UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

SUBSTRATS POREUX BIODÉGRADABLES PRÉPARÉS À PARTIR DE PHASES CO-CONTINUES DANS LES MÉLANGES DE POLYMÈRES IMMISCIBLES

PIERRE SARAZIN
DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D.)
(GÉNIE CHIMIQUE)
SEPTEMBRE 2003

© Pierre Sarazin, 2003.

National Library of Canada
Bibliothèque nationale du Canada

Acquisitions and Bibliographic Services
Acquisisitons et services bibliographiques

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 0-612-89236-0
Our file Notre référence
ISBN: 0-612-89236-0

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou aturement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this dissertation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de ce manuscrit.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the dissertation.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

SUBSTRATS POREUX BIODÉGRADABLES PRÉPARÉS À PARTIR DE PHASES CO-CONTINUES DANS LES MÉLANGES DE POLYMÈRES IMMISCIBLES

présentée par : SARAZIN Pierre

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

Mme HEUZEY Marie-Claude, Ph.D., présidente

M. FAVIS Basil D., Ph.D., membre et directeur de recherche

M. BUSCHMANN Michael, Ph.D., membre

M. HU Guo-Hua, D.H.R., membre

Aux honnêtes gens

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur Basil D. Favis, pour m'avoir accueilli en toute confiance dans son équipe de recherche. Outre un encadrement de qualité, j'ai vraiment apprécié sa souplesse face aux aléas de la vie quotidienne, et son respect absolu de la famille. Je le remercie également pour m'avoir impliqué dans les charges de travaux dirigés et d'enseignement à l'École Polytechnique, ainsi que dans l'encadrement de plusieurs étudiants pour leur projet de fin d'études. Je remercie le professeur Bo Fisa, pour ses conseils lorsque j'envisageais d'entreprendre un doctorat.

Je suis particulièrement reconnaissant au Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (NATEQ, anciennement FCAR) pour l'octroi d'une bourse d'études, qui a été appréciable. Mes remerciements s'adressent aussi au Dr. Johanne Denault, pour m'avoir facilité certaines expériences au sein de l'Institut des Matériaux Industriels à Boucherville (IMI), du Conseil National de Recherches du Canada (CNRC).

Je remercie Florence pour son soutien inconditionnel, Nick tout particulièrement ainsi que Jianming, Joël, Maryam et Pei-Lian pour leur amitié et pour leur aide précieuse au cours de ce doctorat. Enfin, je remercie aussi certains de mes collègues, notamment la joyeuse équipe de mon bureau – Yann, Pierre, Rachid, Ramin, Sylvain et Thomas, avec lesquels j'ai passé d'excellents moments à l'Ecole Polytechnique.

RÉSUMÉ

Certaines applications du domaine biomédical, pour le génie tissulaire et la livraison contrôlée de médicaments, requièrent des matériaux poreux biodégradables. Ces matériaux sont principalement utilisés comme structures à l'intérieur duquel le tissu va se développer. Ultimement, le substrat poreux biodégradable doit être entièrement remplacé par les cellules et une matrice extracellulaire naturelle. Dans cette thèse, une nouvelle approche est proposée pour préparer des matériaux biodégradables avec une porosité précisément structurée et interconnectée. La méthode nécessite la préparation contrôlée de mélanges de polymères immiscibles dont les phases sont co-continues en utilisant la technologie des procédés à l'état fondu, suivie par l'extraction en masse de l'une des phases (la phase porogène). La structure est dite co-continue lorsque chacune des phases est entièrement continue à travers le mélange. La méthode présentée permet de préparer des matériaux poreux avec un très bon contrôle de la taille des pores, de leur volume (densité) et de leur forme. L'aspect final du substrat peut être adapté afin d'être utile pour des applications biomédicales. Il est possible de contrôler les caractéristiques de la surface externe du substrat (surface ouverte, surface fermée, modification de la taille des pores à la surface).

Les mélanges de polymères immiscibles ont été préparés par mixage à l'état fondu dans un mélangeur interne. La continuité des phases a été estimée par extraction/gravimétrie de l'une des phases ou de chaque phase sélectivement. La morphologie des mélanges a été examinée par microscopie électronique à balayage (MEB) sur les échantillons extraits. La microstructure a été étudiée par l'analyse d'image de micrographies de MEB, et aussi par les techniques d'adsorption d'azote BET et de porosimétrie au mercure après l'extraction de l'une des phases. Les polyesters thermoplastiques aliphatiques tels que le polylactide, le polyglycolide, le

polycaprolactone et leurs copolymères ont été choisis en raison de leur excellente biocompatibilité, biodégradabilité, de leur résistance mécanique et de leur approbation pour certaines applications cliniques sur les êtres humains. Le polystyrène, le poly(oxyde d'éthylène) et aussi certains des polyesters précédemment mentionnés ont été utilisés comme polymères porogènes.

Initialement, l'étude a porté sur les mélanges binaires et compatibilisés de poly(L-lactide)/polystyrène (PLLA/PS) après l'extraction de la phase PS. On montre que les phases sont quasiment co-continues de 40 à 75% PS pour les mélanges binaires et de 40 à 60% pour les mélanges compatibilisés. Ainsi, il a été démontré que la taille des pores ainsi que l'étendue de la région co-continue pouvaient être contrôlées par la composition des mélanges et la modification de l'interface. Le recuit statique du mélange après le mixage est un moyen d'accroître la taille des phases du système. L'extraction de la phase PS a donc permis de créer une porosité entièrement interconnectée, définie par une morphologie très contrôlée (volume et taille des pores) dans un matériau de poly(L-lactide) (PLLA). Dans cette première étude, le diamètre des pores se situait entre 0.9 et 72 micromètres pour un volume de pore constant de 45-47%, et le volume de pore pouvait être compris entre 35 et 74% selon la composition des mélanges. Ensuite des substrats poreux de PLLA ont été préparés sous forme de disque avec un volume de pore correspondant à 65% du matériau. La performance mécanique sous une déformation appliquée ainsi que la dégradation *in vitro* en conditions accélérées ont été comparées avec des disques de PLLA sans porosité. Il a été clairement démontré que des substrats ayant leur surface externe fermée pouvaient être créés avec une épaisseur de paroi extérieure contrôlée. De même, des structures symétriques et asymétriques pourvues d'une surface ouverte ont été préparées.

La partie suivante de notre travail traite de la préparation de substrats PLLA à partir de deux polymères biodégradables médicalement autorisés et de la performance de tels matériaux poreux. Dans ce cas, de faibles quantités de la phase porogène peuvent être tolérées dans le substrat final. Des structures co-continues de poly(L-lacide) et de poly(ε-caprolactone) PLLA/PCL ont été obtenues. Une large gamme de taille était

générée par le contrôle de la composition des mélanges et du recuit. L'extraction subséquente de la phase porogène PCL a permis d'obtenir un matériau poreux PLLA avec un volume de pore entre 50 et 60%. Le diamètre moyen en volume mesuré par porosimétrie au mercure variait entre 1.5 et 88 micromètres. La limite supérieure de ces tailles de pores est de l'ordre de grandeur de celles produites pour certains substrats du génie tissulaire. Des matériaux de polyglycolide et de PCL poreux, issus des phases co-continues des mélanges de PLLA/polyglycolide et de PCL/poly(oxyde d'éthylène) ont aussi été réalisés afin de démontrer la large applicabilité du protocole de préparation. Les structures poreuses produites à partir des mélanges PLLA/PCL possédaient un haut niveau d'intégrité mécanique et un degré de cristallinité entre 25 et 38%. Les modules en compression et la résistance à 10% de déformation étaient respectivement plus élevés que 190 et 11 MPa. Le module en compression des substrats correspondait à 10 à 20% de celui du PLLA pur. Le matériau pouvait être fortement déformé, en raison de la porosité. Ce haut niveau de performance mécanique indique que de tels matériaux pourraient avoir un potentiel comme implant solide, tels que des plaques, tiges ou vis. Des études du chargement montrent que les pores de 1.5 micromètres de diamètre étaient remplis à environ 80% par l'eau sous une pression de 40 atm appliquée pendant une heure. Le chargement d'une solution aqueuse de sérum albumine bovine (BSA) a été effectué sous pression et les résultats indiquent que de larges quantités de BSA pouvaient être conduites à l'intérieur du substrat (jusqu'à 25% de la masse initiale de la capsule poreuse). Ces résultats indiquent que la structure poreuse interne est accessible à la solution aqueuse et que ce matériau démontre un certain potentiel comme substrat pour des applications de chargement.

Comme la phase PLLA ne pouvait pas être dissoute sélectivement dans les mélanges PLLA/PS, la région de co-continuité était évaluée indirectement. Pour une détermination plus précise de la formation de la structure co-continue, le poly(L-lactide) a été remplacé par du poly(ε-caprolactone) (PCL). Le PCL possède une biocompatibilité similaire, bien qu'il présente une dégradation plus lente. La continuité des phases a été obtenue par l'extraction de chacune des phases. Les mélanges ont été effectués à

plusieurs températures dans un mélangeur interne. La température de mixage avait peu d'effet sur la morphologie jusqu'à la concentration de 20%-30%. Cependant, pour des mélanges plus concentrés, l'effet était manifeste. La région de co-continuité était élargie de 50-65%PS à 30-70%PS lorsque la température de mixage passait de 230 à 155°C. La taille des phase (PS ou PCL) pour les mélanges 50/50 variait de 8-9 micromètres à 230°C à 0.9-1.3 micromètres à 155°C. Au-dessus de la fraction volumique de 30%, la coalescence est fortement affectée par la température de mixage. La variation asymétrique de l'étendue de la région de co-continuité en fonction de la température de mixage a été attribuée aux effets de la tension interfaciale dynamique. Ces résultats permettent presque de séparer les effets du processus de déformation/désintégration de ceux de la coalescence sur le développement de la continuité et de la co-continuité. La coalescence pour le PS dispersé dans une matrice PCL semble être le phénomène dominant la taille des phases des mélanges concentrés. Ces résultats soulignent le besoin de modèles sur la co-continuité qui incluraient des paramètres reliés aux effets de la coalescence. Les données soulignent le potentiel significatif de la température de mixage comme outil pour le contrôle de la morphologie co-continue des mélanges de polymères.

ABSTRACT

There is a need for porous biodegradable materials in such applications as tissue engineering and drug delivery. In the former case such materials can be used as a scaffold within which tissue can develop. Ultimately the biodegradable porous material is entirely replaced by cells and natural extracellular matrix. In this thesis a novel approach to preparing biodegradable materials with highly structured and interconnected porosity is proposed. The method involves the controlled preparation of immiscible co-continuous polymer blends using melt-processing technology followed by a bulk solvent extraction step of one of the phases (the porogen phase). A co-continuous structure is defined as the state when each phase of the blend is fully interconnected through a continuous pathway. This method allows for the preparation of porous materials with highly controlled pore size, pore volume and pore shape which can then be transformed and shaped in various forms useful for biomedical applications. Various properties of the skin of the polymeric articles (closed-cell, open-cell, modification of the pore size) can be controlled.

Immiscible blends were prepared by melt mixing in a batch mixer. The continuity of the phase was estimated by solvent extraction/gravimetry of one of the phase or of each phase selectively. The morphology of the blends is examined by scanning electronic microscopy (SEM) on extracted specimens. The scale of the microstructure is measured using image analysis on SEM micrographs, and also with BET and mercury intrusion porosimetry techniques, after extraction of one of the phase. Thermoplastic aliphatic polyesters such as polylactide, polyglycolide, polycaprolactone and their copolymers are selected because of their excellent biocompatibility, biodegradability, and mechanical strength and their approval for certain human clinical applications.

Polystyrene, poly(ethylene oxide) and also some of the aliphatic polyesters named above are used as the porogen polymer.

Initially, the study on the immiscible binary and compatibilized poly(L-lactide)/polystyrene blends (PLLA/PS) after extraction of the PS phase demonstrated that highly percolated blends exist from 40-75%PS and 40-60%PS for the binary and compatibilized blends, respectively. It is demonstrated that both the pore size and extent of co-continuity can be controlled through composition and interfacial modification. Quiescent annealing of the blend after melt mixing is also used to substantially increase the pore size of the system. Extraction of the PS phase in the blend, carried out after the above preparation protocols is a route to generating completely interconnected porosity of highly controlled morphologies (pore size, void volume) in poly(L-lactide) materials. In this first study, the pore diameter was controlled from 0.9 to 72 μm for a constant pore volume of 45-47%, and the pore volume was modified from 35-74% depending on the blend composition. In a subsequent part of the work, aspects related to the preparation of a disk-shaped porous PLLA scaffold with 65% void volume are considered. The mechanical performance under applied strain as well as aspects related to the accelerated in-vitro degradation of the scaffold are compared with non-porous PLLA capsules. It is demonstrated that additional solvent immersion protocols can be used to create closed-cell porous scaffolds with closely controlled skin thickness. Open-cell symmetric scaffolds as well as open-cell asymmetric structures can also be prepared.

The subsequent part of our work treats of the preparation of porous PLLA from a blend of two biodegradable polymers and the performance of such porous materials. This portion of the work uses only polymer materials which have been medically approved for internal use. In this case, small amounts of the porogen phase can be tolerated in the final porous substrate. Co-continuous blends comprised of poly(L-lactide)/Poly(ε-caprolactone) PLLA/PCL, were prepared via melt processing. A wide range of phase sizes for the co-continuous blend is generated through a combination of concentration control and quiescent annealing. Subsequent extraction of the PCL

porogen phase generates a fully interconnected porous PLLA material with a void volume between 50 and 60%. The volume average pore size is controlled from 1.5 to 88 μm as measured by mercury intrusion porosimetry. The upper limit of pore size reported above is in the range required for scaffolds for tissue engineering. Micrographs of porous polyglycolide and PCL derived from co-continuous blends of PLLA/polyglycolide and PCL/poly(ethylene oxide) are also shown and demonstrate the versatility and wide applicability of this preparation protocol. The porous structures produced from PLLA/PCL blends possess a high level of mechanical integrity and a degree of crystallinity between 25 to 38%. High values of both compressive modulus and strength at 10%-strain are obtained, greater than 190 and 11 MPa respectively. The compressive modulus is found to be from 10 to 20% of that of the pure PLLA material. The material also exhibit high deformation, due to the porosity. This high level of mechanical performance indicates that these materials could also have potential as a solid implant such as for plate, rod, and screw fixation systems. A series of loading studies were also carried out and it was shown that under a pressure of 40 atm applied for 1 hour, the pores of a 1.5 micron porous PLLA structure were filled to approximately 80% by water. In addition, the loading of an aqueous solution of a model drug compound, bovine serum albumin (BSA), was carried out at 40 atm and the results indicate that large quantities of BSA (up to 25% of the weight of the original porous capsule) can be driven into the pores. These results indicate that the internal porous structure is accessible to aqueous solution and that this material also has potential as a substrate for loading applications.

As the PLLA phase can not be dissolved selectively in PLLA/PS blends, the co-continuity range was evaluated indirectly. To precisely assess the formation of the co-continuous morphology, the polylactide was replaced by a poly(ε-caprolactone) (PCL) in the following work. PCL possesses a similar biocompatibility, although it exhibits a much slower degradation rate. Continuity of the phases is obtained then by selective extraction of each phase. PCL and PS are blended in a batch mixer at various temperatures. It is observed that the blending temperature between 155 and 230°C has

only a small effect on the morphology up to a PS or PCL composition of about 20 or 30%. However beyond that composition the effect is dramatic. The microstructure of the 50/50 blend demonstrates a phase size (dv) of 8-9 μm at 230°C and 1.5 μm at 155°C. Furthermore, the concentration range of co-continuity is broadened from 50-65%PS at 230°C to 30-70%PS at 155°C. Beyond a volume fraction of 0.30, the effect of temperature on coalescence plays a dominant role. The asymmetric effect of temperature on the concentration range of co-continuity is attributed to dynamic interfacial tension effects. These results practically allow for a separation of the effects of deformation/disintegration processes and coalescence on continuous and co-continuous morphology development. Coalescence phenomena for systems such as the PS in PCL case is clearly the dominant parameter controlling phase size at higher compositions. These results underline the requirement of co-continuity models to include parameters related to coalescence effects. The data indicate the significant potential of mixing temperature as a tool for the morphology control of co-continuous polymer blends.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE IV

REMERCIEMENTS V

RÉSUMÉ VI

ABSTRACT X

TABLE DES MATIÈRES XIV

LISTE DES TABLEAUX XX

LISTE DES FIGURES XXI

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS XXVIII

LISTE DES ANNEXES XXXI

CHAPITRE I INTRODUCTION ET OBJECTIFS 1

1.1 Introduction 1

1.2 Objectifs 3

CHAPITRE II REVUE DE LA LITTÉRATURE : MÉLANGES DE POLYMÈRES ET STRUCTURE CO-CONTINUE; SUBSTRATS POLYMÈRES POREUX BIODÉGRADABLES UTILISÉS DANS LE DOMAINE BIOMÉDICAL.....5

2.1 Introduction 5

2.2 Terminologie 8

2.3 Notions fondamentales pour la déformation, la rupture, la stabilité et la coalescence de gouttes dans une matrice.....10

2.3.1 Déformation et rupture d'une goutte (Taylor) 11

2.3.2 Instabilités capillaires (Tomotika).....14

2.3.3 Mécanisme transitoire de rupture de fils.....16

2.3.4 Influence de l'élasticité dans les mélanges de fluides viscoélastiques (Van Oene).....18

2.3.5 Coalescence.....23

2.4 Co-continuité et inversion de phase.....28

2.5 Formation des structures co-continues au cours du mixage.....35

2.5.1 Co-continuité par un mécanisme de déformation, rupture et coalescence de la phase dispersée (théorie de la percolation).....36

