons hydrogène accroît avec le nombre de molécules de POE et explique l'augmentation de la température de point de

trouble en fonction de la longueur de la chaîne POE. Les forces d'attraction plus grandes de l'oxazoline avec l'eau vont entraîner cette augmentation du point de trouble. Il a été montré également que la température a une grande influence sur les agrégats micellaires. En effet, plus la température est élevée, plus la proportion de surfactifs déshydratés formant de larges agrégats est importante et les agrégats auront une taille importante. En d'autres termes, plus on élève la température, plus le groupement hydrophobe est volumineux par rapport au groupement hydrophile. Ainsi, un autre élément lié à la structure chimique des POx pouvant expliquer leur comportement par rapport au POE est leur encombrement stérique. Il a été montré que des forces de répulsions stériques sont favorables à la micellisation et donc s'opposent à la démixtion due à l'élévation de la température.<sup>30</sup>

Une hypothèse possible pour expliquer ce résultat est le caractère plus hydrophile des surfactifs à base de POx que ceux à base POE, qui a pour conséquence d'augmenter la température de point de trouble des surfactifs à base de POx. De ce fait, les surfactifs à base de POx doivent posséder une température de point de trouble supérieure à la température d'ébullition de l'eau ce qui les rend non mesurables. Aucune information de la littérature confirme ou infirme cette hypothèse sur le point de trouble de surfactifs POx. Ces résultats rendent les surfactifs à base de polyoxazoline intéressants dans des applications haute température où le phénomène de trouble n'apparaîtra pas.

#### **IV. Balance hydrophile lipophile (HLB) des surfactifs $C_m-POx_n$**

Le grand nombre de surfactifs et leur utilisation à des fins variées a conduit à chercher une classification rationnelle de ces produits. Une des classifications qui permet de guider l'utilisateur et, d'éviter de nombreux essais préliminaires, est celle proposée par Griffin, mise en place dès les années 50, afin de rendre compte de l'équilibre entre les deux tendances des surfactifs, hydrophile et polaire ou lipophile et apolaire.<sup>3, 4, 9, 31-33</sup> Cet équilibre est exprimé à l'aide d'une échelle empirique, la balance hydrophile-lipophile, appelée HLB. La valeur de la HLB est d'autant plus importante que la partie hydrophile est prédominante. Sa valeur peut être calculée à partir de différentes formules qui tiennent compte de la composition du surfactif. Un inconvénient majeur du concept de HLB est qu'il ne prend pas en compte la concentration en surfactif, la présence d'électrolytes ou l'effet de la température. En effet, par exemple pour le cas de surfactifs comprenant des groupements éthoxylé, lorsque la

température augmente, l'hydratation de ces groupes diminue, le surfactif devient donc moins hydrophile et la valeur de sa HLB doit diminuer.<sup>9</sup> L'empirisme lié à la HLB a été une raison pour laquelle cette notion est fortement critiquée. Mais comme le signale Poré,<sup>34</sup> il n'a pas été trouvé une meilleure notion pour définir l'équilibre qui existe entre les forces hydrophiles et hydrophobes. Cet équilibre va conditionner les propriétés du surfactif et donc ses applications.<sup>9</sup> Pour les surfactifs non-ioniques polyéthoxylé, la valeur de la HLB est donnée par l'équation :

$$HLB = \frac{E + P}{5}$$

avec E : pourcentage en masse des motifs éthoxyle et P : pourcentage en masse de polyol.

Si la chaîne polyéthoxylé est la seule partie hydrophile, la formule se simplifie :

$$HLB = \frac{E}{5}$$

Toutefois, il est possible de déterminer expérimentalement la valeur de la HLB par comparaison avec un mélange de surfactifs dont les valeurs de HLB sont connues.

Le classement des HLB se fait selon l'échelle de Davies entre 1 et 20. Il a été attribué à l'acide oléique la valeur de 1 et à l'oléate de potassium la valeur 20.<sup>35</sup> Une valeur de HLB peu élevée, inférieure à 9, caractérise un surfactif de caractère lipophile alors qu'un surfactif ayant une valeur comprise entre 11 et 20 est considéré comme hydrophile. Lorsque la partie hydrophile est importante, c'est-à-dire lorsque la valeur de la HLB est élevée, les propriétés solubilisantes ou détergentes prédominent. S'il y a un équilibre entre les parties hydrophiles et lipophiles, on observe des propriétés émulsionnantes. Enfin, quand la partie hydrophile est plus faible, c'est-à-dire si la valeur de la HLB est inférieure à 3, on observe des propriétés anti-moussantes (Tableau II.4).

**Tableau II.4 :** Echelle de valeurs de HLB dite "échelle de Davies".

propriétés des surfactifs	valeurs de HLB	
	minimale	maximale
anti-moussante	1,5	3
émulsifiante (eau dans huile)	3	6
mouillante	7	9
émulsifiante (huile dans eau)	8	13
détergente	13	15
solubilisante	15	18

Le Tableau II.5 répertorie les surfactifs non-ioniques d'origine polyéthoxylé ayant une chaîne grasse pour partie lipophile, en fonction des différentes longueurs de chaînes et de la valeur de leur HLB. Ainsi, en jouant sur ces longueurs, il est possible d'influencer l'hydrophilie et la valeur de la HLB.

**Tableau II.5 :** Surfactifs non-ioniques à base de POE et d'alcool gras et la valeur de leur HLB d'après la littérature.<sup>4</sup>

	compositions à base de mélanges d'alcools gras		HLB
	valeur de x	valeur de n	
		9 à 11	
	"	4	10,8
	"	5	11,8
	"	6	12,5
	"	8	13,9
<b>alcools gras</b>	"	10	14,7
<b>polyéthoxylés</b>	"	12	15,3
<b><math>C_xH_{2x+1}-O(CH_2CH_2O)_n-</math></b>	"	20	16,9
<b>H</b>	13 à 15	3	5,9
	"	7	7,8
	"	9	12,2
	"	11	12,5
	"	20	13,9
	"	50	16,2
	16	20	18,1

La détermination de la HLB des surfactifs  $C_m\text{-POx}_n$  a été réalisée par comparaison avec un mélange de surfactifs dont les valeurs de HLB sont connues. Les mélanges utilisés contiennent 20% d'huile de paraffine, 5% du mélange de surfactif et 75% d'eau. Une gamme d'émulsions avec un pourcentage de surfactif fixe est réalisée avec des ratios  $SA_1/SA_2$  différents. L'objectif est de rechercher l'émulsion optimale, c'est-à-dire l'émulsion la plus fine et la plus stable. Le mélange de référence est constitué d'un surfactif dit lipophile et d'un surfactif dit hydrophile. L'un d'entre eux doit être comparable avec le surfactif qui doit être caractérisé. Ainsi, le Brij L23 a été utilisé pour évaluer le  $C_{12}\text{-POx}_{32}$  et le Brij 78 pour le  $C_{18}\text{-POx}_{26}$ .

Le Tableau II.6, référence les résultats obtenus avec le couple de surfactifs dont les HLB sont connues et dont la structure d'au moins un des deux est la plus proche de celle du surfactif à caractériser. L'émulsion optimale est obtenue avec le mélange de surfactif 4/1, c'est-à-dire, 4% de Brij 72 et 1% de Brij L23.

**Tableau II.6 :** Recherche de l'émulsion optimale pour le couple de surfactif Brij 72/Brij L23.

<b>SA<sub>1</sub>, Brij 72 (HLB = 4,9)</b>	5	<b>4</b>	3	2	1	0
<b>SA<sub>2</sub>, =Brij L23 (HLB =16,9)</b>	0	<b>1</b>	2	3	4	5
<b>Résultats</b>	stable	<b>stable</b>	stable	non stable	non stable	non stable
<b>HLB<sub>mélange</sub></b>	4,9	<b>7,3</b>	9,7			

La même manipulation est effectuée mais cette fois-ci en remplaçant le Brij L23 par le surfactif à base de POx équivalent, le  $C_{12}\text{-POx}_{32}$ , et dont la valeur de HLB est recherchée. Les Tableaux II.7 référencent les résultats obtenus avec le  $C_{12}\text{-POx}_{32}$ . L'émulsion optimale est obtenue pour 4% de Brij 72 et 1% de  $C_{12}\text{-POx}_{32}$

**Tableau II.7 :** Recherche de l'émulsion optimale pour le couple de surfactif Brij 72/  $C_{12}\text{-POx}_{32}$ .

<b>SA<sub>1</sub>, Brij 72 (HLB = 4,9)</b>	5	<b>4</b>	3	2	1	0
<b>C<sub>12</sub>-POx<sub>32</sub></b>	0	<b>1</b>	2	3	4	5
<b>Résultats</b>	stable	<b>stable</b>	stable	non stable	non stable	non stable
<b>HLB<sub>mélange</sub></b>		<b>7,3</b>				

On considère que la HLB<sub>critique</sub> (HLB du mélange à l'émulsion optimale) est égale à celle de l'émulsion optimale du mélange Brij72/Brij L23. La HLB du surfactif est déterminée à partir de l'équation suivante :

$$HLB_{mélange} = \frac{(m_1 HLB_1 + m_2 HLB_2)}{m_1 + m_2}$$

Où m<sub>1</sub> et m<sub>2</sub> et HLB<sub>1</sub> et HLB<sub>2</sub> sont les masses et les HLB des surfactifs 1 et 2.

Une fois l'émulsion optimale trouvée, pour le mélange de surfactifs contenant le surfactif à caractériser et pour le mélange "réfèrent", il est considéré que les HLB<sub>mélange</sub> à ces proportions sont équivalentes. C'est l'équation précédente, qui va permettre de déterminer la valeur de la HLB recherchée du surfactif à caractériser. Cette valeur sera considérée "en équivalent POE". Ainsi, la HLB du C<sub>12</sub>-PO<sub>x<sub>32</sub></sub> a été évaluée à 16,9 en équivalent POE.

La même manipulation est effectuée avec le Brij 78 (C<sub>18</sub>-POE<sub>25</sub>) (HLB = 15,9) pour l'évaluation de la HLB du C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub>. Les Tableaux II.8 et II.9 référencent les résultats obtenus avec le Brij 78 et le C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub>. L'émulsion optimale est obtenue pour 3% de Brij 72 et 2% de Brij 78.

**Tableau II.8 :** Recherche de l'émulsion optimale pour le couple de surfactif Brij 72/Brij 78.

<b>Brij 72</b>	5	4	<b>3</b>	2	1	0
<b>Brij 78</b>	0	1	<b>2</b>	3	4	5
<b>Résultats</b>	stable	stable	<b>stable</b>	non stable	stable	non stable
<b>HLB<sub>mélange</sub></b>			<b>9,1</b>			

**Tableau II.9 :** Recherche de l'émulsion optimale pour le couple de surfactif Brij 72/C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>32</sub></sub>.

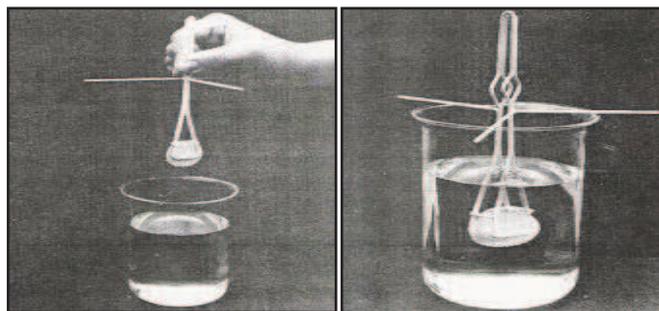
<b>Brij 72</b>	5	4,5	4,25	<b>4</b>	3,75	3,5	3	2	1
<b>C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub></b>	0	0,5	0,75	<b>1</b>	1,25	1,5	2	3	4
<b>Résultats</b>	stable	stable	stable	<b>stable</b>	stable	stable	stable	stable	stable
<b>HLB<sub>mélange</sub></b>	4,9			<b>9,1</b>					

En utilisant la même méthode que précédemment, il est obtenu une HLB de 25,9 en équivalent POE. Hors, l'échelle de valeurs de HLB est comprise entre 0 et 20. Il est reconnu que cette méthode expérimentale de détermination de la HLB est très imprécise, toutefois, elle présente l'intérêt de donner un ordre de grandeur concernant le caractère particulièrement hydrophile de nos surfactifs à base de PMeOx et confirme les résultats obtenus précédemment.

### *V. Pouvoir mouillant des surfactifs $C_m-POx_n$*

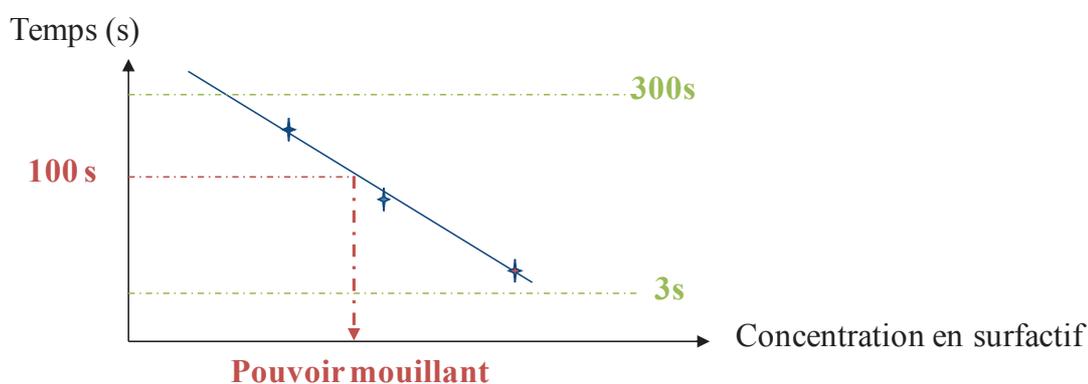
En raison de la complexité des phénomènes d'adsorption et de mouillage, par exemple l'influence des paramètres de tensions interfaciales ou de la nature du solide, il est difficile d'établir des relations générales entre la structure d'un composé surfactif et ses propriétés mouillantes. En général, les surfactifs ayant des valeurs de HLB intermédiaires, c'est-à-dire comprises entre 7 et 9, présentent les meilleures propriétés mouillantes pour des solutions aqueuses sur la plupart des surfaces solides. Les propriétés optimales sont le plus souvent obtenues pour des surfactifs ayant des groupements hydrophobes de 12 à 14 atomes de carbone. Dans le cas de surfactifs non-ioniques polyéthoxylé, les propriétés mouillantes sont dépendantes du nombre de motifs éthoxyle. Ainsi, pour un surfactif comportant une chaîne hydrocarbonée de 11 atomes de carbone, les propriétés mouillantes optimales sont obtenues pour un nombre de motifs éthoxyle compris entre 6 et 8.<sup>4</sup>

Globalement, les propriétés mouillantes d'un surfactif sont influencées par des facteurs externes comme la température, le pH, la présence d'électrolytes ou encore l'addition de composés organiques polaires.<sup>4</sup> Parmi les différentes méthodes d'évaluation du pouvoir mouillant, il existe un test normalisé<sup>36</sup> respectant la norme internationale ISO 8022:1990 (Juillet 1990). Cette méthode consiste à immerger un disque de coton avec un guide d'immersion dans un bécher normalisé contenant une solution aqueuse de surfactif (Figure II.9) et à chronométrer le temps nécessaire pour que le coton commence à s'enfoncer.



**Figure II.9 :** Illustration de l'évaluation du pouvoir mouillant d'un surfactif.

Le pouvoir mouillant, correspond à la concentration en surfactif entraînant la chute du coton à 100s. Pour cela, plusieurs concentrations de surfactifs en solution aqueuse sont réalisées et pour chacune d'entre elles, le temps nécessaire pour que le coton s'enfonce est chronométré. La valeur du pouvoir mouillant est alors déterminée graphiquement (Figure II.10).



**Figure II.10 :** Représentation du temps nécessaire pour que le coton commence à s'enfoncer.

Même si les surfactifs non-ioniques ne sont pas connus pour avoir un bon pouvoir mouillant, il était important de l'évaluer. Expérimentalement, le pouvoir mouillant est déterminé par le test normalisé respectant la norme internationale ISO 8022:1990 (Juillet 1990). Cette méthode, qui est utilisée industriellement pour l'évaluation de la détergence sur des surfaces textiles, permet d'avoir accès à un ordre de grandeur du pouvoir mouillant d'une solution. Nous l'avons utilisé ici pour comparer les surfactifs entre eux. Elle consiste à

dissoudre les surfactifs à comparer dans l'eau à une concentration de 5g/L (ou plus élevée si nécessaire), à immerger un disque de coton hydrophobisé avec un guide d'immersion dans un bécher normalisé (Figure II.9) et à chronométrer le temps nécessaire pour que le coton commence à s'enfoncer. A noter que le temps de mesure maximum de la norme est de 300s.

Cette évaluation a été effectuée seulement sur le Brij 78 ( $C_{18}\text{-POE}_{25}$ ), le  $C_{12}\text{-PO}_x_{26}$ , le  $C_{18}\text{-PO}_x_{25}$  et le Texapon N70 (Cognis) (sodium laureth sulfate à 72-75% de matière active dans l'eau), un surfactif ionique connu pour son bon pouvoir mouillant. Le Tableau II.10 référence les résultats qui ont été obtenus lors de cette mesure. Pour la solution de Texapon N70, 8 secondes suffisent pour que le coton commence à s'enfoncer tandis que pour les solutions de Brij 78,  $C_{12}\text{-PO}_x_{26}$  et  $C_{18}\text{-PO}_x_{25}$ , plus de cinq minutes après l'immersion, le coton ne s'est toujours pas enfoncé. Pour les trois surfactifs non-ioniques, la manipulation a été renouvelée à 10 et 20g/L. Après 5min, le coton n'a toujours pas amorcé de descente. Dans le cas du Brij 78, c'est seulement à 30g/L et au bout de 4min et 52s que le coton s'est décroché. Pour les surfactifs à base de polyoxazoline, le coton n'est pas descendu.

**Tableau II.10 :** Temps de chute du coton des différents surfactifs testés.

<b>Texapon N70</b>	<b>concentration (g/L)</b>	<b>temps de chute du coton (s)</b>
<b>Brij 78 <math>C_{18}\text{-POE}_{25}</math></b>	5	8
	10	> 300
	20	> 300
	30	292
<b><math>C_{12}\text{-PO}_x_{26}</math></b>	5	> 300
	10	> 300
	20	> 300
	30	> 300
<b><math>C_{18}\text{-PO}_x_{25}</math></b>	5	> 300
	10	> 300
	20	> 300
	30	> 300

Ce test démontre donc que les deux surfactifs dont la tête hydrophile est une polyoxazoline ne développent pas de propriétés mouillantes. Le Brij 78, a un meilleur pouvoir mouillant que les surfactifs  $C_m\text{-PO}_x_n$ , ceci restant toutefois faible. Ce résultat peut s'expliquer par un caractère très hydrophile de ces surfactifs. En effet, la littérature donne des propriétés

mouillantes aux surfactifs présentant des valeurs de HLB intermédiaires, ce qui n'est pas le cas des nôtres. Leur forte hydrophilie leur donnerait des propriétés plutôt solubilisantes et leur affinité élevée pour la phase aqueuse limite leurs interactions avec le solide. Ces résultats sont en accord avec les propriétés reconnues non mouillantes des surfactifs non ioniques, par rapport aux surfactifs ioniques.

### **VI. Pouvoir moussant des surfactifs $C_m-POx_n$**

Les mousses sont une dispersion d'un gaz, l'air, dans un liquide, l'eau. La formation de ces mousses nécessite la présence de surfactifs qui vont s'adsorber à l'interface eau/air. La stabilité des mousses est, entre autres, due à une grande viscosité de surface (rôle du surfactif) et aux répulsions électrostatiques et stériques entre les interfaces adjacentes (rôle du surfactif non-ionique). La quantité de mousse obtenue est dépendante de la concentration en surfactif, jusqu'à la CMC. C'est pourquoi, il est préférable d'évaluer le pouvoir moussant à des concentrations supérieures, mais proches de la CMC. Le pouvoir moussant passe par un maximum lorsque la longueur de la chaîne hydrocarbonée augmente. La présence de ramifications sur la partie hydrophobe du surfactif augmente la quantité de mousse obtenue mais diminue sa stabilité. De manière générale, les surfactifs linéaires ont de meilleures propriétés moussantes que les composés ramifiés. En général, pour les surfactifs non-ioniques sont connus pour être de moins bons moussants que les ioniques, c'est-à-dire, les mousses obtenues avec des surfactifs non ioniques ont un volume et une stabilité moins importants.<sup>4</sup>

Il existe deux grandes méthodes d'étude des mousses :

- La méthode de Ross-Miles (norme ASTM D1173). Elle consiste à verser une solution aqueuse contenant le surfactif depuis une certaine hauteur (90cm) dans un cylindre gradué contenant déjà la même solution. La hauteur de la colonne de mousse formée est une mesure de la moussabilité de la solution (Figure II.11).<sup>37</sup>

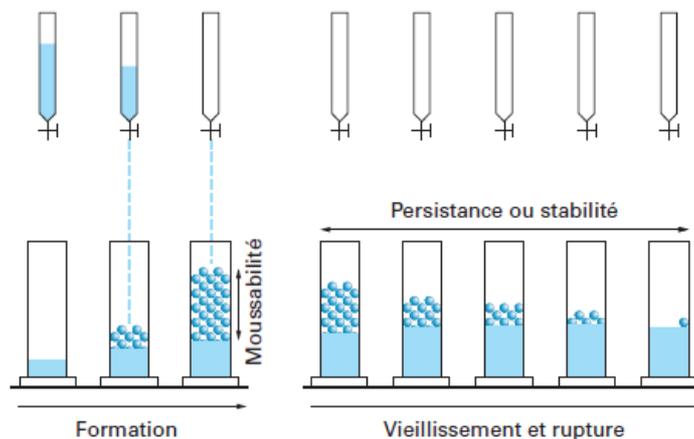
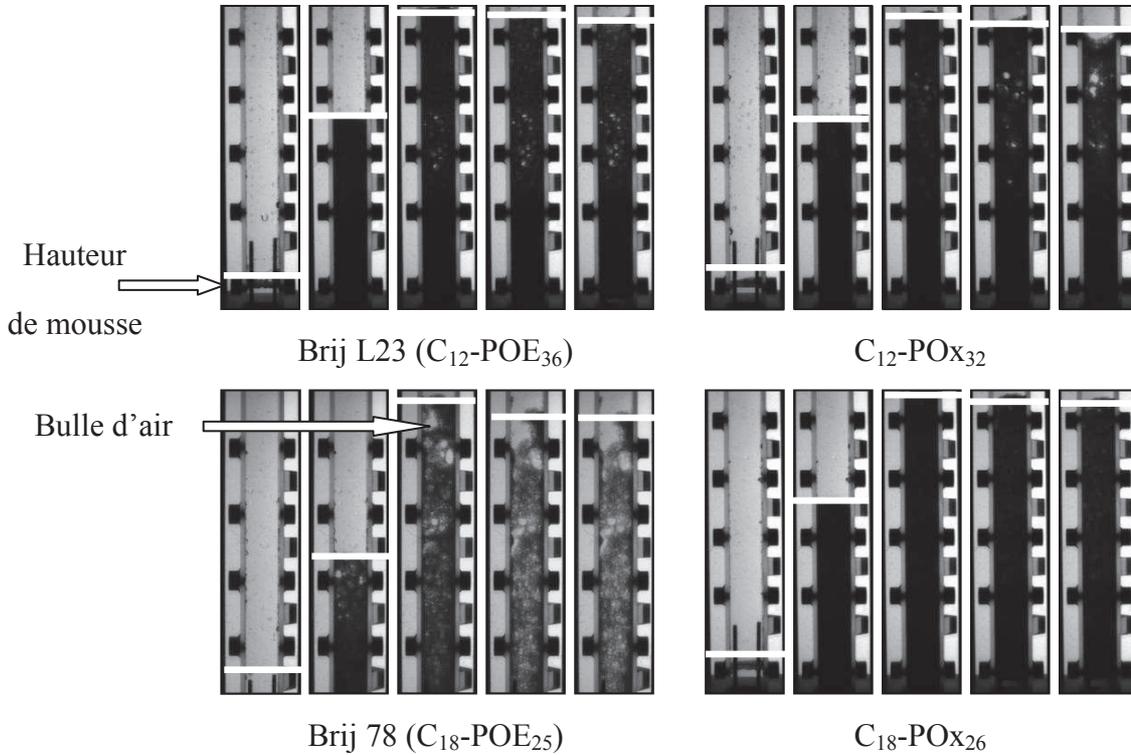


Figure II.11 : Méthode de Ross-Miles.<sup>37</sup>

- La méthode de Bikerman, celle que nous utiliserons. Elle consiste à générer une mousse dans une colonne contenant une certaine quantité de solution par injection d'un débit constant d'air. Puis à observer la densité et la stabilité de mousse. Cette méthode présente l'avantage d'être adaptable à des cas de moussabilité très variés.

Les surfactifs non-ioniques ne sont pas connus pour être de bons moussants, toutefois ayant constaté que les solutions de  $C_m-POx_n$  peuvent produire de la mousse, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de cette propriété. Nous avons donc étudié le comportement de nos surfactifs à l'interface solution/air. La méthode utilisée consiste à injecter de l'air, à un débit donné, dans une solution aqueuse contenant le surfactif, à une concentration supérieure mais proche de la CMC. Nous avons choisi de travailler avec les surfactifs qui ont une bonne cohérence de valeur de CMC avec les deux méthodes d'exploration envisagées. De cette expérience sont déduites la densité et la stabilité de la mousse (Figures II.12 (a) et (b)). Le Figure II.13 référence les photographies au cours du temps, de  $t=0$  à  $t=180s$ , de la mousse produite par une solution de Brij L23, de  $C_{12}-POx_{32}$ , de  $C_{18}-POx_{52}$ , de Brij 78 et de  $C_{18}-POx_{26}$ . Dans un premier temps, les surfactifs ayant une tête polaire avec un degré de polymérisation de 32-36 et une chaîne grasse en  $C_{12}$  (Brij L23 et  $C_{12}-POx_{32}$ ) sont comparés. Ces surfactifs ont une stabilité et une densité de mousse du même ordre, malgré des bulles un peu plus grosses pour celui à base de polyoxazoline. Par contre, la comparaison du Brij 78 et du  $C_{18}-POx_{26}$

permet de constater que la mousse formée avec le Brij<sup>®</sup> a une densité et une stabilité bien plus faibles que son homologue POx, le  $C_{18}-POx_{26}$ .



**Figure II.12 :** Evolution au cours du temps de la mousse obtenue avec le Brij L23, le  $C_{12}-POx_{32}$ , le  $C_{18}-POx_{52}$ , le Brij 78 et le  $C_{18}-POx_{26}$ .

Les Figures II.13 représentent le volume de mousse de surfactif en fonction du temps, dans le cas des surfactifs (a)  $C_{12}-POx_n$ , (b)  $C_{18}-POx_n$  et (c) Brij<sup>®</sup>. La comparaison des deux premiers montre qu'ils ont une stabilité de mousse du même ordre, excepté pour le  $C_{18}-POx_{52}$ . Le surfactif dont la stabilité et le volume sont les plus importants, est le  $C_{18}-POx_{26}$ . On note que pour les deux familles de  $C_m-POx_n$ , les surfactifs à longues chaînes polyoxazoline sont caractérisés par une instabilité de la mousse.

En ce qui concerne les Brij<sup>®</sup> testés, ils ont tous une mousse stable et dense.

Les photographies et les graphes montrent que ces surfactifs sont capables de produire de la mousse de façon non négligeable. Les mousses développées sont abondantes et relativement stables dans le temps.

Enfin, la comparaison de  $C_{12}-POx_{32}$  et de son équivalent Brij<sup>®</sup>, le Brij L23 ( $C_{12}-POE_{36}$ ) a mis en évidence un volume et une densité de mousse ( $10\text{ cm}^3$ ) légèrement plus importants pour le dernier. La comparaison du Brij 78 ( $C_{18}-POE_{25}$ ) et du  $C_{18}-POx_{26}$  montre une densité et une stabilité de mousse un peu plus faible pour le Brij 78 que pour son homologue POx. Par contre, pour le Brij L23 ( $C_{12}-POE_{36}$ ) et le  $C_{12}-POx_{32}$ , aucune différence n'est observée.

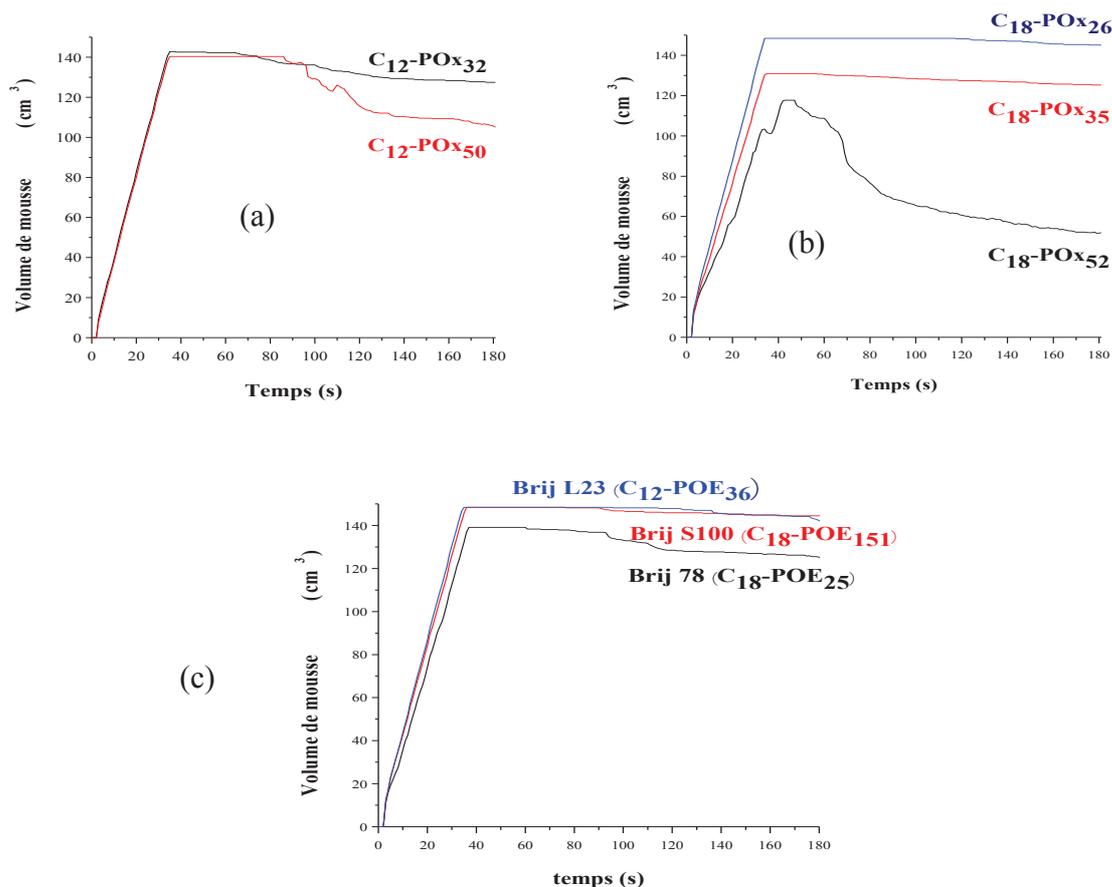


Figure II.13 : Volume de mousse en fonction du temps pour : (a)  $C_{12}-POx_n$ , (b)  $C_{18}-POx_n$  et (c) les Brij<sup>®</sup>.

*En conclusion, les surfactifs  $C_m-POx_n$  ne présentent pas de différence significative, du point de vue densité et stabilité de mousse, par rapport à leur homologue POE. Ils ont un volume ( $150\text{ cm}^3$ ) et une stabilité de mousse du même ordre de grandeur que les Brij<sup>®</sup>.*

## VII. Les systèmes ternaires $C_m-POx_n$ /eau/huile

### VII.a- Généralités sur les systèmes ternaires

Les systèmes surfactif/eau/huile peuvent se présenter sous différentes formes : monophasiques (solutions micellaires, microémulsions), polyphasiques (macroémulsions di ou triphasiques) ou former des mésophases comme les cristaux liquides. Ici, nous nous intéresserons aux émulsions, qui sont des systèmes constitués par un liquide dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un liquide avec lequel il n'est pas miscible. Au cours de l'émulsification, il se forme un film de phase continue autour des globules de la phase interne, mais, en l'absence de surfactif, il y a rupture du film, les gouttes coalescent et il y a séparation en deux phases. L'addition d'un surfactif, stabilise le système en diminuant les tensions interfaciales. Cette notion de stabilité est évidemment relative. L'émulsion présente toujours une certaine ségrégation gravitationnelle, mais la coalescence des gouttes est retardée. Il est possible de distinguer les émulsions à phase continue aqueuse, H/E, huile dans eau, et celles à phase continue huileuse, E/H, eau dans l'huile. La nature et les propriétés des dispersions liquide/liquide obtenues dépendent des facteurs physiques mis en œuvre lors de la fabrication mais aussi des facteurs liés à la formulation : la nature et les proportions des différentes substances présentes, la température et la présence de sels.<sup>9</sup> Ainsi, afin de mieux comprendre les problèmes liés à la formulation d'émulsions, différents concepts, tels que la différence hydrophile-lipophile ou la méthode des diagrammes ternaires, permettent de mesurer l'influence du surfactif aux interfaces d'un système dispersé.

### VII.b- Etude du comportement des surfactifs à l'interface par la méthode des balayages de formulation

Les diagrammes ternaires des systèmes eau/huile/surfactif peuvent présenter différents comportements de phase, qui ont été décrits par Winsor.<sup>38</sup> Ils peuvent se diviser en quatre catégories (Figure II.14) :<sup>39</sup>

- Winsor I, biphasique (huile dans eau) : est une microémulsion contenant l'huile, l'eau et la plus grande partie du surfactif en équilibre avec l'eau,
- Winsor II, biphasique (eau dans huile) : est une microémulsion contenant la plus grande partie des constituants en équilibre avec l'huile,

- Winsor III, triphasique : est une microémulsion eau dans huile interposée entre une phase huileuse et une phase aqueuse,
- Winsor IV, monophasique : est une microémulsion eau dans huile ou huile dans eau suivant le cas.