2.5.2 Co-continuité par la formation de lamelles qui se brisent en réseau co-continu.....44

2.6 Contrôle de la morphologie co-continue 52

2.6.1 L'effet de la tension interfaciale 52

2.6.2 L'effet de la viscosité des phases et du rapport de viscosité.....53

2.6.3 Effet de la compatibilisation 54

2.6.4 Stabilité de la structure co-continue à un recuit statique.....55

2.7 Recherche appliquée : structure poreuse à partir de mélanges dont les phases sont co-continues.....57

2.7.1 Les substrats poreux comme alternative thérapeutique dans le génie tissulaire et pour la libération de médicaments....58
2.7.2 Exigences pour la conception des substrats....59
2.7.3 Les polymères synthétiques biodégradables utilisés en biomédical....62

CHAPITRE III SYNTHÈSE DES ARTICLES....64

CHAPITRE IV MORPHOLOGY CONTROL IN CO-CONTINUOUS POLY(L-LACTIDE)/POLYSTYRENE BLENDS: A ROUTE TOWARDS HIGHLY STRUCTURED AND INTERCONNECTED POROSITY IN POLY(L-LACTIDE) MATERIALS....68

4.1 Introduction....70
4.2 Experimental....72
4.2.1 Materials....72
4.2.2 Rheological analysis....73
4.2.3 Interfacial tension....75
4.2.4 Dynamic mechanical thermal analysis....75
4.2.5 Blend preparation....76
4.2.6 Solvent extraction and continuity of the PS phase....77
4.2.7 Microtomy and Scanning Electron Microscopy....78
4.2.8 Image analysis, BET and mercury porosimetry on extracted samples....78
4.2.9 Annealing of the blends....79
4.3 Results and discussion....80
4.3.1 Characterization of the Materials and Blends....80
4.3.2 Compatibilization of the PLLA/PS blends....84

4.3.3 Continuity Development of the PS phase in PLLA/PS blends 89
4.3.4 Development of the continuity of the PS phase in compatibilized PLLA/PS blends.....93
4.3.5 Microstructure of PLLA/PS Blends.....95
4.3.6 Effect of Static Annealing on Compatibilized and Non-Compatibilized Blends.....98
4.3.7 Route Towards Highly Controlled Porous PLLA Materials.....100
4.4 Conclusion 102
4.5 Acknowledgements 102
4.6 References 103

CHAPITRE V PREPARATION, MORPHOLOGY CONTROL AND ACCELERATED DEGRADATION OF POROUS POLY(L-LACTIDE) SCAFFOLDS.....106
5.1 Introduction 108
5.2 Materials and Methods 110
5.2.1 Materials.....110
5.2.2 Preparation of the capsules.....110
5.2.3 Intrinsic viscosity measurement.....111
5.2.4 Selective solvent extraction of the porogen phase 111
5.2.5 Microtomy and Scanning Electron Microscopy 112
5.2.6 Mercury intrusion porosimetry on porous PLLA.....112
5.2.7 Compressive mechanical test 112
5.2.8 Accelerated in vitro degradation on porous PLLA scaffolds.....113
5.3 Results 114
5.3.1 Preparation procedure of the porous scaffolds.....114
5.3.2 Scaffold morphology.....116
5.3.3 Mechanical properties and accelerated biodegradation 121

5.4 Conclusion 124
5.5 Acknowledgements 125
5.6 References 125

CHAPITRE VI PREPARATION AND PROPERTIES OF POROUS POLY(L-LACTIDE) OBTAINED FROM A CO-CONTINUOUS BLEND OF TWO BIODEGRADABLE POLYMERS 128

6.1 Introduction 130
6.2 Experimental 139
6.2.1 Materials 139
6.2.2 Rheological analysis 140
6.2.3 Dynamic mechanical thermal analysis 141
6.2.4 Blend preparation 141
6.2.5 Annealing of the blends 141
6.2.6 Differential scanning calorimetry 141
6.2.7 Solvent extraction and continuity of the porogen phase 142
6.2.8 Microtomy and Scanning Electron Microscopy 143
6.2.9 Pore diameter measurements 143
6.2.10 Compressive mechanical test 143
6.2.11 Water penetration 144
6.2.12 Loading with model drug compound 144
6.3 Results and discussion 145
6.3.1 Immiscibility of PLLA/PCL blends 145
6.3.2 Porous materials obtained from the PLLA/PCL blends 146
6.3.3 Blends with other biomedical polymers 153
6.3.4 Physical and mechanical properties 154
6.3.5 Water uptake and loading 158

6.4 Conclusion 161
6.5 Acknowledgements 161
6.6 References 162

CHAPITRE VII DISCUSSION GÉNÉRALE 169
7.1 Choix des systèmes de polymères 169
7.2 Les méthodes d'analyse 172
7.3 Les résultats obtenus 174
7.4 Avantages et inconvénients des structures poreuses obtenues 175
7.5 Avantages et inconvénients du protocole de fabrication 176
7.6 Perspectives 177

CHAPITRE VIII CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 178

BIBLIOGRAPHIE 180

LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1	Characteristic properties of materials	72
Table 4.2	Intrinsic viscosities	73
Table 4.3	Viscosity and elasticity ratios at 200°C	82
Table 4.4	Influence of the blend composition on emulsification for PLLA/PS 90/10, 80/20 and 50/50.	87
Table 5.1	Characteristic properties of materials	110
Table 6.1	Optimum pore size for tissue regeneration	132
Table 6.2	Methods of preparation of porous scaffolds and their characteristics	133
Table 6.3	Characteristic properties of materials from this study	139
Table 6.4	Melting temperature and crystallinity rate of PLLA phase as a function of the annealing time	155
Table 6.5	Compressive Young's modulus and strength at 10%-strain for some PLLA foams	157
Table 6.6	Loading of the porous materials on 50%-porous material (dv = 1.5 µm)	160

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Structure co-continue pour un mélange binaire A/B. À gauche, on observe la phase A après avoir retiré la phase B, tandis que la situation inverse est présentée à droite (Gergen 1996). 6

Figure 2.2 Images obtenues par microscopie électronique à transmission de mélanges PMMA/PS de compositions massiques : a) 90/10; b) 50/50; c) 30/70 (Steinmann *et al.* 2001) 7

Figure 2.3 Micrographies par microscopie électronique à balayage de cryo-rupture d'un mélange caoutchouc éthylène-propylène (EPR) / polypropylène (PP) 70/30 après extraction du caoutchouc avec de l'heptane. La barre blanche représente 1μm (Kresge 1978). 8

Figure 2.4 Fraction volumique du composé '2' en fonction de l'indice de continuité pour les composants '1' et '2' (Pötschke et Paul 2003). 9

Figure 2.5 Présentation schématique de deux mécanismes de dispersion : a) mécanisme à l'équilibre de ruptures répétées à Ca_{crit} ; b) le mécanisme transitoire de la rupture d'un fil durant l'allongement (Janssen et Meijer 1993) 12

Figure 2.6 Nombre capillaire critique pour la rupture d'une goutte en fonction du rapport de viscosité p pour un cisaillement simple (simple shear) et un écoulement élongationnel plan (2-D elongation) (d'après Grace 1982). 13

Figure 2.7 Développement de distortions sinusoïdales pour un fil de polylactide (PLA) de 52 micromètres dans une matrice de polystyrène (PS) (Sarazin et Favis 2001). 15

Figure 2.8 Morphologie parallèle à l'écoulement des mélanges PE/PS extrudés à 190°C : a) 10/90; b) 90/10 (Van Oene 1972). 21

Figure 2.9 Représentation idéalisée de la coalescence induite par cisaillement de gouttes dispersées newtoniennes : i) collision; ii) drainage du film; iii) rupture du film; iv) coalescence (Sundararaj et Macosko 1995). 23

Figure 2.10 Écoulement fontaine au cours de la coalescence de deux particules (Lyu *et al.* 2000) 26

Figure 2.11 Micrographie obtenues par microscopie électronique à transmission d'un mélange EPDM/PBD dont les phases sont co-continues (Avgeropoulos *et al.* 1976) 28

Figure 2.12 Les principaux modèles visqueux de prédiction de l'inversion de phase (d'après Paul et Barlow 1980; Metelkin et Blekt 1984; Utracki 1991). 32

Figure 2.13 Continuité de la phase dispersée en fonction de la concentration (Li *et al.* 2002). 37

Figure 2.14 Diamètre de la phase dispersée en fonction de la concentration (Li *et al.* 2002) 38

Figure 2.15 Illustration schématique du développement de la continuité pour trois types d'interface (d'après Li *et al.* 2002) 39

Figure 2.16 Aire interfaciale obtenue par analyse d'image en fonction du pourcentage massique de PEO pour les mélanges PEO/PS (Galloway *et al.* 2002) 42

Figure 2.17 Développement de la morphologie initiale d'un système PS/PP 80/20 dans une extrudeuse bi-vis, après extraction de la phase PS. (a) une lamelle de PP avec des trous est observée; (b) une lamelle dentelée avec des minces fils; (c) une lamelle de PP avec des trous, quelques fils de PP et des petites particules de PP (Sundararaj *et al.* 1992) 45

Figure 2.18 Mécanisme pour l'inversion de phase (Sundararaj et Macosko 1996) 46

Figure 2.19 Morphologie de cryo-ruptures des mélanges PE/PS après un recuit à 200°C : a) 0 minute; b) 1 minute; c) 16 minutes; d) 75 minutes (Mekhilef *et al.* 1997). 56

Figure 2.20 Les poly (α-hydroxy esters)..... 62

Figure 4.1 Time sweep measurements at 1 Hz and 200°C for PLLA. Dashed lines indicate the time where initial G' and η^* are reduced by 10% 74

Figure 4.2 Torque measurements during mixing at 200°C 77

Figure 4.3 a) Complex viscosity (η^*) and storage modulus (G') as a function of frequency and b) viscosity as a function of shear stress at 200°C. τ_{PS} and τ_{PLLA} correspond to the calculated shear stress for a shear rate of 50 s^{-1}, for PS and PLLA respectively. 81

Figure 4.4 Loss modulus as a function of temperature from DMTA..... 83

Figure 4.5 Time evolution of deformability D and the calculated dimensionless volume for a PLLA drop immersed in a PS matrix, used for the determination of interfacial tension..... 84

Figure 4.6 Emulsification curves for the compositions PLLA/PS a) 90/10, 80/20, b) 50/50 (IA: Image Analysis; MIP: Mercury Intrusion Porosimetry) 86

Figure 4.7 Effect of the copolymer interfacial modifier on the pore size distribution as measured by mercury intrusion porosimetry (MIP), on extracted samples 88

Figure 4.8 Action of the diblock copolymer to reduce the pore size for 50/50 PLLA/PS blends at copolymer concentrations of: a) 2.5%, b) 5%, c) 8%, d) 12%, e) 15%, f) 20%. Copolymer concentration shown is based on the weight of polystyrene. The white bar indicates 1 micron. 89

Figure 4.9 Continuity of the polystyrene phase as a function of PS volume fraction. The arrows indicate the point of disintegration of the samples. 90

Figure 4.10 Scanning electron micrographs of PLLA/PS blends for various compositions (PS extracted from the samples): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 35/65, f) 25/75. 91

Figure 4.11 Dependence of the torque in the mixing chamber at 200°C 92

Figure 4.12 Scanning electron micrographs of PLLA/PS/copolymer (12%) blends for various compositions (PS extracted from the samples): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 50/50, f) 40/60. The white bar indicates 1 micron. 94

Figure 4.13 Comparison of BET technique with number average diameter obtained by MIP. The points shown are for variety of blends compositions and levels of interfacial modifier. 96

Figure 4.14 Pore size of extracted PS blends as measured by image analysis and MIP 97

Figure 4.15 Effect of static annealing for 90 min. at 200°C, on the PLLA/PS/PS-b-PLLA blends (PS extracted from the sample): a) 50/50/0, b) 50/50/2.5, c) 50/50/20. The white bar indicates 10 microns. 98

Figure 4.16 Comparison of the average diameters for PLLA/PS/PS-b-PLLA 50/50/x blends, measured by MIP for both annealed (90 min. at 200°C) and non-annealed samples (PS extracted from the samples prior to MIP measurement) 99

Figure 4.17 Pore diameter of the continuous porous structure in PLLA after PS extraction. The effects of compatibilization and annealing on the 50/50 PLLA/PS blend are shown. The void volume is about 45-47% for these structures. Copolymer composition was 12%. 101

Figure 5.1 Preparation procedure for the porous scaffold 115

Figure 5.2 Scanning electron micrographs of PLLA/PS blends for various compositions, after selective extraction of the PS phase: a) 55/45, b) 35/65, c) 30/70. The continuity of the PS phase is about 95-100% for these compositions. The white bars indicate 10 microns. 116

Figure 5.3 Pore size distribution as measured by mercury intrusion porosimetry for PLLA porous materials obtained from PLLA/PS 35/65. Both the morphology directly after melt mixing a) and after the compression molding step b) are shown. 117

Figure 5.4 SEM micrographs of disk-like scaffolds with open cell symmetric structure (height: 3 mm, diameter: 5 mm) prepared from PLLA/PS 35/65 blend: a) top surface of entire disk; b) top surface of disk, high magnification; c) core of sample; d) view from core to surface; e) lateral surface of disk 118

Figure 5.5 SEM micrographs of disks with open cell assymmetric structure. a, b) top surface, c) core 119

Figure 5.6 SEM micrographs of disks with closed cell structure of controlled thickness 120
Figure 5.7 Maximum compression strength for capsules. 121
Figure 5.8 Residual weight of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation..... 122
Figure 5.9 Melting temperature (onset) of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation..... 123
Figure 5.10 Enthalpy of melting, estimated by DSC, of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation..... 124
Figure 6.1 Viscosity and storage modulus as a function of frequency 140
Figure 6.2. Loss modulus as a function of temperature from DMTA..... 145
Figure 6.3 Continuity of the polycaprolactone phase 147
Figure 6.4 PLLA weight composition and porosity of the porous PLLA network 147
Figure 6.5 Scanning electron micrographs of PLLA/PCL blends for various compositions (after extraction of the PCL phase): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 50/50, f) 60/40. 148
Figure 6.6 Average pore diameters of the porous PLLA material 149
Figure 6.7 Effect of annealing on the morphology of the PLLA scaffold from blends 1) PLLA/PCL 50/50 and 2) PLLA/PCL 40/60: a) initial; b) annealed for 2h; c) annealed for 4h..... 151
Figure 6.8 Pore size diameter of the porous PLLA network from the annealed blends. The dotted and solid lines are shown as only a guide for the eye..... 152
Figure 6.9 Continuity of the polycaprolactone phase after the annealing process. The dotted lines are shown as only a guide for the eye..... 153

Figure 6.10 Porous materials obtained from other binary biodegradable blends: a) 50%-porous PGA, from PGA/PLLA blends, b) 50%-porous PCL, from PCL/PEO blends 154

Figure 6.11 Stress-strain curves for: (1) pure PLLA cylinders; (2) porous PLLA cylinders (Porosity: 60%, Volume diameter: 13 μm)..... 156

Figure 6.12 Fraction of the pores filled by water at atmospheric pressure and 40 atm..... 159

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Symboles de l'alphabet latin :

Ca	Nombre capillaire
Ca_{crit}	Nombre capillaire critique
d_n	Diamètre moyen en nombre, $d_n = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$
d_v	Diamètre moyen en volume, $d_v = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$
G'	Module de conservation
G''	Module de perte
M_n	Masse moléculaire en nombre
M_w	Masse moléculaire en poids
N_1	Première différence des contraintes normales
N_2	Seconde différence des contraintes normales
p	Rapport de viscosité entre la phase dispersée et la matrice
T	Couple (produit de la force avec le déplacement)
T_g	Température de transition vitreuse
T_m	Température de fusion
X_c	Taux de cristallinité

Symboles de l'alphabet grec :

α	Amplitude de distorsion (Tomotika)
$\dot{\gamma}$	Taux de cisaillement
σ	Tension interfaciale
σ_{ij}	Contrainte
$\psi_1(\dot{\gamma})$	Premier coefficient des contraintes normales
$\psi_2(\dot{\gamma})$	Second coefficient des contraintes normales
η	Viscosité
η^*	Viscosité complexe
ϕ	Fraction volumique
τ	Contrainte de cisaillement
ω	Fréquence - pulsation

Abréviations utilisées pour nommer les polymères

ABS	Copolymère acrylonitrile butadiène styrène
EPDM	Caoutchouc terpolymère d'éthylène et de propylène avec un diène monomère (dicyclopentadiène, éthylène norbornène ou trans hexadiène)
EPR	Copolymère d'éthylène et de propylène
HDPE	Polyéthylène haute densité
PA	Polyamide
PBD	Polybutadiène
PC	polycarbonate
PCL	Poly(ε-caprolactone)
PE	polyéthylène
PEO	poly(oxyde d'éthylène); poly(éthylène oxyde)
PES	polyethersulfone
PGA	Polyglycolide
PLA	Polylactide; acide polylactique
PDLLA	Poly(DL-lactide) : acide poly(DL-lactique)
PLLA	Poly(L-lactide) : acide poly(L-lactique)
PMMA	Poly(méthyl métacrylate)
PP	Polypropylène
PPE	Ether Polyphénylène (PPE)
PPO	Poly(propylène oxyde) (peut désigner aussi un autre polymère : le polyphénylène oxyde)
PS	Polystyrène
SEB	Copolymère styrène-butylène-styrène
SEBS	Copolymère styrène-éthylène-butylène-styrène

LISTE DES ANNEXES

Annexe I Cisaillement simple et contraintes normales d'un fluide viscoélastique 229

Annexe II Techniques de bases pour l'analyse de la co-continuité 232

Annexe III Notions générales sur les biomatériaux biodégradables poreux 236

Annexe IV Effet de la température de mixage sur la morphologie co-continue des mélanges poly(ε-caprolactone)/polystyrène 261

Annexe V Mesure de la taille des phases pour le système PCL/PS 295

Annexe VI Co-continuité et morphologie des mélanges poly(méthyl métacrylate)/polystyrène 299

Annexe VII Substrats poreux de polyglycolide à partir des phases co-continues du système polyglycolide/poly(L-lactide) 308

Annexe VIII Croisements de fils pour l'étude de la coalescence des structures étendues 310

CHAPITRE I

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

1.1 Introduction

Depuis une vingtaine d'années, l'une des méthodes les plus employées pour créer de nouveaux matériaux polymères consiste à mélanger des polymères à l'état fondu. À l'échelle des procédés industriels, cette méthode apparaît beaucoup moins fastidieuse que de créer de nouvelles macromolécules. La plupart des polymères étant immiscibles ou bien partiellement miscibles, les matériaux obtenus sont ainsi constitués de plusieurs phases. Ces matériaux possèdent des propriétés spécifiques qui combinent celles des constituants du mélange. Principalement, ces mélanges sont constitués de deux polymères, un polymère majoritaire (la matrice) dans lequel est dispersé une seconde phase (la phase dispersée). Le développement de tels matériaux nécessite la connaissance de trois facteurs clés : le contrôle de la chimie de l'interface et le contrôle de la microstructure (Favis 2000), ainsi que le contrôle de la stabilité de la structure développée.

L'interface est habituellement caractérisée par une faible adhésion lorsque la tension interfaciale est élevée. Il est possible d'améliorer la « compatibilité » entre les polymères par la compatibilisation. Cette opération consiste à ajouter au mélange un agent interfacial approprié, possédant des segments des macromolécules du mélange, ou bien à fonctionnaliser les homopolymères en présence (Cigana *et al.* 1996; Macosko *et al.* 1996). La phase dispersée se présente généralement sous la forme de gouttes sphériques, ellipsoïdales, cylindriques, ou bien de gouttes composites dont l'ordre de

grandeur est compris entre quelques dixièmes et quelques centaines de micromètres (Favis 2000). La morphologie du mélange obtenu dépend à la fois des propriétés intrinsèques des polymères utilisés et de la quantité de phase dispersée, mais aussi des conditions de mise en œuvre (les conditions expérimentales et le procédé, qui est responsable de l'écoulement puis du refroidissement de la structure finale). On obtiendra alors à l'état fondu des structures à l'équilibre dynamique (à l'état stationnaire) tandis que d'autres seront hors équilibre, ce qui rend plus complexe la compréhension du développement des morphologies. On peut aussi ajouter une étape de recuit, à l'état fondu, au cours de laquelle le mélange ne subit pas un écoulement imposé. Ce traitement a pour effet de favoriser la coalescence de la phase dispersée – entraînant une croissance de sa taille et souvent une variation de sa forme – et de relaxer les contraintes résiduelles. En fonction de la composition des mélanges, des propriétés de l'interface et du procédé, il est donc possible de créer tout un éventail de morphologies et d'interfaces au cours d'un procédé de mixage à l'état fondu (Utracki 1989; Favis 1991).

Lorsque la concentration de la phase dispersée augmente, cette dernière devient plus continue à travers le mélange. Les mélanges binaires pour lesquels chacune des phases est entièrement continue forment une nouvelle classe de matériau extrêmement intéressante. La structure alors obtenue, dite structure co-continue, offre la contribution maximale simultanée de chaque composant aux propriétés mécaniques (Utracki 1989). Il a été montré qu'une telle structure était à l'origine d'effets synergiques sur les propriétés à l'impact (Mamat *et al.* 1997; Niebergall *et al.* 1999). Commercialement, on trouve des mélanges PA-6/ABS à structure co-continue ayant une forte résistance à l'impact (Utracki 1998). D'autres structures co-continues ont été développées commercialement à partir des mélanges PP/PE/EPR, PP/PU et PA-6/PPE (Utracki 1998). Outre les performances mécaniques, il existe d'autres propriétés qui peuvent être développées avec les structures co-continues. Par exemple, Gubbels *et al.* (1995) ont préparé des mélanges conducteurs polyéthylène/polystyrène (PE/PS) avec du polyéthylène chargé de noir de carbone. L'ajout du noir de carbone a permis d'élargir

considérablement la région de co-continuité. Une structure co-continue était obtenue pour seulement 5% de PE rendant ainsi le polymère conducteur le constituant minoritaire du mélange. La structure co-continue semble donc très prometteuse et devrait donner lieu à de nombreuses applications spécifiques. Il ne reste plus qu'à les imaginer.

1.2 Objectifs

Notre projet constitue une approche originale pour concevoir des matériaux polymères poreux. Il implique la préparation contrôlée de mélanges de polymères immiscibles co-continus, utilisant les technologies classiques de mise en oeuvre des polymères à l'état fondu, suivie d'une étape d'extraction en masse de l'une des phases. Cette approche est assez flexible, étant donné que la majorité des mélanges de polymères sont immiscibles et possèdent tous une région de co-continuité. Nous souhaitons produire des substrats poreux biodégradables destinés au domaine biomédical.

D'après Hench (1998), la suppression des tissus endommagés était pour les siècles passés le seul recours permettant au malade de survivre. La « survivabilité humaine » en fonction de l'âge n'excédait que très rarement la diminution progressive de la qualité des tissus. De nos jours, l'espérance de vie est supérieure à 80 ans dans les pays industrialisés et de nombreuses personnes survivent à la qualité de leurs tissus connectifs. Aujourd'hui on tente de remplacer les tissus endommagés par des biomatériaux (par exemple, avec des prothèses). L'avenir est à la régénération des tissus, afin d'assister ou d'améliorer la capacité de notre propre corps à se réparer (Hench 1998). Ainsi, des substrats poreux biodégradables sont à l'origine d'une stratégie thérapeutique novatrice du génie tissulaire, qui consiste à implanter un matériau poreux supportant des cellules ou d'autres substances actives dans un organe altéré afin d'en faciliter la régénération. L'organe nouvellement recréé doit alors se

substituer au substrat poreux, qui disparaît en se dégradant. Plusieurs techniques sont déjà proposées pour concevoir ces substrats poreux (celles-ci sont présentées dans deux de nos articles). Nous pensons que notre méthode, qui ne nécessite pas de solvant du polymère-substrat, a d'autres avantages, notamment liés au procédé classique de mise en œuvre, en produisant des substrats poreux aux morphologies inédites dans ce domaine, avec des propriétés mécaniques inaccoutumées.

Ce projet fait suite à la recherche de doctorat de Jianming Li sur le développement de la morphologie pour les mélanges polyéthylène/polystyrène (Li 2001). Son étude a permis de mieux caractériser la structure co-continue et de mieux comprendre le rôle de l'interface dans la formation de cette morphologie. Nous présentons et discutons ses résultats dans le chapitre II. En utilisant les concepts reliés à la formation de la structure co-continue, nous allons développer un substrat poreux biocompatible et biodégradable, dont la porosité continue sera modifiée de manière contrôlée : la dimension des pores et la densité de la porosité.

L'étude bibliographique exposée au chapitre II regroupe les notions fondamentales qui nous ont semblées essentielles et les principaux travaux portant plus précisément sur la structure co-continue dans les mélanges de polymères. Nous prendrons aussi connaissance des propriétés des substrats poreux du domaine biomédical. La partie expérimentale, les résultats et discussions sont présentés sous la forme de quatre articles dont le premier a été accepté (chapitre IV), les deux suivants soumis à des revues scientifiques (chapitres V et VI), et le dernier en préparation (présenté à l'annexe IV).

CHAPITRE II

REVUE DE LA LITTÉRATURE : MÉLANGES DE POLYMÈRES ET STRUCTURE CO-CONTINUE; SUBSTRATS POLYMÈRES POREUX BIODÉGRADABLES UTILISÉS DANS LE DOMAINE BIOMÉDICAL

2.1 Introduction

Les mélanges *binaires* se définissent principalement par une phase continue, appelée *la matrice*, et par une phase secondaire, *la phase dispersée.* À très faible concentration de phase dispersée, la morphologie du mélange se présente sous la forme d'une phase continue dans laquelle se trouve une phase dispersée sous forme de gouttes ou domaines allongés non connectés les uns aux autres. Ce sont principalement de tels mélanges – morphologie matrice / phase dispersée – qui ont été appliqués avec succès notamment dans le domaine des matériaux à haute résistance à l'impact. Mais une autre morphologie observée a attisé la curiosité des chercheurs : la morphologie co-continue.

Pour des mélanges plus concentrés, les domaines deviennent de plus en plus interconnectés à travers la matrice, augmentant la continuité de la phase dispersée. Pour une certaine concentration, la phase dispersée devient entièrement continue à travers le mélange. Ainsi, les deux phases du mélange sont continues l'une dans l'autre : les phases sont dites entièrement co-continues. Le schéma de la Figure 2.1 en donne une représentation. Cette morphologie peut être présente sur une certaine gamme de composition, jusqu'à ce que la matrice donne lieu à son tour à une morphologie de domaines dispersés (Figure 2.2). Une telle morphologie co-continue est très attrayante : comme pour tout mélange elle peut combiner les propriétés des divers constituants, mais

cette fois-ci d'une façon particulière, à l'origine de toute une gamme d'applications potentielles (par exemple, les polymères conducteurs).

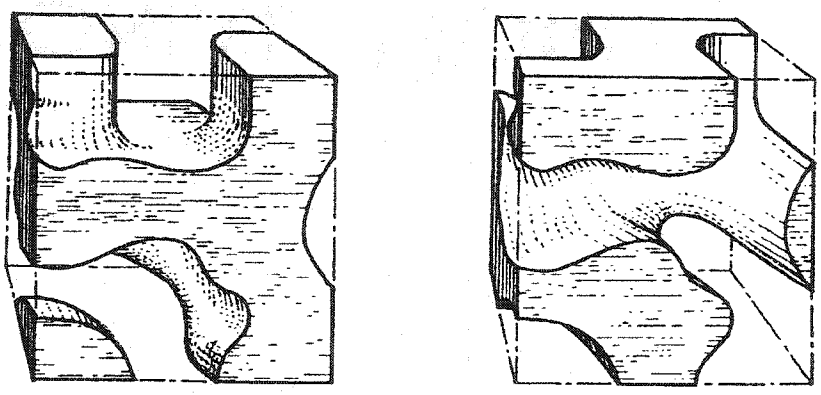


Figure 2.1 Structure co-continue pour un mélange binaire A/B. À gauche, on observe la phase A après avoir retiré la phase B, tandis que la situation inverse est présentée à droite (Gergen 1996).

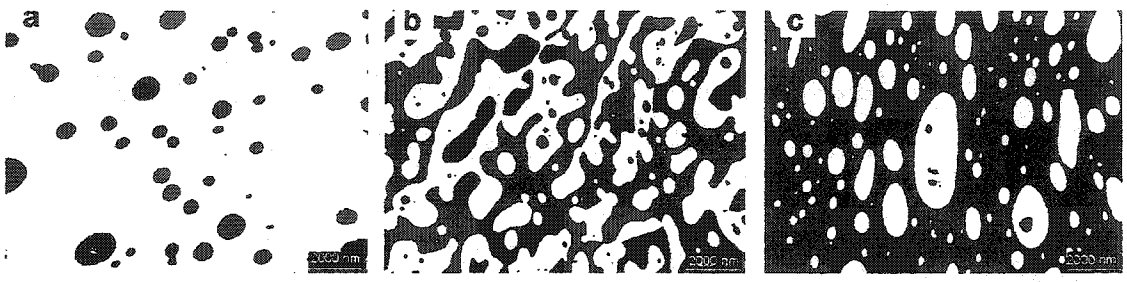


Figure 2.2 Images obtenues par microscopie électronique à transmission de mélanges PMMA/PS de compositions massiques : a) 90/10; b) 50/50; c) 30/70 (Steinmann *et al.* 2001)

Les mélanges binaires (miscibles et immiscibles) ont été mis en œuvre dès la fin du XIXème siècle, avec des caoutchoucs. À la même époque, vers 1870-1880, les ancêtres de nos mélangeurs internes sont développés et trouveront par la suite l'une de leur utilisation avec les matières plastiques (Utracki 1998). Vers 1911-1913, Matthews propose la première modification du caoutchouc par l'incorporation du styrolène (le styrène), qui est ensuite polymérisé dans le mélange « *par tous moyens convenables appropriés* », et le caoutchouc est ensuite vulcanisé. Le premier polystyrène à forte résistance à l'impact (*high impact polystyrene, HIPS*) naît une décennie plus tard (brevet de Ostromislensky en 1925), où l'on ajoute 1 à 10% de caoutchouc dans du styrène qui est ensuite polymérisé. La première moitié du XXème siècle est dominée par les mélanges avec polymérisation en solution, où l'un des composants est souvent un caoutchouc – on produira donc principalement des thermodurcissables par réticulation des caoutchoucs. La structure co-continue semble avoir été tout d'abord aperçue dans les mixtures de polymères – polymérisation et réticulation en solution – sous le nom de *réseaux simultanément interpénétrés* (Frisch *et al.* 1974[a,b]; Sperling 1994; Utracki 1994). Pour les mélanges effectués à l'état fondu, ce n'est pas une surprise si cette

morphologie particulière est observée dans les mélanges de polymères immiscibles contenant au moins un caoutchouc – les élastomères thermoplastiques (Avgeropoulos *et al.* 1976; Danesi et Porter 1978; Kresge 1978). Heikens et Barentsen (1977) définissent une région de *semi-continuité* des phases pour le système polyéthylène/polystyrène. Déjà en 1978, Danesi et Porter montrent que les phases des mélanges polypropylène / copolymère éthylène-propylène PP/EPR sont co-continues au moins entre 40 et 60% de phase dispersée, tandis que Kresge présente des micrographies d'un mélange PP/EPR 30/70 après dissolution sélective du caoutchouc dont les phases sont co-continues (Figure 2.3).

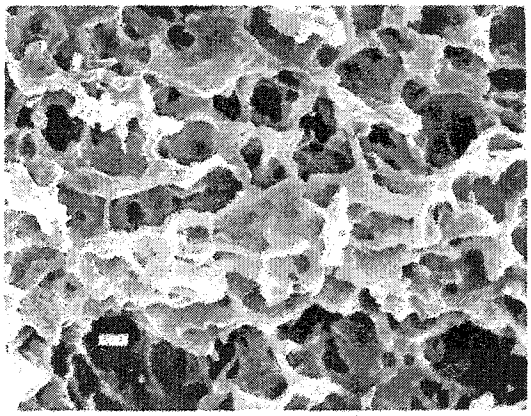


Figure 2.3 Micrographies par microscopie électronique à balayage de cryo-rupture d'un mélange caoutchouc éthylène-propylène (EPR) / polypropylène (PP) 70/30 après extraction du caoutchouc avec de l'heptane. La barre blanche représente 1 µm (Kresge 1978).

2.2 Terminologie

On parle à juste titre de phases co-continues ou de la co-continuité des phases. L'expression mélange co-continu n'a en soit pas de réelle signification, mais est très couramment employée pour désigner un mélange dont les phases sont co-continues. On

essayera d'éviter cet abus de langage, en lui préférant l'expression *structure co-continue* (ou morphologie co-continue), qui réfère à la structure du mélange dans lequel les deux phases sont entièrement continues. Notons qu'il existe une autre définition de la co-continuité basée sur la théorie de la percolation (Utracki 1991), pour laquelle toute phase étant en partie continue dans la matrice est co-continue avec la matrice. Ainsi, le domaine de co-continuité est défini entre le seuil de percolation du polymère '1' dans le polymère '2' et celui du polymère '2' dans le polymère '1'. La Figure 2.4 présente cette nuance (Définition 2) : les phases présentent un certain degré de co-continuité dès que la phase dispersée possède une certaine continuité. ϕ_{cr} est la fraction volumique critique à partir de laquelle on observe une certaine continuité de la phase dispersée (le seuil de percolation). ϕ_{PI} est la composition d'inversion de phase lorsqu'elle est définie comme la composition au centre de la région de co-continuité.

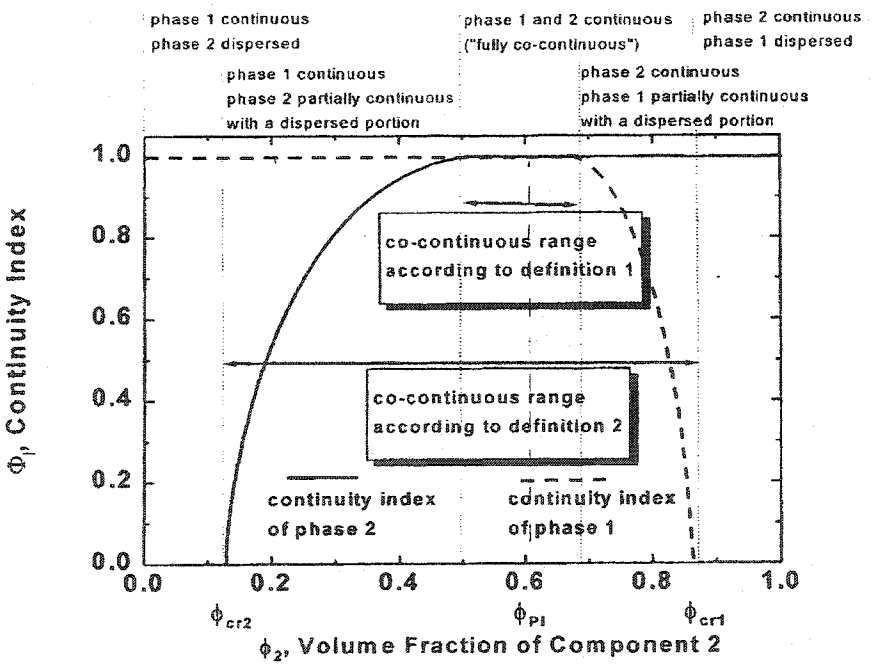


Figure 2.4 Fraction volumique du composé '2' en fonction de l'indice de continuité pour les composants '1' et '2' (Pötschke et Paul 2003).