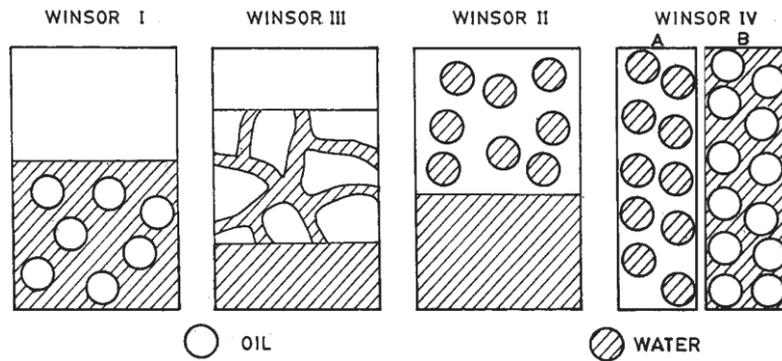


Figure II.14 : Différentes phases formées par des mélanges eau/huile/surfactif.<sup>8, 39</sup>

Dans le cas d'un système triphasique, Winsor III, la formulation est dite "optimale" lorsque le rapport volumique eau/huile est égale à un, car le surfactif possède la même affinité pour l'eau que pour l'huile, c'est-à-dire, lorsque la phase médiane, la microémulsion (M), contient des quantités égales d'eau et d'huile, les phases huileuses et aqueuses, situées de part et d'autre, étant de volumes égaux. Le surfactif va former un film séparant les microdomaines d'huile et d'eau au sein de cette microémulsion.<sup>3</sup> Pour cette formulation particulière, la solubilisation de l'eau et de l'huile est maximale pour une quantité donnée de surfactif et les tensions interfaciales microémulsion/eau et microémulsion/huile sont basses. Cette formulation optimale est choisie comme origine pour établir une échelle absolue de classification des systèmes eau/huile/surfactif indépendamment de leur composition chimique. Les concentrations en surfactif dans la phase aqueuse (E) et la phase huileuse (H), située de part et d'autre de la microémulsion, ne sont pas nulles. Le système triphasique est à l'équilibre :



Il est possible d'exprimer le coefficient de partage,  $K_p$ , du surfactif entre ces deux phases, de la manière suivante :

$$K_p = \frac{[\text{surfactif}]_H}{[\text{surfactif}]_E}$$

Cette échelle est basée sur la notion de différence hydrophile-lipophile (HLD), qui exprime quantitativement l'écart entre une formulation quelconque et la formulation optimale. La formulation optimale correspond à la valeur de HLD égale à 0.<sup>3, 8</sup> Cet état particulier, pris comme référence, est associé à une valeur précise du coefficient de partage noté  $K_p^0$ . Pour un surfactif donné,  $K_p^0$  est une constante indépendante des variables de formulation. Pour tous les systèmes possédant un HLD nul, le coefficient de partage du surfactif est égal à  $K_p^0$ . Si on s'éloigne de la formulation optimale,  $K_p$  n'est plus égal à  $K_p^0$  et la valeur du HLD n'est plus égale à 0. Il a été établi expérimentalement que la variation du HLD est reliée à la variation de  $K_p$ .<sup>40, 41</sup>

$$HLD = \ln\left(\frac{K_p}{K_p^0}\right) = \ln\left(\frac{[\text{surfactif}]_H}{[\text{surfactif}]_E}\right) - \ln K_p^0$$

Contrairement aux notions classiques de formulation, comme par exemple la HLB, le concept de HLD rassemble, sous forme d'une expression numérique (partie expérimentale), la contribution de toutes les variables de formulation : nature du surfactif et de l'huile, température, type et quantité d'électrolytes et d'alcool... Il s'agit d'un outil qui permet d'une part de quantifier les influences relatives des différents paramètres intervenants sur l'équilibre hydrophile/lipophile des systèmes, d'établir expérimentalement des échelles de classification des huiles ou des surfactifs et d'autre part de formuler des microémulsions.<sup>8</sup> La formulation des microémulsions se ramène au choix des valeurs de deux types de variables : les variables de composition et celles de formulation physico-chimique. Les variables de composition sont les proportions relatives des constituants principaux du système, c'est-à-dire du surfactif, de l'eau et de l'huile. Les variables de formulation physico-chimique incluent tous les autres paramètres physiques comme la température, la pression ou les paramètres chimiques comme la nature des constituants principaux et des additifs et la proportion des additifs.<sup>8</sup>

Concrètement, pour modifier de manière contrôlée la formulation d'un système eau/huile/surfactif, la méthode du balayage unidimensionnel est utilisée. Celle-ci consiste à préparer une série de mélanges eau/huile/surfactif en ne faisant varier qu'une seule des variables de formulation : la variable de balayage. La variable de balayage peut être quelconque, mais par commodité, on préfère souvent jouer sur les variables qui provoquent les plus grands changements de HLD comme la salinité, la nature de l'huile, l'hydrophilie du système de surfactifs... Après avoir préparé la série de tubes correspondant à un balayage de HLD, on laisse s'équilibrer les systèmes à température constante pendant un ou deux jours, parfois plus si le liquide est visqueux ou si le surfactif possède une masse molaire élevée. Ensuite, dans le cas où toutes les phases sont parfaitement transparentes, il est possible de détecter la phase contenant la solution micellaire ou la microémulsion à l'aide d'un laser de poche dont le faisceau devient visible.<sup>8</sup> L'intérêt de cette méthode de formulation est de pouvoir adapter la variable de formulation en fonction de la spécificité du système à étudier, de façon à préparer une microémulsion de type donné : Winsor I, II ou III.

Dans ce but, des gammes de mélanges composés pour moitié d'huile et d'eau et de 1% d'un mélange de surfactifs ont été réalisées avec la proportion relative de surfactifs hydrophile ou lipophile variant d'un pas de 0,1 (Tableau II.11). La quantité totale des mélanges était de 4mL.

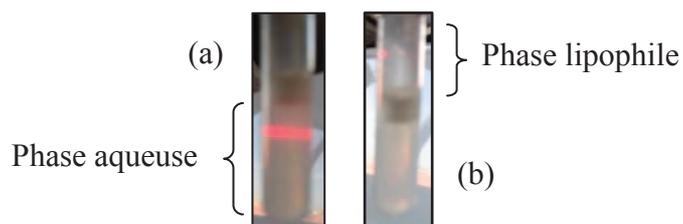
**Tableau II.11 :** Proportions des surfactifs hydrophile et lipophile au sein du mélange de surfactifs.

<b>surfactif lipophile (mg)</b>	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
<b>surfactif hydrophile (mg)</b>	40	36	32	28	24	20	16	12	8	4	0

Ces gammes ont été réalisées avec le Brij 72 (HLB=4,9), pour surfactif lipophile ainsi qu'avec le Brij 78 ou le C<sub>12</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub> ou le C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub> pour polymère hydrophile. Les mélanges sont maintenus à une température de 70°C jusqu'à ce qu'on n'observe plus de changement dans l'équilibrage des phases. Un laser de poche est alors utilisé afin de déterminer dans quelle phase sont situés les surfactifs. On peut ainsi suivre la migration du surfactif de la

phase grasse vers la phase aqueuse en fonction de l'augmentation de l'hydrophilie et essayer de déterminer la " formulation optimale ", c'est-à-dire celle pour laquelle on observe un système triphasique, avec une microémulsion en phase médiane contenant le maximum de surfactif pour des phases grasses et aqueuses de même volume. Cette formulation nous intéresse car elle correspond à un minimum de tension interfaciale entre les deux phases et nous permet d'accéder aux proportions de surfactifs lipophile et hydrophile correspondant aux meilleures conditions de formulation, d'émulsification.

Les résultats obtenus montrent que quel que soit le surfactif hydrophile utilisé, à base de POE ou de POx, il a été observé la même chose, c'est-à-dire, pour la plus petite quantité de surfactif hydrophile ajoutée au mélange ( $S_{lipophile}$  0,9% /  $S_{hydrophile}$  0,1%), on retrouve le mélange de surfactif dans la phase aqueuse. La Figure II.15 représente (a) le faisceau du laser de poche traversant la phase aqueuse et (b) le faisceau laser ne traversant pas la phase huile.



**Figure II.15 :** Faisceau du laser traversant (a) la phase aqueuse et (b) la phase huileuse.

En conclusion les surfactifs, Brij 78,  $C_{12}-PO_{x26}$  et  $C_{18}-PO_{x26}$  ont un caractère hydrophile tel que, quelle que soit leur concentration, ils compensent la lipophilie du Brij 72. Ces résultats sont en accord avec les valeurs de HLB très élevées déterminées précédemment.

VII.c- Les systèmes ternaires surfactif/eau/huile

VII.c-1. Généralités sur les diagrammes ternaires

Parmi, les méthodes nécessitant une mise en place facile, il existe la méthode du diagramme ternaire qui fait varier les variables de composition à une température constante. Cette méthode est utilisée depuis longtemps dans le développement de formulations pharmaceutiques ou cosmétiques.<sup>42-47</sup> Suivant les proportions des différents éléments en présence, le mélange ternaire surfactif/eau/huile se présente sous forme de différents systèmes de structure variables, l'émulsion n'étant qu'un système parmi d'autres. Expérimentalement, la manière la plus simple pour caractériser un système est la méthode des diagrammes de phase. Cette méthode consiste tout d'abord en la préparation de mélanges de différentes proportions en huile, eau et surfactif en suivant un protocole opératoire bien établi. Puis, la nature des systèmes obtenus (solution, émulsion...) à l'aide d'un microscope à lumière polarisée et le sens de la phase sont déterminés. Les résultats sont reportés sur un triangle équilatéral dont chaque côté représente la proportion d'un des éléments : l'eau, l'huile et le surfactif, la température étant définie et constante (Figure II.16).<sup>9</sup> Comme l'indique la Figure II.16, à chaque point du triangle, du diagramme, correspond une composition définie par l'intersection des parallèles menées de ce point vers chaque côté du triangle définissant ses proportions en surfactif sur l'axe de gauche, en huile sur l'axe de droite et en eau sur l'axe du bas.

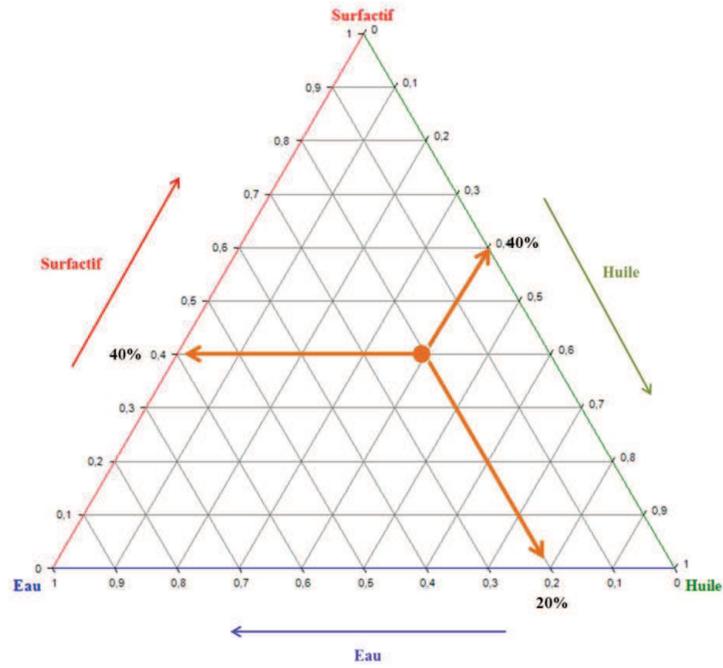


Figure II.16 : Représentation d'un diagramme de phase.

Les systèmes sont caractérisés à l'aide de diverses méthodes, la plus courante étant le microscope polarisant. Suivant les régions du diagramme, on peut différencier (Figure II.18):

- les *phases isotropes aqueuses ou huileuses* qui sont des solutions micellaires lorsque la concentration en surfactif est supérieure à la CMC, formée respectivement soit de micelles directes H/E, soit de micelles inverses E/H. Lorsque la phase isotrope aqueuse est en équilibre avec une phase huile en excès, nous sommes en présence d'un système de type Winsor I et lorsque la phase isotrope huileuse est en équilibre avec de l'eau en excès, le système est du type Winsor II,<sup>9, 48</sup>

- les *phases cristallines* qui présentent diverses textures (Figure II.18) :<sup>3, 9, 49-52</sup>

- la *phase hexagonale ou médiane* apparaît pour des taux moyens de surfactif et d'eau avec un peu d'huile. Il s'agit d'un gel visqueux transparent à milieu continu eau. Dans la phase hexagonale de type  $H_I$ , les chaînes hydrocarbonées remplissent l'intérieur des cylindres et l'eau se trouve entre les cylindres. Dans les phases hexagonales inverses de types  $H_{II}$ , l'eau est à l'intérieur des cylindres et les chaînes hydrophobes sont orientées vers l'extérieur des cylindres,<sup>3, 9</sup>

- la *phase lamellaire* qui se rencontre pour des mélanges peu riches en eau et donc riches en surfactif et en huile. Il s'agit d'un gel transparent moins visqueux que la phase

hexagonale et à milieu continu aqueux. Les molécules de surfactif sont disposées en bicouches planes équidistantes, séparées les unes des autres par le milieu aqueux. Les têtes polaires sont localisées à l'extérieur des feuillettes en contact avec une couche d'eau. L'observation, au microscope polarisant, de croix de Malte suggère une phase lamellaire (Figure II.17),<sup>3,9</sup>

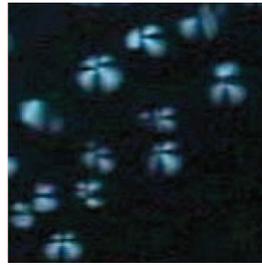


Figure II.17 : Croix de Malte observées au microscope polarisant.<sup>3</sup>

-la *phase cubique* constitue des phases complexes dont seul un nombre limité a été résolu. Cette phase correspond, par exemple, à un arrangement des molécules de surfactif en micelles sphériques disposées selon un arrangement cubique. Lorsque les têtes polaires sont en surface de la micelle, il s'agit d'une phase cubique  $Q_I$ , si elles sont au cœur de la micelle, il s'agit d'une phase cubique  $Q_{II}$ ,

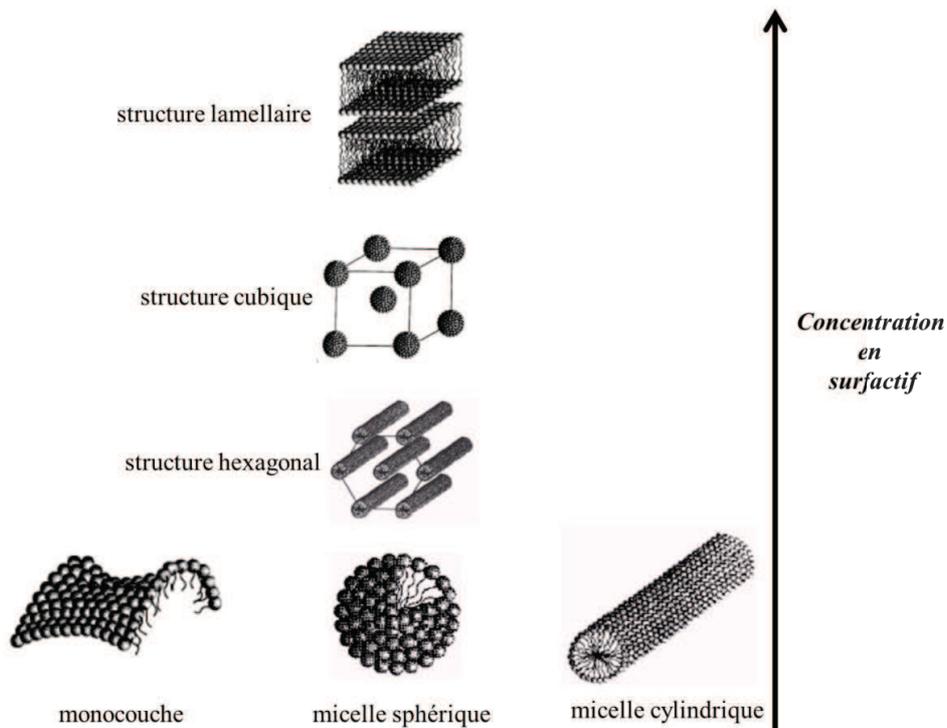


Figure II.18 : Organisations structurales des surfactifs en phase cristalline.<sup>3</sup>

-les *phases émulsions* peuvent être des mélanges des phases isotropes aqueuses et huileuses, parfois de phases isotropes aqueuses et cristallines ou des phases isotropes aqueuses, huileuses et cristallines.<sup>9</sup>

Ces diagrammes de phase n'expliquent pas la stabilité ou l'instabilité des systèmes ternaires, ils ne font que décrire le passage entre les différentes phases et illustrent la conséquence de la variation de la concentration de l'un ou de tous les constituants sur le système. Ils permettent également de pouvoir déterminer les concentrations conduisant à des émulsions fines, correspondant aux critères requis pour une stabilisation maximale.<sup>9</sup>

### VII.c-2. Diagrammes ternaires des Brij<sup>®</sup> et des surfactifs $C_m-POX_n$

La méthode des diagrammes ternaires permet d'évaluer le comportement de phase du surfactif en présence d'eau et d'huile. Dans notre cas, nous avons choisi d'explorer la partie basse du diagramme ternaire, c'est à dire pour des proportions inférieures à 50% de surfactifs. En effet ces proportions correspondent aux propriétés d'applications du domaine cosmétique. On pourra ainsi tenter d'évaluer si le surfactif a un comportement plutôt émulsionnant ou solubilisant.

Afin de réaliser cette méthode, deux huiles ont été utilisées :

- Le Miglyol 812<sup>®</sup>, qui est une huile végétale (triglycérides caprylique et caprique) issue de la noix de coco et de la noix de palme. Elle contient 50 à 65% de caprylique ( $C_{8:0}$ ) et 30 à 45% de caprique ( $C_{10:0}$ ),

- Le Marcol<sup>®</sup>, qui est une huile de paraffine (huile minérale saturée) à structure linéaire dont la formule chimique est du type  $C_nH_{2n+2}$  avec n ayant une valeur comprise entre 16 et 24.

Afin d'étudier une éventuelle influence de la température sur la nature du système les diagrammes ont été réalisés à froid (température ambiante) et à chaud (65°C). Pour contrôler la température des échantillons nous avons utilisé des bains thermostatés.

La méthode de titrage massique a été utilisée pour construire les courbes de comportement des systèmes eau/tensioactif/huile. Cette méthode consiste à titrer, avec un constituant ou un mélange de constituants, (pour nous dans cette étude, l'huile) un mélange

biphasique ou une solution de départ pour obtenir respectivement un mélange monophasique (solution) ou biphasique (émulsion), comme le montre la Figure II.19. Cette Figure représente la comparaison des Brij L23 et  $C_{12}\text{-PO}_{x36}$ , pour les deux huiles et les deux températures. Les diagrammes obtenus avec les autres surfactifs sont référencés en annexe. Les différentes organisations observées sont :

- solution (phases isotropes aqueuses ou huileuses): tout les composants du mélange, eau, huile et surfactif, sont solubilisés, c'est-à-dire, au microscope rien n'est observé, nous ne pouvons distinguer ni les globules d'eau, ni d'huile, ni les surfactifs,
- émulsion fine : au microscope, les globules d'eau et d'huile sont de diamètre inférieur à  $10\mu\text{m}$ . Les émulsions sont soit huile dans eau (dispersion de gouttelettes d'huile dans de l'eau : H/E) soit eau dans huile (dispersion de gouttelettes d'eau dans de l'huile : E/H). Il est possible d'observer un aspect irisé bleuté de la lame du microscope. En lumière polarisée, les surfactifs apparaissent en "petits points blancs",
- émulsion grossière : au microscope, les globules d'eau et d'huile sont plus importants que dans une émulsion fine. En lumière polarisée, les surfactifs apparaissent soit en "petits points blancs" soit à l'interface huile/eau.
- organisation cristalline : au microscope, les globules d'eau et d'huile ne se distinguent pas. Ils sont entièrement "cachés" par les surfactifs.
- L'exsudation correspond au déphasage du système, c'est-à-dire à la concentration à partir de laquelle le surfactif ne joue plus son rôle.

- **Influence de la nature de l'huile**

La Figure II.19 représente les diagrammes ternaires obtenus avec le Brij L23 et le  $C_{12}\text{-PO}_{x32}$  pour deux huiles différentes, soit le Marcol<sup>®</sup> et le Miglyol 812<sup>®</sup>. Cette étude est réalisée à froid afin de déterminer l'influence de la nature de l'huile sur les systèmes obtenus. D'une façon générale, lorsque l'on augmente le nombre d'atomes de carbones de la phase grasse, on observe une plus grande affinité du surfactif pour l'huile. La présence de ramification de la phase grasse joue aussi en faveur de l'affinité du surfactif pour l'huile. Dans notre cas, ce paramètre paraît avoir une influence plus importante que la longueur de chaîne élevée de l'alcane, tout au moins dans le cas du surfactif polyoxyéthyléné. Le Miglyol 812<sup>®</sup> est un

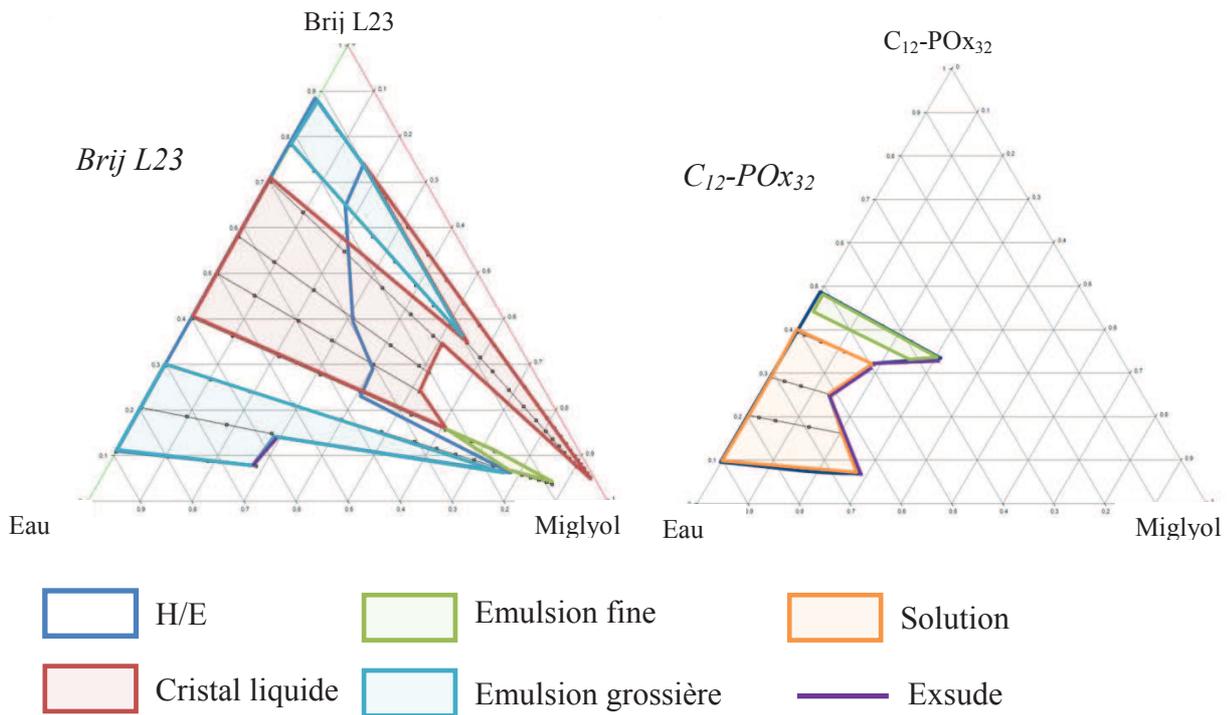
triglycéride constitué d'esters d'acides capriques et capryliques ( $C_8-C_{10}$ ), qui sont des chaînes courtes. Il présente une structure plus ramifiée que le Marcol<sup>®</sup>, qui est un alcane minéral. Ce dernier est quand à lui constitué en moyenne d'une chaîne linéaire de 22 atomes de carbones.

Dans le cas du Brij L23, le Miglyol 812 permet d'étendre la zone de miscibilité du système dans l'huile par rapport à l'huile minérale, Marcol<sup>®</sup>, pour laquelle, on observe une démixion (exsudation) des systèmes pour des concentrations plus faibles en huile.

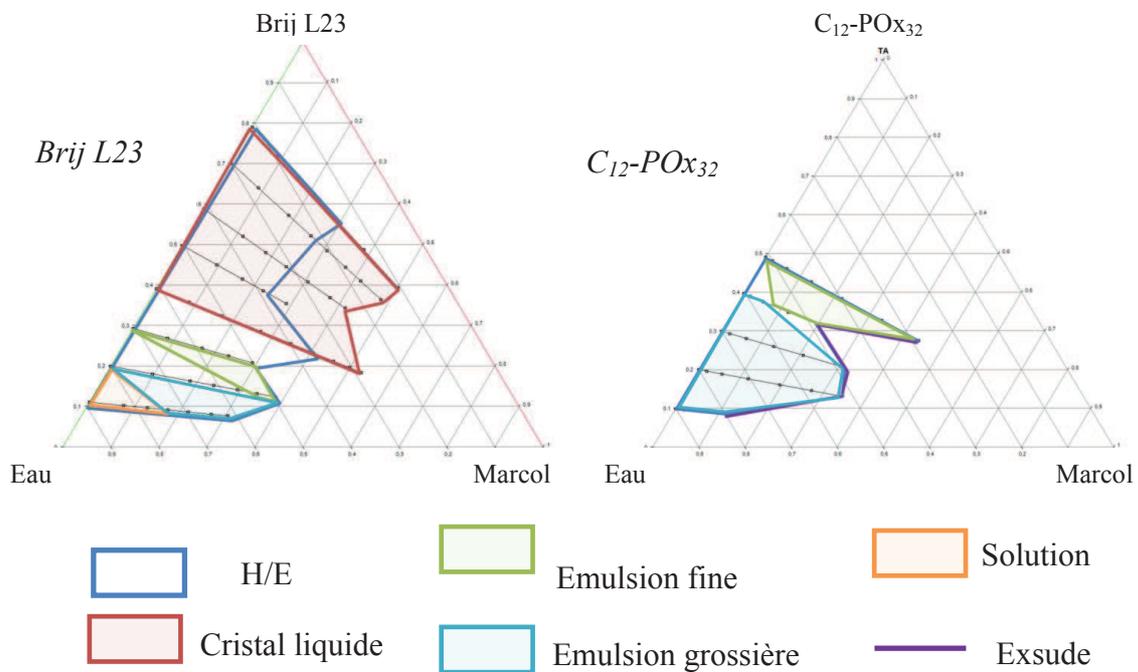
Les natures des systèmes obtenus sont proches avec les deux huiles avec, pour le Brij L23, surtout une zone importante de formation de phase cristalline. Cette phase apparaît logiquement pour des concentrations en surfactif au-delà de 40% et persiste lorsqu'on dilue le surfactif avec de l'huile. Cette phase cristal liquide est donc particulièrement stable puisqu'elle permet l'incorporation de 50 à 80% d'huile sans entraîner de démixtion du système.

En ce qui concerne le surfactif à base de Polyoxazoline, deux zones de miscibilité quasiment identiques en taille pour les deux huiles, sont présentes. Par contre, les systèmes obtenus sont différents. La solution de  $C_{12}-PO_{x32}$  a la capacité de solubiliser jusqu'à 20% de Miglyol 812<sup>®</sup>, alors qu'elle va donner des émulsions grossières avec l'huile minérale; dans ce cas aussi, l'affinité du surfactif est donc plus importante pour l'huile estérifiée et ramifiée. Les énergies d'auto-association développées par la longue chaîne d'alcane vont être un paramètre qui va probablement limiter ses interactions avec le surfactif et conduire à la formation de systèmes plus grossiers et thermodynamiquement moins stables. Avec ce surfactif, on observe également l'apparition de zones d'émulsions fines lorsque l'on augmente la concentration en surfactif. Ce résultat paraît logique dans le cas de l'huile minérale ou effectivement l'ajout de surfactif pour des proportions équivalentes d'huile, va permettre d'augmenter le film interfacial et pouvoir atteindre des tailles de globules plus petites. Dans le cas du Miglyol 812<sup>®</sup>, l'apparition de cette phase opalescente pour des concentrations de surfatit supérieures à 45% pourrait correspondre simplement à la limite de solubilité du surfactif dans l'eau.

Miglyol 812 à froid



Marcol à froid



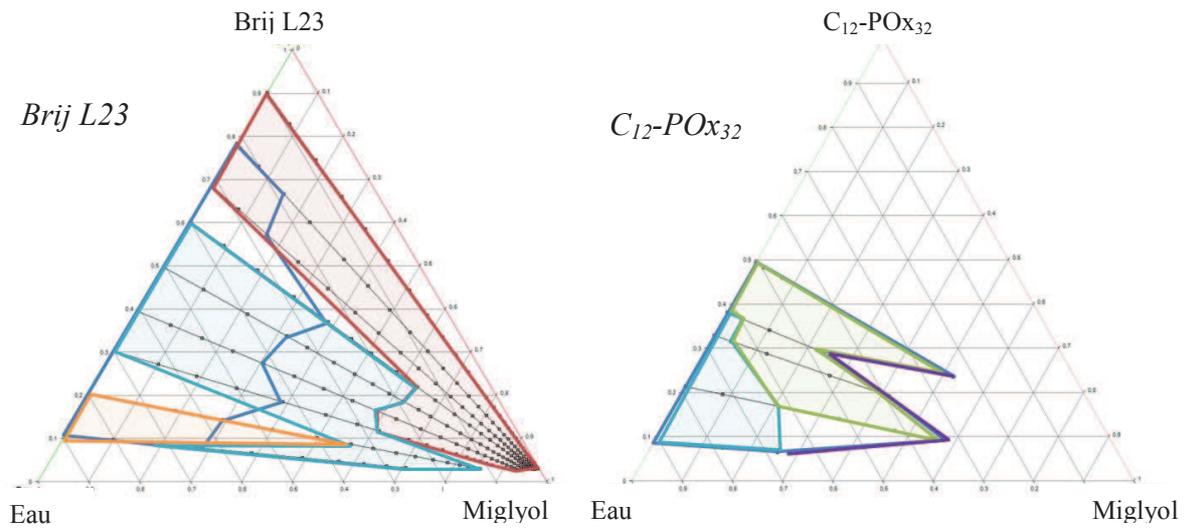
**Figure II.19 :** Diagrammes ternaires du Brij L23 et du  $C_{12}-POx_{32}$  à froid pour les systèmes eau/surfactif/marcol et eau/surfactif/miglyol.

- **Influence de la température**

La Figure II.20 représente les diagrammes ternaires obtenus avec le Brij L23 et le  $C_{12}\text{-POx}_{32}$  pour les deux huiles utilisées, à chaud afin de déterminer l'influence de la température sur les systèmes obtenus.

Aussi bien, pour le Brij L23 que pour le  $C_{12}\text{-POx}_{36}$ , l'augmentation de la température permet d'agrandir les zones de miscibilité des systèmes dans l'huile. Le Brij L23, en présence d'eau et d'huile, peut présenter, en fonction de sa concentration dans le milieu, différentes organisations : solution, émulsion fine ou grossière et une organisation de type cristalline. Par contre, les surfactifs à base de polyoxazoline, organise le système essentiellement en émulsion, fine ou grossière, et à température élevée on n'observe plus de solution. Bien que la température soit inférieure au point de trouble, la température de manipulation de  $65^\circ\text{C}$ , maintenue pendant un certain temps, peut favoriser la réduction de la solubilité du tensioactif et, par conséquent, la séparation de phases. D'autre part, plus la température est élevée, plus le groupement hydrophobe est volumineux par rapport au volume hydrophile, ce qui suggère la formation de larges agrégats et favorise la formation d'émulsions. Toutefois, une meilleure affinité du surfactif à base de  $\text{PMeOx}$  est toujours constaté pour le Miglyol 812<sup>®</sup>, conduisant à la formation de systèmes de taille plus petite et donc plus stables. Une hypothèse est que le surfactif à base de  $\text{PMeOx}$  qui est considéré comme très hydrophile peut avoir plus d'affinité avec une huile plus polaire comme le triglycéride (Miglyol 812<sup>®</sup>) qu'avec l'huile minérale, très apolaire (Marcol<sup>®</sup>).

Miglyol 812 à chaud



Marcol à chaud

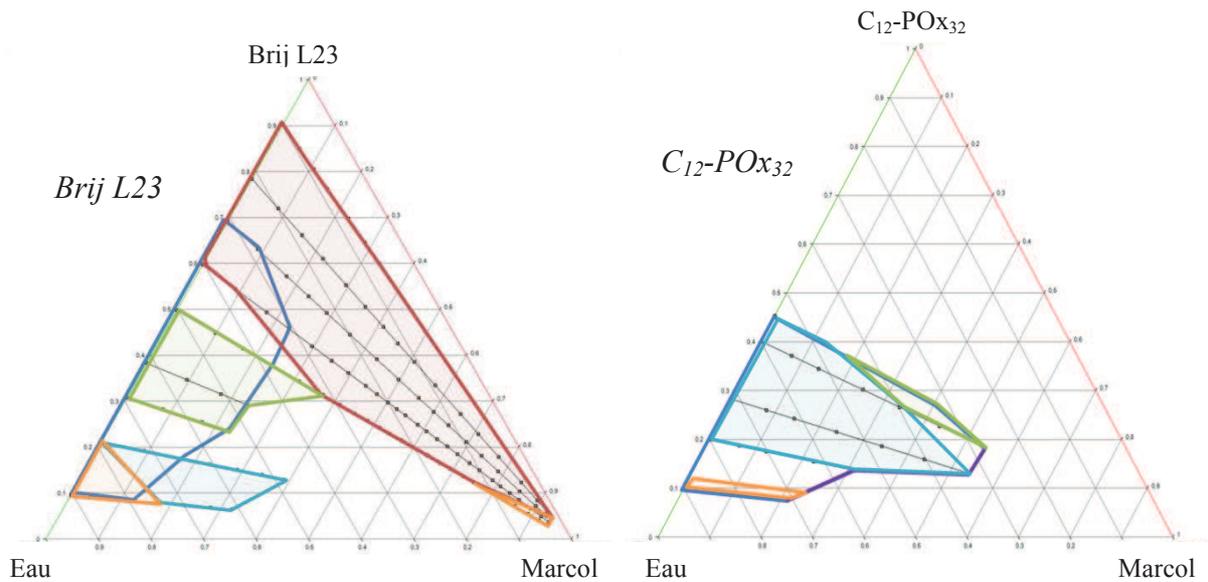


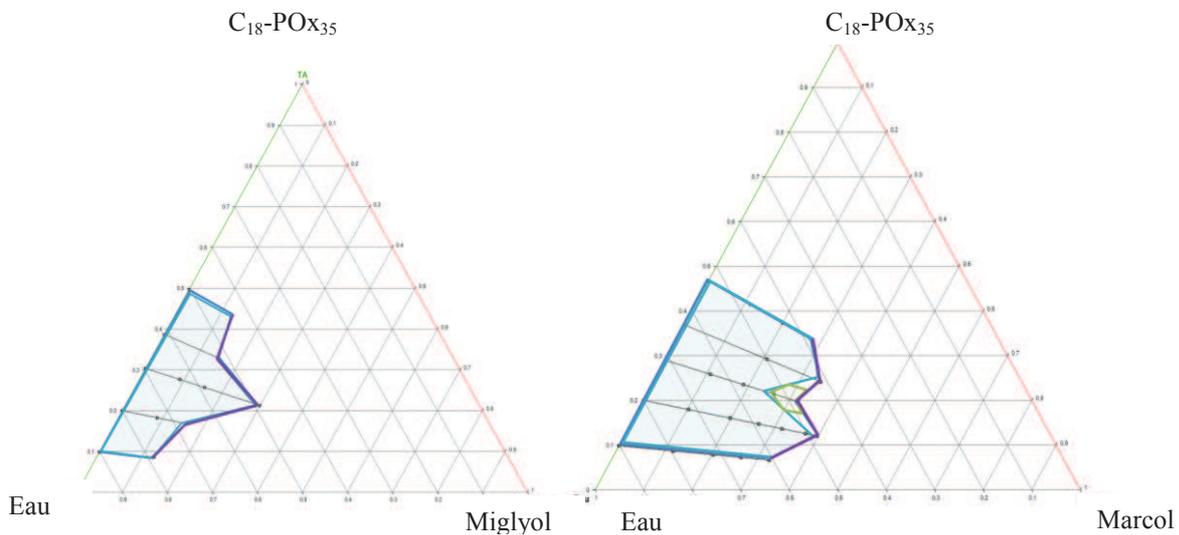
Figure II.20 : Diagrammes ternaires du Brij L23 et du  $C_{12}-POx_{32}$  à chaud pour les systèmes eau/surfactif/marcol et eau/surfactif/miglyol.