On parlera de la *composition* d'un mélange, définie par les fractions volumiques des composants, mais aussi de *concentration* qui implicitement signifie la *concentration de la phase dispersée*, c'est-à-dire la *fraction volumique de la phase dispersée.* Lorsqu'on discutera de la largeur de la co-continuité ou de région de co-continuité, on se réfèrera ainsi à toute la gamme de composition sur laquelle les deux phases sont co-continues. On parlera aussi de *mélange complémentaire*, pour faire allusion au mélange dont on a échangé la fraction volumique de la matrice avec celle de la phase dispersée (et *vice-versa*). La *morphologie particules/matrice* ou *gouttes/matrice* décrira les structures pour lesquelles la phase dispersée se trouve sous forme de gouttes ou de domaines faiblement connectés. L'opération de mélange sera désignée par le terme *mixage*, et on discernera les *mélanges* des *mixtures*, selon que le mixage ait lieu à l'état fondu ou en solution.

De telles définitions ne sont pas universelles. L'étude des mélanges de polymères par voie fondue est assez récente (environ 25 ans) et celle de la co-continuité encore plus. En 2003, la structure co-continue a fait l'objet d'une première revue de littérature (Pötschke et Paul 2003), publiée à point nommé pour la rédaction de ce chapitre.

Dans les sections suivantes, on s'intéressera principalement aux résultats issus des mélangeurs internes. Loin d'être les plus efficaces, ils fournissent néanmoins le plus d'informations expérimentales.

2.3 Notions fondamentales pour la déformation, la rupture, la stabilité et la coalescence de gouttes dans une matrice

La morphologie co-continue est très différente de la structure gouttes/matrice, mais le survol de quelques théories sur le comportement d'une goutte fluide dans un autre fluide nous a semblé inévitable et justifié. D'une part, la plupart des études sur les mélanges de polymères y font référence pour expliquer les morphologies goutte/matrice

obtenues. Certaines études y font également appel pour décrire la formation de la structure co-continue. Malgré un certain nombre d'études sur de nombreux systèmes polymères, peu de développements fondamentaux ont été accomplis, car la simple opération de mélange de deux polymères, même les plus communs, introduit de nombreux paramètres expérimentaux, intrinsèques aux polymères ou liés au dispositif de mélange.

Les théories sur la déformation et la rupture d'une goutte de fluide dans un autre fluide continu ont tout d'abord été développées pour des fluides newtoniens dans des conditions de très faibles déformations ou bien en régime statique. Pour des gouttes et une matrice viscoélastiques, s'ajoutent alors les effets de l'élasticité des phases. Pour une population de gouttes, la variation des tailles de gouttes ainsi que la coalescence entre les gouttes ne peuvent plus être négligées. Enfin, on réduit bien souvent l'écoulement pendant le mixage à des situations simples (par exemple, l'écoulement en cisaillement simple). Il est donc bien difficile d'appliquer ces théories à une réalité complexe de manière totalement acceptable.

2.3.1 Déformation et rupture d'une goutte (Taylor)

Taylor (1932, 1934) a étudié la rupture d'une goutte newtonienne, solitaire, dans un fluide newtonien pour un écoulement en cisaillement simple. La déformation D d'une goutte est définie par :

$$D = \frac{L - B}{L + B} \qquad (2.1)$$

avec D, la déformation apparente, L la longueur de la particule, B sa largeur.

Pour de faibles contraintes, la déformation de la goutte peut être décrite par le nombre capillaire Ca :

$$Ca = \frac{\eta_m \dot{\gamma} R}{\sigma} \qquad (2.2)$$

avec η_m la viscosité de la matrice, $\dot{\gamma}$ le taux de cisaillement, σ la tension interfaciale et R le rayon de la goutte. $\eta_m \dot{\gamma}$ représente les « forces visqueuses » qui s'opposent aux « forces interfaciales » σ / R.

Si le nombre capillaire est petit, les contraintes interfaciales prédominent face aux contraintes de cisaillement et la goutte prend une forme ellipsoïdale stable. Plus les forces interfaciales sont élevées par rapport aux forces visqueuses, moins la goutte sera déformée. En dessous d'une valeur critique (Ca_{crit}), la goutte déformée ne se brise pas. Quand $Ca > Ca_{crit}$, les contraintes visqueuses compensent les contraintes interfaciales et il n'existe plus de forme stable de goutte à l'équilibre. La goutte est étirée et se brise alors en deux gouttes (schéma de la Figure 2.5a). Ce phénomène se reproduit jusqu'à ce que la taille de la goutte soit suffisamment petite pour que $Ca < Ca_{crit}$.

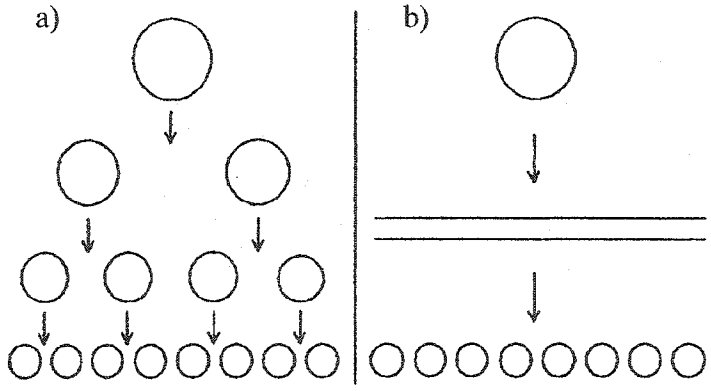


Figure 2.5 Présentation schématique de deux mécanismes de dispersion : a) mécanisme à l'équilibre de ruptures répétées à Ca_{crit} ; b) le mécanisme transitoire de la rupture d'un fil durant l'allongement (Janssen et Meijer 1993).

Taylor a défini le nombre adimensionnel E pour décrire la désintégration de la goutte dispersée :

$$E = Ca\frac{19p+16}{16p+16} \qquad (2.3)$$

avec p le rapport de viscosité (viscosité de la phase matrice / viscosité de la phase dispersée).

A la rupture de la goutte, E est théoriquement égal à 0.5. Pour p variant de 0.1 à 1, Taylor a montré expérimentalement que la rupture de la goutte avait lieu pour des valeurs de D entre 0.5 et 0.6.

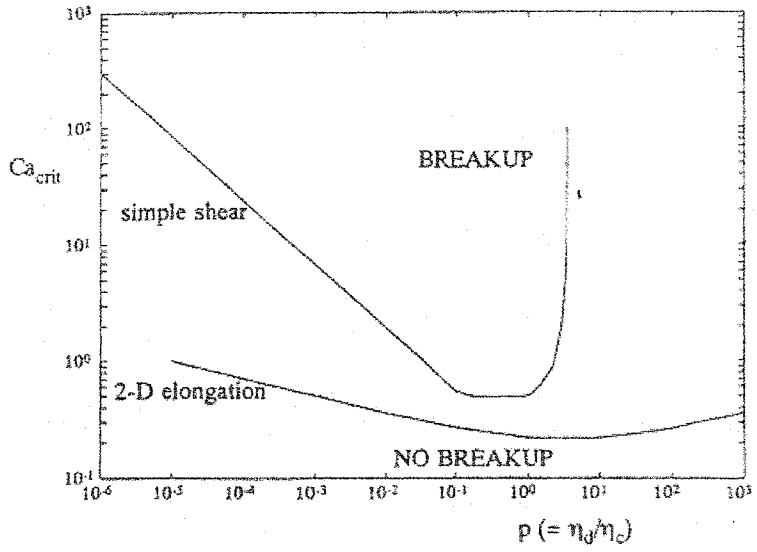


Figure 2.6 Nombre capillaire critique pour la rupture d'une goutte en fonction du rapport de viscosité p pour un cisaillement simple (*simple shear*) et un écoulement élongationnel plan (*2-D elongation*) (d'après Grace 1982).

Taylor considérait qu'aucune rupture ne devait apparaître pour $p > 1$. Grace (1971, republié en 1982) a montré qu'aucune rupture n'était observée pour $p > 4$. Pour des fluides newtoniens, Karam et Bellinger (1968, cités par Favis et Chalifoux 1987), ainsi que Grace ont montré que Ca dépendait du type d'écoulement (élongationnel ou cisaillement) et du rapport de viscosité p, comme le montre la Figure 2.6. Ca_{crit} est plus faible pour un écoulement élongationnel (donc cet écoulement est plus efficace pour briser les gouttes) et pour un rapport de viscosité proche de 1 (entre 0.1 et 1 en cisaillement simple). Expérimentalement, Ca_{crit} est déterminé en augmentant lentement le taux de cisaillement et en évaluant si la goutte a une forme qui reste stable ou non.

2.3.2 Instabilités capillaires (Tomotika)

Tomotika (1935) a étendu la théorie de Rayleigh (distorsion de jets visqueux dans l'air) aux fluides newtoniens. Initialement, un cylindre liquide de rayon R_0 est sujet à de très faibles distorsions sinusoïdales. Comme conséquence de la diminution de l'aire interfaciale totale lorsque l'amplitude s'accroît, seules les distorsions ayant une longueur d'onde plus grande que la circonférence initiale du cylindre peuvent grandir (Elemans *et al.* 1990). Pour une valeur de p, il existe une longueur d'onde dominante pour laquelle l'amplitude croît plus vite. L'amplitude de distorsion varie avec le temps (t), en fonction du taux de croissance (q) :

$$\alpha = \alpha_0 \exp(qt) \qquad (2.4)$$

$$q = \frac{\sigma \Omega(\ell, p)}{2\eta_m R_0} \qquad (2.5)$$

avec η_m la viscosité de la matrice, R_0 le rayon initial du fil, α_0 l'amplitude de la distorsion initiale, σ la tension interfaciale et $\Omega(\ell, p)$ la fonction tabulée de

Tomotika qui donne le taux de croissance adimensionnel de la distorsion, fonction de la longueur d'onde de la distorsion ℓ et du rapport de viscosité p.

La Figure 2.7 montre de telles distorsions pour un système polymère (l'amplitude augmente avec le temps).

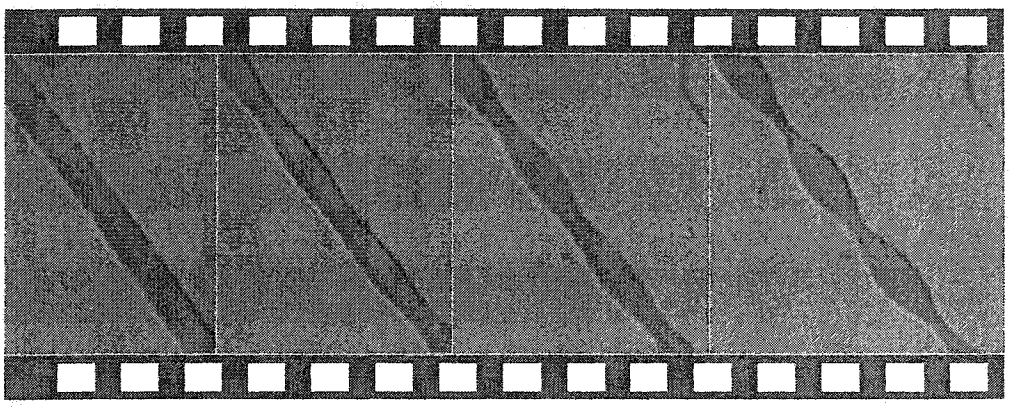


Figure 2.7 Développement de distortions sinusoïdales pour un fil de polylactide (PLA) de 52 micromètres dans une matrice de polystyrène (PS) (Sarazin et Favis 2001).

Au temps t_b ($\alpha \cong 0.8R_0$), le fil se casse :

$$t_b = \frac{2\eta_m R_0 \ln\left(\frac{k}{\alpha_0}\right)}{\sigma\Omega(\ell, p)} \qquad (2.6)$$

avec t_b le temps de rupture et k la valeur critique de l'amplitude.

Pour avoir rupture du fil, il faut $Ca > Ca_{crit}$, mais il faut que le temps de rupture t soit supérieur ou égal à t_b (Utracki et Shi 1992). Le temps de rupture ainsi défini n'est valable que pour les systèmes newtoniens en conditions statiques (Willemse *et al.* 1999[a]).

2.3.3 Mécanisme transitoire de rupture de fils

Rumscheidt et Masson (1961) ont aussi décrit la rupture de gouttes en fonction du rapport de viscosité p pour des systèmes newtoniens. En cisaillement, ils ont trouvé que deux mécanismes pouvaient avoir lieu :

- la scission des gouttes stables (*drop splitting*), à partir de Ca_{crit}, par lequel une goutte déformée va donner plusieurs gouttes;
- la désintégration d'un filament fin déformé en une série de petites gouttelettes, observée sous des conditions de cisaillement transitoire ou après arrêt de l'écoulement, qui est attribuée aux instabilités capillaires (Figure 2.5b, page 12).

Sous des conditions non-stationnaires, une rupture des gouttes plus efficace a été reportée. Torza *et al.* (1972) ont trouvé que le mécanisme de rupture de goutte semblait dépendre de l'augmentation du taux de cisaillement. Dans le cas d'une goutte

newtonienne dispersée dans une phase viscoélastique, Flumerfelt (1972) montre aussi que la taille de goutte minimale et le taux de cisaillement critique diminuent sous des conditions non-stationnaires.

Le mixage de fluides newtoniens dans des mélangeurs classiques n'a jamais lieu dans des conditions d'équilibre. De manière plus réaliste, Janssen et Meijer (1993, 1995) considèrent que le mixage est contrôlé par un mécanisme transitoire de rupture de fils de la phase dispersée durant leur déformation (différente de la rupture sous des conditions stationnaires telle que décrite par la théorie de Taylor). Sous cisaillement, quand Ca est élevé, une goutte n'est pas brisée en deux gouttes, mais forme plutôt un fil, qui lui, donnera finalement une série de petites gouttes par instabilités capillaires, dont le diamètre sera approximativement le double de l'épaisseur du fil. En fait, la présence de l'écoulement empêche le développement des instabilités capillaires jusqu'à ce que le fil soit suffisamment aminci par déformation (extension). En pratique, on montre qu'une goutte est initialement allongée affinement avec l'écoulement en un mince fil liquide (expérimentalement pour $Ca/Ca_{crit} > 2$ en cisaillement simple). Les fils deviennent donc très fins avant de se briser : le nombre capillaire local Ca diminue jusqu'à la valeur critique $Ca_{crit} = 1$.

Tjahjadi et Ottino (1991, cité par Janssen et Meijer 1993) ont montré que Ca_{crit} pour les fils (correspondant au rayon de fil critique en dessous duquel le fil se brise) est généralement plus faible que pour les gouttes (le rayon critique de goutte au dessus duquel la goutte se brise). Cela implique que le mécanisme transitoire de rupture de fil pendant l'allongement du fil est plus efficace pour obtenir une fine dispersion que la rupture de goutte répétée à Ca_{crit}. Le mécanisme transitoire pour des fluides newtoniens conduit donc à des tailles plus fines que celui à l'équilibre. Janssen et Meijer montrent aussi que p élevé (viscosité du fil/viscosité de la matrice) permet d'obtenir une morphologie plus fine et que $p = 1$ ne conduit pas à la plus fine dispersion.

Kang *et al.* (1996) ont étudié le mixage de deux fluides immiscible (glycérine – fluide newtonien – comme phase dispersée dans un matrice d'huiles de silicone, les effets viscoélastiques ont été considérés négligeables) dans une cavité rectangulaire

(deux dimensions). En raison de la nature transitoire de l'écoulement, ils ont montré que la théorie de Tomotika semblait tout à fait appropriée pour décrire le phénomène de rupture des gouttes dans certaines régions de la cavité. Le processus de rupture transitoire était davantage dépendant de la viscosité de la matrice. Ainsi, une viscosité élevée de la matrice résultait en une dispersion plus fine, tout en retardant le temps de rupture des fils. Bien qu'ils aient constaté que l'augmentation du taux de cisaillement empêchait les instabilités capillaires de se produire pendant l'écoulement, la morphologie finale semblait être indépendante du taux de cisaillement.

À quels phénomènes doit-on s'attendre au cours du mixage de deux polymères? Initialement, $Ca >> Ca_{crit}$ car les domaines de phase dispersée sont larges. On peut supposer que ces domaines sont étirés et donnent des fils, entraînant une diminution de Ca (R diminue). Quand $Ca \sim 1$, le rayon des fils est faible (~1μm) et la tension interfaciale tend à minimiser l'aire interfaciale. Les fils sont alors brisés (les forces interfaciales σ / R favorisent la rupture des gouttes). En fonction de leur taille, les gouttes formées vont se briser elles aussi. Quand $Ca < 1$, on aura la coalescence des petites gouttes dans les régions de faible cisaillement du mélangeur.

2.3.4 Influence de l'élasticité dans les mélanges de fluides viscoélastiques (Van Oene)

Généralement, on affirme que la viscoélasticité des deux phases, gouttes et matrice, retarde la déformation et la rupture (Janssen et Meijer 1995). Dans la majorité des cas, l'élasticité de la goutte stabilise la goutte déformée (par exemple, Tsebrenko *et al.* 1976), rendant le procédé de dispersion plus difficile, mais l'effet inverse est aussi reporté (Utracki et Shi 1992). Les expériences menées par Elmendorp et Maalcke (1985) montrent que les forces normales (évaluées par la première différence des contraintes normales N_1) de la goutte tendent à la stabiliser, tandis que les forces normales de la matrice tendent à la déstabiliser.