• **Influence de la longueur du bloc hydrophobe**

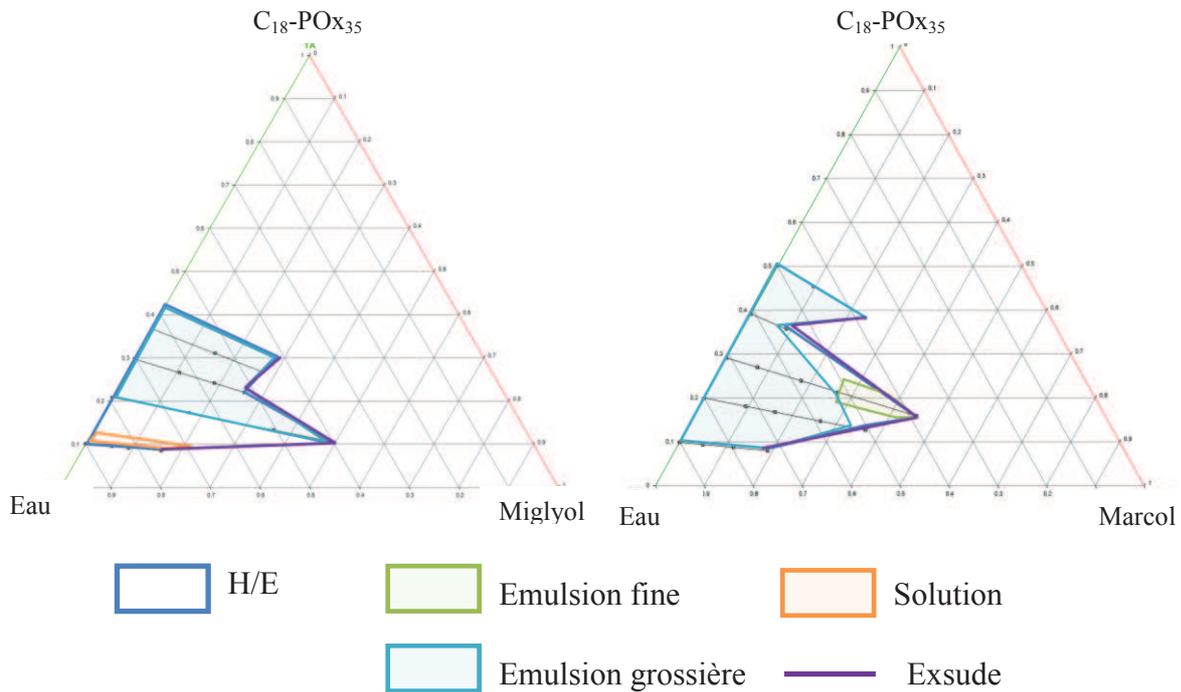
La Figure II.21 représente les diagrammes ternaires obtenus avec le  $C_{18}-POx_{35}$  pour les deux huiles utilisées, à froid et à chaud afin de déterminer l'influence de la température sur les systèmes obtenus, en s'appuyant sur la Figure II.20 concernant le  $C_{12}-POx_{32}$

Dans un premier temps, les diagrammes du  $C_{18}-POx_{35}$  sont comparés entre eux. Ainsi, il est facile de constater qu'il y a une zone majoritairement présente dans les 4 diagrammes ternaires de la Figure II.21 : l'émulsion grossière. Ensuite, les zones de miscibilité sont plus importantes avec le Marcol qu'avec le Miglyol, contrairement au  $C_{12}-POx_{32}$ . Ce phénomène est logique puisque ce surfactif est plus lipophile que celui en  $C_{12}$  et donc a de meilleures affinités avec l'huile la moins polaire. Enfin, ici, comme pour son homologue en  $C_{12}$ , la température permet d'étendre les domaines de miscibilité. Les diagrammes ternaires, obtenus avec les autres surfactifs, à base de POE ou de  $POx$ , sont référencés en annexe. Globalement les systèmes obtenus avec les  $C_m-POx_n$  sont essentiellement des émulsions, fine ou grossière, contrairement aux Brij<sup>®</sup>, qui rencontrent des zones " d'organisation cristalline " importantes.

**A froid**



A chaud



**Figure II.21 :** Diagrammes ternaires C<sub>18</sub>-PO<sub>x</sub><sub>35</sub> à chaud et à froid pour les systèmes eau/surfactif/marcol et eau/surfactif/miglyol.

*En conclusion de cette partie de caractérisation, les études physico-chimiques qui ont été entreprises ont permis de déterminer un comportement bien plus hydrophile pour les surfactifs à base de polyoxazoline que pour ceux à base de POE, les Brij<sup>®</sup>. Ce comportement a été confirmé, entre autres, par les mesures de tension de surface, l'évaluation de la HLB, les balayages de formulation... En présence d'eau et d'huile, les surfactifs ayant comme tête polaire la polyoxazoline développent essentiellement un comportement de type émulsionnant, qui s'étend à un plus grand domaine lorsque la température augmente. De plus, les surfactifs à base de POx et de POE ont la même capacité tensioactive et ont un comportement en présence d'eau et d'huile différent à forte concentration en surfactif.*

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Konradi, R.; Pidhatika, B.; Muhlebach, A.; Textor, M., Poly-2-methyl-2-oxazoline: A Peptide-like Polymer for Protein-Repellent Surfaces. *Langmuir* **2008**, 24, (3), 613-616.
2. Fruijtier-Pöloth, C., Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicol.* **2005**, 214, (1-2), 1-38.
3. Chailloux-Lemarie, N. Synthèse et propriétés amphiphiles des carboxylates de sodium des monoesters d'acides  $\alpha,\omega$ -dicarboxyliques. Université des sciences et technologies de Lille, Lille, 2004.
4. Larpent, C., Tensioactifs. *Techniques de l'ingénieur* 1995.
5. Mukerjee, P.; Mysels, K. J., Critical micelle concentrations of aqueous surfactant systems. *U.S. : National Standard Reference Data System* **1971**.
6. Aguiar, J.; Carpena, P.; Molina-Bollivar, J. A.; Canero Ruiz, C., On the determination of the critical micelle concentration by the pyrene 1:3 ratio method. *Journal of Colloid and Interface Science* **2003**, 258, (1), 116-122.
7. Dauvergne, J. Synthèse et étude physico-chimique de nouveaux tensioactifs utilisables pour la cristallisation 2D sur film lipidique et l'étude des protéines membranaires. Université d'Avignon et des Pays du Vaucluse, Avignon, 2010.
8. Assavarat-Pakpayat, N. Formulation et évaluation de l'acide ascorbique dans des microémulsions et des nanmoémulsions à base d'alkylpolyglucosides. université Montpellier 1, Montpellier, 2008.
9. Crutchet-Nielloud, F. Etude d'une émulsion pharmaceutique - Propriétés et stabilité de l'interface en présence de principes actifs salicylés. Université Montpellier 1, Montpellier, 1996.
10. Berthod, A., Structure physico-chimiques des milieux dispersés, micelles, émulsions, microémulsions. *Journal de chimie physique* **1983**, 80, (5).
11. Garcia, J. M.; Wick, L.; Harms, H., Influence of the Nonionic Surfactant Brij 35 on the Bioavailability of Solid and Sorbed Dibenzofuran. *Environ. Sci. Technol.* **2001**, 35, 2033-2039.
12. Chat, O. A.; Najjar, M. H.; Mir, M. A.; Rather, G. M.; Dar, A. A., Effects of surfactant micelles on solubilization and DPPH radical scavenging activity of Rutin. *Journal of Colloid and Interface Science* **2011**, 355, (1), 140-149.
13. Tagami, T.; Ernsting, M. J.; Li, S.-D., Optimization of a novel and improved thermosensitive liposome formulated with DPPC and a Brij surfactant using a robust in vitro system. *Journal of Controlled Release* **2011**, 154, (3), 290-297.
14. Bordes, R. Synthèse, physicochimie et polymérisation de tensioactifs paires d'ions dérivés du norbornene. Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, 2007.
15. Keane, A.; Lau, P. C. K.; Ghoshal, S., Use of a Whole-Cell Biosensor to Assess the Bioavailability Enhancement of Aromatic Hydrocarbon Compounds by Nonionic Surfactants. *biotech. bioeng.* **2007**, 99, 86-98.
16. Park, H. I.; Lee, S.; Ullah, A.; Cao, Q.; Sang, Q.-X. A., Effects of detergents on catalytic activity of human endometase/matrilysin 2, a putative cancer biomarker. *Anal. Biochem.* **2010**, 396, 262-268.
17. Van Hoof, P. L.; Jafvert, C. T., REDUCTIVE DECHLORINATION OF CHLOROBENZENES IN SURFACTANT-AMENDED SEDIMENT SLURRIES. *Environ. Toxicol. Chem.* **1996**, 15, 1914-1924.
18. Valeur, B., *Molecular Fluorescence - Principles and applications*. 2002.
19. Aguiar, J.; Carpena, P.; Molina-Bollivar, J.-A.; Canero Ruiz, C., *J. colloid Interface Sci.* **2003**, 258, 116-122.

20. Behera, G. B.; Mishra, B. K.; Behera, P. K.; Panda, M., Fluorescent probes for structural and distance effect studies in micelles, reversed micelles and microemulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, 1-42.
21. Volet, G.; Deschamps, A.-C. L.; Amiel, C., Association of hydrophobically alpha,omega-end-capped poly(2-methyl-2-oxazoline) in water. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, 48, (11), 2477-2485.
22. Volet, G.; Chanthavong, V.; Wintgens, V.; Amiel, C., Synthesis of Monoalkyl End-Capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) and Its micelle Formation in Aqueous Solution. *Macromol.* **2005**, 38, 5190-5197.
23. Corti, M.; Minero, C.; Deggiorgio, V., Cloud Point Transition in Nonionic Micellar Solutions. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 309-317.
24. Blankshtein, D.; Thurston, G. M.; Benedek, G. B., Theory of Phase Separation in Micellar Solutions. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, 54, (9), 955-958.
25. Quina, F. H.; Hinze, W. L., Surfactant-Mediated Cloud Point extraction: An environmentally Benign Alternative Separation Approach. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 4150-4168.
26. Rupert, L. A. M., A thermodynamic Model of clouding in Water/Alcohol Ethoxylate Mixture. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, 153, 92-105.
27. Lindman, B.; Wennerstrom, H., Topics in current chemistry. *F.L. Boschke Ed., Springer-Verlag, Heidelberg* **1980**, 87, (1).
28. Mitchell, D. J.; Tiddy, G. J. T.; Warring, L.; Bostock, T.; Mc Donald, M. P., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1983**, 79, (975).
29. Batigöç, C.; Akbas, H., Spectrophotometric determination of cloud point of Brij 35 nonionic surfactant. *Fluid Phase Equilib.* **2011**, 303, (1), 91-95.
30. Nogueira Duarte, L. d. J. Extraction en deux phases aqueuses à l'aide d'alcools polyéthoxylés en vue de l'élimination de polluants organiques et d'ions métalliques. Institut national polytechnique de Toulouse, Toulouse, 2005.
31. Griffin, W., *Am. Perf. Ess. Oil. Rev.* **1955**, 65, (26).
32. Becher, P., In *Encyclopedia of emulsion technology*, New-York : Dekker, Vol. 4, pp 1983-1996.
33. Becher, P., *Emulsions: theory and practice*. USA: Huntington, Kreiger R. Publishing, 2e édition: 1977.
34. Poré, J., *Emulsions, micro-émulsions, émulsions multiples*. Edition Techniques des industries des corps gras: Neuilly, 1992.
35. Pulsieux, F.; Seiller, M., *Agents de surface et émulsion, les systèmes dispersés I - GALENICA V*. Paris : TEC et DOC Lavoisier: 1983.
36. Mahmoud, S. A.; Dardin, M. M., *J. Surfact. Deterg.* **2011**, 14, 123-130.
37. Salager, J.-L.; Choplin, L., Formation, formulation et propriétés. *Techniques de l'ingénieur* **2008**, Génie des Procédés, J2-200.
38. Salager, J.-L.; Anton, R.; Anderez, J. M.; Aubry, J.-M., Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. *Techniques de l'ingénieur* 2001, pp J2 157-1-20.
39. Moulik, S. P.; Paul, B. K., Structure, dynamics and transport properties of microemulsions. *Advances in Colloid and Interface Science* **1998**, 78, (2), 99-195.
40. Salager, J.-L., Microemulsions. In *Handbook of detergents -Part A : Properties*, New York : Dekker, B. G. é., surfactant science series, Ed. 1999.
41. Salager, J.-L.; Marquez, N.; Graciaa, A.; Lachaise, J., Partitioning of Ethoxylated Octylphenol Surfactants in Microemulsion<sup>Oil</sup>Water Systems: Influence of Temperature and Relation between Partitioning Coefficient and Physicochemical Formulation. *Langmuir* **2000**, 16, (13), 5534-5539.

42. Treguier, J. P.; Lo, I.; Seiller, M.; Puisieux, F., Emulsions et diagrammes eau-surfactif-huile. Etude d'un système eau-Brij 92 et Brij 96 - huile de vaseline. Influence de l'hydrophilie du surfactif. *Pharm. Acta Helv.* **1975**, 50, 421-431.
43. Lissant, K. J.; Bradley, G. M., *Phase diagram of surfactant systems. The system water - hydrocarbon - oxyethylated -n-decanol in solution chemistry of surfactants*. Ed. Mittal K.L., Plenum press: New-York, 1979.
44. Comelles, F.; Megias, V.; Sanchez, J., Applications of ternary systems in specific cosmetic formulations. *International Journal of Cosmetic science* **1089**, 11, 5-19.
45. Laget, J. P.; Passet, J.; Nielloud, F.; Delonca, H., Etude des systèmes Emulsionnés I. Comparaison des différentes méthodes de formulation. *J. Pharm. Belg.* **1993**, 48, (6), 421-429.
46. Passet, J.; Laget, J. P.; Nielloud, F.; Delonca, H., Etude des systèmes émulsionnés II. Application des différentes méthodes de formulation : introduction d'une huile essentielle de thym, incidence sur la stabilité. *J. Pharm. Belg.* **1994**, 49, (6), 469-478.
47. Dong, R.; Hao, J., Complex fluids of poly(oxyethylene) monoalkyl ether nonionic surfactants. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4978-5022.
48. Attwood, D.; Florence, A. T., *Surfactant systems, their chemistry, pharmacy and biology*. Ed. Chapman and Hall: 1985.
49. Lachampt, F.; Vila, R. M., A contribution to the study of emulsions. *American Perfumer and Cosmetics* **1967**, 82, 29-36.
50. Frieberg, S.; Mandell, L., Influence of phase equilibria on properties of emulsions. *J. Pharm. Sci.* **1970**, 59, 1001-1004.
51. Orecchioni, A. M.; Treiner, C.; Florence, A. T.; Seiller, M.; Puisieux, F., Influence de la nature des agents de surface et de l'élévation de la température sur les diagrammes eau/agents de surface/huile. *Phar. Acta. Helv.* **1981**, 56, 249-256.
52. Lachampt, F.; Vila, R. M., Textures de phases paracrystallines rencontrées dans les diagrammes d'équilibre : agents de surface, lipides, eau. *Revue Française des corps gras* **1969**, 87-111.

## ***Chapitre III***

### ***Applications des surfactifs $C_m-POx_n$ en cosmétique***

### **I. Etat de l'art : applications biomédicales des POxs**

En préambule aux applications des polyoxazolines en cosmétique, l'état de l'art portera sur les applications biomédicales des POxs. En effet, l'une des principales applications des polymères dans les domaines médicaux et biologiques est la vectorisation de médicaments, c'est-à-dire, le transport de molécules actives telles que les "drogues", ou principes actifs, et les gènes, jusqu'à une cible biologique.<sup>1,2</sup> Actuellement, c'est le polyoxyde d'éthylène (POE) qui est le plus utilisé de part son hydrosolubilité, sa faible toxicité et son approbation par la US Food and Drug Administration.<sup>3</sup> Parmi les nombreux autres polymères hydrosolubles, la biocompatibilité, la faible toxicité, une LD<sub>50</sub> de l'ordre de 4,0g/kg,<sup>4</sup> et l'hydrosolubilité élevée de la PMeOx la rendent comparable au POE dont la LD<sub>50</sub> est inférieure à 0,5g/kg.<sup>5</sup> Il a également été montré que la PMeOx et la PEtOx ne s'accumulent pas dans les tissus et sont rapidement éliminées de la circulation sanguine<sup>6, 7</sup> contrairement au POE dont son accumulation dans les organes par adsorption de la peau et des muqueuses a été montrée, pouvant former des vésicules et représentant donc un danger potentiel pour une application à longue durée en milieu physiologique.<sup>3,5</sup> En temps normal, lorsque la membrane d'une cellule est confrontée à un corps qu'elle considère comme étranger, elle l'entoure pour former une vésicule qu'elle va ensuite excréter. Ainsi, une nanoparticule porteuse de principe actif à insérer dans une cellule, n'arrive pas facilement à pénétrer dans le fluide interne de la cellule.

Ces dernières années, les polyoxazolines, ont connu un regain d'intérêt et sont notamment approuvées par l'US Food and Drug Administration (FDA).<sup>8</sup> Plus particulièrement, en 1989, Goddard a démontré la biocompatibilité de la PMeOx, en l'administrant à des souris par voie intraveineuse.<sup>6,9</sup>

Lorsqu'un nanovecteur est injecté dans le sang, il est très vite reconnu par des protéines, comme étant étranger à l'organisme et donc vite éliminé. C'est pourquoi, des polymères hydrophiles sont greffés sur ces nanovecteurs. Le polymère le plus souvent utilisé dans les systèmes de délivrance de principe actif. Les polyoxazolines, comme le POE, font également preuve d'un comportement furtif.<sup>6, 10, 11</sup> Elles peuvent, également être associées à des nanovecteurs,

De plus, il a été montré *in vitro* que des surfaces enduites de PMeOx ont un taux d'adsorption de protéines et de bactéries semblable aux surfaces enduites de POE<sup>6, 12</sup> et que la PEtOx augmente la biocompatibilité des hydrogels. Il a également été rapporté la préparation

des copolymères amphiphiles à base de polyoxazoline et de polydiméthylsiloxane (PDMS) ou de perfluoropolyéther (PFPE), qui ont en général, de bonnes propriétés pour être utilisés dans les lentilles de contact.<sup>13</sup> D'autres copolymères à base de polyoxazoline ont été synthétisés afin de permettre le radiomarquage à l'iode, ces copolymères satisfont les exigences pour une application de traitement de tumeurs par thérapie radionucléide.<sup>7, 14</sup>

Le cas le plus simple d'utilisation des polymères dans le domaine de la santé, consiste à piéger un principe actif dans une matrice polymère et d'assurer ainsi sa libération progressive par diffusion. Une autre méthode consiste à lier de manière covalente un principe actif à un polymère formant ainsi un précurseur ou *prodrug* en anglais. Il s'agit d'un composé destiné à l'usage thérapeutique qui doit subir une biotransformation, après administration à un organisme, pour que s'exerce une activité biologique. Les précurseurs offrent plusieurs avantages par rapport à l'encapsulation :<sup>2, 15</sup>

- l'augmentation de la solubilité dans l'eau des principes actifs, puisqu'un grand nombre est insoluble dans l'eau.<sup>16</sup> Ceci a pour effet une augmentation de leur biodisponibilité,<sup>17</sup>

- la protection du principe actif contre la désactivation et la dégradation pendant le transport et la circulation,

- la réduction de l'activité antigénique du principe actif induisant une réponse immunologique moins importante,

- la possibilité d'ajouter au système d'autres composants actifs, permettant notamment d'augmenter l'activité spécifique du principe actif principal.

### I.a- Encapsulation et délivrance de principe actif

L'association d'un polymère à un principe actif est une stratégie bien établie dans la délivrance de principes actifs. Les polyoxazolines ont déjà été associées à la *distéaroylphosphatidylé-thanolamine*,<sup>2, 16, 18</sup> à la *Doxorubicine*, utilisées comme principes actifs modèles,<sup>19</sup> au *Vibrio cholerae O135* (contre le choléra),<sup>20</sup> à des gènes non viraux (utilisés pour la thérapie génique non virale),<sup>21</sup> au *Paclitaxel*<sup>16, 22</sup> (molécule utilisée dans le traitement de cancer), à l'*Amphotéricine B*<sup>16</sup> (antibiotique) et à la *Cyclosporine A*<sup>16</sup> (agent immuno-supresseur utilisés entre autres lors de transfert d'organe). Il a également été montré que des enzymes, telles que la Catalase, la Lipase et la Peroxidase, si elles étaient lyophilisées en présence de composés amphiphiles à base uniquement de polyoxazoline<sup>23</sup> ou des chitine-g-PMeOx,<sup>24</sup> elles augmentent leur activité catalytique en solvant organique.<sup>2</sup>

Ainsi, il a été prouvé que les PEtOx et PMeOx intervenant dans la formulation des liposomes porteurs de principes actifs, ont apporté les mêmes propriétés de circulation, mais aussi des taux de clairance sanguine (capacité du sang à éliminer une substance) et rénale que le POE,<sup>2, 16, 18</sup> même si, les formulations à base de PEtOx ont une vitesse d'élimination légèrement plus rapide. De plus, le taux de liposomes accumulés dans le foie, les reins, et la rate est du même ordre que celui à base de POE. D'autres copolymères à blocs PEtOx-*b*-polyéthylèneimine (PEtOx-*b*-PEI) ont révélé une faible cytotoxicité mais aussi une bonne efficacité de transfection (processus de transfert des gènes), qui font de ce copolymère un candidat potentiel pour la thérapie génique nonvirale.<sup>21</sup> La P[MeOx-*co*-2-(4-aminophényl)2-oxazoline] avec un ratio de comonomères de 8 : 2 est non-toxique, biodégradable, et est suffisamment réactif pour être facilement détectable par les méthodes analytiques de routine.<sup>20</sup>

De plus, les propriétés physico-chimiques des formulations à base de copolymères di- ou triblocs, constitués uniquement de POx, la facilité de leur préparation, leur stabilité lors de la lyophilisation, leur faible toxicité et leur immunogénicité suggèrent, une fois de plus, que la POx est une bonne candidate pour la délivrance des principes actifs. Quel que soit le copolymère utilisé, il a été obtenu le même pouvoir solubilisant et pour les formulations contenant jusqu'à 45% en poids de principe actif, les expériences ont montré que le principe actif reste active.<sup>16</sup> Il a également été montré que les copolymères à blocs PEtOx-*b*-polyéthylèneimine (PEtOx-*b*-PEI)<sup>21</sup> forment des polyplexes avec l'ADN qui se dissocient pour des valeurs de pH faibles. Ainsi, ce phénomène peut traduire une potentielle livraison de l'ADN dans les cellules.

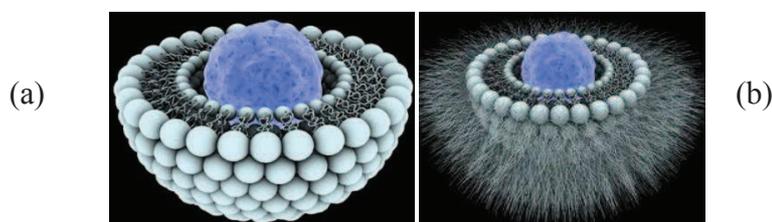
Des copolymères diblocs PEtOx-*b*-PCL ont été mis en place afin de proposer une alternative au Cremophor EL<sup>®</sup>, de l'huile de ricin polyéthoxylée, qui est couramment utilisé lors des formulations cliniques. En effet, des études ont montré que le Cremophor EL<sup>®</sup> induit de sérieux effets secondaires tels qu'une hypersensibilité, une neurotoxicité, une néphrotoxicité (toxicité pour les reins)... L'évaluation de la toxicité montre que les micelles de PEtOx-*b*-PCL ont une toxicité comparable à celle du Cremophor EL<sup>®</sup>.<sup>22</sup>

L'encapsulation d'un principe actif au sein de micelles des copolymères diblocs, poly(L-lactide)-*b*-PEtOx (PLLA-*b*-PEtOx), ou triblocs, PLLA-*b*-PEtOx-*b*-PLLA,<sup>19</sup> a été étudié. Dans les conditions physiologiques (pH=7,4), ces micelles préservent en leur sein le principe actif et ce n'est que dans la cellule (pH=4-5), qu'elles le relarguent. Pour ces deux

types de copolymères, il a été observé une même faible cytotoxicité et un même relargage pH-induit.<sup>25</sup>

### I.b- Polyoxazolines conjuguées par POXylation

La vectorisation des médicaments ou principes actifs correspond au transport des molécules actives jusqu'à leur cible biologique. Les nanovecteurs de première génération, les plus courants sont des liposomes. Les liposomes sont de petites sphères creuses formées de lipides biodégradables. Injectés dans le sang, ils sont vite reconnus, par les opsonines, comme étant étrangers à l'organisme et capturés. Puis, les macrophages du foie, ainsi alertés, capturent ces éléments exogènes. Ce nanovecteur (liposome de première génération, Figure III.1 (a)) ne pourra donc soigner uniquement les cancers du foie. Pour que le médicament puisse traiter d'autres organes, il faut donc empêcher l'opsonisation (la fixation des opsonines). C'est pourquoi, des nanovecteurs, dits de deuxième génération, ont été obtenus par greffage de POE, polymère le plus souvent utilisé<sup>18</sup> grâce à sa faible toxicité,<sup>6</sup> afin des les rendre furtifs (liposomes de deuxième génération, Figure III.1 (b)).<sup>26</sup> Cette technique est appelée la PEGylation et les rend donc "invisibles" par le système immunitaire notamment par suppression de l'adsorption de protéine.<sup>27</sup> La furtivité se traduit par une absence d'interaction entre le polymère et les protéines et, plus généralement, l'ensemble du système immunitaire.<sup>6, 28</sup> Les polyoxazolines, comme le POE, font également preuve d'un comportement furtif.<sup>6, 10, 11</sup> Elles peuvent donc aussi être associées à des nanovecteurs, par POXylation de manière similaire à la PEGylation. La PEGylation, et la POXylation, permettent d'optimiser le ciblage cellulaire des principes actifs et de modifier leur biodistribution. La compatibilité sanguine a été prouvée, *in vitro*, à l'aide de couches minces de PEtOx qui ont supprimé l'adhérence des plaquettes, traduisant ainsi le comportement furtif de la PEtOx.<sup>6</sup>



**Figure III.1** : Liposomes de (a) première génération et (b) deuxième génération.<sup>26</sup>

De plus, la POx présente un avantage supplémentaire par rapport au POE : elle est plus facilement synthétisable, puisque le POE est obtenu par polymérisation anionique par

ouverture de cycle nécessitant des conditions opératoires drastiques (absence d'humidité et d'air, monomère explosif), alors que la POx est synthétisée par polymérisation cationique par ouverture de cycle monomère est bien plus facile.<sup>3</sup> La POx permet également d'incorporer des monomères fonctionnalisés le long de la chaîne afin de permettre des applications spécifiques.<sup>29</sup> Il a été montré que des liposomes fonctionnalisés par de la PMeOx ou de la PEtOx bénéficient de propriétés similaires aux liposomes PEGylés.<sup>10, 11 12</sup> Ainsi, la conjugaison de POx a été menée avec succès avec des protéines,<sup>29</sup> des principes actifs (cytosine arabinose, 1-(B-D-arabinofuranosyl) cytosines utilisés dans les traitements de cancers, notamment les leucémies),<sup>29</sup> des peptides<sup>30</sup>, ainsi qu'à du fullerène pour obtenir un polymère aux propriétés antioxydantes.<sup>31</sup> La conjugaison de POx a également été réalisée sur des groupements d'extrémité de chaîne ayant des propriétés anti-microbiennes, qui peuvent pénétrer au sein de la cellule bactérienne,<sup>32, 33</sup> et par exemple être active contre le *Staphylococcus aureus*.<sup>34</sup>

### I.c- Applications cosmétiques

#### I.c-1. Définition d'un produit cosmétique

Les produits cosmétiques font partie de la vie quotidienne du consommateur contemporain et leur usage s'est démocratisé. Cette partie est consacrée à la législation des cosmétiques car notre travail porte essentiellement sur les applications en formulation cosmétique des surfactifs obtenus à base de polyoxazoline.

Même si les produits d'hygiène et beauté existent depuis longtemps, ce n'est seulement qu'en 1976 que la première définition du produit cosmétique a été donnée. En effet, en mars 1972, l'affaire du talc Morhange a mis en lumière le risque d'une toxicité potentiellement mortelle par voie percutanée, qui était jusqu'ici sous-estimée. Suite à la contamination accidentelle de talc par une substance bactéricide (l'hexachlorophène, à 6,35%), 36 bébés sont décédés et 145 enfants handicapés en Europe. A la suite de ce dramatique accident, en 1976, une réglementation communautaire en matière de produits cosmétiques est adoptée. Depuis, cette réglementation n'a cessé d'évoluer, de se préciser et a servi de base à l'élaboration d'une réglementation complexe. D'après *l'article L.5131-1 du code de la santé publique* : "On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres, les organes

génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles".

Cette définition est basée sur deux idées majeures :

- la fonction du produit : il doit être utilisé à des fins esthétiques et/ou d'hygiène,
- la zone d'application du produit : il doit être mis en contact de la peau ou de certaines muqueuses. Cependant, la zone d'application superficielle ne signifie pas que le produit cosmétique n'agit qu'en surface. Ainsi, une action dans les couches plus profondes de la peau, comme le derme, n'est pas totalement exclue dans cette définition.

Pour être classée dans la catégorie des produits cosmétiques, toute substance ou préparation devra répondre à ces deux critères. Cela lui confèrera un statut différent des produits de santé, comme les médicaments, du dispositif médical ou du produit diététique par exemple. La liste des catégories de produits cosmétiques mentionnée par *l'article R. 5263* du code de la santé publique est détaillée dans le Tableau III.1.

**Tableau III.1** : Bilan des produits cosmétiques mentionnés par l'article R. 5263 du code de la santé publique, classés en fonction de leur rôle, d'esthétisme ou d'hygiène.

<b>Fonction esthétique</b>	<b>Fonction hygiène</b>
Crème, émulsions, lotions, gels, huile pour la peau (mains, visages, pieds)	Poudres pour l'hygiène corporelle
Masque de beauté (à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique)	Savons de toilette, savons déodorants et autres savons
Fonds de teint (liquides, pâtes, poudres)	Préparations pour le bain et la douche (sels, mousses, huiles, gels et autres préparations)
Poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain	Déodorants et antisudoraux
Parfums, eaux de toilette et eaux de cologne	Produits de nettoyage (lotions, poudres, shampooings)
Produits dépilatoires	Produits pour le rasage (savons, mousses, lotions...)
Produits de soins capillaires	Produits pour soins dentaires et buccaux
Teintures capillaires et décolorants	Produits pour les soins intimes externes
Produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation	Produits solaires
Produits de mise en plis	
Produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles)	
Produits de coiffage (lotions, laques brillantines)	
Produits de maquillage et démaquillage du visage et des yeux	
Produits destinés à être appliqués sur les lèvres	
Produits pour les soins et le maquillage des ongles	
Produits de bronzage sans soleil	
Produits permettant de blanchir la peau	
Produits anti-rides	

Même si cette définition officielle est rédigée de façon logique et assez rigide, le produit cosmétique est "multi-facettes". En effet, il peut être actif, décoratif, va toujours s'efforcer d'être efficace.

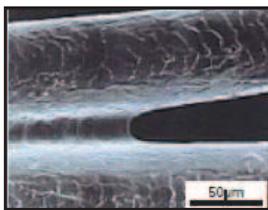
### I.c-2. Applications cosmétiques des POxs

Des propriétés des polyoxazolines découlent un certain nombre d'applications dans le domaine biomédical telles que la délivrance de principe actif, la dispersion de pigments...<sup>2</sup> En cosmétique, c'est l'inventaire européen des matières premières (European Commission Health and Consumers Cosmetics - CosIng)<sup>35</sup> qui régit toutes les matières premières qui peuvent être utilisées en cosmétique et les propriétés qu'elles apportent à la formulation. Ainsi, parmi elles, les polyoxazolines sont citées en petit nombre. Voici ce que l'inventaire donne :

- l'undécyle-diméthyle oxazoline, qui est utilisée comme agent conditionneur et filmogène dans les traitements de la peau,<sup>35</sup>

- la PEtOx, qui a des pouvoirs filmogène et absorbant. Elle est utilisée pour éviter la déstabilisation des formulations cosmétiques et comme fixateur pour les cheveux.<sup>36, 37</sup> En effet, les produits de soins capillaires contenant des polyoxazolines se caractérisent par un bon pouvoir de fixation, une viscosité résiduelle réduite et un bon effet antistatique. Ils sont également facilement pulvérisables et peuvent être aisément retirés des cheveux par brossage et par lavage.<sup>35, 38</sup> D'un point de vue général, les formulations contenant de la POx, appliquées sur les cheveux forment un film flexible, transparent, "non-poudreux", incolore qui s'élimine facilement avec un shampoing.<sup>39</sup>

Il a été montré que les polymères d'alkyloxazoline, lorsqu'ils étaient associés à des polymères cationiques, conduisaient à des performances remarquables sur les cheveux, notamment en ce qui concerne les propriétés de démêlage, de douceur, de brillance, de toucher et d'aspect.<sup>40</sup> La société Kao a développé une gamme de produits s'appuyant sur de la polyoxazoline greffée sur une silicone. Ces copolymères greffés amphiphiles sont utilisés dans la formulation de produits coiffants doux. Ils se fixent solidement aux cheveux et forment un film élastique de texture souple (Figure III.2). De plus, ses propriétés tensioactives, font de ce polymère amphiphile un ingrédient intéressant pour le développement des cosmétiques émulsionnés à base d'huile de silicone. Il procure ainsi une sensation agréable et d'excellentes propriétés *waterproof* (de résistance à l'eau).<sup>41</sup> Ils ont également montré que les produits cosmétiques à base de PMeOx adhèrent bien à la peau et ont une texture lisse.<sup>42</sup>



**Figure III.2** : Adhésion du polymère amphiphile sur les cheveux.<sup>41</sup>

Les POxs peuvent être utilisées pour l'encapsulation de principe actif. Ainsi, il existe des capsules, qui peuvent être à base de polyoxazoline, contenant des matières actives destinées à des applications de type "*personal care*", de parfum et de produits parfumés. Il existe un nombre illimité de matières actives pouvant être encapsulées, parmi elles, il est possible de compter : les parfums, des anti-rides, des agents anti-UV, des produits répulsifs d'insecte... Mais la matière active la plus souvent utilisée est un parfum. Dans ce cas, les microcapsules permettent une libération contrôlée du parfum sur une surface donnée ou dans l'environnement entourant cette surface. En général, la matière active est contenue dans les capsules à la hauteur de 30 à 90% en poids de la capsule totale.<sup>43</sup>

*L'état de l'art montre un intérêt grandissant pour les polyoxazolines, des applications variées et à permis de mettre en évidence des propriétés comparables ou supérieures aux POE. Ainsi, même si, à l'heure actuelle, les polyoxazolines sont peu utilisées dans le domaine des cosmétiques, elles présentent des propriétés intéressantes pour des applications en formulation.*

## **II. Partie expérimentale : Application des surfactifs en formulation**

### **II.a- Evaluation de la toxicité des surfactifs**

Un point important pour envisager des applications en cosmétique pour les surfactifs que nous avons synthétisés, est l'évaluation de leur toxicité. Même s'il a déjà été prouvé que les POx ont une faible toxicité, (administration à des souris par voie intraveineuse)<sup>4, 6, 9</sup> nous avons réalisé une étude préliminaire de toxicologie sur les surfactifs mis au point.

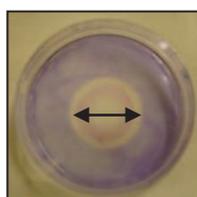
La réglementation dans le domaine des cosmétiques permet d'assurer la sécurité du consommateur. Dans le 2<sup>ème</sup> article de la directive 76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifié par la directive 93/35/CEE du 14 juin 1993 et par le nouveau règlement sur les produits cosmétique du 30 novembre 2009, est soulignée l'importance de l'innocuité des produits cosmétiques. Avec le nouveau règlement "cosmétiques", l'Europe a un régime solide et internationalement reconnu qui renforce la sécurité des produits en prenant en considération les derniers développements technologiques, dont la possible utilisation des nanomatériaux. La plupart des dispositions de ce nouveau règlement seront d'application le 11 juillet 2013. Cette idée est reprise par la loi française et notamment par l'article *L.5131-4 du code de la santé publique* qui stipule que les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, compte tenu, entre autres, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage, ainsi que de toutes autres informations destinées aux consommateurs. Le code de la santé publique stipule également que l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, d'un produit fini s'effectue notamment en prenant en compte le profil toxicologique de chacun des ingrédients. Ainsi, deux méthodes d'évaluation de la toxicité, basées sur le journal officiel de la république française,<sup>44</sup> sont normalisées : la méthode officielle d'évaluation du potentiel irritant par détermination de la cytotoxicité en gel d'agarose et la méthode officielle d'évaluation du potentiel irritant par la méthode de relargage du rouge neutre. Ces méthodes sont une alternative à l'expérimentation animale entrant dans une batterie de tests qui concourent à l'évaluation du potentiel irritant oculaire des produits cosmétiques.

Même si la polyoxazoline est connue pour sa faible toxicité, il est important d'évaluer la toxicité de ces surfactifs. C'est pourquoi, une fois les surfactifs synthétisés, par voie iodée ou tosylée, et caractérisés, il était important d'évaluer leur toxicité, avant même de réaliser les formulations cosmétiques.

L'évaluation de la toxicité a été effectuée sur le Brij L23 ( $C_{12}-POE_{36}$ ), le  $C_{12}-POx_{32}$  et le  $C_{18}-POx_{26}$ . Nous avons choisi d'effectuer ces tests seulement sur des surfactifs obtenus par "voie iodée", puisque ces tests sont fastidieux. De plus, si les surfactifs obtenus par "voie iodée", et qui contiennent peut-être des restes d'iode, ne sont pas toxiques, ceux obtenus par "voie tosylée" ne le seront probablement pas.