En utilisant des fluides de Boger (l'élasticité varie tout en gardant la viscosité constante), Mighri *et al.* (1997) indiquent que la résistance d'une goutte à la déformation et à la rupture augmente quand le rapport d'élasticité augmente (les valeurs de t_b^*, temps de rupture, et de Ca_{crit} augmentent). Varanasi *et al.* (1994) ont étudié la rupture de gouttes viscoélastiques modèles dans des fluides newtoniens, pour un écoulement en cisaillement simple. Ces gouttes se déformaient en de longues et minces structures, avant de se briser. Ils ont observé que Ca_{crit} dépendait de p, de la contrainte de cisaillement de la phase continue, et de la première différence de contraintes normales N_1. Quelque soit p, Ca_{crit} augmentait avec le taux de cisaillement $\dot{\gamma}$ et avec le degré d'élasticité de la goutte (mesuré par N_1). Cependant en dessous d'une certaine valeur de $\dot{\gamma}$, la goutte viscoélastique était plus facile à briser qu'une goutte newtonienne purement visqueuse. Cette valeur limite diminue, à p constant, quand l'élasticité de la goutte augmente. De même, à $\dot{\gamma}$ fixé, il existe une certaine valeur de p en dessous de laquelle la goutte viscoélastique sera plus difficile à briser qu'une goutte newtonienne pure. À haute contrainte de cisaillement, la goutte viscoélastique garde pratiquement sa forme sphérique, en raison de son élasticité très élevée.

Van Oene (1972) a proposé une approche originale pour prendre en compte le caractère viscoélastique des polymères. Il montre qu'une goutte dont l'élasticité (exprimée par la première différence de contrainte normale N_1) est plus élevée que celle de la matrice est stabilisée contre la déformation et la rupture. Il a défini l'équation suivante :

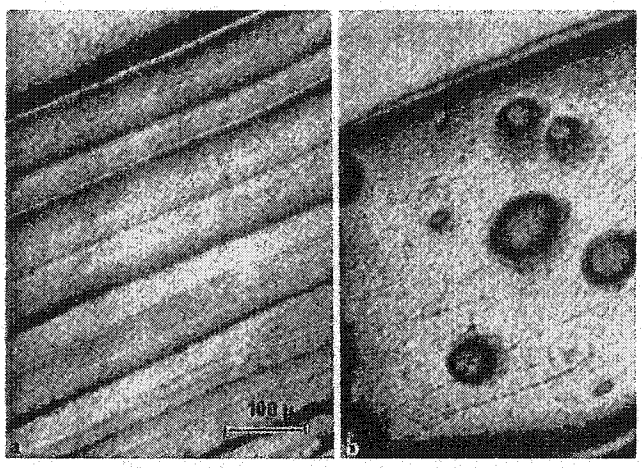
$$\sigma_{dm} = \sigma_{dm}^0 + \frac{R_d}{6}\left(N_{1,\alpha} - N_{1,\beta}\right) \qquad (2.7)$$

avec σ_{dm} la tension interfaciale dynamique (ou apparente pendant l'écoulement), σ_{dm}^0 la tension interfaciale statique, R_d le rayon de la phase dispersée, $N_{1,\alpha}$ et $N_{1,\beta}$

les premières différences des contraintes normales respectivement de la phase dispersée et de la matrice.

L'équation de Van Oene montre que lorsque la différence $(N_{1,\alpha} - N_{1,\beta})$ est positive, l'élasticité agit contre les conditions de cisaillement comme une tension interfaciale supplémentaire. Dans ce cas, l'énergie libre recouvrable de déformation (*recoverable free energy of deformation*) diminue de $\frac{4\pi R^3}{3} \times (N_{1,\alpha} - N_{1,\beta})$ lorsque des gouttes de phase α (de rayon R) sont dispersées dans une matrice de β, augmentant ainsi l'énergie libre interfaciale (énergie libre de formation de l'interface par unité d'aire). Cette situation est favorisée, et conduit donc à la formation de larges gouttes ou de fils stables. Quelque soit le taux de cisaillement, on observera des gouttes ou des fils de la phase α, étant donné que cette phase résistera à la déformation. Dans le cas opposé, il sera plus difficile de former des gouttes de β dans la phase α car on augmente l'énergie libre de déformation. Si la valeur calculée σ_{dm} <0, c'est-à-dire si $\sigma_{dm}^0 < \frac{R_d}{6}(N_{1,\alpha} - N_{1,\beta})$, on ne peut former de gouttes stables : les effets élastiques sont alors dominants et il y a alors *stratification* de la phase β, que Van Oene assimile à un mixage incomplet. Quand $\sigma_{dm}^0 > \frac{R_d}{6}(N_{1,\alpha} - N_{1,\beta})$, il existe une certaine taille $R \le R_d$ pour laquelle on pourra obtenir des gouttes ou des fils stables. La valeur absolue des différences de N_1 joue alors un rôle décisif dans la détermination de la taille de la phase dispersée. Ainsi les gouttes de β dans la phase α devront donc être de très petites tailles pour être stables. La tension interfaciale apparaîtra réduite sous le cisaillement. Que se passera-t-il réellement à des concentrations plus élevées? La taille de la phase β augmente certainement avec la concentration : observe-t-on alors la stratification de la phase β – morphologie instable – ou bien obtient-on toujours des domaines de phase β stables? Notons que les expériences de Van Oene portent sur des concentrations de phase dispersée maximales de 30%. Pour les mélanges extrudés polyéthylène/polystyrène (PE/PS), avec $N_{1,PS}$ >

$N_{1,PE}$, Van Oene montre que la phase PE dispersée dans le PS est stratifiée (Figure 2.8a) tandis que la phase PS dispersée dans le PE donne des gouttes (Figure 2.8b).



a) b)

Figure 2.8 Morphologie parallèle à l'écoulement des mélanges PE/PS extrudés à 190°C : a) 10/90; b) 90/10 (Van Oene 1972).

Qualitativement, l'étude de Van Oene suggère que l'énergie de formation d'une goutte dans une autre phase, reliée à son élasticité, a un impact sur la tension interfaciale apparente du système sous cisaillement. Il semble alors que lorsque $(N_{1,\alpha} - N_{1,\beta})>0$, les gouttes stables de α dans β seront plus larges que celles de β dans α. Cependant, l'étude de Van Oene ne permet pas de décider de la forme des domaines de phases dispersées. Son analyse des variations d'énergie libre dans la formation des gouttes fournit seulement un critère pour le processus de formation des gouttes. Van Oene affirme d'ailleurs que la déformation des gouttes en cisaillement demande une analyse beaucoup plus précise. Cependant, on suppose souvent que la phase β dans α formera des fils, en raison de la faible tension interfaciale – ce que ne dit pas Van Oene. La stratification définit la morphologie en l'absence de goutte ou de fil. Van Oene donne une définition

des morphologies en deux dimensions : les gouttes ou fibres correspondent à des « cercles », tandis que la stratification correspond à un « arc ». Une structure stratifiée ressemblerait-elle aux lamelles observées par Macosko et d'autres auteurs pendant le mixage (le *sheeting mechanism*, voir le paragraphe 2.5.2)?

L'approche de Van Oene a été appuyée ou décriée de nombreuses fois dans la littérature. L'effet de la viscoélasticité des polymères sur la déformation et la rupture des gouttes reste controversé. De plus, la théorie n'est pas bien comprise ou est mal appliquée, notamment la relation entre élasticité et différence des contraintes normales. Par exemple, de nombreux auteurs ont utilisé la seconde différence de contraintes normales (car dans sa terminologie, Van Oene a utilisé l'indice 2), donnant lieu parfois à des résultats surprenants, tandis que d'autres avaient déjà retranscrit l'équation de Van Oene en terme de N_1 dès le début des années quatre-vingt. D'autres font aussi des approximations importantes pour calculer les valeurs de N_1. Certains auteurs, tels Elmendorp et Maalcke (1985), sont d'accord avec les tendances prédites par Van Oene, mais pas avec les valeurs calculées par son équation qui donne dans certains cas une tension interfaciale apparente négative pour les taux de cisaillement élevés – ce que Van Oene décrit en terme de stratification. Le concept de Van Oene serait-il seulement qualitatif?... Encore faudrait-il s'entendre sur la façon de mesurer N_1.

Par déduction, Favis et Chalifoux (1988) ont supposé que pendant le mixage, à des concentrations suffisamment élevées, la phase la plus élastique aura tendance à encapsuler la phase la moins élastique, afin de diminuer son énergie libre. Quand la phase la plus élastique est la phase dispersée, la tension interfaciale dynamique est supérieure à la tension interfaciale statique. Il est donc préférable sur le plan énergétique que la phase la plus élastique devienne la matrice. Cette hypothèse a été reprise par Bourry et Favis (1998) pour les mélanges PE/PS, afin de déterminer la position de l'inversion de phase.

Reignier (2002) s'est servi de la tension interfaciale dynamique pour expliquer la morphologie des mélanges ternaires qu'il avait obtenue. Il conseille donc de prendre en

compte la tension interfaciale dynamique pour l'étude de l'inversion de phase dans les mélanges binaires.

2.3.5 Coalescence

Comme l'indiquent Sundararaj et Macosko (1995), la coalescence dans les mixtures de fluides newtoniens a été souvent étudiée. Le temps requis pour la coalescence augmente avec la taille des gouttes, la viscosité de la matrice ou la différence de densité entre les gouttes et la matrice. Le mécanisme est constitué de quatre étapes (Figure 2.9) : (i) deux gouttes s'approchent et se font tourner dans le champ de cisaillement; (ii) le film de matrice qui sépare les deux gouttes est drainé vers l'extérieur, diminuant ainsi son épaisseur; (iii) pour une valeur critique de l'épaisseur, le film est brisé par l'action des forces de van der Waals, permettant (iv) la coalescence des deux gouttes.

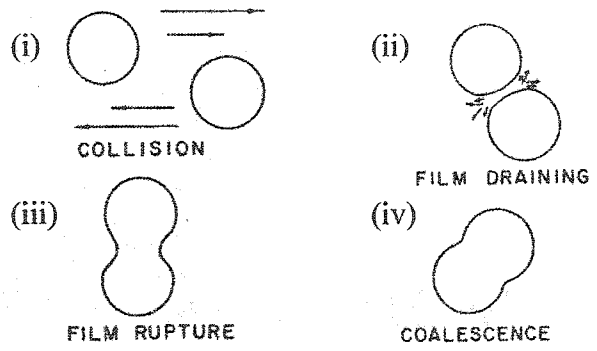


Figure 2.9 Représentation idéalisée de la coalescence induite par cisaillement de gouttes dispersées newtoniennes : i) collision; ii) drainage du film; iii) rupture du film; iv) coalescence (Sundararaj et Macosko 1995).

La coalescence dépend du nombre de collision et de la capacité à drainer le film jusqu'à sa rupture. Le nombre de collision est fonction du carré de la concentration de la phase dispersée et de l'inverse du diamètre de la particule, comme décrit par Smoluwchowski (1917, non consultée). Pour une population de gouttes, la fréquence de collision a été modélisée de façon satisfaisante mais la probabilité de coalescence (la collision ne donne pas obligatoirement lieu à de la coalescence) reste très empirique. Pour des mélanges concentrés, ce ne sont pas deux gouttes qui peuvent se rencontrer mais plusieurs (Fortelny et Kovar 1989).

En faisant varier la température (et ainsi la tension interfaciale et la viscosité) pour des fluides viscoélastiques, Burkhart *et al.* (2001) ont montré que la variation en viscosité prédomine de sorte que l'efficacité de la coalescence induite par le cisaillement est réduite à basse température. Dreher *et al.* (1999) ont remarqué pour leurs systèmes que l'élasticité de la phase continue ralentissait significativement la coalescence (pour des gouttes de moins de 1 millimètre).

La coalescence dans les mélanges de polymère n'est pas très bien comprise mais généralement, on s'entend pour dire que la coalescence augmente avec la concentration de phase dispersée. Elmendorp et Van der Vegt (1986) ont montré que la taille de la phase dispersée approche les valeurs prédites par la théorie de Taylor uniquement lorsque la concentration ϕ_d est inférieure à 0.5%. Pour des concentrations plus élevées, on suppose donc qu'il y a coalescence. Typiquement, un mélangeur interne est constitué d'une région de faible volume à taux de cisaillement élevé et d'un grand volume à un taux de cisaillement faible. On peut considérer que la rupture des gouttes a lieu principalement dans la région à fort cisaillement tandis que la coalescence induite par les collisions apparaît dans la région de faible cisaillement (Milner et Xi 1996). Si la taille finale de la phase dispersée n'évolue plus avec la durée du mixage, cela signifie qu'une sorte d'équilibre entre les phénomènes de rupture et de coalescence a été atteint.

La coalescence pendant l'opération de mélange est gouvernée par une forte mobilité de l'interface (Elmendorp et Van der Vegt 1986; Sundararaj et Macosko 1995; Schoolenberg *et al.* 1998). Quand la phase dispersée est moins visqueuse que la matrice, le drainage est essentiellement contrôlé par la résistance du film à la déformation et l'accélération et on considère l'interface comme étant entièrement mobile (Lepers *et al.* 1999). Des gouttes fortement élastiques devraient plus facilement se séparer après collision, limitant ainsi la coalescence. Schoolenberg *et al.* (1998) montrent que le temps pour qu'il y ait coalescence une fois collision augmente lorsque la viscosité de la phase dispersée augmente : plus cette dernière est élevée, plus la coalescence est difficile.

Everaert *et al.* (1999) ont voulu séparer coalescence et rupture des gouttes en utilisant des mélanges à 1% massique de phase dispersée. Les résultats montrent une claire dépendance du rapport de viscosité sur la morphologie. À mesure que l'on augmente la quantité de phase dispersée, la coalescence est favorisée et, pour des mélanges avec plus de 20% de phase dispersée, le rôle du rapport de viscosité devient moins évident.

Pour chaque taux de cisaillement, il existe une taille minimale en dessous de laquelle aucune rupture n'est possible. La méthode utilisée pour étudier la coalescence consiste souvent à cisailler à un taux élevé, pour avoir une rupture efficace et obtenir une taille fine. Ensuite, en se plaçant à faible taux de cisaillement, on observe seulement le phénomène de coalescence jusqu'à ce que la taille critique soit atteinte (Minale *et al.* 1997; Vinckier *et al.* 1998; Lyu *et al.* 2000). En séparant ainsi coalescence et rupture des gouttes, Vinckier *et al.* et Lyu et *al.* confirment que le diamètre moyen en nombre *dn* augmente plus pour des faibles taux de cisaillement, et donc que la coalescence diminue quand le taux de cisaillement augmente. Qualitativement, cela s'explique parce que la déformation des particules offre une plus grande résistance à la coalescence (Chesters 1991). À taux de cisaillement $\dot{\gamma}$ élevé, le temps d'interaction entre les particules ($\sim 1/\dot{\gamma}$) est réduit, augmentant ainsi la résistance entre les particules coalescentes. De plus, quand $\dot{\gamma}$ augmente, le nombre capillaire *Ca* augmente conduisant à de plus fortes

interactions de répulsion particule-particule dues à l'écoulement compressé de la matrice entre les particules. Lyu *et al.* (2000, 2002[a]) montrent dans le cas du polyéthylène dispersé dans une matrice de polystyrène que la coalescence devient plus rapide quand on augmente la fraction volumique de la phase dispersée : la fréquence de collision augmente selon la théorie de Smoluchowski (1917), cependant l'efficacité de la coalescence reste inchangée. Leurs expériences indiquent que d_v augmentent beaucoup plus rapidement que d_n. Les particules les plus petites coalescent plus lentement avec elles mêmes ou avec les particules plus larges. Une réduction du taux de coalescence (taux d'efficacité de coalescence), essentiellement à faible $\dot{\gamma}$, entre les plus larges et les plus petites particules est expliquée par le fait que les particules les plus petites tendent à suivre les lignes de courant autour des particules les plus larges, en changeant ainsi leur trajectoire.

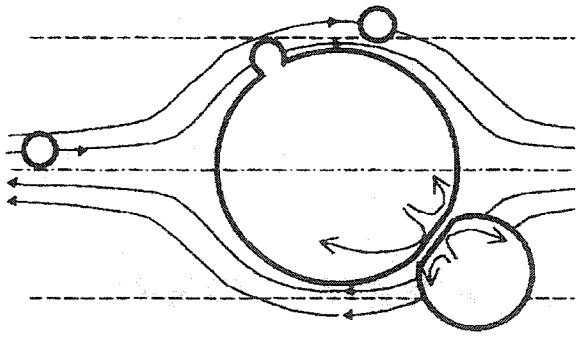


Figure 2.10 Écoulement fontaine au cours de la coalescence de deux particules (Lyu *et al.* 2000)

Lyu *et al.* (2002[a]) présentent un résultat « inattendu » : quand le rapport de viscosité augmente (en faisant varier la viscosité de la phase dispersée de polyéthylène), l'efficacité de la coalescence augmente jusqu'à $p = 1$ (plus faiblement entre 0.2 et 1) mais diminue pour $p > 1$. Quand la viscosité des particules est élevée, l'écoulement

« fontaine » à l'intérieur des particules (voir la Figure 2.10) est réduit. L'augmentation de la résistance entre les particules pour s'approcher les unes des autres réduit le taux de coalescence. Ainsi, la surface des particules ne bouge pas et n'aide pas à drainer la matrice entre les deux particules vers l'extérieur. À l'opposé, pour $p<<1$, on suppose que l'écoulement fontaine à l'intérieur des particules est plus élevé, ce qui résulte en une augmentation de la déformation des particules et ainsi de la surface de contact entre elles. L'approche de deux particules est alors freinée et l'efficacité de la coalescence est également réduite, mais d'une autre façon.