### II.a-1. Détermination de la cytotoxicité des surfactifs par la méthode de diffusion en gel d'agarose

Le principe de cette méthode est basé sur la détermination de la cytotoxicité d'un produit, vingt-quatre heures après son application à la surface d'un gel d'agarose en contact avec une monocouche cellulaire. Le produit est déposé au centre d'une boîte de pétri et diffuse dans le gel, établissant un gradient de concentration. Cette méthode consiste à mesurer le diamètre de la lyse (zone non colorée, correspondant aux cellules détruites) causée par le produit étudié (Figure III.3). Pour chaque surfactif, l'analyse a été effectuée 3 fois avec, à chaque fois, deux boîtes de pétri par concentration.



Zone de lyse

**Figure III.3 :** Zone de lyse, apparaissant après ajout du colorant, sur les cellules mises en contact avec le produit testé.

Les différentes catégories de cytotoxicité sont résumées dans le Tableau III.2. De façon à vérifier la validité de l'essai, il est conseillé de procéder systématiquement à des contrôles à l'aide des témoins suivants :

- témoin négatif : PBS,
- témoin positif : solution de SDS à 10%.

Les témoins doivent être classés correctement, cytotoxicité négligeable pour le témoin négatif et cytotoxicité importante pour le témoin positif.

**Tableau III.2** : Classification de la cytotoxicité en fonction du diamètre de lyse.

diamètre de lyse moyen (cm)	classification
diamètre moyen < 2,0	cytotoxicité faible
$2,0 \leq$ diamètre moyen $\leq 3,0$	cytotoxicité modérée
diamètre moyen $\geq 3,0$	cytotoxicité importante

Plusieurs solutions contenant les surfactifs, aux concentrations massiques de 0,5, 1, 5, 10, 25 et 50% sont réalisées. Le Tableau III.3 résume les diamètres de lyse moyens obtenus en fonction des concentrations et des surfactifs testés. Ainsi, la méthode d'évaluation du potentiel irritant par diffusion en gel d'agarose, a permis d'obtenir les résultats suivants :

-le Brij L23 ( $C_{12}-POE_{36}$ ) a une cytotoxicité faible pour les concentrations de 0,5 et 1% et une cytotoxicité modérée pour les concentrations de 5, 10, 25 et 50%. Globalement le POE ainsi que ses dérivés, comme notamment les Brij, démontrent une toxicité suffisamment faible pour pouvoir être utilisés dans le domaine des cosmétiques ou encore être administrés par voie intraveineuse.<sup>5</sup> En effet, comme il a déjà été vu, le POE possède une  $LD_{50}$  inférieure à 0,5g/kg.<sup>5</sup>

- le  $C_{12}-POx_{32}$  a une cytotoxicité faible et ceci quelles que soient les concentrations testées (0,5, 1, 5, 10, 25 et 50%). En effet, pour chacune des solutions testées contenant ce surfactif, et ce pour chacun des trois essais effectués, aucune lyse n'a été observée,

- le  $C_{18}-POx_{26}$  a une cytotoxicité faible quelles que soient les concentrations testées (0,5, 1, 5, 10, 25 et 50%). Toutefois, il demeure plus toxique que le  $C_{12}-POx_{32}$  puisqu'il a été observé une lyse (de diamètre inférieur à 2cm) pour des solutions de concentration supérieure à 1%,

**Tableau III.3** : Diamètres de lyse moyens obtenus en fonction des concentrations et des surfactifs testés.

	<b>Brij L23</b> (C <sub>12</sub> -POE <sub>36</sub> )	<b>C<sub>12</sub>-POx<sub>32</sub></b>	<b>C<sub>18</sub>-POE<sub>26</sub></b>
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 0,5%</b>	0,8	0	0
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 1%</b>	1,9	0	0
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 5%</b>	2,3	0	0,9
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 10%</b>	2,3	0	1
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 25%</b>	2,4	0	1,2
diamètre moyen de lyse (cm) <b>solution à 50%</b>	2,5	0	1,3

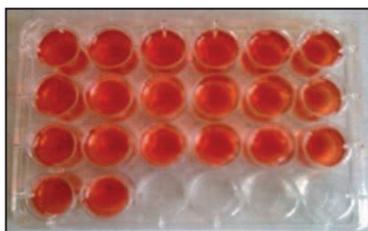
*Ainsi, les surfactifs à base de polyoxazoline, obtenus par voie iodée présentent une faible cytotoxicité et demeurent moins toxiques qu'un Brij. Ceci était prévisible puisque la PMeOx a une LD<sub>50</sub> (4,0/kg)<sup>4</sup> supérieure à celle du POE (inférieure à 0,5g/kg)<sup>5</sup> ce qui sous-entend qu'elle pourrait être moins toxique.*

### II.a.-2. Détermination de la cytotoxicité des surfactifs par la

#### méthode de relargage du rouge neutre

La LD<sub>50</sub>, la dose létale 50, est une valeur toxicologique de référence réservée à l'expérimentation animale alors que le test du rouge neutre est basé sur l'évaluation de la cytotoxicité du produit par détermination de la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) correspondant à la concentration entraînant 50% de mortalité des cellules par rapport à un témoin. Cette concentration est déterminée par la méthode de relargage du rouge neutre, colorant vital reflétant l'intégrité membranaire et par conséquent la viabilité des cellules. Une fois les cellules incubées avec une solution de rouge neutre dans chaque puits, une solution de désorption permet la libération de colorant des cellules et une densité optique (DO) par puits

est alors mesurée. Plus la solution sera colorée, plus la valeur de la DO sera élevée et plus le nombre de cellules mortes sera faible (Figure III.4).



**Figure III.4** : Plaque de type 24 puits, dont les puits à traiter contiennent la solution de rouge neutre colorante.

Le pourcentage de mortalité cellulaire est calculé à partir de la formule suivante :

$$\% \text{ mortalité} = 100 - \frac{DO \text{ moyenne des puits traités}}{DO \text{ moyenne des puits témoins négatif}} \times 100$$

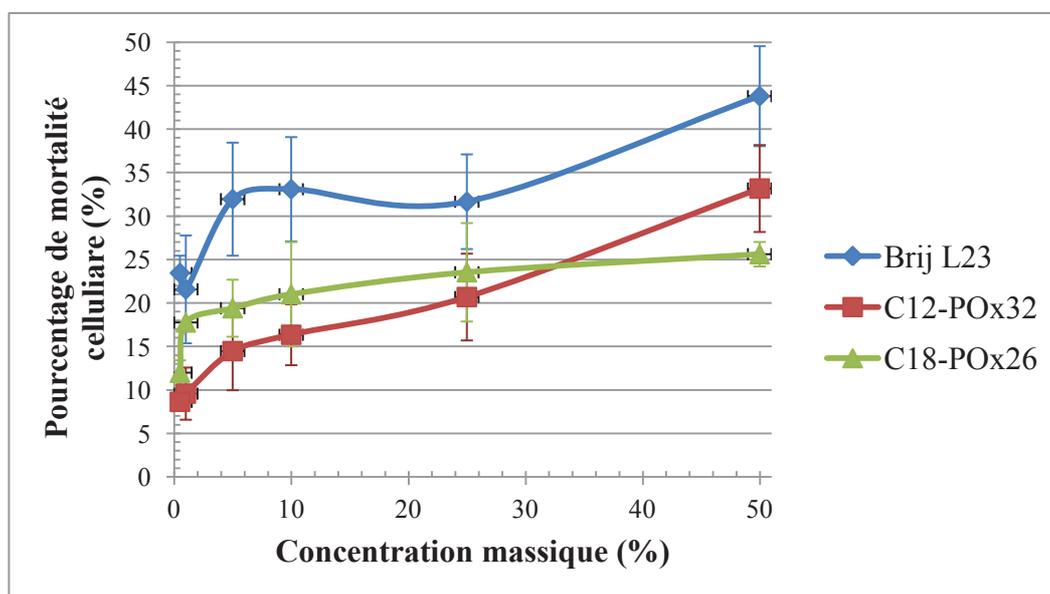
La cytotoxicité du produit est alors évaluée par rapport au Tableau III.4. Si le produit nécessite une concentration supérieure à 50% en surfactif pour détruire 50% des cellules, le surfactif sera considéré comme ayant une cytotoxicité négligeable. Par contre, si une solution, dont la concentration en produit est inférieure à 25%, le produit aura une cytotoxicité qualifiée d'importante.

**Tableau III.4** : Classification de la cytotoxicité en fonction de la  $CI_{50}$ .

$CI_{50}$ (%)	Classification de la cytotoxicité
$>50$	négligeable
$25 < CI_{50} \leq 50$	modérée
$\leq 25$	importante

Ce sont les mêmes concentrations massiques, c'est-à-dire 0,5, 1, 5, 10, 25 et 50%, que pour la méthode de diffusion en gel d'agarose qui sont testées. La Figure III.5 représente les pourcentages de mortalité cellulaire en fonction des concentrations des différents surfactifs testés. Ces tests ont été effectués 3 fois et, à chaque fois, deux puits par concentration ont été réalisés.

Dans l'ensemble, lorsque la concentration en surfactif augmente, le pourcentage de mortalité cellulaire augmente également. Toutefois, pour le  $C_{18}\text{-POx}_{26}$  ce pourcentage a tendance à se stabiliser, pour les concentrations supérieures à 25%. Ce phénomène est probablement dû au fait que les solutions aqueuses contenant ce surfactif, à ces concentrations, sont particulièrement visqueuses et ne se répartissent pas uniformément sur le tapis cellulaire. Par contre, pour des concentrations inférieures à 25%, le surfactif en  $C_{18}$  est plus toxique que celui en  $C_{12}$ . Quel que soit le surfactif, à base de POE ou de PMeOx, une cytotoxicité négligeable a été mesurée puisqu'il faut une concentration supérieure à 50% en surfactif pour qu'il y ait 50% de mortalité cellulaire. Ce qui confirme les résultats obtenus par la méthode de diffusion en gel d'agarose. Les courbes n'atteignent jamais la valeur 50 en ordonnée (pourcentage de mortalité), donc la  $CI_{50}$  ne peut être déterminée. Toutefois, ce phénomène permet de conclure que les surfactifs à base de polyoxazoline, obtenus *via* la voie iodée, ne sont pas toxiques. Ceci reste en accord avec le fait que globalement les surfactifs non-ioniques sont, exceptés les alkanolamides, faiblement toxiques<sup>45</sup> et plus précisément la majorité des dérivés du POE.<sup>5</sup>



**Figure III.5 :** Pourcentage de mortalité cellulaire par rapport au témoin en fonction de la concentration massique des solutions contenant (a) du Brij L23, (b) du  $C_{12}\text{-POx}_{32}$  et (c) du  $C_{18}\text{-POx}_{26}$ .

*Ainsi, d'après ces deux méthodes d'évaluation de la toxicité, basées sur le journal officiel de la république française, les surfactifs à base de polyoxazoline,  $C_{12}-POx_{32}$  et  $C_{18}-POx_{26}$ , ont révélé une toxicité négligeable, également plus faible que celle du Brij L23. Ceci est conforme à la littérature puisque dans l'ensemble, les surfactif non-ioniques sont faiblement toxiques et la dose létale des  $POx$ s est donnée (4,0g/kg) supérieure à celle des  $POE$  (inférieure à 0,5g/kg). La faible toxicité de nos surfactifs à base de polyoxazoline, nous permet donc d'envisager leur utilisation au sein de formulations cosmétiques.*

### II.b- Les formulations cosmétiques à base de polyoxazoline

Après avoir montré l'absence de toxicité des surfactifs  $C_m-POx_n$ , il était intéressant d'étudier leur comportement en conditions de formulation de produits cosmétiques élaborés. Ainsi, différentes formulations à partir du Brij 78 ( $C_{18}-POE_{25}$ ) et de son équivalent  $POx$ , le  $C_{18}-POx_{26}$  ont été réalisées : une base fluide, une crème anti-acné (pH acide, pH=3) et une crème dépilatoire (pH basique, pH=10). Les crèmes, aux pH basique et acide, ont été élaborées afin d'évaluer la stabilité en pH des surfactifs à base de  $POx$ . Ces exemples de formulations ont été extraits d'un guide de formulation fourni par le fournisseur Uniquema.<sup>46</sup> Chacune des formulations a été réalisée sur une quantité de 10 grammes.

Le Tableau III.5 référence les proportions et le rôle des différents produits utilisés dans les formulations d'une base fluide. Il est nécessaire de travailler avec un mélange de surfactifs, l'un lipophile et l'autre hydrophile, de manière à se situer à une valeur de HLB permettant d'obtenir l'émulsion la plus fine et la plus stable possible. Ainsi, interviennent deux surfactifs qui seront dissouts dans la phase grasse, deux excipients (l'eau et l'huile); un agent épaississant, qui va permettre de la consistance à la formulation et un conservateur. Un excipient est une substance qui sert à incorporer ou à dissoudre certains médicaments pour en masquer la saveur désagréable et en faciliter l'absorption.

**Tableau III.5** : Proportions des ingrédients intervenant dans la formulation de la base fluide.

		rôle dans la formulation	base fluide (%)
<b>phase grasse</b>	Brij 78 ou C <sub>18</sub> -PO <sub>x<sub>26</sub></sub>	surfactif	2
	Brij 72	surfactif	2
	huile minérale	excipient	8
	alcool stéarylique	agent épaississant	1
<b>phase aqueuse</b>	Kathon CG	conservateur	0,15
	eau	excipient	qsp 100

qsp signifie "quantité suffisante pour...", c'est-à-dire que qsp 100 signifie qu'il faut ajouter suffisamment de produit pour compléter le mélange jusqu'à une quantité de 100.

Macroscopiquement, il a été constaté une différence de viscosité entre la base fluide obtenue avec le Brij 78 et celle obtenue avec le C<sub>18</sub>-PO<sub>x<sub>26</sub></sub>. La formulation à base de PO<sub>x</sub> semble plus visqueuse que celle à base de Brij<sup>®</sup>. C'est pourquoi, deux bases fluides supplémentaires ont été réalisées afin d'obtenir une base plus fluide, à base de PO<sub>x</sub>, dont la viscosité se rapproche au mieux de celle de la formulation à base de Brij (Tableau III.6). Ainsi, deux bases, l'une comprenant 1,5% de surfactif à base de PO<sub>x</sub> et 2,5% de Brij 72 (base fluide (1,5/2,5)) et l'autre ayant 1% de surfactif à base de PO<sub>x</sub> et 3% de Brij 72 (base fluide (1/3)) ont été réalisées. La stabilité et la viscosité de chacune des bases fluides seront étudiés dans les paragraphes II-b-1 et II-b-2.

**Tableau III.6** : Proportions des ingrédients intervenant dans la formulation des bases fluides supplémentaires.

		base fluide (C <sub>18</sub> -PO <sub>x<sub>26</sub></sub> /Brij72) (1,5/2,5) (%)	base fluide (C <sub>18</sub> -PO <sub>x<sub>26</sub></sub> /Brij72) (1/3) (%)
<b>phase grasse</b>	C <sub>18</sub> -PO <sub>x<sub>26</sub></sub>	1,5	1
	Brij 72	2,5	3
	huile minérale	8	8
	alcool stéarylique	1	1
<b>phase aqueuse</b>	Kathon CG (conservateur)	0,15	0,15
	eau	qsp 100	qsp 100

Afin, d'évaluer la stabilité au pH des surfactifs à base de POx, une crème anti-acné (pH=3) et une crème dépilatoire (pH=10) ont été mises au point. La première est formulée à base d'acide salicylique qui a un pouvoir kératolytique, c'est-à-dire qu'il nettoie la peau en surface, il réalise un *peeling* chimique et permet la régénération de la peau. De plus, elle a un pH acide qui permet de limiter la prolifération bactérienne. Quant à la crème dépilatoire, des bases sont utilisées dans sa formulation afin de s'attaquer à la kératine du poil pour détruire ce dernier. Le Tableau III.7 référence ainsi la proportion des produits intervenant dans la formulation des crèmes anti-acné et dépilatoire. Les deux crèmes sont formulées à partir d'un mélange de surfactifs, d'agent(s) épaississant(s), d'actifs, d'excipient et de conservateur. En plus de cela, la crème anti-acné possède un agent de texture et la crème dépilatoire un agent hydratant. Les actifs vont permettre d'apporter le pH acide pour la crème anti-acné et le pH basique pour la crème dépilatoire.

Un agent chélatant possède une longue chaîne carbonée chargée négativement, qui emprisonne les ions positifs et les empêche de précipiter avec d'autres éléments de charge négative. Il améliore la stabilité physico-chimique et bactériologique de la formulation.

**Tableau III.7 :** Proportions des ingrédients intervenant dans les formulations de la crème anti-acné et de la crème dépilatoire.

		rôle dans la formulation	anti-acné (pH = 3) (%)	dépilatoire (pH = 10) (%)
<b>phase grasse</b>	Brij 78 ou C <sub>18</sub> -PO <sub>x26</sub>	surfactif	1,5	2
	Brij 72	surfactif	3,5	3
	huile minérale	excipient		8
	alcool stéarylique	agent épaississant		6
	sébacate d'isopropyle	agent de texture	8	
	alcool cétéarylique	agent épaississant	1,5	
	acide stéarique	agent épaississant	2	
	silicone DM200	agent de texture	0,5	
<b>phase aqueuse</b>	acide salicylique	actif	1	
	thioglycolate trihydrate de calcium	actif		10
	hydroxyde de calcium	actif		5
	propylène glycol	hydratant		3
	EDTA de sodium	agent chélatant		0,15
	Kathon CG	conservateur	0,15	0,15
	eau	excipient	qsp 100	qsp 100

### II.b-1. Observation en microscopie et étude en stabilité

La caractérisation des formulations a été réalisée au microscope à lumière polarisante afin d'observer le type d'émulsion et l'organisation des surfactifs dans la formulation. Les échantillons sont également soumis à des tests en température afin de déterminer leur stabilité: les formulations sont réparties en deux lots, l'un à température ambiante et l'autre à 40°C. Industriellement, les études de stabilité d'un produit cosmétique, sont systématiquement réalisées (période de conservation de 2 mois à température ambiante et en étuve à 40°C) afin de simuler les conditions de vieillissement de celui-ci sur au moins 36 mois. Cette étude de vieillissement accéléré consiste à observer d'éventuels déphasage, relargage d'eau ou d'huile, de dénaturation de l'odeur ou de la couleur de la formulation.<sup>47</sup>

Le Tableau III.8 résume les résultats obtenus sur les aspects des formulations macroscopique et microscopique, par lumière polarisée ou non, ainsi que les résultats concernant leur stabilité en température.

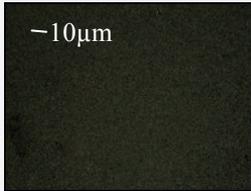
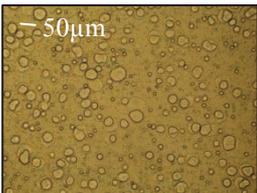
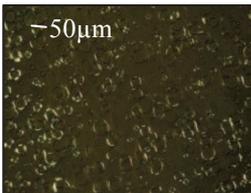
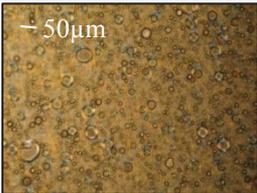
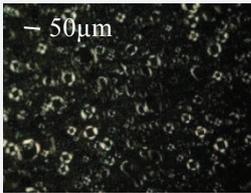
Plusieurs observations sont à noter lors de la comparaison des formulations des bases fluides obtenues à partir du Brij 78 ou du  $C_{18}\text{-POX}_{26}$  : La base utilisant le Brij 78 forme une émulsion plus fine que celle avec le  $C_{18}\text{-POX}_{26}$ , mais cette émulsion a une moins bonne stabilité en température et donc dans le temps. En ce qui concerne l'organisation des surfactifs dans les bases : pour le Brij 78 il nous est impossible de l'observer car l'émulsion est très fine, par contre pour le  $C_{18}\text{-POX}_{26}$  les surfactifs sont organisés autour des globules.

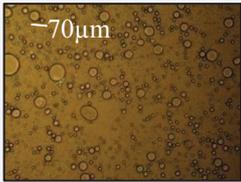
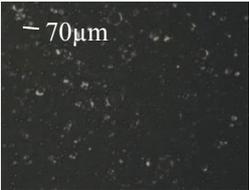
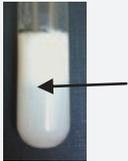
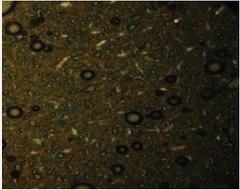
Si les formulations des crèmes anti-acnés sont comparées entre elles, dans les deux cas, nous observons une émulsion grossière avec les surfactifs à l'interface eau/huile. Enfin, même si, au final les deux formulations déphasent avec la température, ce déphasage s'observe plus tard pour la crème formulée à partir du  $C_{18}\text{-POX}_{26}$ .

La comparaison des crèmes dépilatoires, nous montre des émulsions grossières dans les deux cas, avec des globules de même taille. A la lumière polarisée, pour les deux formulations, il nous est impossible d'observer l'organisation des surfactifs, car ils sont cachés par les actifs. L'étude en température montre une stabilité, de la crème à base de Brij 78, un peu moins bonne que celle à base de  $C_{18}\text{-POX}_{26}$ , mais dans les deux cas, nous observons une dégradation de la crème.

La différence de stabilité en température, pour chacune des formulations, traduit un film interfacial moins déformable pour le  $C_{18}\text{-POX}_{26}$  que pour le Brij 78. En effet, la chaleur permet une augmentation de la mobilité des chaînes de surfactif ce qui rend le film interfacial plus déformable et donc le surfactif joue moins bien son rôle et la formulation déphase. Dans tous les cas, à température ambiante les formulations sont toujours stables après plus de 3 mois.

**Tableau III.8 :** Résultats microscopiques et macroscopiques et étude de la stabilité en température des formulations cosmétiques.

formulation	observations au microscope	microscopie en lumière polarisée	stabilité à TA	stabilité à 40°C
<p><b>base fluide</b></p> <p><b>Brij 78</b></p>	<p>émulsion très fine globules d'eau et d'huile invisibles au microscope (taille &lt; 10µm)</p> 	<p>surfactifs répartis uniformément (points blancs)</p> 	<p>après 3 mois, la formulation est stable</p>	<p>relargage d'eau à 1 mois et demi</p> 
<p><b>bases fluides</b></p> <p><b>C<sub>18</sub>-PO<sub>x26</sub></b></p>	<p>quelle que soit la proportion de surfactif, il s'agit d'émulsions grossières. la taille des globules peut aller jusqu'à 50µm</p> 	<p>surfactifs répartis à l'interface eau/huile</p> 	<p>après 3 mois, les formulations sont stables</p>	<p>la formulation (2/2) est stable.</p>  <p>déphasage à 2 mois et demi pour les autres</p> 
<p><b>anti-acné</b></p> <p><b>Brij 78</b></p>	<p>émulsion grossière, taille des globules jusqu'à 70µm</p> 	<p>surfactifs répartis à l'interface eau/huile</p> 	<p>après 3 mois, la formulation est stable</p>	<p>déphasage à 2 mois (léger crémage)</p> 

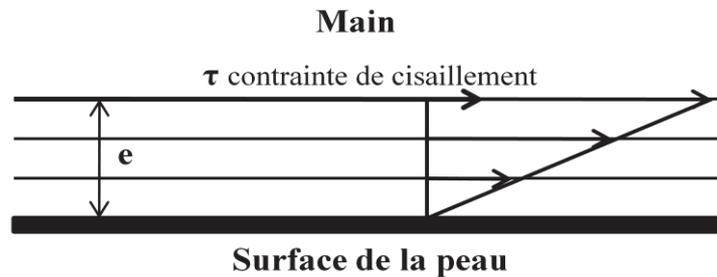
formulation	observations au microscope	microscopie en lumière polarisée	stabilité à TA	stabilité à 40°C
<p><b>anti-acné</b></p> <p><b><math>C_{18}-PO_{x26}</math></b></p>	<p>émulsion grossière, taille des globules jusqu'à 100<math>\mu</math>m</p> 	<p>surfactifs répartis à l'interface eau/huile</p> 	<p>après 3 mois, la formulation est stable</p>	<p>déphasage à 2 mois et demi</p> 
<p><b>crème dépilatoire</b></p> <p><b>Brij 78</b></p>	<p>émulsion grossière, taille des globules jusqu'à 50<math>\mu</math>m</p>	<p>l'organisation des surfactifs n'est pas visible, car ils sont cachés par les actifs, composant la formulation qui cristallisent.</p> 	<p>après 3 mois, la formulation est stable</p>	<p>coloration jaune à 1 mois et demi</p> 
<p><b>crème dépilatoire</b></p> <p><b><math>C_{18}-PO_{x26}</math></b></p>	<p>émulsion grossière, taille des globules jusqu'à 50<math>\mu</math>m</p>	<p>l'organisation des surfactifs n'est pas visible, car ils sont cachés par les actifs, composant la formulation qui cristallisent.</p> 	<p>après 3 mois, la formulation est stable</p>	<p>coloration jaune à 2 mois</p> 

*Globalement, les formulations à base de  $C_{18}\text{-POx}_{26}$  ont un comportement identique et une même résistance aux pH extrêmes que celles à base de Brij<sup>®</sup>, et voire une meilleure stabilité en température. Cette meilleure stabilité en température traduit donc une mobilité des chaînes de POx, dans le surfactif  $C_{18}\text{-POx}_{26}$ , moins importante que pour le Brij 78 et un film interfacial moins déformable. En conclusion, cette étude traduit un intérêt des surfactifs à base de POx dans le cas des émulsions cosmétiques.*

### II.b-2. Viscosité des bases fluides

La rhéologie est l'étude de l'écoulement et de la déformation des fluides. Anciennement, les formulations cosmétiques restaient simples et le savoir-faire de leur élaboration était basé sur une démarche qui s'appuyait essentiellement sur une évaluation sensorielle. Ce n'est qu'à la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, avec l'apparition de nouvelles pratiques expérimentales (émulsions, micro-émulsions, mousses...) et de nouvelles méthodes de caractérisation que la formulation cosmétique devient une "science du mélange". La rhéologie, reliée à la composition et à l'évaluation sensorielle des formulations, permet alors de prévoir, entre autres, le comportement des produits à l'application.<sup>48</sup> La rhéologie des produits cosmétiques peut sembler une connaissance indispensable car, en finalité, ils sont jugés par le consommateur surtout sur l'aspect physique et, plus généralement, sur la consistance. Par exemple, une crème sera jugée sur sa souplesse et sa capacité à l'étalement sur la peau, un shampoing trop liquide sera perçu trop pauvre en matières actives, ou encore un dentifrice devra sortir sans effort de son tube et pourtant adhérer aux poils de la brosse à dents. L'étude rhéologique d'un produit cosmétique est une tâche difficile et complexe car la variété des modèles rhéologiques proposés est grande. Dans ces conditions, ils ne donnent qu'une vue partielle du comportement recherché. Le produit cosmétique possède rarement un comportement rhéologique simple, puisque dans la plupart des cas, il s'agit de l'association intime de divers ingrédients solides, liquides ou pâteux, souvent non miscibles et de nature physico-chimique très différente. C'est le cas, notamment, des émulsions. Pour simplifier, sur le plan rhéologique, les produits cosmétiques ne sont ni tout à fait des solides, ni tout à fait des liquides au sens commun.<sup>49</sup> Dans la plupart des cas de formulation cosmétique, l'échantillon est étalé (sur la peau, les lèvres, les ongles...) par cisaillement. Pour comprendre le cas d'une application manuelle d'une crème, il est possible de considérer que le produit cosmétique est cisailé entre deux surfaces parallèles, d'une part la surface de la peau et

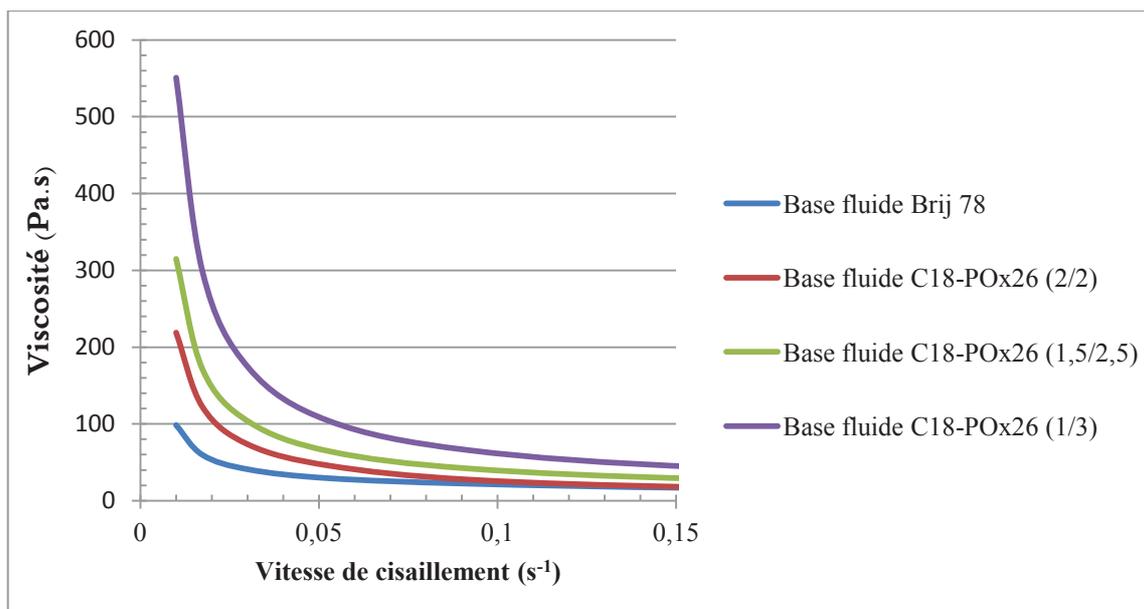
d'autres part la surface de la main. Sous l'effet de ce cisaillement, le matériau se décompose en couches planes parallèles entre elles qui varient continûment entre 0 pour la couche de produit en contact avec la peau et la valeur de la vitesse de la main. (Figure III.6)<sup>50</sup>



**Figure III.6** : Cisaillement d'un produit cosmétique sur la peau.

Pour déterminer qualitativement le processus d'écoulement, il faut mesurer une grandeur physique importante : la viscosité ou, plus généralement, les propriétés rhéologiques. Pour la déterminer, on applique une force sur le liquide et on mesure en même temps, la vitesse de déformation et vice-versa.<sup>49</sup>

Les mesures de rhéologie ont été effectuées en mode dynamique. L'expérience menée a consisté à caractériser l'évolution de la viscosité des formulations (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement ( $s^{-1}$ ) (Figure III.7). Les valeurs de cisaillement habituelles étudiées en cosmétique sont comprises entre 0 et  $2000 s^{-1}$ , mais à ces valeurs, la différence entre la viscosité assimilée à celle du repos et celle à une vitesse de cisaillement élevée ne permet pas une bonne analyse, c'est pourquoi la Figure III.7 représente la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour des valeurs entre 0 et  $0,15 s^{-1}$ .



**Figure III.7** : Rhéogrammes des bases obtenues à partir du Brij et de la POx.

Les formulations cosmétiques testées ont un comportement rhéofluidifiant, c'est-à-dire que la viscosité diminue quand le gradient de vitesse augmente. Le Tableau III.9, référence les viscosités correspondantes aux vitesses de cisaillement proches de 0, c'est-à-dire proche de la formulation au repos pour les différentes bases. Ainsi, nous constatons que la base obtenue avec 2% de  $C_{18}-POx_{26}$  est plus visqueuse que celle obtenue à partir de la même quantité de Brij 78 avec, respectivement, une viscosité de 219 et 98 Pa.s. Toutefois, si la proportion de  $C_{18}-POx_{26}$  diminue au sein de la formulation, la viscosité augmente : 315 Pa.s pour la base en (1,5/2,5) ( $C_{18}-POx_{26}$ /Brij 78) puis 551 Pa.s pour la base en (1/3) ( $C_{18}-POx_{26}$ /Brij 78). Ainsi, le surfactif à base de Polyoxazoline utilisé dans ces formulations a un caractère viscosant plus important que son équivalent Brij. Par contre, à des vitesses de cisaillement correspondant à l'étalement d'une crème sur la peau, de  $10$  à  $10^5 \text{ s}^{-1}$ ,<sup>50</sup> les différentes formulations ont des valeurs de viscosité semblables, à partir de  $10 \text{ s}^{-1}$ .

**Tableau III.9** : Valeurs de viscosité en fonction du surfactif utilisé dans la formulation.

formulation	Brij 78	$C_{18}-POx_{26}$	$C_{18}-POx_{26}$	$C_{18}-POx_{26}$
		(2/2)	(1,5/2,5)	(1/3)
viscosité (Pa.s) à $0,01 \text{ s}^{-1}$	98	219	315	551

Ainsi, dans ce type de formulation, le surfactif  $C_{18}$ - $POx_{26}$ , a un comportement plus viscosant que son équivalent POE, le Brij 78. Le surfactif à base de  $POx$  présente donc un avantage par rapport au Brij 78 car il a une "double action" en tant que surfactif et agent épaississant.

### II.b-3. Analyse sensorielle des bases fluides

Si l'utilisation de ces données fournies par l'étude rhéologique apporte au formulateur une aide dans la mise au point de la forme physique du produit, elles s'avèrent inefficaces dès que l'on aborde l'appréciation de l'utilisateur. Dépourvu de moyens analytiques, il n'a à sa disposition que ses sens qui lui transmettent des sensations ou impressions pas toujours objectives, pour évaluer les qualités des produits. Les critères d'appréciation varient selon le consommateur, de même que leur ordre d'importance n'est pas identique en fonction de la finalité requise.<sup>49</sup>

Les critères sensoriels des produits cosmétiques concernent des ressentis d'ordre visuel, tactile... Pour les évaluer, une approche analytique est indispensable pour comprendre et modifier les stimuli qui impactent les propriétés sensorielles des produits. La norme NF ISO 5492 définit l'analyse sensorielle comme "*l'examen des propriétés organoleptiques d'un produit par les organes des sens*". L'analyse sensorielle est une méthode de mesure mais fait appel à un instrument un peu particulier : le panel. Ce panel est composé d'un ensemble d'individus dont le nombre varie généralement de 8 à 12, et parfois jusqu'à 30.<sup>51</sup> Il existe deux types d'analyses sensorielles :

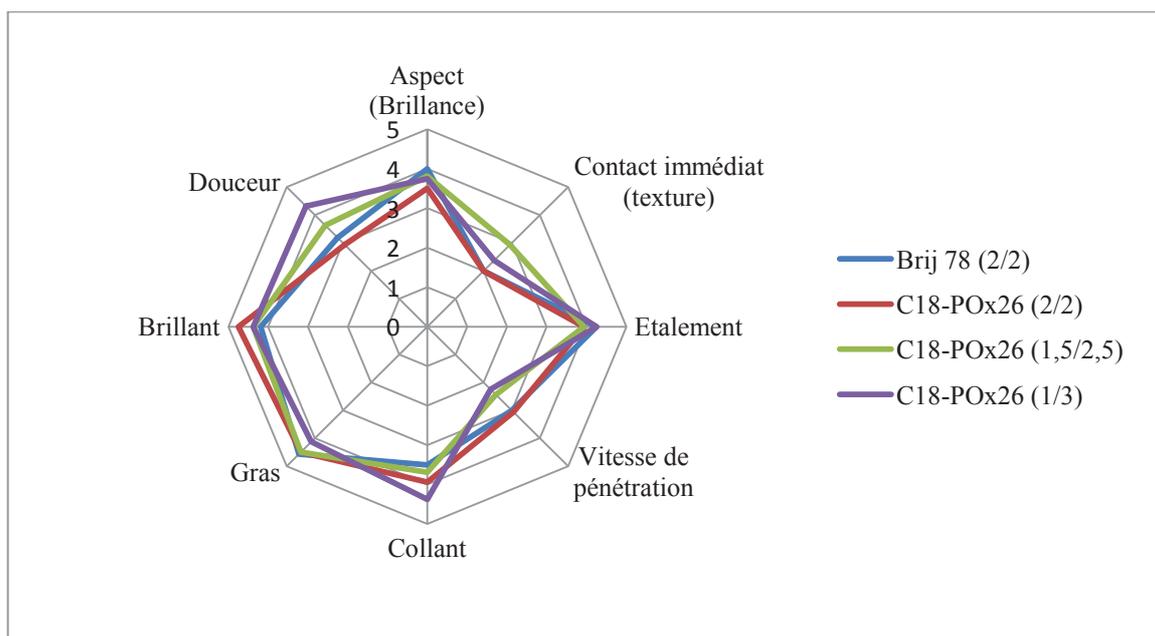
- une analyse hédonique, qui est réalisée sur un panel non entraîné, à laquelle les personnes interrogées répondent par "oui ou non" ou "j'aime ou je n'aime pas". Cette analyse est tout de même très subjective,
- une analyse quantitative, réalisée sur un panel entraîné, qui est capable de reconnaître précisément les différents critères.