L'ajout d'un agent interfacial inhibe la coalescence des gouttes lors des collisions induites par cisaillement, en accroissant les forces de répulsions entre les gouttes. Sundararaj et Macosko (1995) observent que leur copolymère entraîne bien une diminution de la taille de la phase dispersée sans toutefois abaisser la tension interfaciale (ce qui aurait pour effet de faciliter la rupture des gouttes). Ramic *et al.* (2000) ont observé qu'une large partie du copolymère (tribloc) était nécessaire pour faciliter la rupture de gouttes de PPO dans une matrice de PEO, tandis qu'il suffisait d'une très faible quantité de copolymère (0.1%) adsorbé à l'interface pour diminuer efficacement la coalescence.

Milner et Xi (1996) ont analysé les expériences de Beck Tan *et al.* (1996) – PS dispersé dans une matrice de PA, avec copolymérisation in situ (greffage sur le PS). Ils ont estimé que la réduction de tension interfaciale était minime lorsque la quantité de copolymère à l'interface était faible, permettant cependant d'inhiber la coalescence. Les copolymères agissent alors comme perturbateurs de l'écoulement. Quand les gouttes s'approchent, le fluide pris dans l'intervalle entre les gouttes entraîne un écoulement fontaine de recirculation à l'intérieur des gouttes. La répulsion entre les gouttes semble être causée par le déplacement du copolymère (qui suit passivement l'écoulement fontaine) à la surface de la goutte loin de la zone de collision. En retour, cette répulsion restreint l'écoulement fontaine et diminue ainsi la section de collision.

Excepté pour certains systèmes modèles, ce sujet complexe reste peu exploré. Pourtant, le phénomène semble aussi important que les mécanismes qui gèrent la stabilité/désintégration des gouttes et des fils, pour des mélanges concentrés.

2.4 Co-continuité et inversion de phase

Historiquement, la structure co-continue est associée à la composition de l'inversion de phase, qui pour les mélanges de polymères définit la composition à laquelle la matrice et la phase dispersée s'inversent. Malheureusement, la plupart des études pionnières sur la position de l'inversion de phase semblent limitées par l'analyse expérimentale – ce que l'on a trop tendance à oublier – et ne détaillent pas la gamme de composition de la structure co-continue. Avgeropoulos *et al.* (1976) ont été parmi les premiers à discuter de phases co-continues (Figure 2.11). Ils ont observé que la fraction volumique critique pour obtenir la structure co-continue semblait déterminée par le rapport des couples de force des composants du mélange mesurés pendant le mixage dans un mélangeur interne.

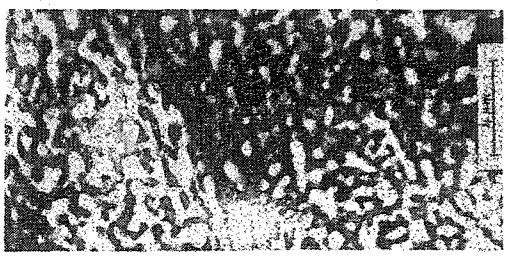


Figure 2.11 Micrographie obtenues par microscopie électronique à transmission d'un mélange EPDM/PBD dont les phases sont co-continues (Avgeropoulos *et al.* 1976).

Le rapport des couples correspond au rapport entre les couples des composés purs, obtenus lorsqu'on mixe individuellement chaque polymère. C'est en quelque sorte une mesure expérimentale du rapport de viscosité p, qui par convention, est défini par le rapport de la viscosité de la phase dispersée sur la viscosité de la matrice. La taille la plus fine était obtenue pour $p=1$. Karger-Kocsis *et al.* (1984) ont trouvé une relation linéaire entre le diamètre (d_n) de la phase mineure (EPDM) et le rapport de viscosité pour les mélanges EPDM/PP. La taille la plus fine était obtenue pour le mélange équivisqueux, et devenait plus large quand p augmentait. Il est intéressant de constater que pour différents mélanges EPDM/PBD équivisqueux mis en oeuvre par Avgeropoulos *et al.*, la taille diminue quand les viscosités absolues des composants augmentent.

Paul et Barlow (1980) ont observé que l'inversion de phase pouvait être décrite dans certaines situations par la relation suivante :

$$\frac{\varphi_1}{\varphi_2} = \frac{\eta_1}{\eta_2} \qquad (2.8)$$

où φ_1 et φ_2 sont les fractions volumiques des polymères 1 et 2, η_1 et η_2 leurs viscosités respectives.

D'autres auteurs ont confirmé cette tendance (entre autres, Jordhamo *et al.* 1986; Miles et Zurek 1988), mais de manière générale, nombreux sont ceux qui ont contesté cette relation (entre autres, Favis et Chalifoux 1988). D'après Lyngaae-Jorgensen et Utracki (1991), l'idée d'une inversion de phase relativement étroite provient des travaux sur les émulsions (du type eau dans l'huile et huile dans l'eau), qui ont introduit la théorie de la percolation pour expliquer la dépendance vis-à-vis de la concentration des propriétés des microémulsions. D'ailleurs, certains auteurs restent convaincus que la co-continuité en tant que structure stable ne peut se trouver que sur une gamme de composition réduite.

Quand les phases sont co-continues sur une certaine gamme de composition, on définit arbitrairement la composition d'inversion de phase – « le point d'inversion de phase » – comme la composition centrale de la région de co-continuité. Rien ne confirme qu'il s'agit là réellement du point d'inversion de phase. Nous préférerions que le point d'inversion de phase soit déterminé par des propriétés spécifiques : aire interfaciale la plus élevée dans la région de co-continuité, ou bien dimension des phases semblable, ou encore l'une des bornes de la région co-continue si l'on justifie ce choix par des propriétés rhéologiques spécifiques par exemple.

Miles et Zurek (1988) ont introduit l'usage du rapport de viscosité calculé à taux de cisaillement constant et cette façon de faire demeure majoritairement admise aujourd'hui, certainement pour des raisons de facilités (notons que pour cet article aux méthodes d'analyse assez novatrices, nous ne sommes pas convaincus lorsque les auteurs affirment que le modèle de Jordhamo, semblable à celui de Paul et Barlow mais basé sur le rapport des couples, est valable pour leurs résultats). Pour un mélange sans glissement à l'interface, il y a continuité de la contrainte (de cisaillement) à travers l'interface entre la matrice et la phase dispersée : le rapport de viscosité devrait donc être calculé à la contrainte de cisaillement utilisée (Han 1981; Utracki 1989; Utracki 1991), soit à celle de la phase matrice pour des mélanges peu concentrés (le rapport de couple des composants purs ne devrait pas être utilisé dans les calculs, mais plutôt les rapports issus des essais rhéologiques). Il n'y a pas de position claire sur cette question. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que les champs de contrainte ne sont pas uniformes dans les mélangeurs traditionnels : l'un comme l'autre, la contrainte ou le taux de cisaillement choisi reste une approximation du champ d'écoulement dans le mélangeur.

Afin « d'améliorer » la relation de Paul et Barlow, d'autres modèles se sont basés sur le rapport de viscosité pour décrire l'inversion de phase. Metelkin et Blekht (1984) se basent sur la théorie des instabilités capillaires de Tomotika (1935). Un fil liquide newtonien entouré par un autre liquide va se briser à cause des instabilités conduites par la tension interfaciale. Pour les mélanges de polymères, les domaines de phase dispersée

sont orientés et déformés dans le champ d'écoulement et vont se décomposer en gouttes plus petites. Metelkin et Blekht affirment que le composant dont la décomposition des fils en gouttes est terminée en premier forme la phase dispersée. À l'inversion de phase, on suppose (car on ne l'observe pas expérimentalement) que les temps de rupture des fils de chaque polymères seront les mêmes (mais que peut-on dire des diamètres des fils?). Comme de coutume, l'inversion de phase est située à 50/50 pour un mélange équivisqueux[1]. Le modèle ne dépend finalement que du rapport de viscosité, et ainsi a les mêmes défauts que le précédent. Le modèle de Luciani et Jarrin (1996) part de la même idée – encore une fois, on essaye de limiter la variation possible de l'inversion de phase.

Le modèle proposé par Utracki (1991) est basé cette fois sur la viscosité des mélanges. Utracki part de l'hypothèse que la viscosité du mélange résultant de l'addition du polymère A dans le polymère B et celle de l'addition du polymère B dans le polymère A sont égales à la composition d'inversion de phase. Cette approche utilise aussi la relation développée par Krieger et Dougherty pour des sphères dures monodisperses, via la viscosité intrinsèque $[\eta]$ et ajoute ainsi des bornes aux compositions possibles d'inversion de phase via la fraction volumique maximale d'empilement pour des sphères ($\phi_m = 0.844$). Semble-t-il, on peut tenir compte des effets de la tension interfaciale en modifiant $[\eta]$ (notons que cette viscosité intrinsèque dérive des équations de Oldroyd pour des émulsions et $[\eta]=(2.5p+1)/(p+1)$ quand la viscosité de l'interphase tend vers zéro). Pour que les résultats expérimentaux correspondent au modèle, la viscosité intrinsèque devient un coefficient empirique égal à 1.9.

Pour ce modèle, Utracki a bien précisé que les viscosités devaient être mesurées à contrainte de cisaillement constante, mais par la suite, il sera principalement appliqué en mesurant traditionnellement les viscosités à taux de cisaillement constant. Ce modèle permet de s'approcher mieux des valeurs expérimentales (Utracki 1991; Gubbels *et al.*

---

[1] : *"This is a reflection of the well-known fact that, in a system with equal component viscosities, phase inversion occurs at the composition 0.5:0.5", écrivent les auteurs.*

1995; Mekhilef et Verhoogt 1996; Steinmann *et al.* 2001), mais c'est assez évident : quand le rapport de viscosité s'écarte de 1, ce modèle a l'avantage de ne pas donner la composition d'inversion de phase à des valeurs trop faibles (et donc de rester toujours plus proche de la composition 50/50).

Tous ces modèles de prévision du point d'inversion de phase présentées à la Figure 2.12 expriment la même tendance : la phase la moins visqueuse (donc la plus déformable) encapsule de manière préférentielle la phase la plus visqueuse (la moins déformable), déplaçant ainsi le point d'inversion de phase vers une concentration plus faible de la phase la moins visqueuse. Expérimentalement, on peut trouver que la phase la moins visqueuse devient effectivement entièrement continue pour des concentrations plus faibles de phase dispersée que le mélange complémentaire. Le principal inconvénient de ces modèles est qu'ils ne prennent pas en compte la tension interfaciale (à l'exception peut-être du modèle de Utracki), l'élasticité et la viscosité absolue des composants.

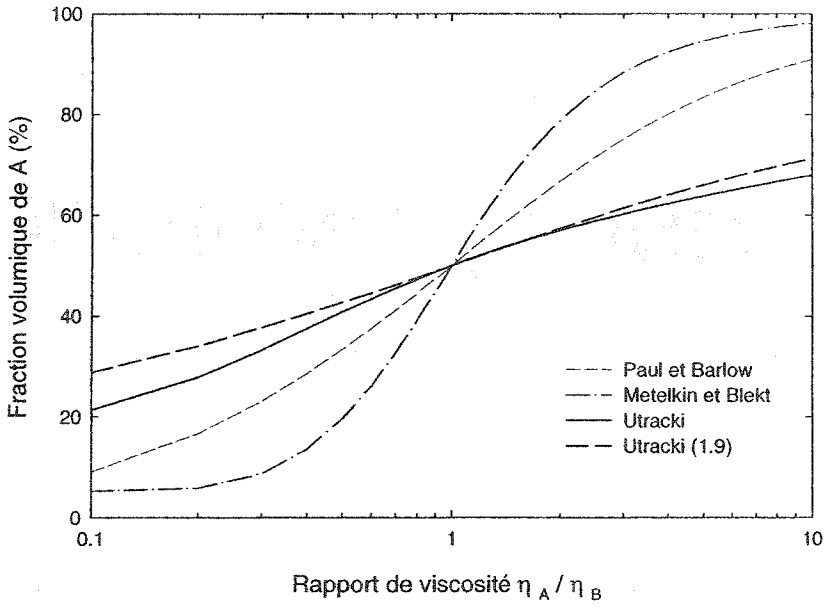


Figure 2.12 Les principaux modèles visqueux de prédiction de l'inversion de phase (d'après Paul et Barlow 1980; Metelkin et Blekt 1984; Utracki 1991).

En interprétant les observations de Van Oene sur l'influence de l'élasticité, Bourry et Favis (1998) ont introduit le rapport d'élasticité (rapport des modules de conservation G' et des $\tan\delta$). Cette nouvelle approche propose que la phase la plus élastique aura tendance à former la matrice, en encapsulant la phase la moins élastique. Une telle tendance a été trouvé pour les mélanges PP/PC (Favis et Chalifoux 1988) et HDPE/PS (Bourry et Favis 1998). Steinmann *et al.* (2001) ont aussi utilisé les rapports d'élasticité dans les mélanges PMMA/PS mais obtiennent une tendance opposée à celle de Bourry et Favis, en évaluant le rapport d'élasticité à contrainte de cisaillement constante ($G"$ constant).

Pötschke et Paul (2003) ont remarqué que la plupart des articles portent sur la composition à l'inversion de phase, oubliant ainsi de discuter de l'effet du matériau ou des conditions de mise en œuvre sur la région de la co-continuité. Remarquons qu'au tout début, les systèmes étudiés sont souvent des mélanges polyoléfine (ou polymère) / caoutchouc – le but étant d'offrir une meilleure résistance à l'impact (par exemple, les travaux de Speri et Patrick 1975). C'est le cas des études déjà mentionnées de Avgeropoulos *et al.*, Danesi et Porter; Karger-Kocsis *et al.*; Metelkin et Blekht; Miles et Zurek; ainsi que celles de Ho *et al.* (1990) et de Wu (1987). Les élastomères ramollissent en premier pendant le mixage, comme le montre Shih (1995). On peut supposer que les conclusions sur l'inversion de phase, surtout quand la phase la moins visqueuse constitue la matrice, proviennent en partie des propriétés des élastomères.

Par ailleurs, certains auteurs, tels que Willis *et al.* (1991) et ensuite Hietaoja *et al.* (1994), Andradi et Hellmann (1995), Mekhilef et Verhoogt (1996) ont remarqué que l'équation avait été établie pour des rapports de viscosité voisins de 1. Pour de tels rapports, l'inversion de phase est prédite à 50%. Pour de nombreux systèmes, on peut s'attendre à ce que la composition 50/50 se trouve dans la région de co-continuité! En effet, on maximise ainsi l'interconnexion de chacune des phases, étant donné qu'aucun des composants n'est minoritaire. Dès que le rapport de viscosité s'éloigne de 1, il ne

permet plus de décrire l'inversion de phase, comme le montre plusieurs auteurs (Favis et Chalifoux 1988; Utracki 1991; Luciani et Jarrin 1996; Mekhilef et Verhoogt 1996; Everaert *et al.* 1999).

Bon prétexte pour remettre en cause les modèles empiriques basés sur le rapport de viscosité, ce qui était initialement nécessaire, ce type d'exercice est devenu bien vite routinier car aucune nouvelle théorie n'a pris la relève. La relation de Paul et Barlow a été parfois ajustée par des coefficients (exposants ou autres) pour mieux représenter le système de polymères qui était étudié (Ho *et al.* 1990; Roover *et al.* 1997; Everaert *et al.* 1999; Kitayama *et al.* 2000), et surtout pour rapprocher le rapport de couple ou de viscosité vers 1.

L'étude de l'inversion de phase a donc dominé la recherche sur la structure co-continue. Il reste difficile de caractériser la région de co-continuité mais il est plus simple de définir une inversion de phase (voir aussi l'annexe II sur les techniques de base pour l'analyse de la co-continuité). Encore une fois, mentionnons les problèmes expérimentaux pour définir l'inversion de phase : elle est parfois uniquement définie par l'analyse d'image sommaire de micrographies obtenues par microscopie électronique (taille maximale des phases, continuité apparente de la phase dispersée). L'analyse des micrographies apparaît parfois subjective. Même précise, l'analyse en deux dimensions de la morphologie d'un mélange ne permet pas toujours de déterminer si les phases sont co-continues, comme le montrent Arns *et al.* (1999). Enfin, une étape de moulage est parfois effectuée, avant l'analyse de la morphologie. L'inversion de phase est aussi obtenue par l'extraction de l'une des phases du mélange. Dans ce cas, l'inversion de phase est définie quand la phase dispersée est entièrement continue. Si le point de désintégration de la structure extraite est mesuré, l'inversion de phase est la concentration moyenne entre la concentration où la phase est 100% continue et celle où la structure extraite perd son intégrité physique (encore faut-il s'assurer de l'exactitude de cette désintégration, car dans certaines situations la phase non-extraite peut ne pas être entièrement continue mais simplement agglomérée pendant l'étape de dissolution sélective). Mentionnons également d'autres problèmes techniques : les mélanges sont

effectués en concentration massique, ou bien en concentration volumique mais en utilisant des densités qui ne correspondent pas à la température de mixage ou qui sont celles à température ambiante (ou encore on ne précise nulle part si ce sont des fractions en volume ou en masse). Lorsque les valeurs de viscosité à taux de cisaillement constant sont obtenues via les essais de rhéologie, le taux de cisaillement correspondant aux conditions de mixage est souvent évalué de façon trop simple dans la majorité des cas et on remarque des valeurs très disparates pour un même mélangeur (pour une même vitesse de rotation des vis et une capacité de la chambre identique). Pour les extrudeuses, c'est encore plus aléatoire, étant donné que l'écoulement varie selon les sections! Yang *et al.* (1995[a]) mentionnent différentes façons de calculer le taux de cisaillement correspondant. Nous avons vérifié que les méthodes de Bousmina *et al.* (1999) et Marquez *et al.* (1996) pouvaient donner les mêmes résultats, mais d'autres valeurs étaient obtenues avec des méthodes plus anciennes ou plus simples. De telles variations expliquent peut-être pourquoi dans certains cas le rapport de couples est différent du rapport de viscosité obtenu par des essais rhéologiques. Enfin, la température réelle du mélange dans le mélangeur est trop rarement mentionnée (mais est-elle contrôlée?).

2.5 Formation des structures co-continues au cours du mixage

La formation de la morphologie co-continue pendant le procédé de mélange n'est pas très bien comprise et les interprétations restent assez controversées. Deux mécanismes sont proposés. Le premier considère que la rupture des particules et la coalescence de la phase dispersée gouvernent la formation de la structure co-continue. Le second propose un mécanisme de formation « de feuilles » (sorte de lamelles), suivi par leur rupture en un réseau de structures étendues. Dans ces deux mécanismes, la co-continuité est possible lorsque des structures allongées restent toujours présentes (stables) dans le mélange et qu'elles s'interconnectent. Ci-dessous, nous considérons

principalement le mixage dans un mélangeur interne, pour lequel on suppose que le cisaillement est majoritaire, bien qu'il s'agisse réellement d'une combinaison complexe d'écoulements élongationnel et en cisaillement (Favis et Chalifoux 1987).

2.5.1 Co-continuité par un mécanisme de déformation, rupture et coalescence de la phase dispersée (théorie de la percolation)

Les particules peuvent être des gouttes sphériques, allongées ou bien des fils ou des fibres. En augmentant la concentration en phase dispersée, ces particules vont grossir par coalescence et se connecter en un réseau de plus en plus continu au dessus du seuil de percolation. Pour une certaine concentration, la phase deviendra co-continue (Lyngaae-Jørgensen et Utracki 1991; Luciani et Jarrin 1996; Dedecker et Groeninckx 1998). La structure co-continue est obtenue assez rapidement, comme pour les mélanges particules/phase dispersée, et reste stable en fonction de la durée du mixage une fois qu'elle est établie (Bourry et Favis 1998; Dedecker et Groeninckx 1998). Le modèle de Lyngaae-Jørgensen et Utracki (1991; et aussi Lyngaae-Jørgensen *et al.* 1999) pour prédire les concentrations limites de la région de la co-continuité est basé sur un tel mécanisme.

Li *et al.* (2002) ont proposé un mécanisme basé sur le type d'interface entre les constituants du système et la durée de vie de la morphologie de la phase dispersée sous forme de fil ou de goutte. Ils ont tout d'abord observé la continuité des systèmes HDPE/ copolymère (interface de type I), HDPE/PS (interface de type II), HDPE/PS compatibilisés avec un copolymère (interface de type III). La concentration minimale de la phase dispersée pour laquelle la phase devient co-continue est plus faible pour le type I et plus élevée pour le type III (Figure 2.13). L'analyse du diamètre (d_n) indique que la taille de la phase PS augmente en fonction de la composition pour le type II alors que la

taille de la phase dispersée reste relativement constante pour les deux autres types d'interface (Figure 2.14).

Pour un mélange binaire immiscible compatible, type I (HDPE avec un copolymère bloc SEBS ou SEB), la tension interfaciale est très faible (mesurée autour de 0.7-1 mN/m, selon le copolymère). La durée de vie des fils est longue car ceux-ci sont stabilisés par la faible tension interfaciale (le nombre capillaire *Ca* doit être très grand) : la continuité de la phase dispersée est dominée par la coalescence des fils entre eux, et la taille de la phase dispersée reste quasi constante quand on augmente la concentration. La structure co-continue est créée à plus basse concentration de phase dispersée que pour les mélanges binaire immiscible HDPE/PS et ternaire (binaire compatibilisé) HDPE/PS/copolymère.

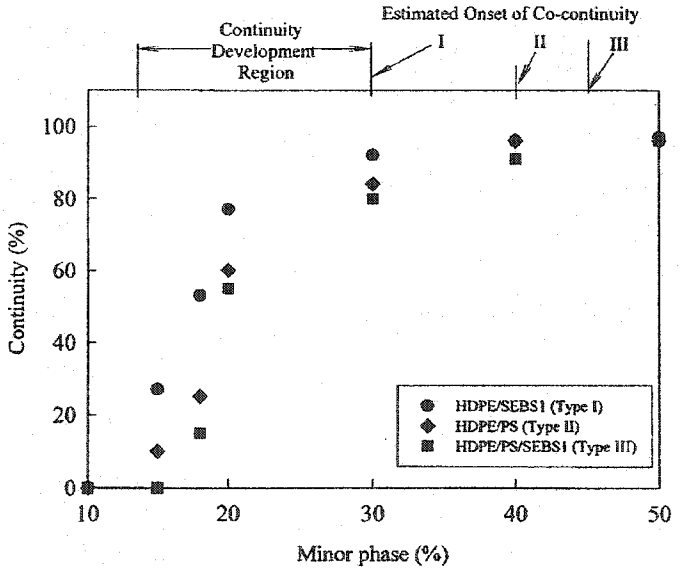


Figure 2.13 Continuité de la phase dispersée en fonction de la concentration (Li *et al.* 2002).

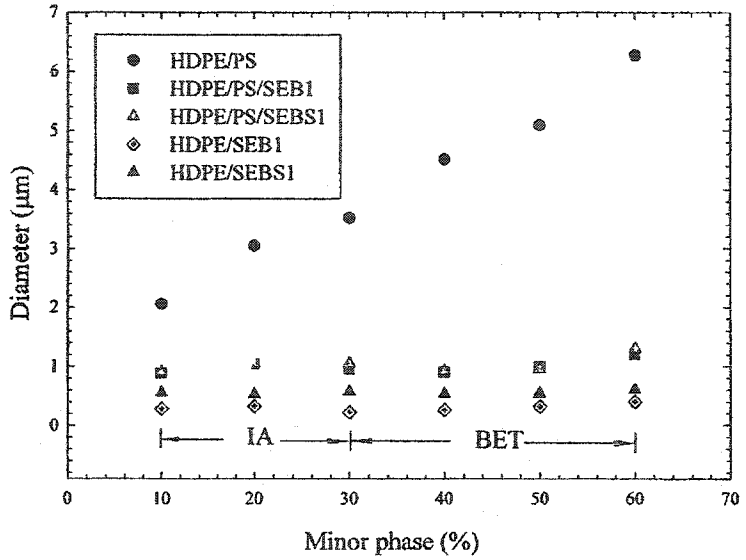


Figure 2.14 Diamètre de la phase dispersée en fonction de la concentration (Li *et al.* 2002)

Pour le système de type II (HDPE/PS), la tension interfaciale est élevée (5.6 mN/m) et la durée de vie des gouttes est supérieure à celle des fils qui se brisent par instabilités capillaires très rapidement. Quand on augmente la concentration, la continuité augmente par coalescence goutte-goutte. La taille de la phase dispersée augmente quand on augmente la concentration. On ne compare pas les taux de coalescence du type I et du type II, mais le type de morphologie et le type de coalescence qui en découlent : goutte-goutte et fil-fil (et cela, même si le taux de coalescence du type II était supérieur à celui du type I).

Pour le système compatibilisé (type III), l'explication est plus délicate : la tension interfaciale du mélange est supposée basse (elle n'est pas mesurée), du même ordre de grandeur que celle du système compatible, mais la région de co-continuité commence à une concentration plus élevée. À des concentrations plus faibles, la continuité de la phase dispersée est toujours plus faible que pour les deux autres types

d'interfaces. Les auteurs font l'hypothèse que la durée de vie des fils est plus courte que celle des gouttes : les fils se forment facilement mais en se formant, l'aire interfaciale, initialement saturée par le copolymère, augmente. Si le temps nécessaire pour saturer les interfaces nouvellement créées est supérieur au temps de rupture du fil, alors la structure co-continue sera formée par coalescence goutte-goutte. Expérimentalement, la taille de la phase dispersée augmente peu avec la composition : la coalescence goutte-goutte est réduite par la présence du copolymère et le phénomène de percolation apparaît à une concentration plus élevée que pour les deux autres types d'interface. Cette dernière hypothèse est vérifiée par l'extraction de la matrice (PE dispersée dans du PS) qui laisse effectivement voir que la phase dispersée est sous forme de gouttes. La Figure 2.15 résume schématiquement la formation d'une structure interconnectée pour la phase dispersée suivant ces 3 types d'interface.

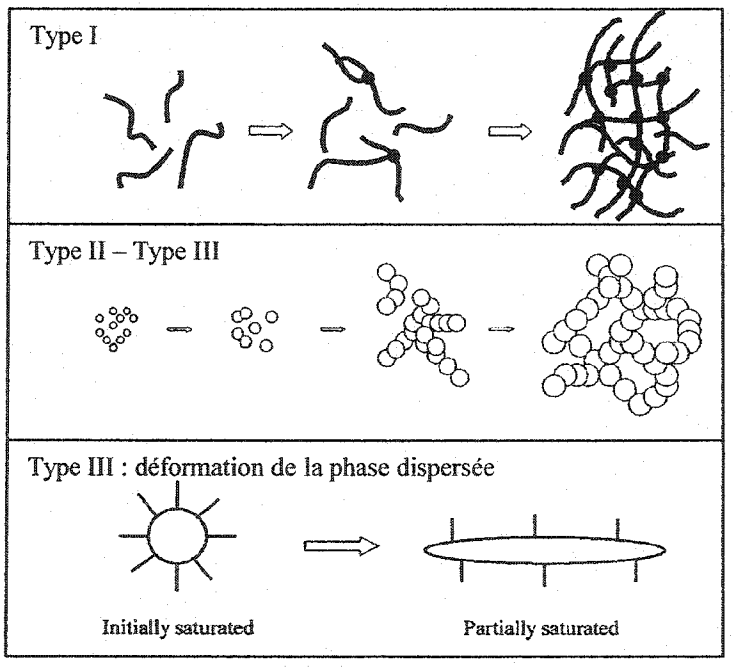


Figure 2.15 Illustration schématique du développement de la continuité pour trois types d'interface (d'après Li *et al.* 2002)

Comment agit le copolymère à l'interface? Nous avons vu précédemment l'hypothèse développée par Milner et Xi (1996) : lorsque deux particules compatibilisées s'approchent l'une de l'autre, les copolymères blocs à l'interface sont repoussés hors de l'intervalle entre les deux particules, conduisant à une forte répulsion. Ainsi la coalescence est significativement diminuée. Comme nous l'avons déjà dit, la réduction de la tension interfaciale due au copolymère était faible. Sundararaj et Macosko (1995) sont arrivés à la même conclusion pour le copolymère P(S-EPR) utilisé pour compatibiliser les mélanges polystyrène/ caoutchouc ethylène propylène (PS/EPR). Ils ont constaté que la taille limite (la plus petite que l'on peut atteindre) des particules de EPR ne change pas avec l'ajout du copolymère (en mélangeant seulement 0.1-1% de EPR dans le polystyrène, on suppose que la coalescence est négligeable). Leur copolymère était un pauvre agent interfacial. En revanche, à plus hautes concentrations de phase dispersée (entre ~ 1 et 15% EPR), le copolymère permet de diminuer la taille. Cela montre qu'un pauvre agent interfacial (qui ne diminue pas la tension interfaciale) pourra tout de même limiter la coalescence. Ainsi, on peut supposer que si la tension interfaciale du système de type III était voisine de celle du système de type II, la continuité s'établirait aussi par un mécanisme goutte-goutte – limité par les forces de répulsion.

Ces mécanismes conceptuels sont attirants (entre autres, parce qu'ils sont conceptuels!) puisqu'ils analysent la stabilité de la forme de la phase dispersée en fonction des propriétés de l'interface, en se plaçant dans un cas où $p = 1$ pour le mélange binaire immiscible et où il a été montré que le rapport de viscosité pour les mélanges binaires immiscibles compatibles n'avait pas d'influence prépondérante sur la formation de la structure co-continue (en suivant la continuité de plusieurs copolymères dans la matrice de HDPE, seule la taille de la phase dispersée change quand on passe du copolymère SEBS au copolymère SEB). De même, l'élasticité des phases semble avoir un effet négligeable. Dans ces cas extrêmes, c'est le type d'interface qui doit expliquer

le développement de la structure co-continue. Mais que se passe-t-il réellement lorsque le polyéthylène forme la phase dispersée? Pour le type I, l'aire interfaciale spécifique du mélange augmente énormément quand on augmente la concentration du copolymère. Atteint-elle un maximum, à l'autre extrémité de la région co-continue, lorsque le polyéthylène devient la phase dispersée? Si la taille de la phase SEBS reste constante, la taille de la phase HDPE ne devrait-elle pas augmenter lorsqu'on augmente sa concentration? Pour des raisons pratiques, il n'était pas possible de l'extraire de manière sélective. Seule la dissolution de la matrice fournit des résultats qualitatifs lorsque le polyéthylène constitue la phase dispersée : fibres pour le type I, gouttes pour les types II et III. Les limites de la co-continuité donnés par les points de désintégration sont quasiment identiques pour les trois types d'interface. Pourquoi une si faible différence entre le type I et les autres si la morphologie est effectivement constituée de fils? Il est vrai que la détermination du point de désintégration peut être ambiguë.

Pour le type II, nous avons calculé l'aire interfaciale par unité de volume de mélange PE/PS à partir des résultats de Li et Favis (2001) et Li *et al.* (2002). Celle-ci augmente faiblement : 0.24, 0.29 et 0.3 μm^{-1} ($\mu m^2/\mu m^3$), respectivement pour les mélanges à 40, 50 et 60%PS. De même, l'énergie interfaciale calculée comme étant le produit de l'aire interfaciale par la tension interfaciale passe de 1.2 à 1.5 kJ/m^3 avec quasiment la même énergie pour les mélanges à 50 et à 60%PS où la taille de la phase augmente de 5 µm à 6.2 µm. On peut aussi comparer cette énergie à celle obtenue pour le mélange SEB/HDPE pour une même fraction volumique. À 50% de SEB, l'énergie interfaciale du système SEB/HDPE (avec une tension interfaciale de 0.7-1 mN/m) est de 2 à 3 fois supérieure à celle à 50%PS du système HDPE/PS (1.9-2.7 kJ/m^3 à 40% de phase dispersée). Ainsi, un système à basse tension interfaciale atteindrait une énergie supérieure à celle d'un système de haute tension interfaciale. Pour ce calcul, nous avons fait l'approximation que la phase dispersée était sous la forme d'un cylindre et que le volume de ce cylindre restait constant pour les deux systèmes (seuls les diamètres et les longueurs variaient). Une énergie interfaciale élevée favorise-t-elle la formation d'une

structure co-continue, modératrice de l'augmentation de l'aire interfaciale? Galloway *et al.* (2002) ont mesuré par analyse d'image l'aire interfaciale des mélanges PEO/PS. Par stéréologie quantitative, le périmètre moyen interfacial par unité d'aire est équivalent à l'aire interfaciale par unité de volume. Lorsque les phases dispersées sont sous forme de particules, l'aire interfaciale augmente avec la concentration : l'augmentation de la taille des particules (coalescence des particules) ne comble pas l'augmentation de l'aire interfaciale. Galloway *et al.* montrent que l'aire interfaciale par unité de volume de mélange est maximale aux deux extrémités de la région de co-continuité (Figure 2.16).

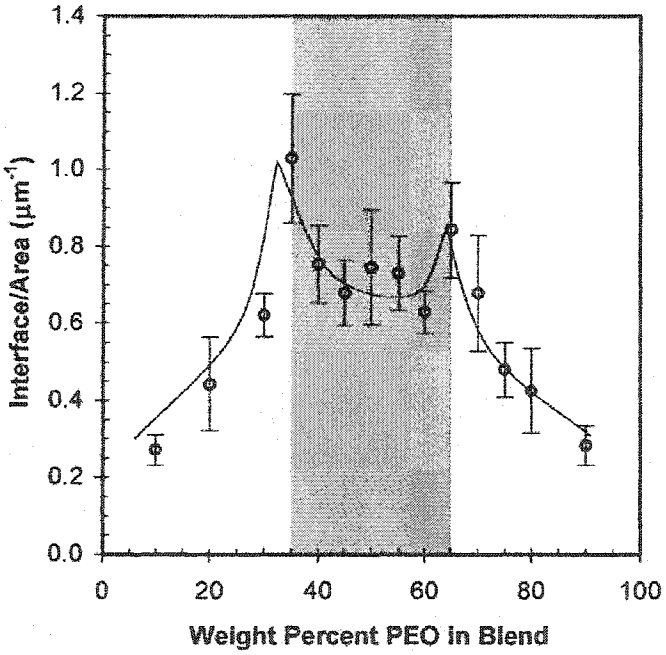


Figure 2.16 Aire interfaciale obtenue par analyse d'image en fonction du pourcentage massique de PEO pour les mélanges PEO/PS (Galloway *et al.* 2002)

L'aire interfaciale reste quasiment constante dans la région de co-continuité et est plus faible que les deux maxima. La méthode d'analyse d'image n'est certes pas sans défaut. On peut d'ailleurs s'interroger sur cette diminution d'aire interfaciale dans la région de co-continuité, car c'est justement aux extrémités de la région de co-continuité que l'erreur de mesure est la plus grande. D'une part, parce qu'il est parfois difficile de discerner la morphologie qui donnera des vues très différentes si elle est légèrement orientée; d'autre part, un faible écart en composition (ce qui existe toujours dans les échantillons issus d'un mélangeur interne) entraîne une grande variation de continuité. De plus, une phase dispersée fortement continue forme des domaines isolée sur l'image en deux dimensions : peut-être ces domaines sont en fait connectés. De même, la morphologie apparaîtra sous forme de gouttes alors qu'elle ressemble plus à une fibre qu'à une goutte sphérique (en l'absence de rétraction ou de rupture à l'issue du mixage). Mais on peut souligner deux faits : lorsque le mélange a une morphologie de type particule/matrice, l'aire interfaciale augmente avec la concentration; lorsque les phases sont co-continues, la variation d'aire interfaciale semble évoluer plus faiblement. La morphologie co-continue est structurée par la connexion des gouttes allongées ou des fils. Aux points de coalescence, il y a aussi diminution d'une partie de l'interface (ce qui pourrait expliquer la diminution observée par Galloway *et al.*). D'un point de vue énergétique, la formation de la morphologie co-continue permettrait de freiner l'augmentation de l'énergie interfaciale du système. Il existerait donc une concentration critique (fonction de la taille de la phase dispersée et de sa morphologie) à partir de laquelle le mélange deviendrait plus « stable » si les phases sont co-continues. Pour des systèmes ayant une tension interfaciale semblable, on devrait alors s'attendre à ce que les systèmes de plus haute énergie interfaciale (taille de la phase dispersée plus petite) se distinguent par une co-continuité débutant à plus faible concentration de phase dispersée. On peut ajouter que pour le système PEO/PS, on doit s'attendre à une augmentation de la taille de la phase extraite dans la région de co-continuité, comme pour le système HDPE/PS, pour lequel nous avons calculé une faible augmentation de

l'aire interfaciale. Cela montre bien qu'une structure interconnectée dont le diamètre des phases augmente dû à une augmentation de la concentration entraîne une augmentation plus faible de l'aire interfaciale qu'un mélange de morphologie particules/matrice.