Ici, les différentes formulations des bases fluides ont été soumises à un panel constitué de 12 personnes entraînées, qui doivent noter chacun des critères sur une échelle entre 0 et 5. Les critères à évaluer sont les suivants :

- **l'aspect** : présence de reflets brillants : Mat : 0,  
Brillant : 5,
- **le contact immédiat, la texture** : 50 $\mu$ L de la formulation sont déposés entre le pouce et l'index, puis 4-5 mouvements circulaires sont effectués : Inconsistant: 0,  
Epais : 5,
- **application, étalement** : 50 $\mu$ L de la formulation sont déposés sur le dos de la main, puis 8 mouvements circulaires sont effectués : Difficile : 0,  
Facile : 5,
- **vitesse de pénétration** : Lent : 0,  
Rapide : 5,
- **fini** :
  - **collant** : aussitôt après avoir caractérisé l'étalement, la zone d'application est avec le tranchant de l'autre main : Collant : 0,  
Non collant : 5,
  - **gras** : l'aspect gras et huileux du film résiduel est évalué : Huileux : 0,  
Non huileux : 5,
  - **brillant** : Brillant : 0,  
Non brillant : 5,
  - **douceur** : Rugueux : 0,  
Doux : 5.

Cette méthode consiste ensuite à élaborer un profil sensoriel (Figure III.10), qui regroupe l'ensemble des informations dégagées lors de l'analyse sensorielle. Ainsi, il est possible de procéder à l'analyse de chaque descripteur (aspect, texture, toucher, fini...) tout en évaluant son intensité sur une échelle graduée.

Dans l'ensemble, il n'y a pas de formulation qui se démarque des autres. Au niveau de la texture, de la vitesse de pénétration, de l'étalement et de la finition grasse, les bases fluides à base de Brij 78 et de  $C_{18}-POx_{26}$  ont le même comportement. Par contre, la formulation à base de Brij 78 laisse une peau un peu plus douce, mais aussi plus brillante et plus collante que celle à base de  $C_{18}-POx_{26}$ . La différence de douceur, de toucher, peut s'expliquer par le fait que les surfactifs à base de POx sont des poudres "sèches" et sont moins cireuses que les surfactifs à base de POE.



**Figure III.10** : Profil sensoriel des bases fluides formulées.

*Ainsi, à concentration égale, dans une même formulation de base fluide, le  $C_{18}-POx_{26}$  apporte un peu moins de douceur que le Brij 78 mais présente l'avantage de ne pas laisser la peau brillante et collante. Ce toucher, de la peau, plus sec, après application de la base, est dû à la texture du surfactif en lui-même : En effet, le  $C_{18}-POx_{26}$  se présente sous la forme d'une poudre sèche contrairement au Brij 78 qui a un aspect plus cireux.*

*En conclusion de cette partie évaluation des applications, les surfactifs à base de polyoxazoline, présentent des propriétés de formulation comparables au Brij 78. Ils permettent l'obtention d'émulsions cosmétiques intéressantes et ont l'avantage d'avoir des propriétés plus viscosantes que le Brij 78. A température ambiante, ils sont également stables à pH acide et basique et peuvent apporter une meilleure stabilité pour les émulsions fluides. Nous avons également pu mettre en évidence qu'ils sont moins toxiques que le Brij L23 jusqu'à une concentration massique de 50%.*

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Malmsten, M., Soft drug delivery systems. *Soft matter*. **2006**, 2, (9), 760-769.
2. Adams, N.; Schubert, U. S., Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, 59, (15), 1504-1520.
3. Viegas, T. X.; Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Fang, Z.; Yoon, K.; Dizman, B.; Weimer, R.; Mero, A.; Pasut, G.; Veronese, F. M., Polyoxazoline: Chemistry, Properties, and Applications in Drug Delivery. *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, (5), 976-986.
4. Einzmann, M.; Binder, W. H., Novel functional initiators for oxazoline polymerization. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2001**, 39, (16), 2821-2831.
5. Fruijtier-Pölloth, C., Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicol.* **2005**, 214, (1-2), 1-38.
6. Hoogenboom, R., Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, (43), 7978-7994.
7. Gaertner, F. C.; Luxenhofer, R.; Blechert, B.; Jordan, R.; Essler, M., Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. *J. Control. Release* **2007**, 119, (3), 291-300.
8. Giardi, C.; Lapinte, V.; Charnay, C.; Robin, J. J., Nonionic polyoxazoline surfactants based on renewable source: Synthesis, surface and bulk properties. *React. Funct. Polym.* **2009**, 69, (9), 643-649.
9. Goddard, P.; Hutchinson, L. E.; Brown, J.; Brookman, L. J., Soluble polymeric carriers for drug delivery. Part 2. Preparation and in vivo behaviour of N-acylethylenimine copolymers. *J. Control. Release* **1989**, 10, (1), 5-16.
10. Zalipsky, S.; Hansen, C. B.; Oaks, J. M.; Allen, T. M., Evaluation of blood clearance rates and biodistribution of poly(2-oxazoline)-grafted liposomes. *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, (2), 133-137.
11. Woodle, M. C.; Engbers, C. M.; Zalipsky, S., New Amphipatic Polymer-Lipid Conjugates Forming Long-Circulating Reticuloendothelial System-Evading Liposomes. *Bioconjugate Chem.* **1994**, 5, (6), 493-496.
12. Konradi, R.; Pidhatika, B.; Muhlebach, A.; Textor, M., Poly-2-methyl-2-oxazoline: A Peptide-like Polymer for Protein-Repellent Surfaces. *Langmuir* **2008**, 24, (3), 613-616.
13. Nicolson, P. C.; Vogt, J., Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomater.* **2001**, 22, (24), 3273-3283.
14. Hruby, M.; Filippov, S. K.; Panek, J.; Novakova, M.; Mackova, H.; Kucka, J.; Vetvicka, D.; Ulbrich, K., Polyoxazoline Thermoresponsive Micelles as Radionuclide Delivery Systems. *Macromol. Biosci.* **2010**, 10, (8), 916-924.
15. Khandare, J.; Minko, T., Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, (4), 359-397.
16. Luxenhofer, R.; Schulz, A.; Roques, C.; Li, S.; Bronich, T. K.; Batrakova, E. V.; Jordan, R.; Kabanov, A. V., Doubly amphiphilic poly(2-oxazoline)s as high-capacity delivery systems for hydrophobic drugs. *Biomaterials* **2010**, 31, (18), 4972-4979.
17. Pasut, G.; Veronese, F. M., Polymer-drug conjugation, recent achievements and general strategies. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, (8-9), 933-961.
18. Gaertner, F. C.; Luxenhofer, R.; Blechert, B.; Jordan, R.; Essler, M., Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. *J. Control. Release* **2007**, 119, (3), 291-300.

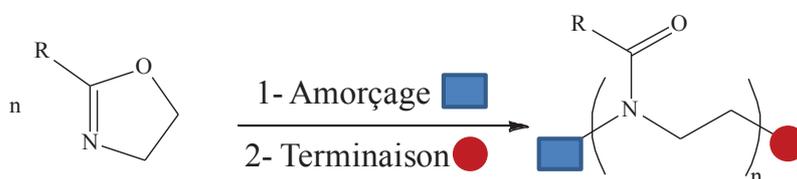
19. Hsiue, G.-H.; Wang, C.-H.; Lo, C.-L.; Wang, C.-H.; Li, J.-P.; Yang, J.-L., Environmental-sensitive micelles based on poly(2-ethyl-2-oxazoline)-b-poly(l-lactide) diblock copolymer for application in drug delivery. *Int. J. Pharmaceut.* **2006**, 317, (1), 69-75.
20. Farkas, P.; Korcová, J.; Kronek, J.; Bystrický, S., Preparation of synthetic polyoxazoline based carrier and *Vibrio cholerae* O-specific polysaccharide conjugate vaccine. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, (2), 795-799.
21. Hsiue, G.-H.; Chiang, H.-Z.; Wang, C.-H.; Juang, T.-M., Nonviral Gene Carriers Based on Diblock Copolymers of Poly(2-ethyl-2-oxazoline) and Linear Polyethylenimine. *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, (3), 781-786.
22. Lee, S. C.; Kim, C.; Chan Kwon, I.; Chung, H.; Young Jeong, S., Polymeric micelles of poly(2-ethyl-2-oxazoline)-block-poly([var epsilon]-caprolactone) copolymer as a carrier for paclitaxel. *J. Control. Release* **2003**, 89, (3), 437-446.
23. Naka, K.; Yamashita, R.; Nakamura, T.; Ohki, A.; Maeda, S.; Aoi, K.; Tsutsumiuchi, K.; Okada, M., Aggregate of a peptide-containing block copolymer with a lipase. *Macromol. Rapid Comm.* **1996**, 17, (4), 269-274.
24. Naka, K.; Yamashita, R.; Nakamura, T.; Ohki, A.; Shigeru, M.; Aoi, K.; Takasu, A.; Okada, M., Chitin-graft-poly(2-methyl-2-oxazoline) enhanced solubility and activity of catalase in organic solvent. *Int. J. Biol. Macromol.* **1998**, 23, (4), 259-262.
25. Wang, C.-H.; Hsiue, G.-H., New Amphiphilic Poly(2-ethyl-2-oxazoline)/ Poly(l-lactide) Triblock Copolymers. *Biomacromol.* **2003**, 4, (6), 1487-1490.
26. <http://nanotechnologie-tpe.e-monsite.com/rubrique,vectorisation-des-medicaments,105070.html> consulté le 16/10/2011.
27. Wattendorf, U.; Merkle, H. P., PEGylation as a tool for the biomedical engineering of surface modified microparticles. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, (11), 4655-4669.
28. Maechling-Strasser, C.; Déjardin, P.; Galin, J. C.; Schmitt, A.; Housse-Ferrari, V.; Sébille, B.; Mulvihill, J. N.; Cazenave, J. P., Synthesis and adsorption of a poly(n-acetyleneimine)-polyethyleneoxide-poly (n-acetyleneimine) triblock-copolymer at a silica/solution interface. influence of its preadsorption on platelet adhesion and fibrinogen adsorption. *J. Biomed. Mat. Res.* **1989**, 23, (12), 1395-1410.
29. Mero, A.; Pasut, G.; Via, L. D.; Fijten, M. W. M.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R.; Veronese, F. M., Synthesis and characterization of poly(2-ethyl 2-oxazoline)-conjugates with proteins and drugs: Suitable alternatives to PEG-conjugates? *J. Control. Release* **2008**, 125, (2), 87-95.
30. Velander, W. H.; Madurawe, R. D.; Subramanian, A.; Kumar, G.; Sinai-Zingde, G.; Riffle, J. S.; Orthner, C. L., Polyoxazoline-Peptide adducts that retain antibody avidity. *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, 39, (10), 1024-1030.
31. Tong, J.; Zimmerman, M. C.; Li, S.; Yi, X.; Luxenhofer, R.; Jordan, R.; Kabanov, A. V., Neuronal uptake and intracellular superoxide scavenging of a fullerene (C60)-poly(2-oxazoline)s nanoformulation. *Biomater.* **2011**, 32, (14), 3654-3665.
32. Waschinski, C. J.; Tiller, J. C., Poly(oxazoline)s with Telechelic Antimicrobial Functions. *Biomacromol.* **2005**, 6, (1), 235-243.
33. Waschinski, C. J.; Herdes, V.; Schueler, F.; Tiller, J. C., Influence of Satellite Groups on Telechelic Antimicrobial Functions of Polyoxazolines. *Macromol. Biosci.* **2005**, 5, (2), 149-156.
34. Waschinski, C. J.; Tiller, J. C., Poly(oxazoline)s with Telechelic Antimicrobial Functions. *Biomacromolecules* **2004**, 6, (1), 235-243.
35. <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/>.
36. Belli, E.; Sheldon, E.; Pasquet, D. Cosmetic compositions containing styling polymers, hair-care method, and use of the compositions. 2001.

37. Mondet, J.; Quinn, F. X.; Sanchez, C. Cosmetic or dermatological composition containing organometallic compounds, polymers, and alcohols. 1998.
38. Conradi, J.; Eicken, U.; Emmerling, W.; Niemann, A.; Schieferstein, L. Polymer-containing hair care products. WO1995021602, 1995.
39. Herz, J. L.; Levy, A. J.; Litt, M. H.; Zuckerman, J. L. Hair-treating compositions containing oxazoline polymers. FR1553988, 1969.
40. Grollier, J. F.; Dubief, C. Hair conditioners containing poly(alkyloxazoline) and cationic polymers 1988.
41. Kao Corporation, Functional Materials that Lead to Innovative Products and Analytical Science that Explores the Nature of Materials. *Res. Dev.* 2008.
42. Yasuda, K.; Torizuka, M. Silicone-coated powders and cosmetics containing them. 1997.
43. USPTO Encapsulated fragrance materials and methods for making same description/claims. 2005.
44. Arrêté du 27 décembre 1999 relatif aux méthodes d'analyse nécessaires aux contrôles de la composition des produits cosmétiques. *Journal officiel de la république française* **1999**, 19817-19820.
45. Martini, M.-C., Tensioactifs. *EM consulte 50-120-C-10* **2006**.
46. Uniquema, *European Personal care - Formulation Guide*.
47. Afssaps *Produits cosmétiques de protection solaire - Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire*; janvier 2006.
48. Reeve, P.; Amigoni, S., la rhéologie : un outil précieux pour la formulation cosmétique. *L'actualité chimique : Les cosmétiques, la science au service de la beauté* octobre-novembre 2008.
49. Waginaire, L., Analyse, rhéologie et évaluation sensorielle. *John Libbey Eurotext* **1997**.
50. Coussot, P.; Grossiord, J.-L., *Comprendre la rhéologie : de la circulation du sang à la prise du béton*. EDP Sciences.
51. Pensé-Lhéritier, A.-M., L'analyse sensorielle et l'univers cosmétique. *L'actualité chimique : Les cosmétiques, la science au service de la beauté* octobre-novembre 2008.

## *Chapitre IV*

### *Vers des Polyoxazolines à fonctionnalités terminales variables*

Même si les polyoxazolines, POxs, sont de plus en plus étudiées, leur utilisation généralisée passera par leur fonctionnalisation maîtrisée et variée. Cette dernière permettra leur emploi dans des applications à réponses spécifiques dans les domaines des nanomatériaux (films auto-organisés...), le domaine biomédical (nanovecteurs furtifs...). En amont du matériau, deux stratégies de synthèse peuvent être employées pour fonctionnaliser les polyoxazolines : (i) par polymérisation d'un monomère oxazoline fonctionnalisé et (ii) par fonctionnalisation des extrémités de chaîne polymère par l'amorceur ou par l'agent de terminaison (Figure IV.1).



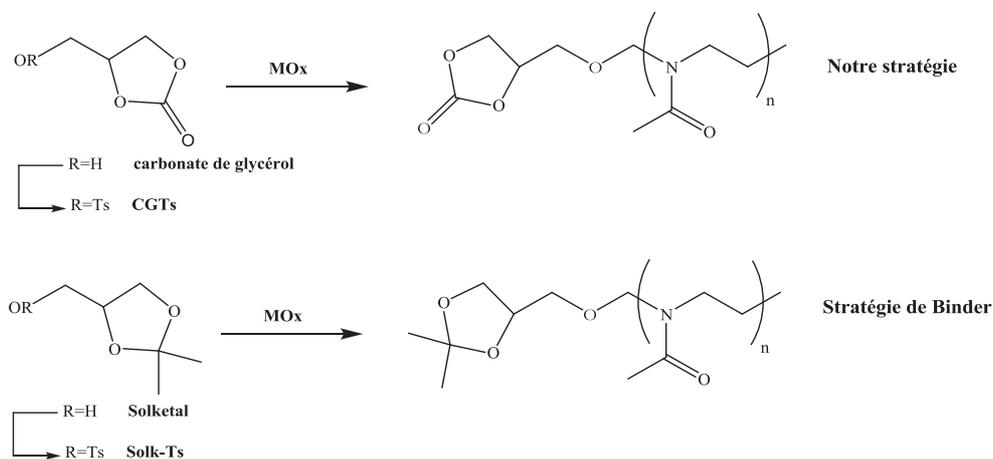
**Figure IV.1** : Stratégies de fonctionnalisation des polyoxazolines.

Récemment, des synthons issus des agroressources telles que les huiles végétales ont été testés pour fonctionnaliser les POxs.<sup>3</sup> En effet, la forte production actuelle de biodiesel par *trans*-estérification d'huile végétale en présence de méthanol est responsable d'une production massive de glycérine dont la valorisation est un enjeu majeur. Le glycérol est un intermédiaire stratégique dans la synthèse d'un grand nombre de composés tels que le Solketal® (1,2-isopropylidène-glycérol), le 1,2-carbonate de glycérol (4-hydroxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one), le glycidol... Le 1,2-carbonate de glycérol est déjà utilisé industriellement en tant que solvant, additif...

Cette étude se propose d'aborder, dans un premier temps, la modification chimique du carbonate de glycérol par tosylation, afin d'obtenir le carbonate de glycérol tosylé (CGTs) (Figure IV.2). Ce synthon est particulièrement intéressant en tant qu'amorceur de polymérisation de la 2-méthyl-2-oxazoline (dans la publication nous parlerons de MOx et non

<sup>3</sup> Giardi, C.; Lapinte, V.; Charnay, C.; Robin, J. J. *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, 643-649.

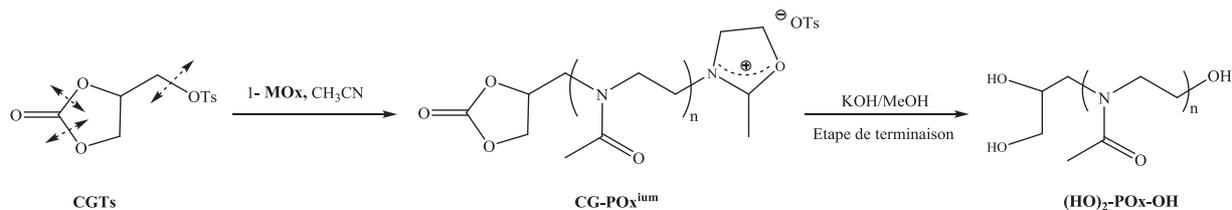
de MeOx). L'efficacité de cet amorceur a été comparée à celle d'un autre amorceur dérivé du glycérol dont l'équipe de Einzmann et Binder a investi l'étude.<sup>4</sup> Ce synthon est le dérivé tosylé du Solketal<sup>®</sup> porteur d'un groupement protecteur dioxolane du groupement 1,2-diol.



**Figure IV.2 :** Polymérisation de la MeOx amorcée par des dérivés du carbonate de glycérol et du Solketal<sup>®</sup>.

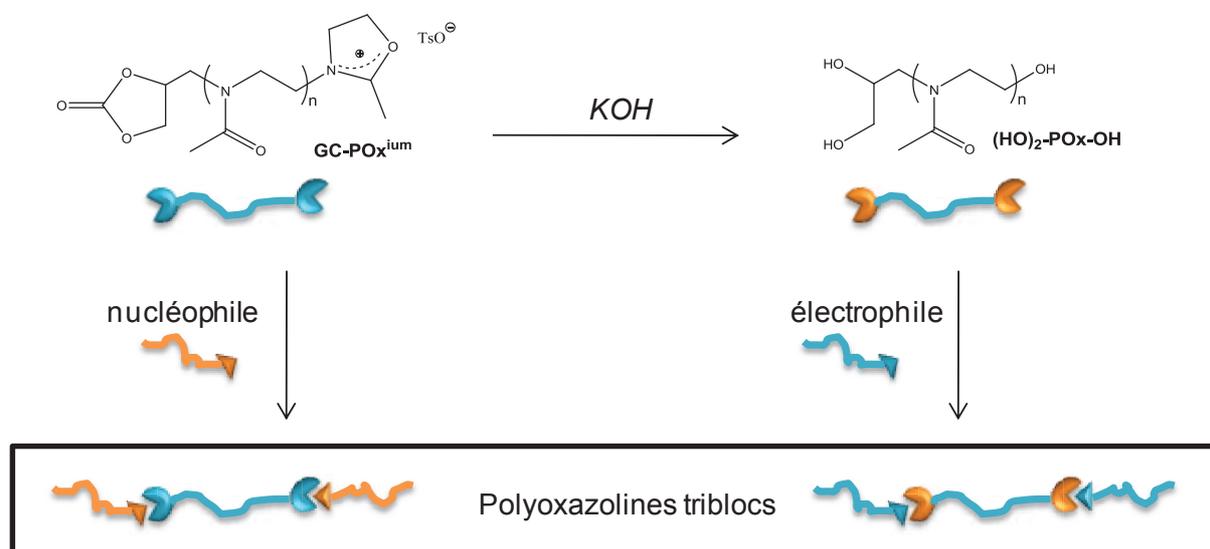
L'autre aspect de cette étude a été de montrer la versatilité de notre stratégie pour fonctionnaliser en extrémités de chaînes les polyoxazolines. Avant l'étape de terminaison, lors de la polymérisation de la MeOx, une chaîne polymère en croissance, GC-POx<sup>ium</sup> possédant des fonctions terminales réactives oxazolinium et cyclocarbonate est obtenue (Figure IV.3). La double réactivité électrophile en extrémité de chaîne peut être mise à profit pour obtenir une double modification d'extrémité de chaîne en présence d'une base, connaissant le caractère baso-labile du groupement protecteur cyclocarbonate. En effet, l'étape de terminaison de la polymérisation a été entreprise en présence d'hydroxyde de potassium (KOH) afin d'obtenir une polyoxazoline polyol : (HO)<sub>2</sub>-POx-OH. L'originalité de cette stratégie de synthèse réside en la double action de la potasse. Cette dernière permet à la fois l'ouverture du cyclocarbonate pour générer un groupement 1,2-diol et la désactivation du groupement réactif oxazolinium en générant une autre fonction alcool.

<sup>4</sup> Einzmann, M.; Binder, W. H. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 2821-2831.



**Figure IV.3 :** Synthèse d'une polyoxazoline téléchélique  $(\text{HO})_2\text{-POx}_n\text{-OH}$ .

A partir de cette réactivité hydroxyle en extrémité de chaîne, le  $(\text{HO})_2\text{-POx-OH}$  peut réagir avec de nombreux électrophiles et permettre une nouvelle fonctionnalisation des extrémités de chaîne de la polyoxazoline (Figure IV.4). Un autre avantage de notre stratégie réside dans la possibilité de fonctionnaliser les extrémités de chaîne des polyoxazolines en présence de nucléophiles à partir du  $\text{GC-POx}^{\text{ium}}$ , par inversion de réactivité des extrémités de chaîne (nucléophile en électrophile). En effet, un nucléophile, telle une amine, peut à la fois réagir avec un groupement cyclocarbonate et servir d'agent de terminaison en présence de l'espèce oxazolinium.



**Figure IV.4 :** Fonctionnalisation des polyoxazolines par voies cyclocarbonate et isocyanate.

Afin d'évaluer la réactivité des extrémités de chaînes, les deux voies de synthèse ont été testées avec des réactifs assurant la présence de groupements (hydroxy)uréthane

terminaux. La stratégie dite de la "voie isocyanate" a été entreprise avec la 3-(triéthoxysilyl)propyl isocyanate) sur les polyoxazolines (HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH alors que et la seconde stratégie dite de la "voie carbonate" a été entreprise avec l'allylamine et GC-PO<sub>x</sub><sup>ium</sup>.

Ce travail a fait l'objet d'une publication : Giardi, C. ; Lapinte, V. ; Nielloud, F. ; Devoisselle, J.-M. ; Robin, J.-J., *Journal of Polymer science part A : Polymer chemistry*, **2010**, 48, 4027-4035.

**Synthesis of Polyoxazolines Using Glycerol Carbonate Derivative and End Chains  
Functionalization Via Carbonate and Isocyanate Routes**

Giardi Chloé,<sup>1,2</sup> Lapinte Vincent,<sup>1\*</sup> Nielloud Françoise,<sup>2</sup> Devoisselle Jean-Marie,<sup>2</sup> Robin  
Jean-Jacques<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut Charles Gerhardt, Montpellier, UMR 5253 CNRS-UM2-ENSCM-UM1. Equipe:  
Ingénierie et Architectures Macromoléculaires, Université Montpellier 2 – Bât. 17 – CC1702,  
Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France.

<sup>2</sup> Institut Charles Gerhardt, Montpellier, UMR 5253 CNRS-UM2-ENSCM-UM1. Equipe  
MACS, 8 rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier cedex 5, France.

AUTHOR EMAIL ADDRESS: [vincent.lapinte@univ-montp2.fr](mailto:vincent.lapinte@univ-montp2.fr)

**RECEIVED DATE**

TITLE RUNNING HEAD: Bio-based initiator for functional polyoxazoline synthesis.

CORRESPONDING AUTHOR FOOTNOTE: Institut Charles Gerhardt Montpellier  
UMR5253 CNRS-UM2-ENSCM-UM1 - Equipe Ingénierie et Architectures  
Macromoléculaires, Université Montpellier II, Place Eugène Bataillon, bâtiment 17, case  
courrier 17-02. 34095 Montpellier Cedex 5, France.

Tel. 33-4-67-14-48-32 Fax. 33-4-67-14-72-20

[vincent.lapinte@univ-montp2.fr](mailto:vincent.lapinte@univ-montp2.fr)

## Keywords

Bio-based initiator, glycerol carbonate, polyoxazoline, telechelic polymer.

## Abstract

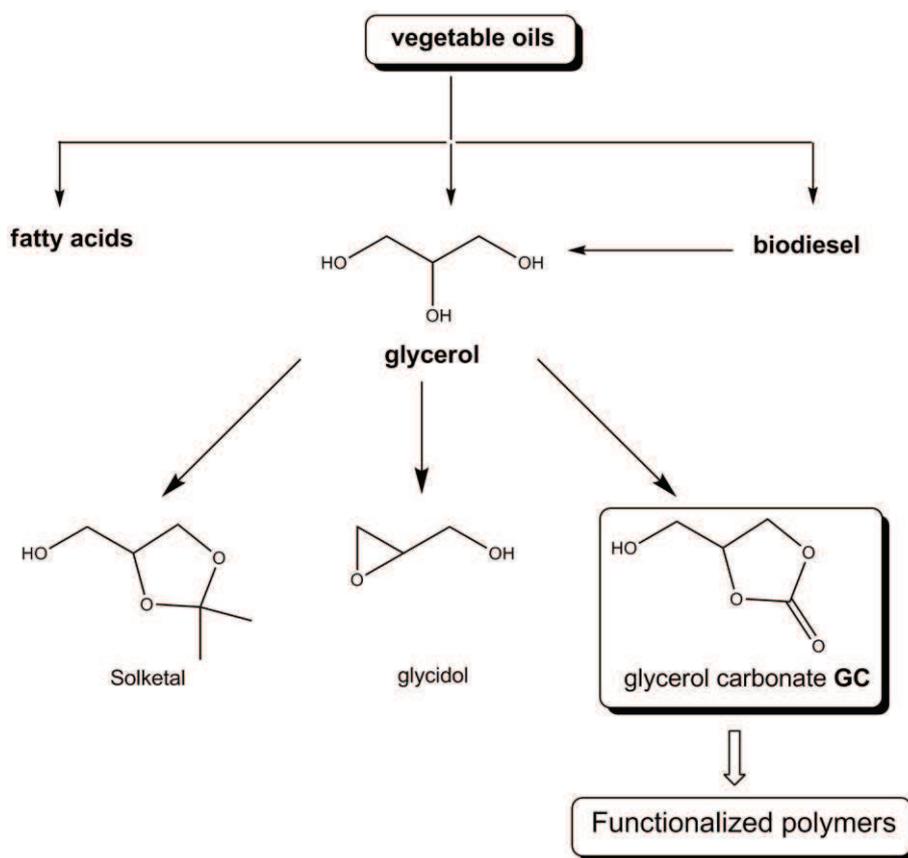
We report the cationic ring-opening polymerization of 2-methyl-2-oxazoline (**MOx**) using bio-based initiator (**GCTs**). The functional initiator **GCTs** was prepared by tosylation of the corresponding alcohol: glycerol carbonate (**GC**). The termination stage of the polymerization was achieved in presence of KOH and the telechelic polyoxazoline carrying five-membered cyclic carbonate and oxazolium end groups (**GC-POx<sup>ium</sup>**) was converted to **((HO)<sub>2</sub>-POx-OH)** carrying  $\alpha$ -diol and  $\omega$ -hydroxyl groups. End-functionalized polyoxazolines **(HO)<sub>2</sub>-POx-OH** with  $M_n$  ranging from 4200 to 8400 g.mol<sup>-1</sup> were synthesized. According to GPC results, the polymerizations of **MOx** using **GCTs** and other initiator coming from 1,2-isopropylidene-glycerol (**Solk-Ts**) were compared. On the basis of FT-IR and NMR spectroscopies, the chemical modification of end chains of polyoxazolines was investigated by two alternative synthetic routes. The isocyanate route is a postpolymerization urethanization. The nucleophilic reactivity of the  $\alpha$ -diol and  $\omega$ -hydroxyl groups of **(HO)<sub>2</sub>-POx-OH** was studied with functional isocyanate (**TESPI**). In the carbonate route, the electrophilic reactivity of  $\alpha$ - and  $\omega$ -end groups of **GC-POx<sup>ium</sup>** were explored with amine. It was demonstrated that during the termination stage of the polymerization in presence of allylamine both urethane linker in  $\alpha$ -end chain was synthesized and the  $\omega$ -oxazolium group was converted into terminal amine. The carbonate route is an alternative to synthesize urethane without isocyanate.

## Introduction

Poly(oxazoline)s have emerged recently as materials of importance in surface chemistry and in biomaterials science.[1] Polyoxazoline bearing short alkyl substituent, e.g., methyl or ethyl group, in the side 2-position are water-soluble. Among numerous water-soluble polymers, **POx**s are attractive for their low acute toxicity and have been approved by US Food and Drug Administration (FDA).[2,3] Functional polyoxazolines can be prepared either by the polymerization of functionalized oxazoline monomer or by the modification of telechelic **POx**. To prepare telechelic **POx**, functionalized group can be introduced at the initiation stage of the polymerization of 2-oxazolines (“initiator method”) or at the termination stage by reacting the living end of the propagating polymer with a nucleophile (“terminator method”). The synthesis of telechelic **POx** using molecules coming from renewable sources such as vegetable oils are currently underway in our laboratory.[4] Recently, industrial applications have emerged around the use of feedstock from renewable resources because sustainability will become increasingly important for the chemical industry.[5,6] Among them, fats and oils could become one of the major players in the chemical industry in the near future. Their competitive cost, worldwide availability, and built-in functionality make them attractive for numerous commercial applications. The growing production of biodiesel by transesterification of oil with methanol or ethanol is responsible for the overproduction of glycerine. Consequently, the price of glycerine has dropped dramatically. Glycerol is an intermediate in the synthesis of a large number of compounds used in industry (Solketal®: 1,2-isopropylidene-glycerol, glycerol carbonate, glycidol, dihydroxyacetone...) (Scheme 1).[7] A bio-based key bifunctional compound is glycerol 1,2-carbonate (**GC**, 4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan-2-one) employed as a solvent,[8] additive, monomer,[9-10] and chemical intermediate. **GC** can be produced by transesterification of ethylene carbonate or dimethyl carbonate.[11] In our strategy, glycerol carbonate **GC** was converted by tosylation in glycerol carbonate tosylate (**GCTs**) which was employed as functional initiator in 2-methyl-2-oxazoline (**MOx**) polymerization. The tosylation of **GC** has already been mentioned but the use of **GCTs** as initiator in polymer area has never been described to our knowledge.[12]

Herein, we report an easy route to synthesize functional polyoxazolines (**(HO)<sub>2</sub>-POx-OH**) using **GCTs**. Kinetic study of the polymerization was investigated and the initiation step was examined in detail. Moreover the control of molecular weights was targeted and the molecular weights were compared to those obtained with other initiator coming from Solketal® (**Solk-**

Ts). Before ( $\text{GC-POx}^{\text{ium}}$ ) and after ( $(\text{HO})_2\text{-POx-OH}$ ) the termination stage of the polymerization,  $\text{POx}$ s carried carbonate, oxazolium end groups and diol, hydroxyl end groups, respectively. We explored the reactivity of the end groups in urethanization reactions. Usually urethane groups are prepared from isocyanate and alcohol reaction. An alternative route was also studied with the reaction of five-membered cyclic carbonate with amine which could afford Non Isocyanate PolyUrethane (NIPU).[13-15] The strategies were examined with model reactants. The further functional polymers can result in various materials with different properties to meet different application needs.

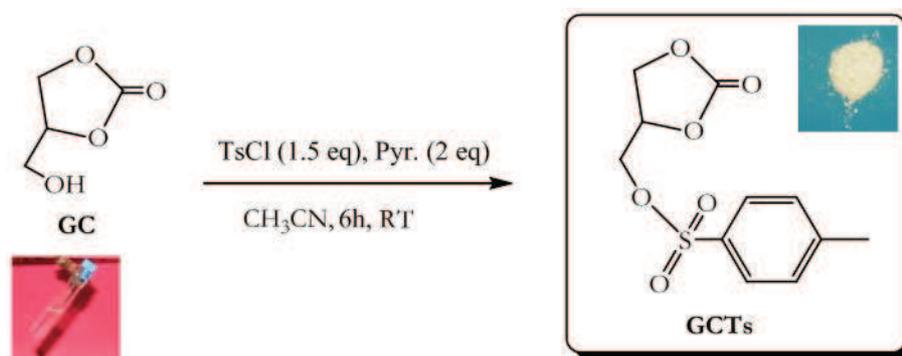


Scheme1 Chemical reagents from glycerol.

## Results and discussion

### Synthesis of GCTs initiator

In order to synthesize functional polyoxazolines, we combined the use of bio-based functional initiator derivated from glycerol and the chain end modification. Carbonates based on glycerol, such as glycerol carbonate **GC**, are gaining interest due their simple preparation, versatile properties and chemical reactivity. Functionalization of hydroxyl function of **GC** was already investigated with various groups.[16] Starting from **GC** numerous compounds as glycerol carbonate tosylate **GCTs** have already been described in the literature by Tatibouët et al.[17] After 6h of reaction at RT, **GCTs** was easily isolated using the difference of physical characteristics of **GC** and **GCTs** as illustrated in Scheme 2. **GCTs** appears as a very interesting reagent due to the double electrophilic reactivity of tosylate and carbonate groups.

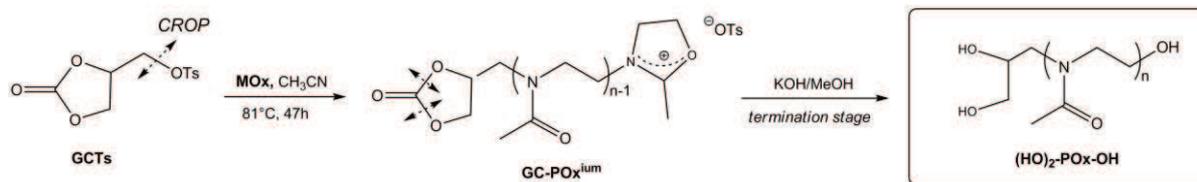


**Scheme 2** Synthesis of GCTs initiator. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

### Synthesis of (HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH polymer

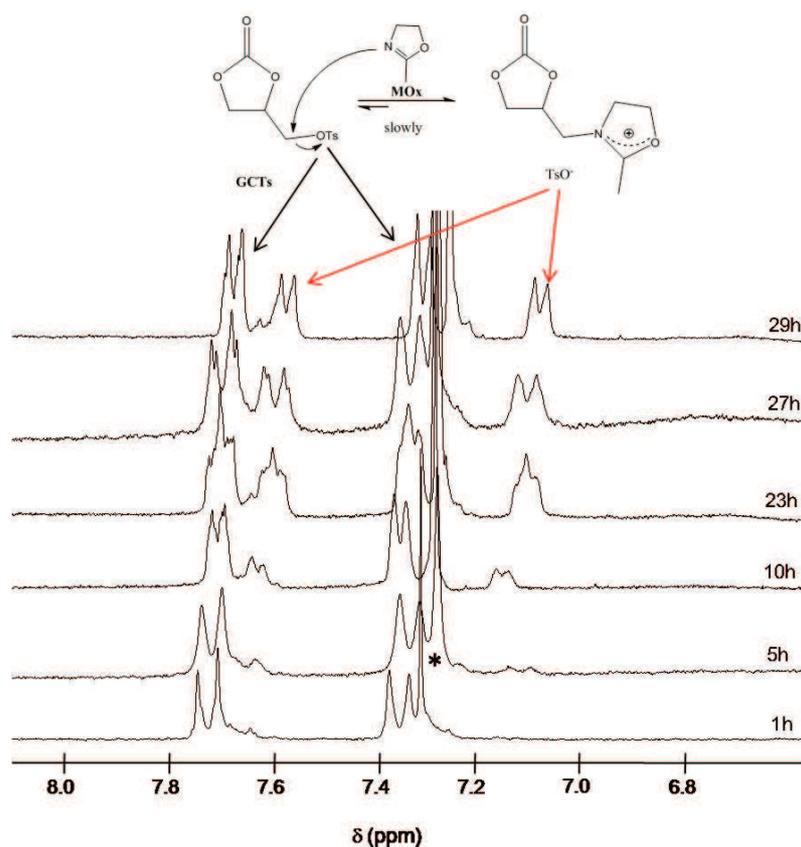
In our work the polymerization of **MO<sub>x</sub>** was investigated using **GCTs** as initiator of cationic ring-opening polymerization (CROP) as shown in Scheme 3. The CROP of **MO<sub>x</sub>** was carried out in acetonitrile at 61 or 81°C. During the termination stage the propagating species **GC-PO<sub>x</sub><sup>ium</sup>** reacted with a KOH-saturated methanolic solution at RT for 24h and gave **(HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH**. The resulting **(HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH** was purified by slow precipitation from cold diethyl ether. In presence of KOH the carbonate and oxazolium end groups of **GC-PO<sub>x</sub><sup>ium</sup>** were converted into α-diol and ω-hydroxyl groups, respectively. The reactivity of five-membered cyclic carbonate group has been the subject of considerable research.[18,19] The carbonate protective group is base-labile and converted in situ to diol group without further step of deprotection. The complete conversion of carbonate group to diol group was checked by FTIR spectroscopy with the disappearance of the peak at 1765 cm<sup>-1</sup> corresponding to C=O

carbonate and the appearance of the peak assignable to O-H stretching at  $3437\text{ cm}^{-1}$ . In a previous study, Binder et al. described the cationic ring-opening polymerization of **MOx** using a derivative of **GC** carrying a dioxolane group: **Solk-Ts** (Solketal®).[20] The conversion of dioxolane into diol end group was realized in a supplementary step under acidic conditions. In our case, the reactivity of carbonate group led in situ polymerization and end group deprotection (Scheme 3).



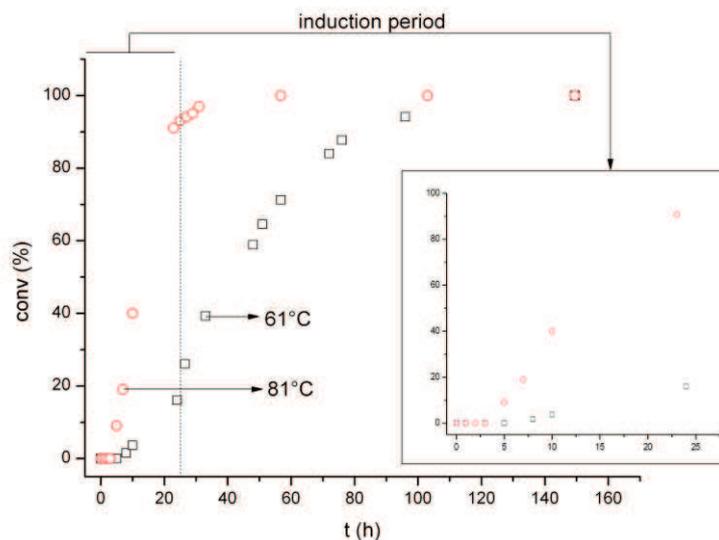
**Scheme3** Synthesis of (HO)<sub>2</sub>-POx-OH from GCTs initiator using in situ deprotection.

The efficiency of **GCTs** as initiator in the **MOx** polymerization was investigated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy as illustrated in Figure 1.  $[\text{GCTs}]/[\text{GCTs}]_0$  Ratio was calculated from the integration of the signals corresponding to aromatic protons of unreacted **GCTs** at 7.75 and 7.35 ppm in respect to signals corresponding to TsO<sup>-</sup> specie in the polymer end chain at 7.65 and 7.10 ppm acting as counteranion of oxazolium propagating specie. TsO<sup>-</sup> specie appeared when the nitrogen of a **MOx** unit reacted onto **GCTs** initiator. The formation of TsO<sup>-</sup> was slow and revealed a slow initiation step of the CROP of **MOx** using **GCTs**. In addition some unreacted initiator remained until complete monomer consumption and the calculated efficiency ratio of **GCTs** was around 60%.



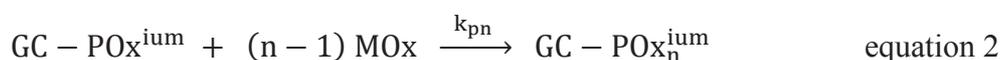
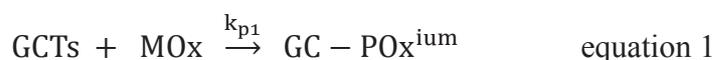
**Figure 1** Study of the initiation stage by  $^1\text{H}$  NMR analysis in  $\text{CDCl}_3$  (\*: residual  $\text{CHCl}_3$ ). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

A preliminary kinetic study of cationic ring-opening polymerization of **MOx** using **GCTs** initiator was investigated. First **MOx** conversion versus time was determined for  $\overline{DP}_n^{th} = 30$  by  $^1\text{H}$  NMR experiments in  $\text{CD}_3\text{CN}$  as shown in Figure 2. The  $\text{CH}_2$  protons of the monomer were observed at  $\delta$  4.4 and 3.7 ppm and shifted in a broadened peak at 3.5-3.1 ppm in the corresponding polymer. Their respective intensities were used to calculate the monomer concentration as a function of reaction time. The influence of the temperature on kinetic polymerization was studied at 61 and 81°C. Whatever the temperature the conversion was higher than 96% and the final reaction time logically decreased with the temperature. The final time was more than 3-fold at 81°C than 61°C.



**Figure 2** Evolution of conversion versus time of polymerization using GCTs at 61 and 81 °C. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

Whatever the temperature a latency period was observed and ranged from 4 to 8 hours at 81 and 61°C respectively. The latency period during the CROP of **MO<sub>x</sub>** was also observed using others initiators.[21] The phenomenon may be related to quite different rate constants between the first step ( $k_{p1}$ ) (Equation 1) and subsequent propagation steps ( $k_{pn}$ ) (Equation 2) in the polymerization mechanism. The slow first propagation step could be explained by the stabilization of **GCTs** by interaction between carbonate and sulfonate groups of **GCTs**.[22] It has to be mentioned that the degradation of the cyclic carbonate did not occur at the early stage of the polymerization (checked by FTIR spectroscopy) and so could not explain the inhibition period.



Based on  $^1\text{H}$  NMR analyses,  $\ln([\text{M}]_0/[\text{M}])$  versus reaction time revealed a downward curvature at the early stage of the polymerization corresponding to a decrease of growing centers concentration (Figure 3).[23] This non linear behavior at the early stage corresponds to the effect of slow initiation step on kinetics. After this period,  $\ln([\text{M}]_0/[\text{M}])$  versus time was found to be linear indicating that the concentration of active chains remains constant

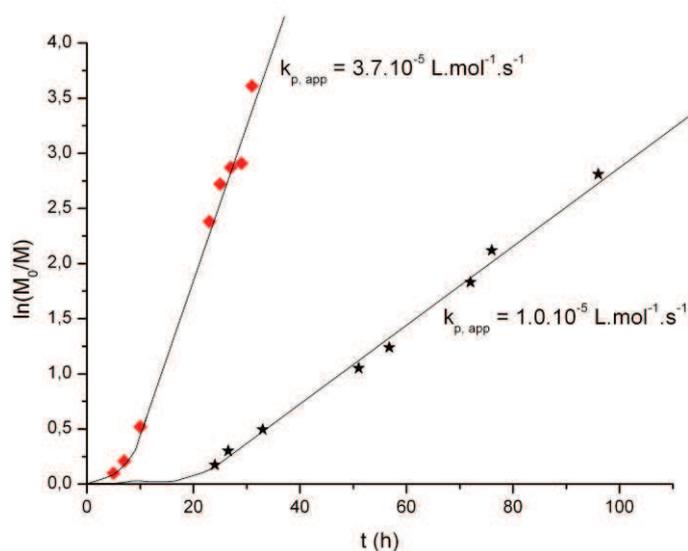
throughout the polymerization i.e. no irreversible termination reaction occurred during polymerization. The linear part of  $\ln([M]_0/[M])$  versus reaction time led to the determination of the rate constant of polymerization ( $k_{app}$ ). The  $k_{app}$ s for the polymerization of **MOx** were calculated at 61 and 81°C. Usual kinetic law can be written according to Equation 3:

$$-\frac{d[M]}{dt} = k_{app} \cdot [P^*] \cdot [M] \quad \text{equation 3}$$

Where  $[M]$  and  $[P^*]$  are the concentrations of the monomer and propagating species, respectively. Assuming that the concentration of propagating species is equal to the initial initiator concentration  $[I]_0$ , Equation 3 can be integrated in Equation 4:

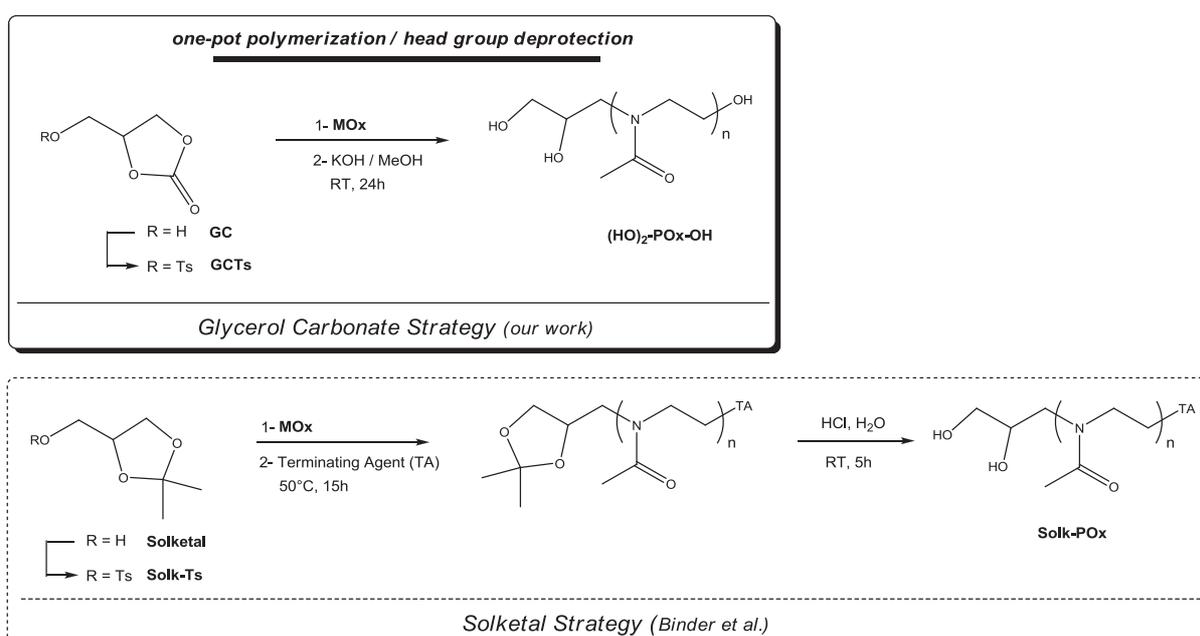
$$\ln \frac{[M]_0}{[M]_t} = k_{app} \cdot [I]_0 \cdot t \quad \text{equation 4}$$

As expected the  $k_{app}$  values decreased with temperature,  $3.7 \cdot 10^{-5}$  and  $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  for 61 and 81°C, respectively. The propagation rate constant for the cationic polymerization of **MOx** using **GCTs** initiator at 81°C was lower than those obtained with MeOTs and MeI initiators in dimethylacetamide,  $240 \cdot 10^{-5}$  and  $222 \cdot 10^{-5} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ , respectively.[24]



**Figure 3**  $\ln([M]_0/[M])$  versus reaction time for **MOx** using **GCTs** (♦ 81 °C, 61 °C ★). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

The cationic ring-opening polymerization of **MOx** initiated by **GCTs** was compared to the polymerization using Solketal® derivative: **Solk-Ts** as summarized in Table 1. The study revealed that the times of polymerization were similar. All obtained polymers were characterized by GPC to determine the molecular weights and the polydispersity indexes. The influence of the temperature on the molecular weight was studied at 61 and 81°C (entries 1 and 2 Table 1). For both initiators the lower values of polydispersity index were reached at 61°C whereas a better control of molecular weights was obtained at 81°C. Therefore a series of POx polymers were synthesized at 81°C with varying  $[M]_0/[I]_0$  between 10 and 40 (entries 2-5 Table 1). The molecular weight distribution of the obtained polymer using **GCTs** was close to 1.4 whereas various values were observed in the case of **Solk-Ts**. Moreover **GCTs** initiator offered lower polydispersity index than **Solk-Ts**. In both cases, the experimental number-average molecular weights measured by GPC analysis were higher than expected  $M_n$ . The explanation was the low efficiency of the **GCTs** initiator as mentioned in Figure 1 even if the efficiency of **Solk-Ts** was not investigated in the previous study of Binder et al. One supplementary explanation could be the adsorption of the polymer onto the gels of the GPC columns as already mentioned in the case of polyoxazolines.[25] In addition a plateau appeared when molecular weight attained around 8400 g.mol<sup>-1</sup>. The plateau could be caused by chain transfer reactions and could explain shoulders which appear in the GPC traces for higher molecular weights (Figure 4).

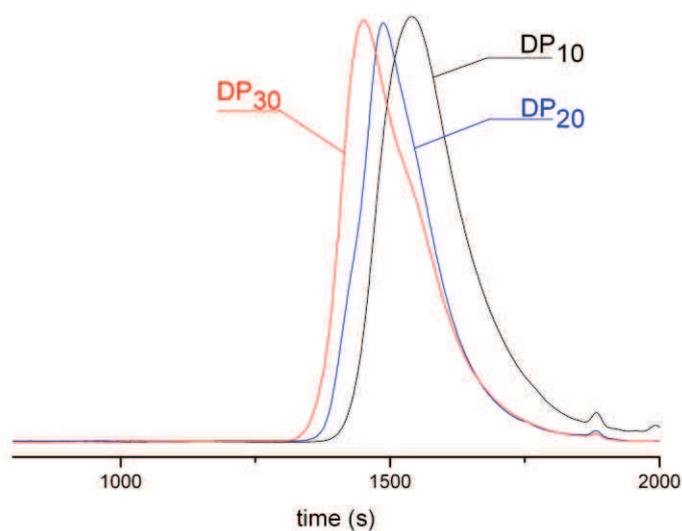


entry	T (°C)	t (h)		yield (%)		$\overline{DP}_n^{\text{th}}$		$\overline{DP}_n^{\text{GPC}}$		$\overline{M}_n^{\text{th}}$ (g.mol <sup>-1</sup> )		$\overline{M}_n^{\text{GPC}}$ (g.mol <sup>-1</sup> )		Ip	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b		
1	61	68	96	52	59	10	60	84	970	5200	7400	1.3 <sub>4</sub>	1.5 <sub>7</sub>		
2	81	47	---	89	61	10	48	44	970	4200	4000	1.4 <sub>9</sub>	1.8 <sub>0</sub>		
3	81	47	150	83	---	20	76	89	1800	6500	7600	1.4 <sub>9</sub>	1.3 <sub>4</sub>		
4	81	47	---	77	---	30	95	---	2700	8100	---	1.4 <sub>4</sub>	---		
5	81	47	24	55	34	40	98	48	3500	8400	4400	1.4 <sub>4</sub>	1.6 <sub>0</sub>		

<sup>a</sup>: our work on **GCTs**.

<sup>b</sup>: CROP of **MOx** using **Solk-Ts**. [20]

**Table 1** Characterization Data for CROP of MOx Using Solk-Ts and GCTs Initiators

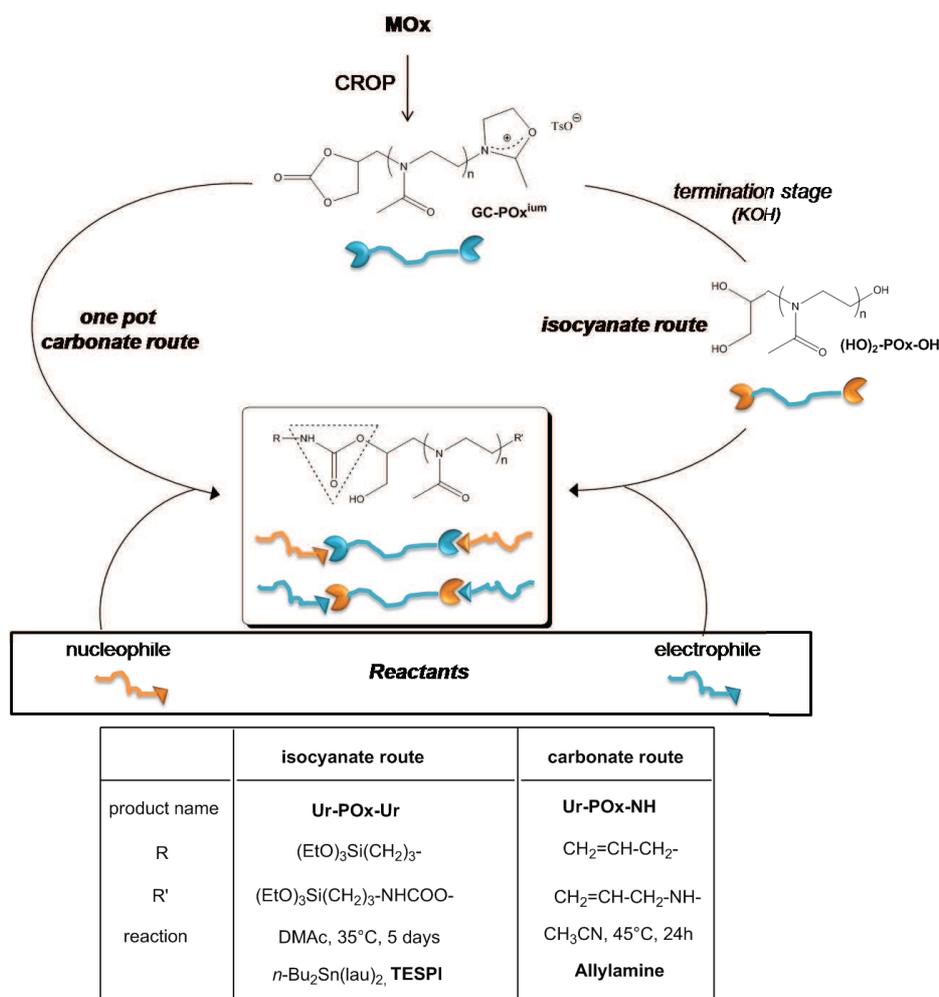


**Figure 4** GPC traces of various lengths of (HO)<sub>2</sub>-POx-OH chain.

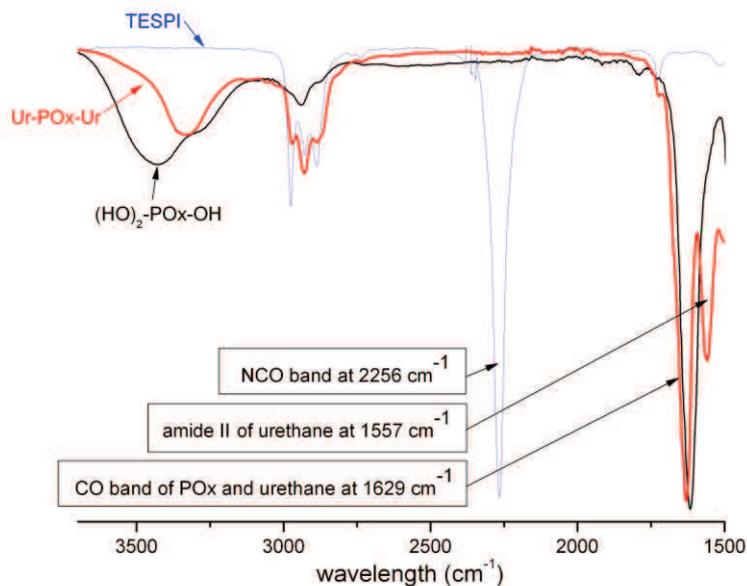
### Simultaneous functionalization of polyoxazoline end chains using isocyanate and carbonate routes

Polyoxazolines bearing carbonate and oxazolinium end chains were converted to telechelic POx according to two alternative routes as described in Scheme 4. The reactive telechelic

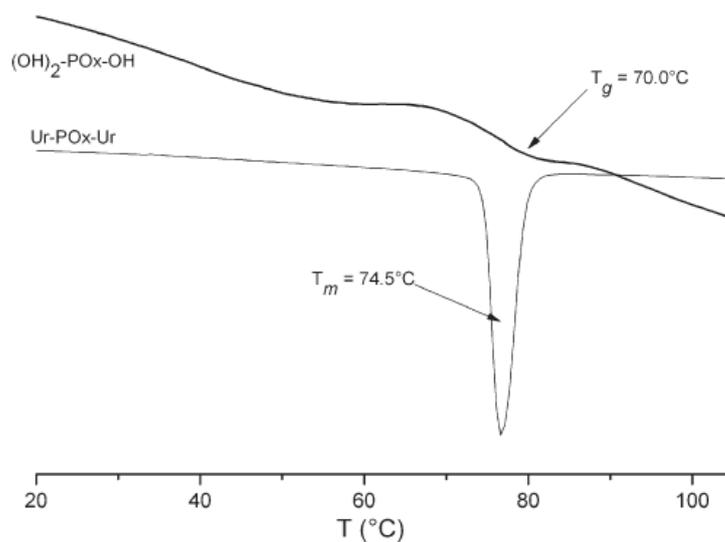
polymers  $\text{GC-POx}^{\text{ium}}$  or  $(\text{HO})_2\text{-POx-OH}$  can act as precursor for functional materials. In this way, polyurethanes are usually prepared from diols and water-sensitive diisocyanates (isocyanate route). In our case  $(\text{HO})_2\text{-POx-OH}$  bearing  $\alpha$ -diol and  $\omega$ -hydroxyl end groups reacted with a peculiar isocyanate: 3-(triethoxysilyl)propyl isocyanate (**TESPI**) (isocyanate route in Scheme 4). **TESPI** provides polymers with the ability to produce organic-inorganic hybrid materials.[26] In the isocyanate route (**Ur-POx-Ur**) polymer was prepared by urethanization of  $(\text{HO})_2\text{-POx-OH}$  with **TESPI** (4.25 equiv with respect to the O-H groups) at 35°C in presence of  $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{lau})_2$ . [27] The reaction of urethanization of hydroxyl group can be monitored by FTIR since the large and intense isocyanate band at  $2256\text{ cm}^{-1}$  disappeared on **Ur-POx-Ur** spectrum as evidenced in Figure 5. The large peak assignable to OH bond at  $3437\text{ cm}^{-1}$  also decreased. Moreover the appearance of a peak at  $1557\text{ cm}^{-1}$  proves the formation of urethane groups (H-N-C=O amide II). We noted that carbonyl urethane stretching peak close to  $1629\text{ cm}^{-1}$  overlapped that of polyoxazoline carbonyl one.



**Scheme 4** Urethanization of polyoxazoline end groups via isocyanate and carbonate routes.



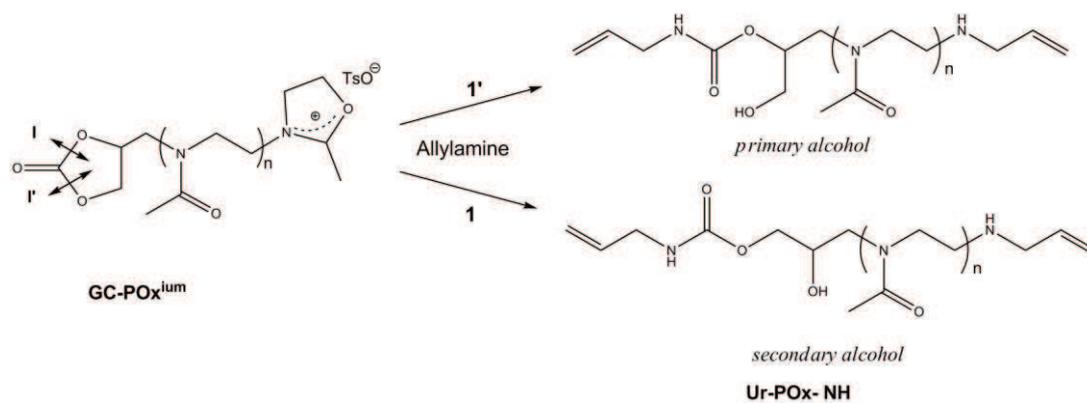
**Figure 5** FTIR spectra of TESPI, (HO)<sub>2</sub>-POx-OH and Ur-POx-Ur.



**Figure 6** The DSC curves of (HO)<sub>2</sub>-POx-OH and Ur-POx-Ur.

As an alternative method for preparing urethanes, the chemo-selective reaction of five-membered cyclic carbonate with amine gives urethanes with hydroxyl groups without employing toxic and unstable isocyanates and without catalyst (carbonate route in Scheme 4). The chemo-selective reaction permits the addition of amines on functional carbonate bearing various groups such as alcohol, amide...[28,29] In our case the urethanization has been attempted using **GC-POx<sup>ium</sup>** and unsaturated amine: allylamine as shown in Scheme 5. One-

pot non-isocyanate synthesis of POx bearing urethane group (**Ur-POx-NH**) was realized during the termination stage of the polymerization without preliminary step. Allylamine acted both as terminating agent in the polymerization of **MOx** and reactant with the cyclic carbonate  $\alpha$ -end group. In order to determine the best reaction conditions of the termination stage in the presence of allylamine, the polymerization of **MOx** was preliminary realized using MeOTs initiator and gave finally (**Allyl-POx**). The efficiency of the termination agent occurred for 24h at 45°C. Thus at the end of the polymerization of **MOx**, allylamine was added to the reaction mixture containing **GC-POx<sup>ium</sup>** and the reaction was realized at low temperature, 45°C, in respect to Endo investigations who studied the reactivity of five-membered cyclic carbonates with amines at low temperature.[30] <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analysis confirmed the urethanization of carbonate group and the termination of the polymerization with the presence of typical ethylenic signals at 5.9-5.6 and 5.3-4.9 pm coming from allylamine end groups on polyoxazoline (Figure 6). According to the carbonate route, non-isocyanate urethane function beared hydroxyl lateral group (Scheme 5). The obtained urethanes show some useful characteristics such as high water absorption because of the existence of hydroxyl groups that cannot be observed in commercial polyurethanes produced by the addition of diisocyanates with diols. As shown in Scheme 5, the reaction of five-membered cyclic carbonates with amines afforded two adducts (1 and 1'), urethanes with primary or secondary hydroxyl groups. In the case of usual carbonates the ratio of the adducts was determined by <sup>1</sup>H NMR integration ratio of the CH<sub>2</sub> protons in  $\alpha$ -position to the hydroxyl group. In our case the CH<sub>2</sub> protons of 1 and 1' adducts overlapped in the large peaks at 4.95-3.7 and the ratio of the adducts could not be quantified as already mentioned in the case of aliphatic dicarbonates.[13] Thanks to Scheme 4 we noted the main differences between the two synthetic routes where in the isocyanate route nucleophilic end groups (hydroxyl and diol groups) were reacted with **(HO)<sub>2</sub>-POx-OH** whereas in the carbonate route electrophilic end groups (carbonate and oxazolium groups) were used with **GC-POx<sup>ium</sup>**.



Scheme 5 Synthesis of Ur-POx-NH from GC-POxium and allylamine.

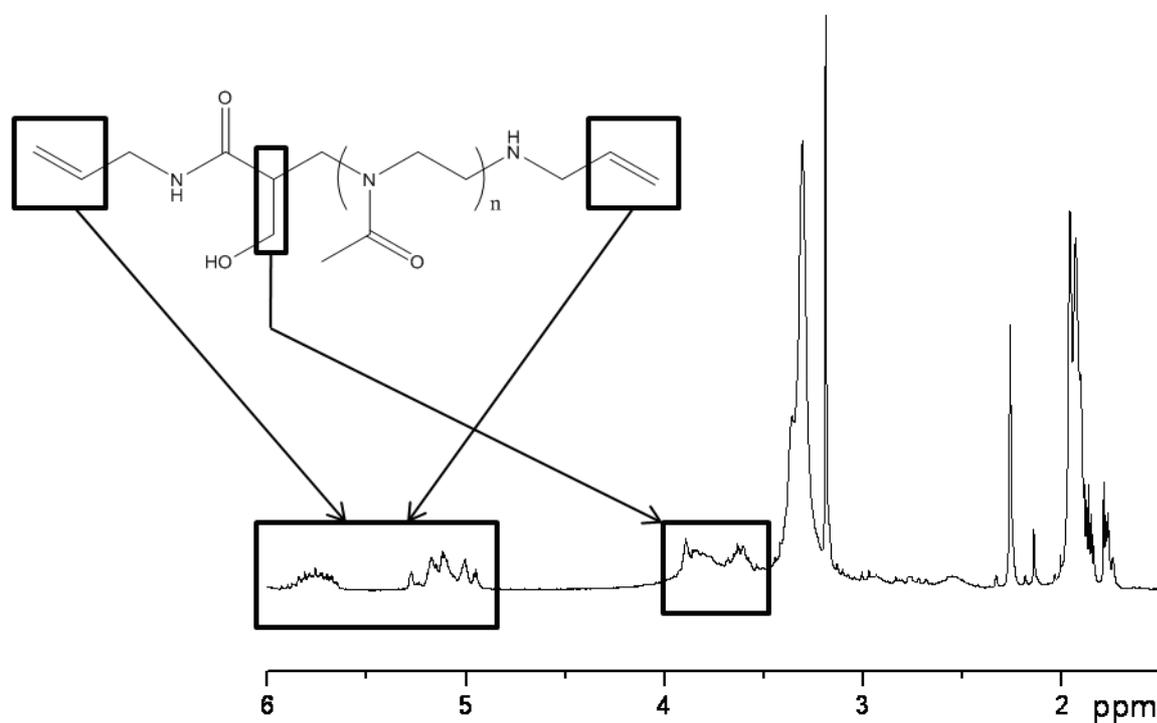


Figure 7  $^1\text{H}$  NMR spectrum of Ur-POx-NH in  $\text{CDCl}_3$ .

## Experimental

### Materials

Pyridine, TsCl, allylamine, MeOTs, 3-(triethoxysilyl)propyl isocyanate (**TESPI**), di-n-butyltin dilaurate ( $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{lau})_2$ ), DMAc, methanol, diethyl ether,  $\text{CuSO}_4$ , KOH and  $\text{CaH}_2$  were purchased from ACROS and were used as received. 2-Methyl-2-oxazoline (**MOx**) and MeOTs were dried, distilled from  $\text{CaH}_2$  and stored under a dry nitrogen atmosphere. Acetonitrile was dried and distilled according to standard procedures.[31] Deuterated solvents ( $\text{CDCl}_3$  and  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) were purchased from SDS and were used without further purification. Glycerol carbonate (**GC**) was a generous gift from ONIDOL Corporation.

### Analytical techniques

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded using a Bruker AC 200 with  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{CD}_3\text{CN}$  as solvent. Size exclusion chromatography was performed on a PL-GPC 50 Plus equipped with an RI refractive index detector. Three PL aquagel-OH columns (25, 7.5 and 4.6 mm ID) were used at  $40^\circ\text{C}$  with a  $0.8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  flow rate of  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ : 7/3 (0.1M  $\text{LiNO}_3$ ), calibrated using POE standards. Fourier Transform Infrared (FTIR) spectra were recorded with a Perkin Elmer Spectrum 100 spectrometer equipped with an attenuated total reflectance (ATR) crystal. Melting points were measured on a Büchi 530 instrument.

### 4-(p-toluenesulfonate)methyl-1,3-dioxolan-2-one: GCTs

**GC** (10.09 g, 85.52 mmol) and tosyl chloride (24.46 g, 128 mmol, 1.5 eq) were dissolved in dry acetonitrile (1M). Another acetonitrile solution (1M) containing pyridine (13.53 g, 171 mmol, 2 eq) was prepared. At  $5^\circ\text{C}$  the first solution was added dropwise to the second one. The mixture was stirred for 6 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and concentrated under pressure. The resulting product **GCTs** was isolated in 51% yield.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.8 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{aromatic}}$ ), 7.4 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{aromatic}}$ ), 4.9 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cyclic}}$ ), 4.5 (d, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclic}}$ ), 4.4 (d, 1H,  $\text{CH}_{2\text{cyclic}}$ ), 4.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 2.4 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.2 (C=O cyclic), 145.8 ( $\text{C}_{\text{aromatic-CH}_3}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{\text{aromatic-S}}$ ), 129.9 and 127.5 ( $\text{CH}_{\text{aromatic}}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 68.6 ( $\text{CH}_{\text{cyclic-O}}$ ), 65.2 ( $\text{CH}_2\text{ cyclic}$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ).

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2943 (CH), 1796 (C=C), 1635 (C=O), 1425, 1172.

$m_p = 108^\circ\text{C}$ .

### Typical polymerization of MO<sub>x</sub> using GCTs: (HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. **GCTs** initiator and **MO<sub>x</sub>** were dissolved in dry acetonitrile (4 M). The solution was vigorously stirred at 81°C for 47h. Then, the product was quenched by addition of KOH-saturated methanolic solution (2.1 eq of KOH). The flask was maintained for 24 h at RT. After cooling, the polymer was isolated by slow precipitation from cold diethyl ether.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm): 3.9-3.6 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-OH, CH-OH and CH<sub>2</sub>-OH<sub>ω</sub> end group), 3.6-3.3 (m, (4n+2)H, CH<sub>2</sub> of PO<sub>x</sub> and CH<sub>2</sub>-N), 2.0 (s, 3nH, CH<sub>3</sub> of PO<sub>x</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm): 171.2-170.6 (C=O of PO<sub>x</sub>), CH-OH not observed, 64.9 (CH<sub>2</sub>-OH), 46.2-42.8 (CH<sub>2</sub> of PO<sub>x</sub> and CH<sub>2</sub>-N), 20.9 (CH<sub>3</sub> of PO<sub>x</sub>).

FTIR (cm<sup>-1</sup>): 3437 (OH), 2936 (CH), 1630 (C=O), 1416, 1175.

### Synthesis of Allyl-PO<sub>x</sub>

The reaction carried out under a dry nitrogen atmosphere. MeOTs and **MO<sub>x</sub>** were dissolved in dry acetonitrile (4 M). The solution was vigorously stirred at 81°C. The reaction product was quenched by addition of an adequate amount of allylamine (10 eq). The flask was maintained for 24 h at 45°C. After cooling, **Allyl-PO<sub>x</sub>** was isolated by slow precipitation from cold diethyl ether. **Allyl-PO<sub>x</sub>** was isolated in 94% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.8 (m, 1H, CH=), 5.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=), 3.9-3.3 (m, 4nH, CH<sub>2</sub> of PO<sub>x</sub>), 2.8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.0 (s, 3nH, CH<sub>3</sub> of PO<sub>x</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.2-170.6 (C=O of PO<sub>x</sub>), 132.2 (CH=), 118.1-117.1 (CH<sub>2</sub>=), 51.1-43.2 (CH<sub>2</sub> of PO<sub>x</sub> and CH<sub>2</sub>-N), 20.9 (CH<sub>3</sub> of PO<sub>x</sub>).

### Urethanization of (HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH via isocyanate route: Ur-PO<sub>x</sub>-Ur

After the dissolution of (HO)<sub>2</sub>-PO<sub>x</sub>-OH (0.5121g, 1.42 mmol) in 20 mL of DMAc, **TESPI** (2.2 mL, 6.26 eq) and n-Bu<sub>2</sub>Sn(lau)<sub>2</sub> (0.01 mL, 0.012 eq) were added under nitrogen. The reaction was maintained for 5 days at 35°C. **Ur-PO<sub>x</sub>-Ur** was isolated by slow precipitation from cold diethyl ether.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm): 4.95 (m, 1H, CH-O), 3.6-2.9 (m, (4n+40)H, CH<sub>2</sub> of PO<sub>x</sub>, CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-N and **TESPI**), 2.2-1.95 (s, 3nH, CH<sub>3</sub> of PO<sub>x</sub>), 1.1 (t, 27H, CH<sub>3</sub> of EtOSi).

FTIR (cm<sup>-1</sup>): 3334 (NH), 2928 (CH), 1629 (C=O of PO<sub>x</sub>), 1557 (C=O amide II of urethane).

**Urethanization of GC-POx<sup>ium</sup> via carbonate route: Ur-POx-NH**

**GCTs** initiator and **MOx** were dissolved in dry acetonitrile (4 M). The solution was vigorously stirred at 81°C. The reaction product **GC-POx<sup>ium</sup>** was quenched by addition of an adequate amount of allylamine (10 eq). The flask was maintained for 24 h at 45°C. After cooling, the polymer was isolated by slow precipitation from cold diethyl ether. **Ur-POx-NH** was isolated in 61% yield.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm): 5.9-5.6 (m, 2H, CH=), 5.3-4.9 (m, 4H, CH<sub>2</sub>=), 3.9-3.5 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-OH, CH-OH and CH-OCONH), 3.5-3.2 (m, (4n+6)H, CH<sub>2</sub> of POx, CH<sub>2</sub>-CH= and CH<sub>2</sub>-NCOMe), 2.0-1.6 (s, 3nH, CH<sub>3</sub> of POx).

### Conclusion

This study showed that **GCTs** coming from glycerol carbonate could act as functional initiator in the cationic ring-opening polymerization of oxazoline. The synthesis of polyoxazoline **GC-POx<sup>ium</sup>** carrying  $\alpha$ -carbonate group and  $\omega$ -oxazolium group was reported. The carbonate head group could be converted into diol with KOH addition to give **(HO)<sub>2</sub>-POx-OH**. Thus in situ polymerization and functionalization occurred. The comparison of two bio-based initiators coming from glycerol **GCTs** and **Solk-Ts** showed that **GCTs** offered the narrowest polydispersity and a better control of molecular weight even if its partial efficiency in the initiation step was demonstrated. Then the chemical modification of the end chains of polyoxazoline by urethanization was achieved using two alternative routes. In the isocyanate route the urethanization of hydroxyl end groups of **(HO)<sub>2</sub>-POx-OH** with functional isocyanate **TESPI** was checked by FTIR spectroscopy. In the carbonate route the reaction of nucleophiles as amines with carbonate and oxazolium end chains of **GC-POx<sup>ium</sup>** occurred in the same time as evidenced in NMR study. This work demonstrated that the functional initiator **GCTs** could be used to generate  $\alpha,\omega$ -functionalized polyoxazolines. This method is versatile and can accept many nucleophiles compatible with carbonate chemistry and many electrophiles compatible with isocyanate chemistry.

### Acknowledgments

The authors are grateful to ONIDOL Corporation for a generous gift of glycerol carbonate.

## References

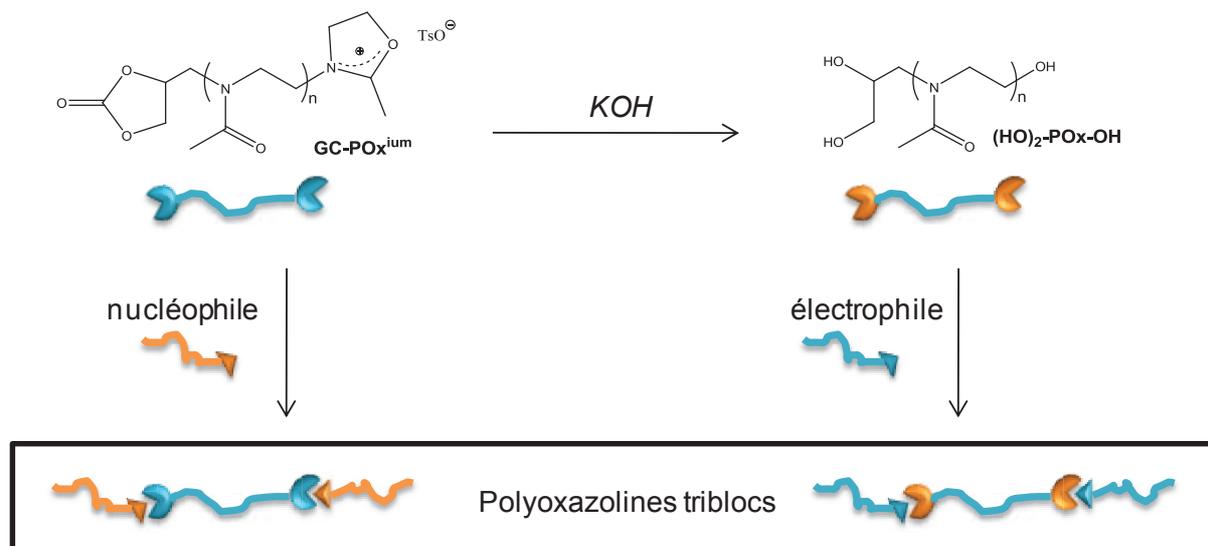
- [1] Adams N., Schubert U. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, 59, 1504-1520.
- [2] Woodle M. C., Engbers C. M., Zalipsky S. *Bioconjugate Chemistry* **1994**, 6, 493-496.
- [3] Kobayashi S. *Progress in Polymer Science* **1990**, 15, 751-760.
- [4] Giardi C., Lapinte V., Charnay C., Robin J. J. *React. Funct. Polym.* **2009**, 69, 643-649.
- [5] Biermann U., Friedt W., Lang S., Luhs W., Machmuller G., Metzger J. O., Klaas M. R., Schafer H. J., Schneider M. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2206-2224.
- [6] Jenck J. F., Agterberg F., Droscher M. J. *Green Chem.* **2004**, 6, 544-556.
- [7] Zheng Y., Chen X., Shen Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5253-5277.
- [8] Corma A., Iborra S., Velty A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2400-2502.
- [9] Rokicki G., Rakoczy P., Parzuchowski P. G., Sobiecki M. *Green Chem.* **2005**, 7, 529-539.
- [10] Parzuchowski P. G., Jaroch M., Tryznowski M., Rokicki G. *Macromolecules* **2008**, 41, 3859-3865.
- [11] Wolfson A., Dlugy C., Shotland Y. *Environ. Chem. Lett.* **2007**, 5, 67-71.
- [12] Simao A. C., Lynikaite-Pukleviciene B., Rousseau C., Tatibouet A., Cassel S., Sackus A., Rauter A. P., Rollin P. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 10, 744-748.
- [13] Tomita H., Sanda F., Endo T. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2001**, 39, 3678-3685.
- [14] PCT Patent 107568 2008.
- [15] UK Patent 2432160 2007.
- [16] Fricke N., Keul H., Möller M. *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, 210, 242-255.
- [17] Rousseau J., Rousseau C., Lynikaitė B., Sackus A., De Leon C., Rollin P., Tatibuët A. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8571-8581.
- [18] Shaikh A. A. G., Sivaram S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 951-976.
- [19] Clements J. H. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 663-674.
- [20] Einzmann M., Binder W. H. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2001**, 39, 2821.
- [21] Brissault B., Guis C., Cheradame H. *Eur. Polym. J.* **2002**, 38, 219-228.
- [22] Saegusa T., Ikeda H. *Macromolecules* **1973**, 6, 808-811.
- [23] Matyjaszewski K., Cationic polymerizations: mechanisms, synthesis, and applications, Marcel Dekker Inc., New York, 1996.
- [24] Hoogenboom R., Fijten M. W. M., Schubert U. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, 42, 1830-1840.
- [25] Hoogenboom R., Paulus R. M., Fijten M. W. M., Schubert U. S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, 43, 1487-1497.

- [26] Sakka S., Handbook of Sol-Gel Science and Technology: Processing, Characterization and Applications, V. I - Sol-Gel Processing , Kluwer Academic Publishers, **2005**.
- [27] Pardal F., Lapinte V., Robin J.J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, 47, 4617-4628.
- [28] Ochiai B., Satoh Y., Endo T. *Green Chem.* **2005**, 7, 765-767.
- [29] Ochiai B., Inoue S., Endo T. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, 43, 6613-6618.
- [30] Tomita H., Sanda F., Endo T. *J. Polym. Sc. Part A Polym. Chem.* **2001**, 39, 4091-4100.
- [31] Perrin. D., Purification of laboratory chemicals. New york: Pergamon press, 1980.

## Conclusion

Par cette étude, pour la première fois, l'intérêt du carbonate de glycérol tosylé (CGTs) dans le domaine des polymères a été démontré. Son utilisation comme amorceur fonctionnel de la polymérisation de la MeOx, a pu être validée, sans dégradation du monomère pendant la polymérisation. Toutefois son efficacité partielle n'a pas permis d'obtenir des masses parfaitement contrôlées même s'il s'est avéré plus efficace que son homologue solketal tosylé, développé par l'équipe de Binder. Un autre point fort de notre étude a été de démontrer que le  $(HO)_2-POx-OH$  est obtenu en une seule étape contre deux étapes dans la stratégie de Binder.

Le deuxième volet de cette étude a permis de montrer la versatilité de la stratégie pour fonctionnaliser les extrémités de chaîne des polyoxazolines (Figure IV.5). En effet, la réactivité des extrémités de chaîne a permis des réactions aussi bien en présence de nucléophiles et d'électrophiles à partir du  $(HO)_2-POx-OH$  et du  $GC-POx^{ium}$ , respectivement. La fonctionnalisation a été prouvée dans un cas précis, qui est la synthèse de fonctions terminales (hydroxy)uréthane par voie cyclocarbonate et par voie isocyanate.



**Figure V :** Synthèse de polymères triblocs à base de polyoxazoline.

## ***Conclusion générale***

L'objectif de ce travail a été de synthétiser des copolymères diblocs amphiphiles  $C_m$ - $POx_n$  et d'étudier leurs propriétés surfactives afin d'estimer leur intérêt dans des formulations cosmétiques et ceci en comparaison avec leurs homologues poly(oxyde d'éthylène) (POE) commercialisés sous le nom de Brij<sup>®</sup>.

La synthèse des copolymères  $C_m$ - $POx_n$  a été réalisée à partir d'amorceurs à chaîne alkyle  $C_{12}$  et  $C_{18}$  via des dérivés tosylés et iodés. Dans les deux cas, diverses longueurs de chaîne polyoxazoline ont été synthétisées avec  $n=26$ , 32-35 et 50-52. Ce panel de copolymères a été réalisé afin d'étudier l'impact de la longueur de la chaîne hydrophile sur les propriétés surfactives des copolymères  $C_m$ - $POx_n$ .

Ces copolymères amphiphiles  $C_m$ - $POx_n$  ont été caractérisés dans l'eau afin de comparer leur comportement par rapport à celui des surfactifs Brij<sup>®</sup>. Même si les valeurs de tension superficielle des copolymères  $C_m$ - $POx_n$  rentrent bien dans la gamme des surfactifs non-ioniques, le caractère plus hydrophile des surfactifs  $C_m$ - $POx_n$  a été démontré par rapport aux Brij<sup>®</sup> de longueurs de chaîne comparable. En effet, ils ont des CMC et des aires à l'interface globalement plus élevées et des effectivités plus faibles, traduisant un comportement plus hydrophile des  $C_m$ - $POx_n$  dû à un caractère hydrophile plus fort de la polyoxazoline par rapport au POE.

Par ailleurs, le pouvoir moussant, c'est-à-dire la densité et la stabilité de la mousse, des copolymères  $C_m$ - $POx_n$  et des Brij<sup>®</sup> ont été montrés comme étant du même ordre de grandeur, excepté pour le  $C_{18}$ - $POx_{52}$ . De même, le faible pouvoir mouillant des copolymères  $C_m$ - $POx_n$  et des Brij<sup>®</sup>, typique des surfactifs non-ioniques, a été mesuré. Parmi les surfactifs testés, le Brij 78, le  $C_{18}$ - $POE_{25}$ , les  $C_{12}$ - $POx_{26}$  et  $C_{18}$ - $POx_{26}$  possèdent un plus faible pouvoir mouillant que le Brij 78.

La méthode des diagrammes ternaires a permis de mettre en lumière un comportement majoritairement émulsionnant pour tous les surfactifs à base de polyoxazoline testés. A noter,

qu'en formulation cosmétique, les surfactifs sont utilisés à basses concentrations. Dans ce cas, les surfactifs à base de polyoxazoline,  $C_m-POx_n$  ont le même comportement que ceux à base de POE. C'est, à des concentrations plus importantes, moins intéressantes pour les formulations cosmétiques, qu'une différence de comportement est observée, puisque les surfactifs de type Brij<sup>®</sup> ont une organisation cristalline, contrairement aux surfactifs à base de polyoxazoline qui sont émulsionnants.

L'analyse toxicologique a montré une toxicité plus faible pour les surfactifs à base de polyoxazoline que pour le Brij<sup>®</sup> testé. Cette analyse a été effectuée par les méthodes officielles du relargage du rouge neutre et de la diffusion en gel d'agarose. De plus, des formulations cosmétiques utilisant les surfactifs, à base de polyoxazoline ou de leur équivalent POE ont été réalisées permettant de mettre en valeur une même stabilité en pH, pour les surfactifs testés, ainsi qu'un caractère plus viscosant pour les polyoxazolines que pour le POE. Par contre, il est à noter que les formulations de bases fluides obtenues à partir du surfactif à base de polyoxazoline sont des émulsions plus grossières que celles obtenues à partir du Brij<sup>®</sup>.

Les polyoxazolines et les surfactifs de type  $C_m-POx_n$  ont donc toute leur place en tant que matière première pour les formulations cosmétiques, leurs propriétés d'usage étant vraiment proches des surfactifs polyoxyéthylénés. Leurs avantages sur ceux-ci sont leurs conditions de synthèse moins problématiques que celles des dérivés éthoxylés, leur stabilité et leurs très bonne tolérance sur la peau ainsi que des propriétés épaississantes et stabilisantes en plus de leurs propriétés émulsionnantes. Ce dernier point présente un avantage réel, particulièrement d'actualité en formulation cosmétique où la tendance est à la réduction du nombre de matières premières et à la promotion d'ingrédients multifonctionnels pour des raisons de tolérance mais aussi de coût.

Ainsi, il serait intéressant d'étudier d'autres voies d'incorporation ou de mélange des phases lors de la réalisation de formulations à base de ces surfactifs afin d'optimiser leurs propriétés émulsionnantes, notamment dans le but d'obtenir des émulsions plus fines.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence, dans ce travail, des propriétés solubilisantes de ces surfactifs  $C_m-POx_n$  dans certaines conditions qu'il serait intéressant d'approfondir pour

des applications pharmaceutiques où les problèmes de solubilisation d'actifs peu solubles dans l'eau sont cruciaux.

Parallèlement, une étude a été réalisée démontrant l'intérêt d'un dérivé du carbonate de glycérol, le carbonate de glycérol tosylé, comme amorceur de la polymérisation de la 2-méthyl-2-oxazoline. Cet amorceur a permis de fonctionnaliser les polyoxazolines en extrémité de chaîne, avec la synthèse de fonctions terminales (hydroxy)uréthane.

## ***Partie expérimentale***

### Les Produits utilisés

Les réactifs utilisés sont le chlorure de *p*-toluène sulfonyle (TsCl) (AcrosOrganics), les alcools laurique et stéarylique (Sigma Aldrich), le chloroforme (Carlo Erba), la pyridine (Labover), le 1-iododécane (sigma aldrich) et le 1-iodooctadécane (sigma aldrich), la 2-méthyle-2-oxazoline (MOx) (Sigma aldrich), l'acétonitrile (Carlo Erba), le méthanol (Labover), l'hydroxyde de potassium (Carlo Erba) et l'éther éthylique (Labover), le Marcol (Shell), le Mygliol 812 (Sasol Condea, Allemagne) , le Brij 78, Brij 72 (ICI Specialty Chemicals), le Brij S100 (Croda).

### Les Techniques expérimentales

#### ▪ Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été réalisés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier Brücker Advance DRX (200, 300 ou 400 MHz). Chaque signal est caractérisé par son déplacement chimique ( $\delta$ ), son intensité, sa multiplicité et éventuellement sa constante de couplage (J en Hz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne en RMN  $^1\text{H}$ . Les solvants deutérés utilisés sont le  $\text{CDCl}_3$ , le  $\text{CD}_2\text{CN}$  et le  $\text{D}_2\text{O}$ .

#### ▪ Chromatographie par exclusion stérique (SEC)

Les analyses par chromatographie d'exclusion stérique ont été réalisées à l'aide d'un jeu de deux colonnes PL-gel. Le détecteur est un réfractomètre différentiel Water 2410 et l'éluant utilisé est le DMF (0,1% LiBr) à 70°C avec un débit de 0,8 mL.min $^{-1}$ . L'appareil a été calibré avec des standards de Polyméthylméthacrylate.

#### ▪ Tension de surface

Les mesures de tension superficielle ont été effectuées à l'aide d'un tensiomètre Processor Tensiometer K100 de la marque Krüss, par la méthode de la lame de Wilhelmy. Une lame en alliage platine a été utilisée. Toutes les mesures ont été effectuées à 25°C, après un temps d'attente de 30 minutes, afin que le film superficiel soit stabilisé.

### ▪ Spectrofluorimétrie

Les mesures de fluorimétrie ont été réalisées à l'aide d'un spectrofluorimètre de type RF-5301PO de la marque Shimadzu. Les échantillons sont préparés de la manière suivante : 1,5mL d'une solution aqueuse du polymère amphiphile considéré à laquelle sont ajoutés 75 $\mu$ L d'une solution de pyrène dissout dans un mélange méthanol/eau. La solution de pyrène a été réalisée en dissolvant tout d'abord le pyrène dans le méthanol à une concentration de  $1,9 \cdot 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> puis cette solution est diluée dans l'eau afin que le pyrène soit en concentration de  $1,9 \cdot 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>. Les mesures sont effectuées à 25°C après une agitation dans le noir pendant 30 minutes.

### ▪ Méthode des diagrammes ternaires

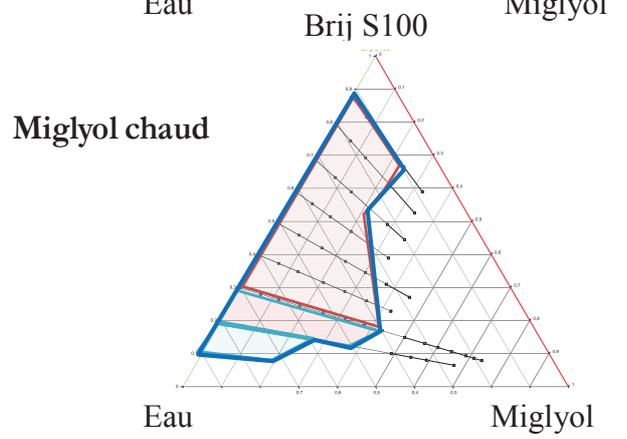
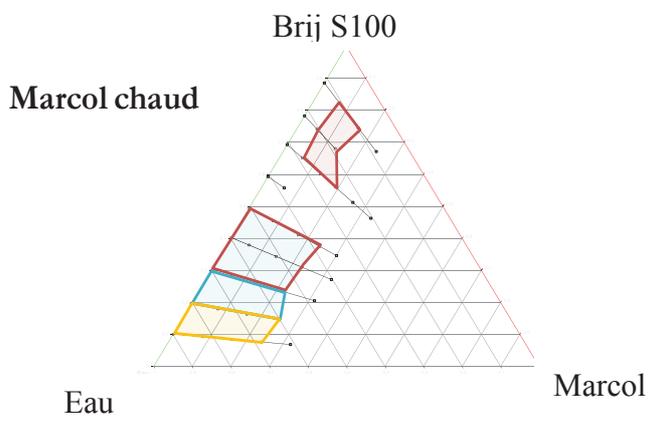
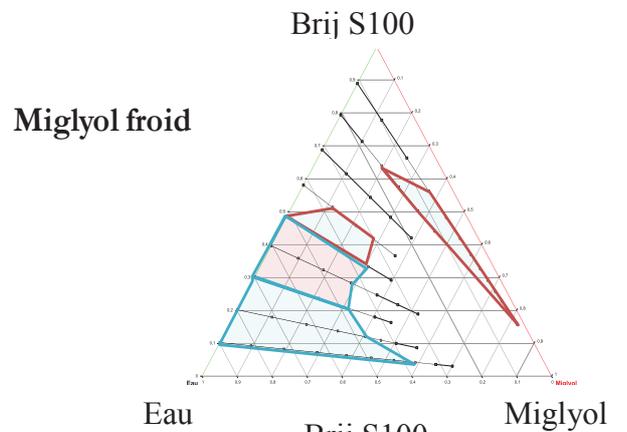
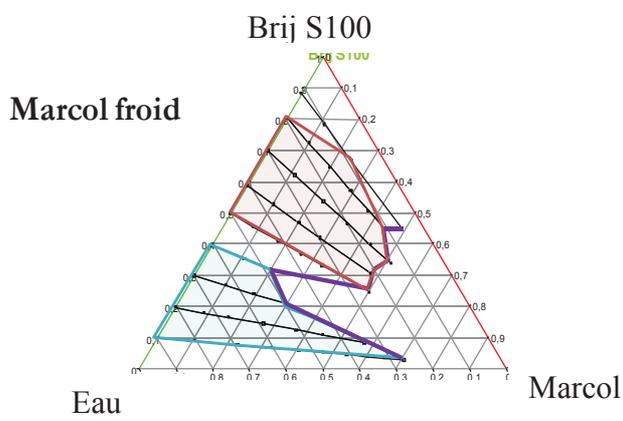
La méthode des diagrammes ternaires employée ici, consiste à dissoudre le surfactif à étudier dans l'eau à une concentration bien précise et à ajouter progressivement de l'huile. Cette étude a été effectuée avec deux huiles : le miglyol 812, qui est une huile végétale de type triglycéride caprique (C<sub>10:0</sub>, 30-45%)/caprylique (C<sub>8:0</sub>, 50-65%) et le marcol 52, qui est une huile de paraffine à structure linéaire de formule générale C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub> avec n=16~24. Cette étude est réalisée à température ambiante (25°C) et à chaud (70°C). Après chaque ajout d'huile, la solution est agitée puis le sens de la phase (eau dans l'huile ou huile dans eau) est déterminé avec un conductimètre. Le mélange est également observé au microscope à lumière polarisante.

Les significations des couleurs présentes sur les diagrammes ternaires sont les suivantes :

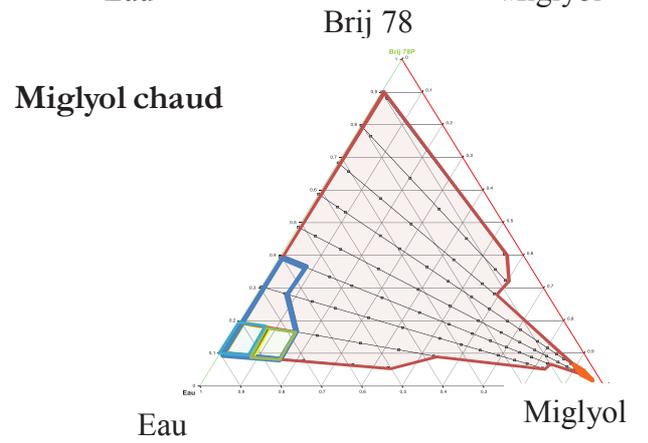
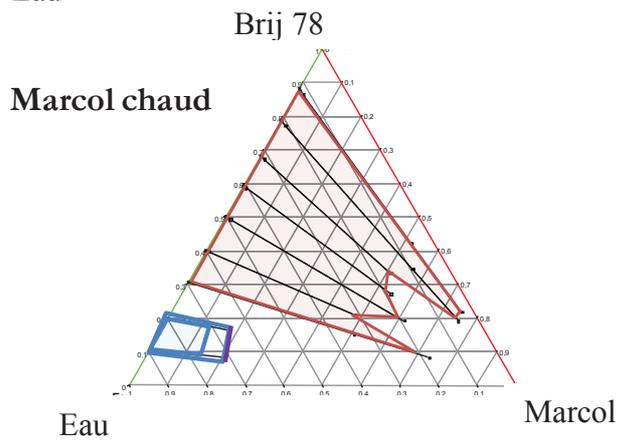
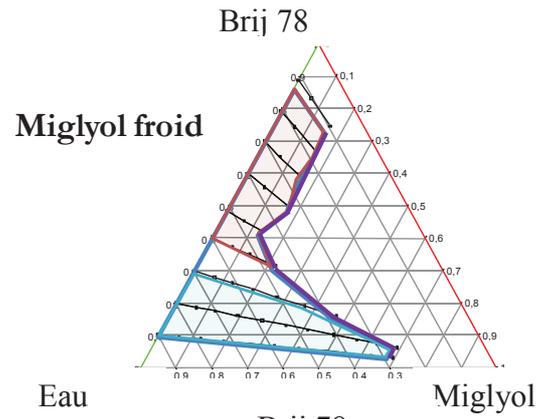
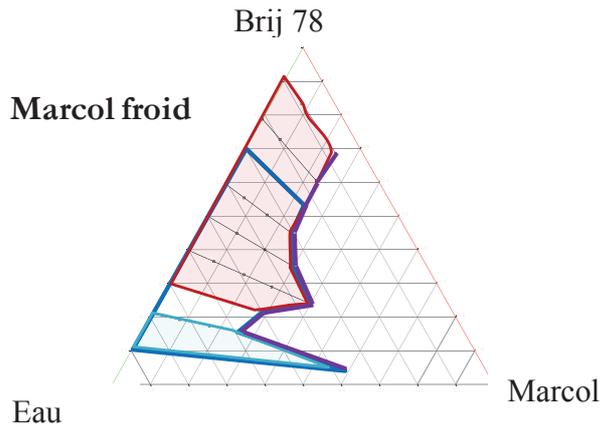
 H/E	 Emulsion fine	 Cristal liquide + globules	 Solution
 Cristal liquide	 Emulsion grossière	 Emulsion grossière + Cristal liquide	 Exsude

Les diagrammes ternaires non cités dans le chapitre II sont référencés ici.

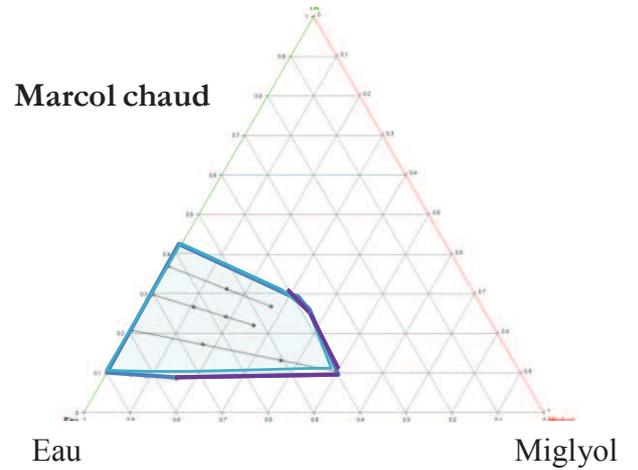
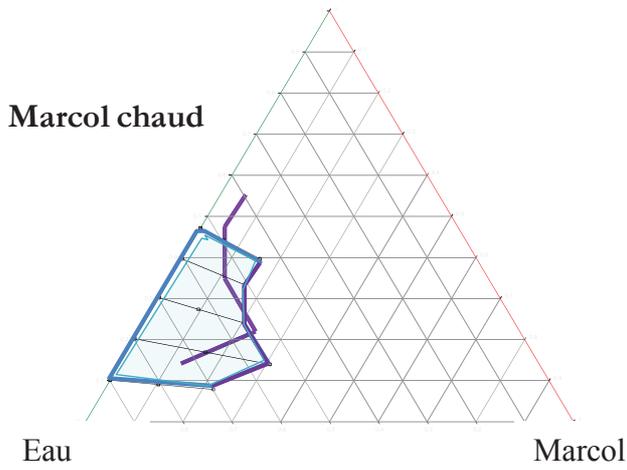
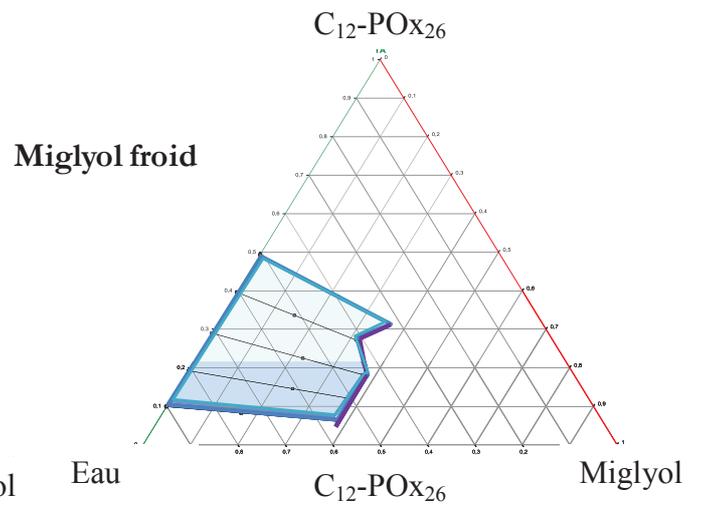
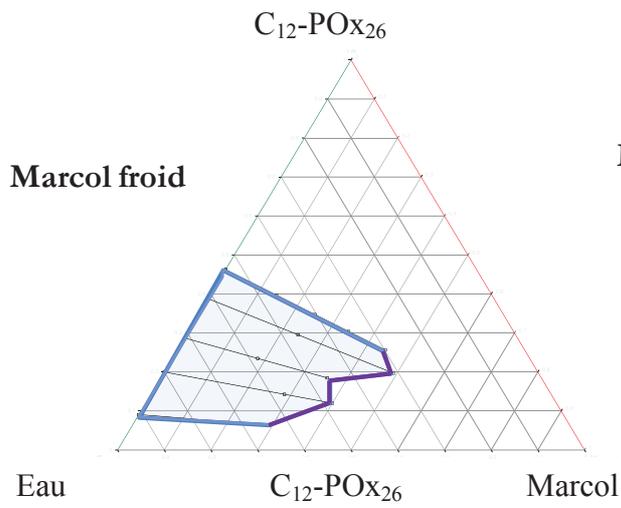
**Brij S100 (C<sub>18</sub>-POE<sub>151</sub>)**



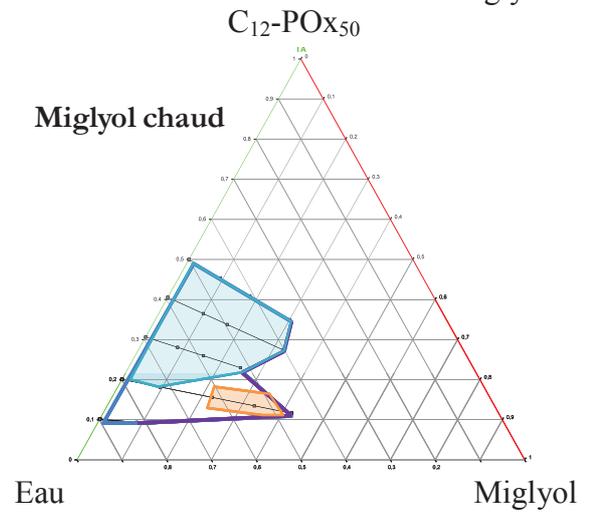
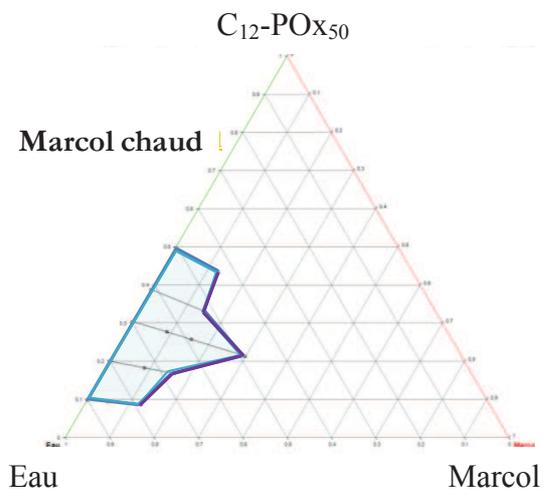
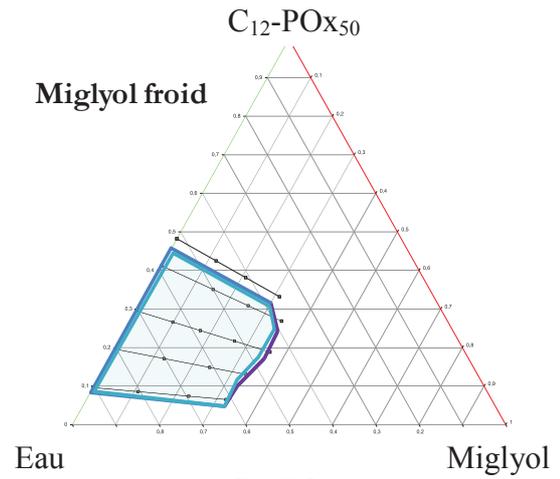
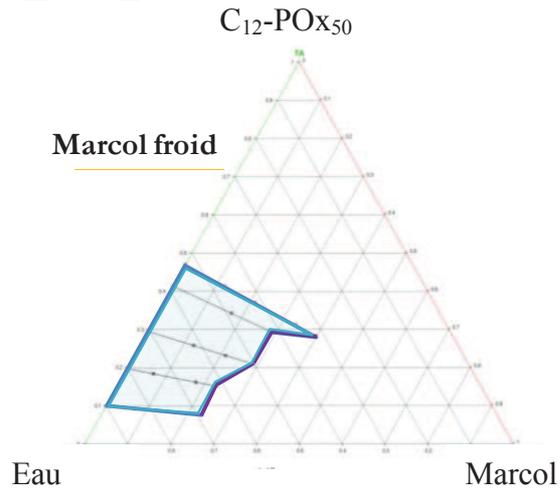
**Brij 78 (C<sub>18</sub>-POE<sub>35</sub>)**



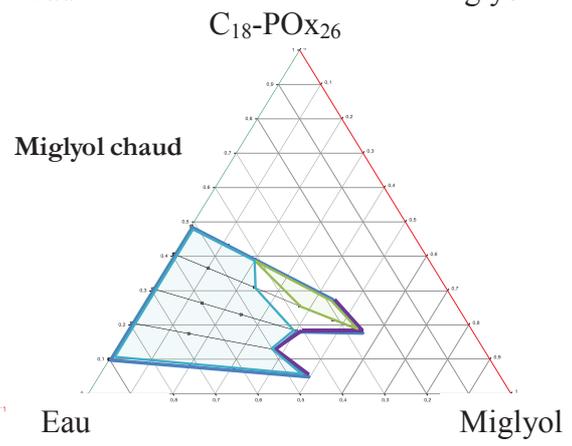
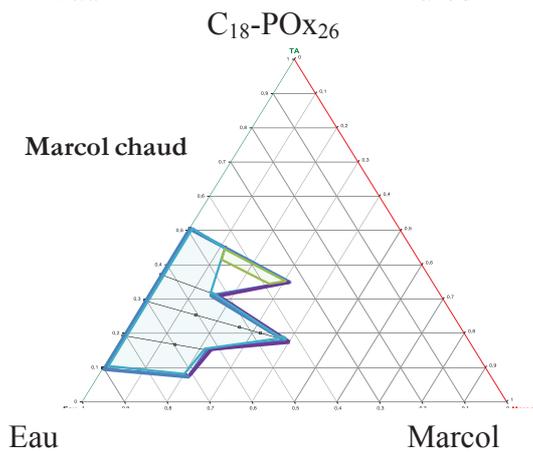
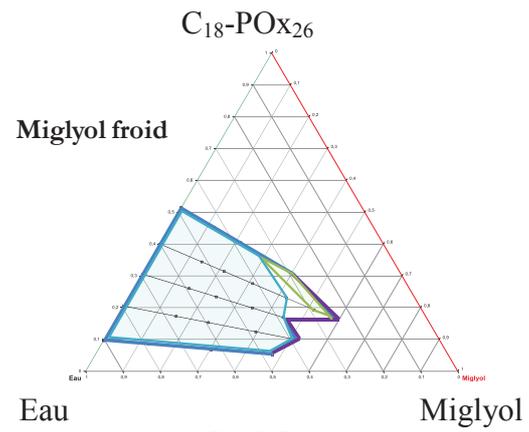
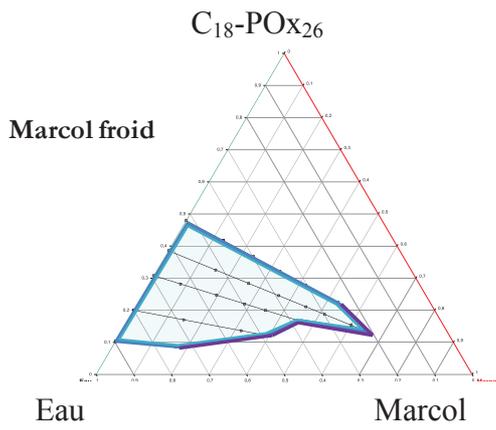
C<sub>12</sub>-POx<sub>26</sub>



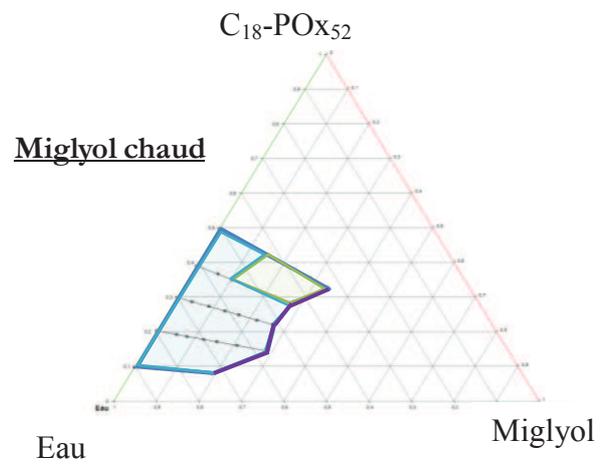
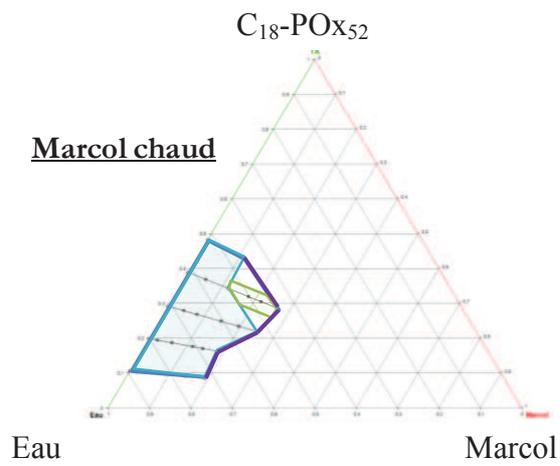
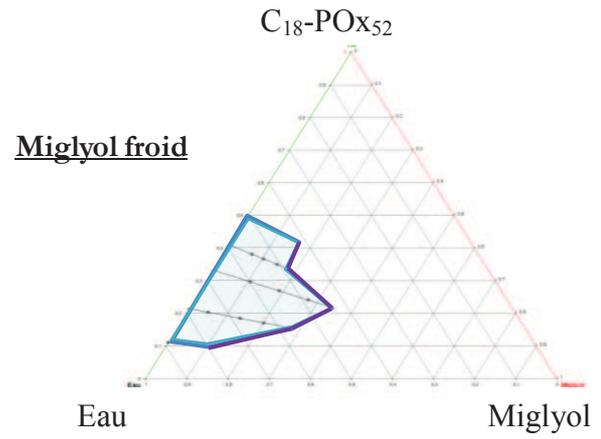
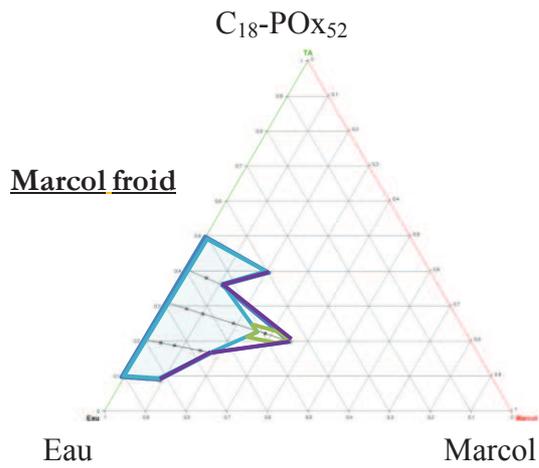
C<sub>12</sub>-POX<sub>50</sub>



C<sub>18</sub>-POx<sub>26</sub>



C<sub>18</sub>-POX<sub>52</sub>



▪ **Evaluation du pouvoir moussant**

L'évaluation du pouvoir moussant des surfactifs a été effectuée à l'aide d'un appareil Foamsan de la société Téclis pendant 180 secondes sur 20mL de solution avec un débit d'air de 250 mL/min. Le pouvoir moussant est effectué à des concentrations supérieures et proches de la valeur de la concentration micellaire critique.

▪ **Evaluation du point de trouble**

D'après la norme EN ISO 862 : 1005, la température de point trouble est la température au-dessus de laquelle les solutions aqueuses de surfactif deviennent hétérogènes par séparation des deux phases liquides. L'évaluation de la température de point de trouble est basée sur la norme européenne d'octobre 2006 "Détermination du point de trouble des agents de surface non ioniques obtenus par condensation d'oxydes d'éthylène". La solution de surfactif est chauffée jusqu'à ce qu'elle se trouble complètement. Ensuite, elle est lentement refroidie sous agitation constante, sa température étant mesurée simultanément. La température à laquelle le trouble disparaît et la solution devient homogène correspondant au point de trouble. Suivant la nature du surfactif et la pureté des produits, la solution peut se clarifier complètement ou devenir légèrement opalescente.

Il existe quatre méthodes de détermination du point de trouble, qui dépendent de la température à laquelle la solution de l'échantillon d'essai se trouble mais seulement trois étaient susceptibles de convenir à nos surfactifs:

- la méthode A, qui est utilisée lorsqu'une solution aqueuse contenant 1g d'échantillon dans 100g d'eau se trouble à une température comprise entre 10°C et 90°C,
- la méthode B, qui est utilisée lorsqu'une solution aqueuse contenant 1g d'échantillon dans 100g d'eau se trouble à une température supérieure à 90°C. Cette méthode utilise 1g d'échantillon dans 100g de solution saline à 50g/L en NaCl,
- la méthode C, utilisée lorsqu'une solution aqueuse contenant 1g d'échantillon dans 100g d'eau, se trouble à une température supérieure à 100°C. Cette méthode utilise 1g d'échantillon dans 100g de solution saline à 100g/L en NaCl.

▪ **Evaluation du pouvoir mouillant**

Expérimentalement, le pouvoir mouillant est déterminée par un test normalisé respectant la norme internationale ISO 8022:1990 (juillet 1990). L'évaluation du pouvoir mouillant est déterminée en immergeant un disque de coton avec un guide d'immersion dans un bécher normalisé.

La méthode consiste en la détermination de la concentration en agent de surface exprimée en g/L pour laquelle le temps de mouillage serait de 100s. Pour cela, plusieurs concentrations de surfactif en solution aqueuse sont réalisées et pour chacune d'entre elles, le temps nécessaire pour que le coton s'enfonce est chronométré. La valeur du pouvoir mouillant est alors déterminée graphiquement.

Etant donné la faible quantité de surfactif synthétisé disponible, nous n'avons pas pu appliquer la norme précisément pour notre mesure, nous avons donc adapté ce test de façon à pouvoir comparer les différents produits entre eux. Notre méthode a consisté à dissoudre les surfactifs à comparer dans l'eau à une concentration de 5g/L (ou plus élevée si nécessaire) et à chronométrer le temps nécessaire pour que le coton commence à s'enfoncer. Les valeurs obtenues sont ensuite comparées.

▪ **Détermination de la HLB**

La détermination de la HLB des surfactifs  $C_m-POx_n$  a été réalisée par comparaison avec un mélange de surfactifs dont les valeurs de HLB sont connues. Les mélanges contiennent 20% d'huile de paraffine, 5% du mélange de surfactifs ( $TA_1$  et  $TA_2$ ) et 75% d'eau. Une gamme d'émulsions avec un pourcentage de surfactif fixe est réalisée avec des ratios  $TA_1/TA_2$  différents. Dans notre cas le  $TA_1$  correspond au Brij 72 de  $HLB = 4,9$  et le  $TA_2$  le surfactif hydrophile. L'objectif est de rechercher l'émulsion optimale, c'est-à-dire l'émulsion la plus fine et la plus stable. Ce mélange, correspondant à l'émulsion optimale, possède une HLB de mélange,  $HLB_{mélange}$ , qui est calculée à partir de l'équation suivante :

$$HLB_{mélange} = \frac{(m_1 HLB_1 + m_2 HLB_2)}{m_1 + m_2}$$

La HLB du surfactif a caractérisé est réalisée par comparaison avec celle d'un Brij dont la structure est proche de la sienne.

▪ **Gamme de microémulsions**

Les gammes de microémulsions sont réalisées en dissolvant le surfactif en association avec un autre surfactif, dans notre cas lipophile, le Brij 72. Le mélange de surfactifs est dissout à une concentration de 1% dans un mélange constitué à 50% d'huile, le Marcol, et 50% d'une solution saline à 3%. C'est le rapport en surfactif, au sein du mélange, qui varie. Le tout est chauffé à 70°C, jusqu'à stabilisation des phases. A l'aide d'un laser, il est possible de situer, la formulation optimale, c'est-à-dire lorsque la préparation apparait sous forme de triphasique avec un rapport volumique eau/huile égal à un. Dans ce cas, les surfactifs possèdent la même affinité pour l'eau que pour l'huile, ainsi la phase médiane, la microémulsion, contient des quantités égales d'eau et d'huile avec les phases huileuses et aqueuses, situées de part et d'autre.- La plus grande partie du surfactif se trouve dans cette microémulsion et y forme un film séparant les micro-domaines aqueux et huileux.

▪ **Evaluation de la viscosité**

La viscosité des formulations cosmétiques a été étudiée en mode dynamique avec un rhéomètre de type Brookfield, Physica MCR 301 de la marque Anton-Paar (Autriche). Il est constitué d'une partie inférieure statique sur ou dans laquelle est déposé l'échantillon et de mobile tournant au-dessus. Le mobile utilisé est plan. La manipulation est réalisée à 25°C sur une gamme de vitesse de cisaillement de 0 à 2000s<sup>-1</sup>.

▪ **Méthode officielle d'évaluation du potentiel irritant par détermination de la cytotoxicité après diffusion en gel d'agarose**

Cette méthode est tirée du journal officiel de la république française. Le principe de cette méthode est basé sur la détermination de la cytotoxicité d'un produit, vingt-quatre heures après son application à la surface d'un gel d'agarose en contact avec une monocouche cellulaire.

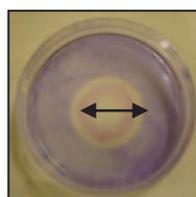
Le protocole expérimental utilisé est le suivant : A jour-1 (J-1), les cellules sont trypsinisées et comptées puis sontensemencées à raison de 2 millions de cellules pour un volume de 4mL de milieu par boîte de pétri de 50mm de diamètre. Les boîtes sont ainsi placées dans l'incubateur avant le coulage du gel d'agarose. A J0, une solution à 1% d'agarose dans le milieu 2X (c'est-à-dire concentré deux fois), 25mL sont préparées telles que : 5mL de milieu DMEM (Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium,

milieu utilisé pour maintenir les cellules de culture) 10X (concentré 10fois), 0,7mL bicarbonate de sodium 7,5%, 5mL de sérum de veau fœtal, 0,5mL de L-glutamine à 200mM, 0,5mL de Pénicilline-streptomycine (100 X), 0,5mL d'acides aminés non essentiels (100X) et 12,2mL d'eau ultra-pure. Toujours à J0, après élimination par aspiration du milieu de culture, 4mL de la solution d'agarose à 1% est coulée dans chacune des boîtes de pétri, puis les boîtes sont laissées, une dizaine de minutes, sous la hotte à flux laminaire afin que le gel d'agarose se solidifie. Enfin, un disque de papier filtre de 6mm de diamètre est déposé à la surface du gel d'agarose, au centre de la boîte, et 10 $\mu$ L de la solution à tester sont déposés délicatement à la surface du disque (Figure 1). Les boîtes de pétri sont ensuite remis à l'incubateur.



**Figure 1** : Boîte de pétri contenant le gel d'agarose et le disque de papier filtre sur lequel la solution est déposée.

Le lendemain, à J+1, après 24 heures  $\pm$  1heure de contact, le gel d'agarose et le disque imprégné de produit sont retirés délicatement. Un rinçage avec 2mL de PBS (phosphate buffered saline en anglais, tampon phosphate salin) est réalisé puis 2mL d'une solution de coloration Giemsa sont ajoutés. Après 15minutes de contact, le colorant est éliminé par rinçage au PBS. Après coloration des cellules, une zone de lyse (zone non colorée) (Figure 2) peut apparaître au centre de la boîte, dont le diamètre est exprimé en centimètres avec une décimale. Ce diamètre permet d'évaluer la cytotoxicité du produit testé.



Zone de lyse

- **Figure 2** : Zone de lyse sur un gel d'agarose contaminé.

La cytotoxicité du produit est donnée par la classification du Tableau 1. Afin de permettre la vérification de la validité de l'essai, il est conseillé de procéder systématiquement à des contrôles à l'aide des témoins suivants :

- témoin négatif : PBS,
- témoin positif : solution de SDS à 10%.

Les témoins doivent être classés correctement, cytotoxicité faible pour le témoin négatif et cytotoxicité modérée ou importante pour le témoin positif. Plusieurs solutions contenant les surfactifs aux concentrations de 0,5, 1, 5, 10, 25 et 50% sont réalisées.

**Tableau 1** : Classification de la cytotoxicité en fonction du diamètre de lyse.

Diamètre de lyse moyen (cm)	Classification
diamètre moyen < 2,0	cytotoxicité faible
$2,0 \leq$ diamètre moyen $\leq$ 3,0	cytotoxicité modérée
diamètre moyen $\geq$ 3,0	cytotoxicité importante

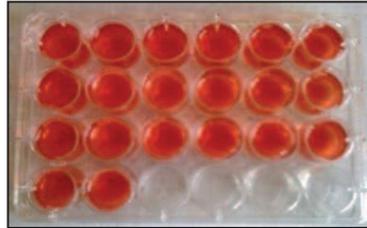
#### ▪ Méthode officielle de relargage du rouge neutre

Cette méthode est tirée du journal officiel de la république française. Cette évaluation est effectuée sur des fibroblastes de cornée de lapin de lignée SIRC, cultivés dans un milieu de culture contenant du DMEM à 1g/L de glucose, additionné de 10% de sérum de veau fœtal, d'antibiotiques (Pénicilline et Streptomycine) et de L-glutamine. Les cellules sont maintenues en atmosphère humide contrôlée (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

La LD<sub>50</sub>, la dose létale 50, est une valeur toxicologique de référence réservée à l'expérimentation animale alors que le test du rouge neutre est basé sur l'évaluation de la cytotoxicité du produit par détermination de la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) correspondant à la concentration entraînant 50% de mortalité des cellules. Cette concentration est déterminée par la méthode de relargage du rouge neutre. Une fois les puits traités, le révélateur est ajouté à chacun d'entre eux, une densité optique (DO) par puits est alors mesurée.

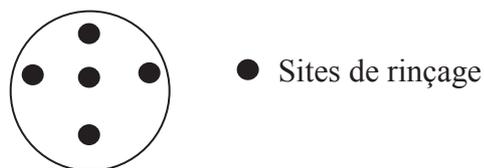
Le protocole expérimental utilisé est le suivant : la veille de l'essai, les cellules sont trypsinisées, comptées etensemencées en microplaque de 24 puits, à raison de 200 000 cellules par puits sous un volume de 1mL de milieu de culture. La plaque est placée à

l'incubateur 24 heures. Deux puits par solution à testée sont réalisés. Le jour de l'essai, 24 heures après l'ensemencement, le milieu de culture est éliminé par aspiration. Une solution colorante est préparée à partir d'une solution de rouge neutre diluée au 66<sup>ème</sup> dans le milieu de culture puis est déposée sur les cellules à raison de 1mL par puits (Figure 3). La plaque est placée 3 heures à l'incubateur.



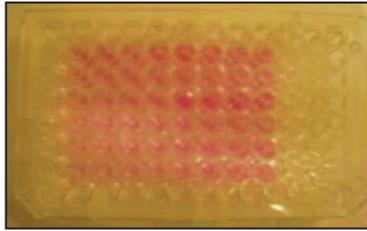
**Figure 3** : Plaque de type 24 puits, dont les puits à traiter contiennent la solution colorante.

Une fois le temps écoulé, la solution colorante est éliminée et chaque puits est rincé deux fois avec 2mL de PBS avant d'être traité avec 500 $\mu$ L de la solution à tester. Après 25 secondes de contact, la dilution testée est aspirée et à 30 secondes précises, 5 rinçages avec 2mL de PBS sont réalisés. Les rinçages doivent être pratiqués verticalement, au goutte-à-goutte au niveau des cinq sites de rinçage imposés comme montrés sur la Figure 4.



**Figure 4** : Schéma représentant les 5 sites de rinçage dans un puits.

Le surnageant est aspiré après chaque rinçage et après le dernier rinçage, les puits restent dépourvus de milieu en attendant la phase de révélation. Après traitement complet de la microplaque, 1mL de solution de révélation (contenant 1% d'acide acétique, 50% d'éthanol et 49% d'eau distillée) est déposé dans chacun des puits et des allers-retours sont pratiqués afin d'homogénéiser la préparation. La solution de révélation est transférée dans une microplaque de 96 puits à raison de 200 $\mu$ L par puits. Chaque puits est réparti dans 4 puits de 200 $\mu$ L (Figure 5).



**Figure 5** : Plaque de type 96 puits contenant la solution de révélation.

La lecture de la densité optique est réalisée à 540 nm contre le blanc (solution de révélation) sur un lecteur de microplaques. On obtient ainsi une valeur de densité optique (DO) par puits. Le pourcentage de mortalité cellulaire est calculé à partir de la formule suivante :

$$\% \text{ mortalité} = 100 - \frac{DO \text{ moyenne des puits traités}}{DO \text{ moyenne des puits témoins négatif}} \times 100$$

La cytotoxicité du produit est alors évaluée par rapport au Tableau 2. De façon à vérifier la validité de l'essai, il est conseillé de procéder systématiquement à des contrôles à l'aide des témoins suivants :

- témoin négatif : PBS,
- témoin positif : Solution de SDS à 10%.

Les témoins doivent être classés correctement, cytotoxicité négligeable pour le témoin négatif et cytotoxicité importante pour le témoin positif.

**Tableau 2** : Classification de la cytotoxicité en fonction de la  $CI_{50}$ .

Concentration inhibitrice à 50% (%)	Classification
>50	cytotoxicité négligeable
$25 < CI_{50} \leq 50$	cytotoxicité modérée
$\leq 25$	cytotoxicité importante



- Pour la base fluide à base de Brij 78

**Tableau 3** : Résultats de l'analyse sensorielle pour la base fluide obtenue avec le Brij 78.

Panel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Moyenne
<b>Aspect (Brillance)</b>	4	4	3	4	4	4	4,5	4,5	4,5	3,5	4	4	<b>4,00</b>
<b>Contact immédiat</b>													
<b>(texture)</b>	1,5	2	3,5	1	1	3	2	2	2,5	1	3	1,5	<b>2,00</b>
<b>Application</b>													
Etalement	4	4,5	3,5	4,5	4	4	5	5	4	4,5	4	4	<b>4,25</b>
Vitesse de pénétration	4	4	4	1	1	4	4	2	2,5	4	3,5	2	<b>3,00</b>
<b>Fini</b>													
Collant	3	5	4	1	1	4,5	5	4,5	4	3	2	5	<b>3,50</b>
Gras	5	4	5	5	5	4,5	4	4	4,5	4,5	5	4	<b>4,54</b>
Brillant	5	4	5	2,5	4	4	5	4	4	4,5	4	4	<b>4,17</b>
Douceur	3,5	4,5	3	4	2	3,5	3	2	3	3	3,5	3,5	<b>3,21</b>

- Pour la base fluide à base de C<sub>18</sub>-POX<sub>26</sub> (2/2)

**Tableau 4** : Résultats de l'analyse sensorielle pour la base fluide obtenue avec le C<sub>18</sub>-POX<sub>26</sub> (2/2).

Panel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Moyenne
<b>Aspect (Brillance)</b>	2,5	2	4	4	3	3	4,5	5	3,5	4	3	3,5	<b>3,50</b>
<b>Contact immédiat</b>													
<b>(texture)</b>	3	3	2,5	1	1	2,5	2	1	2,5	1	1,5	3	<b>2,00</b>
<b>Application</b>													
Etalement	3	4	4	4,5	4	4	4	4	3,5	4	4	4,5	<b>3,96</b>
Vitesse de pénétration	4	4	4	2	3	4,5	2	1	4	2	3	4,5	<b>3,17</b>
<b>Fini</b>													
Collant	3	4,5	4	3,5	4	5	5	4	3	2	4,5	5	<b>3,96</b>
Gras	5	5	5	4	4	5	4	4	4	5	5	4	<b>4,50</b>
Brillant	5	5	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	<b>4,75</b>
Douceur	3,5	4	4	2,5	3	4	2	1,5	3	2,5	2,5	2,5	<b>2,92</b>

- Pour la base fluide à base de C<sub>18</sub>-POx<sub>26</sub> (1,5/2,5)

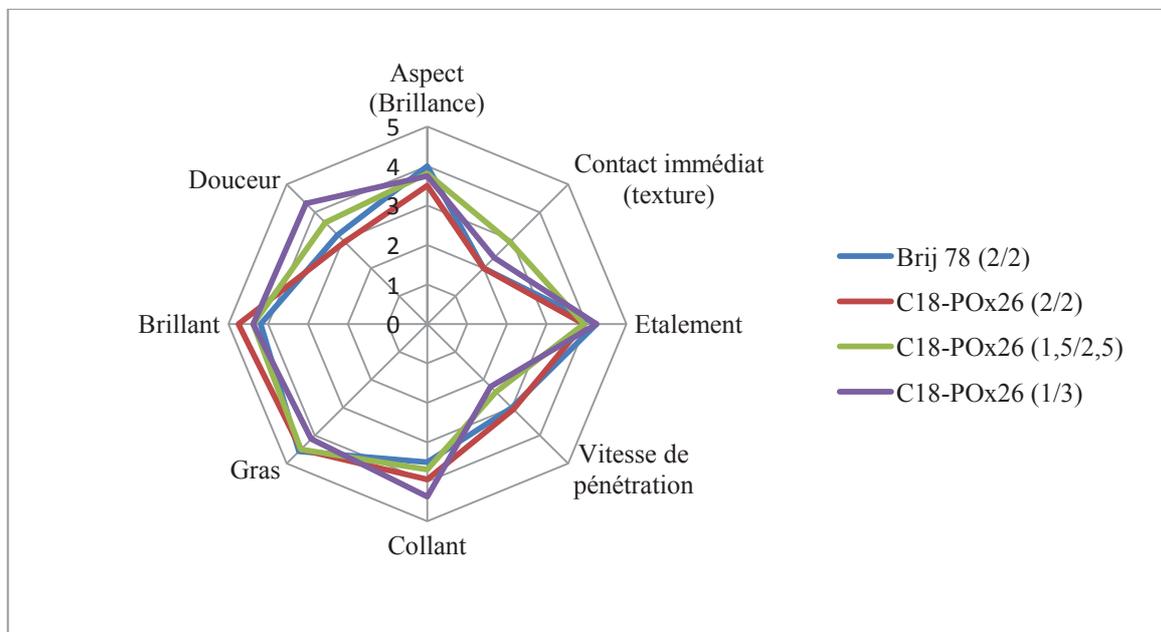
**Tableau 5** : Résultats de l'analyse sensorielle pour la base fluide obtenue avec le C<sub>18</sub>-POx<sub>26</sub> (1,5/2,5).

Panel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Moyenne
<b>Aspect (Brillance)</b>	3	4	3	4,5	5	4	4	3	3	4	5	4	<b>3,88</b>
<b>Contact immédiat (texture)</b>	2,5	2,5	3,5	3	3	3,5	4	3	2,5	2	2	3,5	<b>2,92</b>
<b>Application</b>													
Etalement	3,5	3,5	3,5	4	4	5	4	4	4,5	3,5	3,5	4	<b>3,92</b>
Vitesse de pénétration	4	3,5	4	1	1	4	1	1					<b>2,44</b>
<b>Fini</b>													
Collant	3,5	5	3	3,5	5	4,5	3	2					<b>3,69</b>
Gras	5	5	5	4	4	5	4	4	4,5	4,5	4	5	<b>4,50</b>
Brillant	5	5	4	3	5	5	4	4	4	4,5	4,5	4,5	<b>4,38</b>
Douceur	3	5	3	4	4	4	4	2,5	2	4	4	4	<b>3,63</b>

Pour la base fluide à base de C<sub>18</sub>-POx<sub>26</sub> (1/3)

**Tableau 6** : Résultats de l'analyse sensorielle pour la base fluide obtenue avec le C<sub>18</sub>-POx<sub>26</sub> (1/3).

Panel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Moyenne
<b>Aspect (Brillance)</b>	3	3,5	3	4,5	5	4	3,5	4	3,5	3	4	4	<b>3,75</b>
<b>Contact immédiat (texture)</b>	1,5	3,5	3,5	1,5	2,5	3	2	2	2	2,5	2,5	2	<b>2,38</b>
<b>Application</b>													
Etatement	3,5	3,5	5	5	4,5	4	4	4	4,5	5	4	4	<b>4,25</b>
Vitesse de pénétration	4	4	5	0,5	1,5	3	0	0	3	3	3	0	<b>2,25</b>
<b>Fini</b>													
Collant	3,5	4,5	5	4,5	4,5	4	5	5	4,5	4	4	4	<b>4,38</b>
Gras	5	4	5	4	4	5	4	2	4,5	4	4	4	<b>4,13</b>
Brillant	5	3,5	4,5	4	4	5	4	4,5	5	4,5	4,5	4	<b>4,38</b>
Douceur	3,5	4,5	5	5	5	4	3	4,5	5	4	4	4	<b>4,29</b>



**Figure 6** : Profil sensoriel des bases fluides formulées.

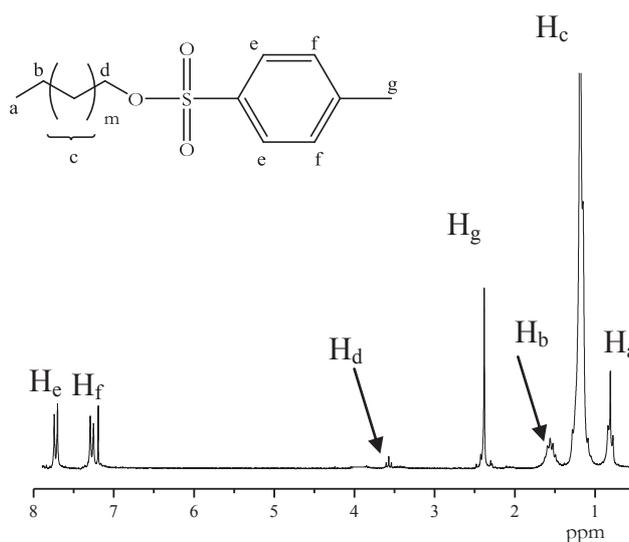
Les modes opératoires détaillés▪ Synthèse des alcools gras tosylés

Les conditions opératoires de la tosylation des alcools gras consistent en la dissolution dans le chloroforme de l'alcool gras (1eq.), du *p*-toluène sulfonyle (TsCl) (2 eq.) et de la pyridine (2,38 eq.). Deux solutions sont préparées :

solution A : contenant l'alcool gras, le chloroforme (0,5 M) et la pyridine.

solution B : contenant le TsCl dans du chloroforme (0,5M).

Ajouter lentement la solution B à la solution A, le tout dans un bain de glace. Après une agitation à température ambiante sous azote et pendant trois jours, trois extractions à l'eau puis à l'aide d'une solution  $\text{CuSO}_4$  ( $10 \text{ g.L}^{-1}$ ) sont réalisées. Les  $\text{C}_{12}$ -OTs et  $\text{C}_{18}$ -OTs ont ainsi été obtenus avec un rendement de 65 et 70%, respectivement. La tosylation a été vérifiée par RMN  $^1\text{H}$  dans le chloroforme deutéré (Figure 8).

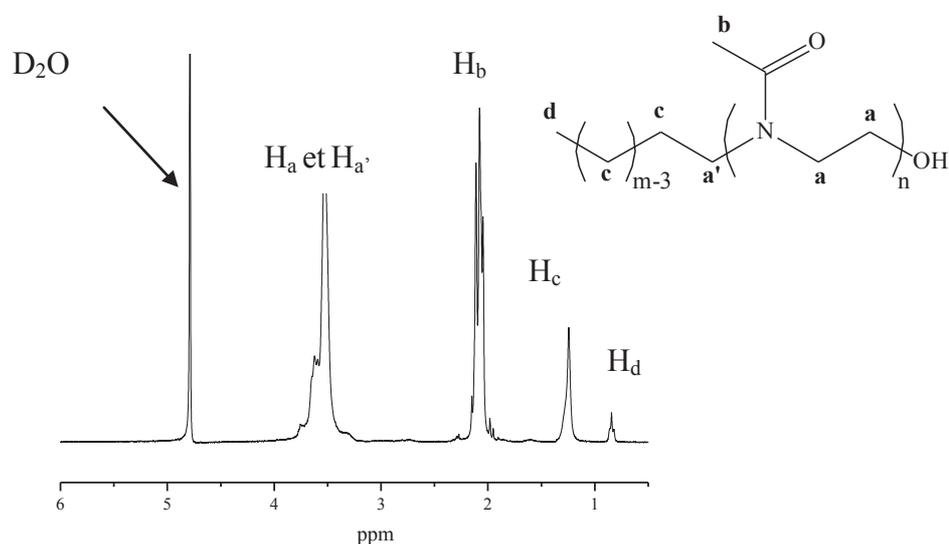


**Figure 8:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'alcool laurique tosylé dans  $\text{CDCl}_3$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,8 (H<sub>e</sub>), 7,4 (H<sub>f</sub>), 3,5 (H<sub>d</sub>), 2,4 (H<sub>g</sub>), 1,5 (H<sub>b</sub>), 1,1 (H<sub>c</sub>), 0,8 (H<sub>a</sub>).

▪ **Polymérisation de la 2-méthyle-2-oxazoline**

▪ Une solution contenant l'amorceur, alcool gras tosylé ou alcane iodé, (1 éq.) et l'acétonitrile (4 M) est préparée, puis une fois que la solution a été mélangée sous azote, ajouter le MeOx (n éq.) à l'aide d'une seringue. L'agitation est poursuivie à 80°C, sous azote, pendant le temps de polymérisation, avant l'ajout d'une solution de méthanol saturée en KOH. Puis, l'agitation est maintenue pendant 1 nuit, à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors dilué dans l'acétonitrile avant d'être précipité dans l'éther froid. Les deux phases, solide et liquide, sont alors séparées et la phase solide est concentrée sous pression réduite.



▪ **Figure I.36 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  de  $\text{C}_{12}\text{-POx}_n$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) : 3,5 ( $\text{H}_a$  et  $\text{H}_{a'}$ ), 2,1 ( $\text{H}_b$ ), 1,3 ( $\text{H}_c$ ), 0,8 ( $\text{H}_d$ ).

▪ **Réalisation des formulations cosmétiques**

Les formulations sont réalisées sur 10 grammes. Chacune des formulations est réalisée, en pesant séparément la phase grasse et la phase aqueuse, puis en chauffant les deux phases à 75°C. Enfin, la phase aqueuse est incorporée dans la phase grasse sous agitation mécanique et le mélange est refroidi sous agitation. Le Tableau 7 référence les proportions des différents produits utilisés dans les formulations.

**Tableau 7** : Formulations de la base fluide, de la crème anti-acnée et de la crème dépilatoire.

		<b>Base fluide</b>	<b>Anti-Acnée (pH = 3)</b>	<b>Dépilatoire (pH = 10)</b>
<b>Phase grasse</b>	Brij 78 ou C <sub>18</sub> -POx <sub>26</sub> (%)	2	1,5	2
	Brij 72 (%)	2	3,5	3
	huile minérale (%)	8		8
	alcool stéarylique (%)	1		6
	sébacate d'isopropyle (%)		8	
	alcool cétéarylique (%)		1,5	
	acide stéarique (%)		2	
	silicone DM200 (%)		0,5	
<b>Phase aqueuse</b>	acide salicylique (%)		1	
	thioglycolate trihydrate de calcium (%)			10
	hydroxyde de calcium (%)			5
	propylène glycol (%)			3
	EDTA de sodium (%)			0,15
	Kathon CG (conservateur) (%)	0,15	0,15	0,15
	eau (%)	q.s.p. 100	q.s.p. 100	q.s.p. 100

---

## SYNTHESE DE SURFACTIFS A BASE DE POLYOXAZOLINE PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET FORMULATION

Nous décrivons dans ce manuscrit la synthèse et l'étude de surfactifs à base de poly(2-méthyl-2-oxazoline) et de corps gras. Pour cela, deux voies de synthèse ont été réalisées. La première qui consiste à amorcer la polymérisation avec un alcool gras tosylé. La deuxième voie de synthèse a été réalisée en amorçant la polymérisation par un alcane iodé. Les surfactifs ainsi obtenus ont une chaîne grasse saturée ayant douze ou dix-huit atomes de carbone et des longueurs de chaînes polymères variables.

Ces surfactifs sont examinés afin d'évaluer leur aptitude à la formulation. Ainsi, la valeur de leur concentration micellaire critique a été déterminée par tensiométrie et spectrofluorimétrie. Ensuite, l'évaluation de leurs pouvoirs mouillant et moussant, de leur HLB, de leur température de point de trouble... ont été déterminés afin de les comparer avec leurs homologues POE, les Brij<sup>®</sup>. Dans l'optique d'une application à la formulation, des tests d'évaluation de leur toxicité ont également été réalisés. Enfin, des préparations cosmétiques ont été formulées, à base de ces surfactifs et des Brij<sup>®</sup>.

Parallèlement, une étude a été menée démontrant l'intérêt du carbonate de glycérol tosylé comme amorceur de la polymérisation de la 2-méthyl-2-oxazoline. Cet amorceur a permis de fonctionnaliser les polyoxazolines en extrémité de chaîne par des fonctions terminales (hydroxy)uréthane.

*Mots clés* : Polyoxazoline, surfactif non-ionique, Brij<sup>®</sup>, formulation

---

## SYNTHESIS, PROPERTIES AND FORMULATION OF SURFACTANTS BASED ON POLYOXAZOLINE

In this manuscript, we describe the synthesis and the study of surfactants based on poly(2-methyl-2-oxazoline) and vegetable oil derivatives. Two ways for the synthesis are realized. The first path consists to initiate the polymerization with a tosylate fatty alcohol. The second synthetic route was realized by initiating the polymerization by an iodoalkane. The obtained surfactants have a saturated fatty chain with twelve or eighteen carbon atoms and various lengths of polymeric chain.

This surfactants are reviewed to assess their suitability for the formulation. Thus, the value of their critical micelle concentration was determined by tensiometry and spectrofluorimetry. After, the evaluation of their wetting and foaming powers, their HLB, their cloud point temperature... was determined in order to compare with their homologous POE, the Brij<sup>®</sup>. In the context of an application in the formulation, evaluation tests of toxicity were also made. Next, cosmetic preparations were realized, based on these surfactants and Brij<sup>®</sup>.

In parallel, a study was conducted to demonstrate the tosylate glycerol carbonate interest as initiator in the 2-methyl-2-oxazoline polymerization. This initiator enables to functionalize the polyoxazoline in the chain end with (hydroxy)uréthane terminal function.

*Keywords*: Polyoxazoline, nonionic surfactants, Brij<sup>®</sup>, formulation

---

### Discipline

Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

---

### Laboratoire

Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR CNRS 5253  
Equipe Matériaux Avancés pour la Catalyse et la Santé  
15 avenue Charles Flahault 34093 Montpellier Cedex 5