Les mécanismes de Li *et al.* (2002) reposent sur la formation de structures co-continues par la coalescence de particules de forme variable. Cependant, comme le mentionnent Pötschke et Paul (2003), aucune preuve expérimentale dans la littérature confirme une transition entre la morphologie particules/matrice et la co-continuité des phases via un mécanisme de coalescence, dépendant du temps. Une telle interprétation puise ses origines dans les méthodes de caractérisation accessibles : la morphologie particules/matrice a été beaucoup plus étudiée par l'analyse de micrographies, permettant ainsi d'évaluer la taille de la phase dispersée en fonction de la concentration. C'est pourquoi on parle souvent de « développement de la morphologie » ou de « développement de la co-continuité », en faisant référence à une composition de mélange pour laquelle on augmenterait peu à peu la quantité de phase dispersée.

2.5.2 Co-continuité par la formation de lamelles qui se brisent en réseau co-continu

Lorsque les polymères sous forme de granules ou de poudres fondent, ils finissent par former des phases ayant une structure fine de l'ordre du micromètre. Au tout début du mixage, le composant mineur est étiré sous forme de « lamelles » ou « plaques » ou de « rubans » (*sheets*) (Lindt et Ghosh 1992; Scott et Macosko 1991, 1995; Sundararaj *et al.* 1992, 1995[a], 1995[b]). Quand les lamelles deviennent très fines, les instabilités capillaires conduisent à la formation de trous dans les lamelles. Ces trous, dans lesquels coalesce l'autre phase, s'élargissent à mesure de l'affinement des lamelles. Ensuite, sous l'influence du cisaillement et de la tension interfaciale, la lamelle se rompt en particules de formes irrégulières, en cylindres puis finalement en gouttes sphériques

via les instabilités capillaires lorsque la composition du mélange le permet. La Figure 2.17 présente la morphologie de la phase dispersée PP dans une matrice de PS. Expérimentalement, les lamelles de phase dispersée sont générées quand la matrice fond en premier et même quand les deux composants sont fondus (Sundararaj *et al.*1995[a]).

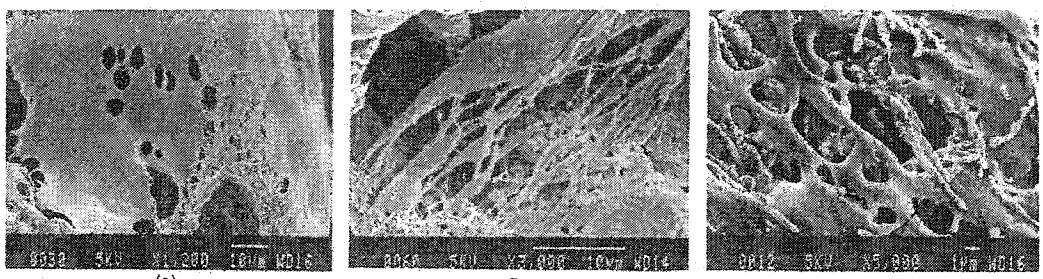


Figure 2.17 Développement de la morphologie initiale d'un système PS/PP 80/20 dans une extrudeuse bi-vis, après extraction de la phase PS. (a) une lamelle de PP avec des trous est observée; (b) une lamelle dentelée avec des minces fils; (c) une lamelle de PP avec des trous, quelques fils de PP et des petites particules de PP (Sundararaj *et al.* 1992)

Quand les polymères ont des températures de fusion (ou des transitions vitreuses *Tg*) très différentes, le composant ayant la plus basse température de fusion va fondre en premier. S'il s'agit de la phase mineure, elle formera initialement la matrice et la phase majeure se présentera sous forme de lamelles dans la phase mineure (Shih 1995; Sundararaj *et al.* 1996), qui se briseront pour donner des particules irrégulières. Ensuite, la phase majeure ayant fondue, elle formera alors la matrice. Ce phénomène est appelé inversion de phase, même s'il désigne un autre phénomène que celui décrit précédemment[2]. D'après Macosko (2000), cette inversion est à l'origine de petites

[2] Il s'agit toujours de la transition d'une morphologie phase dispersée A/matrice B à phase dispersée B/matrice A, mais le second phénomène dépend de la durée du mixage (en fait : de l'évolution

particules de phase majeure piégées à l'intérieur de la phase mineure. Cela pourrait expliquer pourquoi il n'est pas possible d'obtenir une continuité de 100% pour certains systèmes. Ce type d'inversion de phase est visible via la mesure du couple pendant le mixage (Scott et Joung 1996; Ratnagari et Scott 1998). La Figure 2.18 illustre le mécanisme : le mélange est constitué de granules solides de phase majeure entourées d'une phase mineure liquide (a). La température augmente dans le mélange jusqu'à la température de fusion de la phase majeure, la phase majeure fond et forme des lamelles (b), qui sont ensuite brisées pour donner des larges domaines irréguliers (c) qui finissent par coalescer (d).

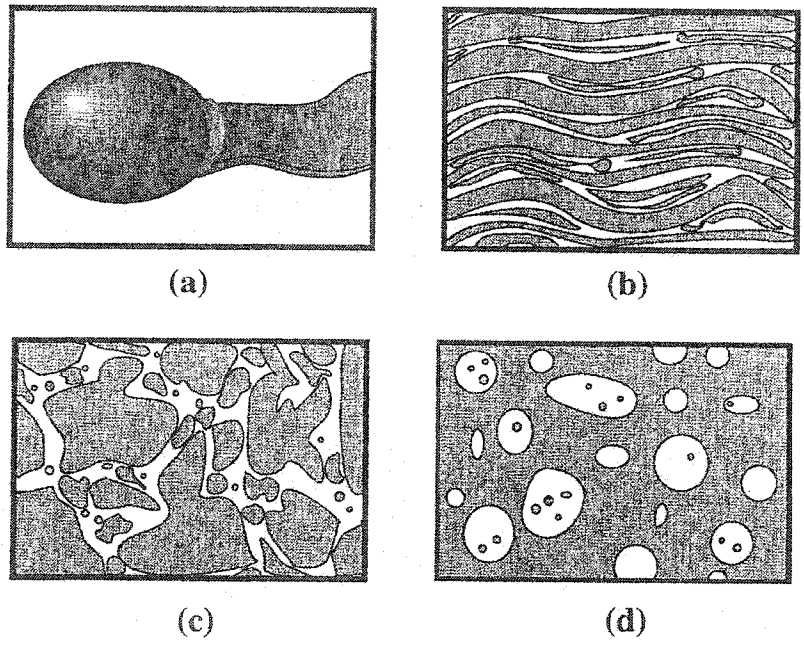


Figure 2.18 Mécanisme pour l'inversion de phase (Sundararaj et Macosko 1996)

rhéologique des polymères en train de fondre), pour un mélange de composition fixée, tandis que nous considérons que le premier désigne la composition à laquelle cette transition a lieu, pour des mélanges dont l'état stationnaire est atteint. Pour certains auteurs, ces deux inversion de phase n'en forment qu'une.

Suivant cette logique, Lee et Han (1999[a]) considèrent que cette inversion de phase doit toujours survenir si on mélange les polymères suffisamment longtemps dans un mélangeur interne : en fait, Lee et Han montrent qu'un mélange sera toujours formé ultimement d'une phase dispersée dans une matrice. Ils concluent qu'il existe un seuil critique d'énergie mécanique nécessaire pour transformer la structure co-continue en une structure phase dispersée / matrice. Cependant l'article est loin de nous convaincre : la méthode expérimentale permet-elle vraiment de visualiser le mélange tel qu'il est au moment où le mélangeur est arrêté? N'observe-t-on pas d'échauffement (dissipation visqueuse) lorsque la vitesse des vis est augmentée? Les polymères subissent-ils aussi une dégradation thermique? De nombreuses interrogations demeurent sur la méthode expérimentale et l'analyse critique des résultats. Il est vraisemblable que pour certains systèmes, les polymères mélangés (à une température donnée) peuvent mettre un temps assez long avant d'être entièrement fondus et donner préalablement une structure co-continue instable. Cependant, si un état stationnaire est atteint, pourquoi la structure évoluerait-elle ensuite? He *et al.* (1997) ont effectué une double extraction sur des mélanges polyamide 6/polyethersulfone (PA/PES, $p = 0.03$). C'est la meilleure méthode pour obtenir la région de co-continuité. Ils remarquent que le mélange PA/PES 45/55 possède une structure co-continue après 2 minutes de mixage (avec des tailles/formes de phase différentes) mais ne l'est plus à 21 minutes de mélange. Augmenter le temps de mélange revient à rétrécir la gamme de composition ou la structure est co-continue. Pour ces auteurs, la position ultime après un temps de mixage suffisant est à 50/50 (concentration volumique) et n'est pas déterminée par le rapport de viscosité.

Pour Lee et Han (1999[a]), il n'y a jamais d'état stationnaire atteint avant d'obtenir une morphologie gouttes/matrice. La structure co-continue intermédiaire que l'on peut rencontrer initialement (sur une large gamme de composition) est la seule structure co-continue possible. Loin de nous convaincre, la démonstration de Lee et Han rappelle cependant l'importance de vérifier l'état stationnaire au cours du mixage. Pour certains mélanges, notamment lorsque les températures de fusion sont très différentes, il faudra

s'assurer que ce phénomène d'inversion de phase, s'il existe, est bien terminé. Ce sera plus facile à détecter en utilisant un mélangeur interne plutôt qu'une extrudeuse. D'autres part, étant donné que le temps de passage dans une extrudeuse est relativement court, on peut se demander si la structure co-continue ainsi créée ne découle pas de cette inversion de phase dépendante de la durée du procédé, qui ne serait pas terminée. De même, il faut s'assurer que les mélanges obtenus dans un mélangeur interne n'évoluent plus en fonction de la durée de mixage.

Willemse *et* (1999) considère que le mécanisme par « formation de lamelles » (*sheeting mechanism)* permet d'obtenir des tailles de phases qui correspondent à celles observées expérimentalement. Il démontre que le mécanisme par « gouttes et fils » donne des tailles de fils beaucoup plus larges (même en considérant les mécanismes de « réorientation » qui pourraient amincir les fils). Le nombre capillaire influence le type de morphologie obtenue (fil ou goutte), mais les diamètres ultimes des fils ou des gouttes sont approximativement équivalents (le diamètre a donc été trouvé indépendant de *Ca*). D'après Sundararaj *et al.* (1995[a]), on ne peut obtenir des fils qu'à de très faibles taux de cisaillement ($< 5\ s^{-1}$). Enfin le mécanisme par formation de lamelles semble pouvoir expliquer le rapide changement dans la dimension des phases qui est observé par différentes méthodes de mixage (Plochocki *et al.* 1990; Lindt et Ghosh 1992; Shih 1995; Willemse *et al.* 1999).

Willemse *et al.* (1998) ont basé leur modèle de prédiction des concentrations limites de la région de la co-continuité sur ce mécanisme de formation de la co-continuité. Nous avons vu qu'à partir d'une épaisseur critique de la lamelle, celle-ci peut se briser en raison de la croissance des instabilités capillaires, résultant en une morphologie de gouttes dispersées ou de structures fibrillaires par la coalescence de la seconde phase à travers les trous dans la lamelle. La rupture des fils ou structures fortement allongées se fera par instabilités capillaires lorsque les forces visqueuses seront égales aux forces interfaciales ($Ca = 1$) en donnant de petites gouttes. Tant que le

nombre capillaire local des fils est supérieur à 1, les fils resteront stables sous le cisaillement. Ce sont donc les conditions favorables à la stabilité des fils qui permettront d'obtenir des structures co-continues sur une large gamme de composition. Le seuil de percolation est de ~16% (fraction volumique) pour des gouttes sphériques. Si les domaines de phase dispersée avaient seulement une morphologie de gouttes sphériques, la co-continuité n'apparaîtrait qu'à ~70% (fraction volumique). Dans les mélanges de polymères, Willemse *et al.* (1998) considèrent que la phase dispersée est sous forme de domaines allongés ou fils, et plus rarement de gouttes. Pour une certaine fraction volumique ϕ, tous les domaines sont connectés. Pour des cylindres orientés aléatoirement, la densité maximale d'empilement est donnée par une relation empirique, dépendant du rapport L/B avec L la longueur et B le diamètre de la particule (par exemple, pour des sphères, $\phi_{max} = 0.7$ tandis que pour L/B de 16, $\phi_{max} = 0.3$).

$$\frac{1}{\phi} = 1.38 + 0.0376\left(\frac{L}{B}\right)^{1.4} \qquad (2.9)$$

Les conditions seront favorables aux fils étendus si on maintient un nombre capillaire élevé ($Ca > 1$) : viscosité de la matrice élevée, haut taux de cisaillement, large diamètre des fils et faible tension interfaciale. Considérant des particules allongées, Ca est défini par :

$$Ca = \frac{\eta_m \dot{\gamma} B}{2\sigma} \qquad (2.10)$$

Quand la goutte s'allonge, L et B varient mais le volume ne change pas :

$$\frac{4}{3}\pi R_0^{\,3} = \pi\left(\frac{B}{2}\right)^2 L \qquad (2.11)$$

avec R_0 le diamètre de la goutte sphérique équivalente.

Ainsi, on obtient une expression pour B, qui permet de redéfinir le nombre capillaire :

$$B = 2R_0\left(\frac{2}{3}\right)^{1/3}\left(\frac{L}{B}\right)^{-1/3} \qquad (2.12)$$

$$Ca = \frac{\left(\frac{2}{3}\right)^{1/3}\eta_m\dot{\gamma}R_0\left(\frac{L}{B}\right)^{-1/3}}{\sigma} \qquad (2.13)$$

Si le diamètre des fils est réduit par l'allongement et entraîne une diminution du nombre capillaire en dessous de 1, les fils se briseront seulement si le temps de résidence pendant l'opération de mélange est supérieur au temps de rupture du fils. Le temps de rupture est basé sur la théorie de Tomotika (cf. paragraphe 2.3.2), dont l'expression devient :

$$t_b = \frac{\eta_m B}{\sigma\Omega(\ell, p)}\ln\left(\frac{0.8B}{2\alpha_0}\right) \qquad (2.14)$$

En remplaçant le R_0 original par $B/2$, B étant le diamètre du fil allongé, $k = 0.8R_0$ est la valeur critique de l'amplitude dans le cas d'instabilités capillaires sinusoïdales (Elmendorp 1986). Le temps de rupture du fil est long quand la viscosité de la matrice est élevée, mais aussi quand la viscosité des deux phases est élevée. Il faut en effet minimiser la fonction de Tomotika $\Omega(\ell, p)$, qui diminue quand le rapport de viscosité augmente, avec une viscosité de la matrice faible ou bien avec une viscosité du fil élevée.

Willemse *et al.* (1998) ont choisi Ca = 1 comme limite entre le mélange distributif (on forme des fils stables) et le mélange dispersif (les fils sont brisés en de

petites gouttes), et ainsi comme limite pour la formation de structures étendues qui pourront former des phases continues. On peut alors obtenir la concentration minimale de phase dispersée $\phi_{d,cc}$ en combinant les deux expressions (2.9 et 2.13) :

$$\frac{1}{\phi_{d,cc}} = 1.38 + 0.0213\left(\frac{\eta_m R_0}{\sigma}\right)^{4.2} \qquad (2.15)$$

R_0 est une taille déterminée par les conditions de l'opération de mélange. La relation (2.14) ne dépend pas du rapport de viscosité, et prend en compte la viscosité de la matrice et la tension interfaciale. Pour obtenir l'autre limite de la région de co-continuité, il suffit de faire le même raisonnement pour l'autre phase. En pratique, la valeur de B ne correspondait pas au diamètre moyen mesuré par l'analyse d'image (car ainsi, Ca était toujours supérieur à 1 pour les mélanges étudiés, ce qui devait conduire à la co-continuité pour toutes les concentrations). Pour que le modèle « fonctionne », il faut choisir le diamètre le plus petit, pour lequel le fil devient instable et empêche donc l'établissement d'une morphologie co-continue. En effet, les fils de faible diamètre auront un Ca plus faible que la valeur moyenne et donc la stabilité de la morphologie est déterminée par les filaments les plus fins. En prenant Ca = 1, on utilise l'équation (2.10) pour calculer B – on revient donc à l'approche classique d'un nombre capillaire local. Pour une concentration donnée, tant que des fils de ce diamètre ou plus petits sont observés, la structure ne sera pas co-continue. Dès que tous les fils, même les plus petits, ont dépassé cette valeur limite, la co-continuité est possible. Après avoir obtenu $\phi_{d,cc}$ à partir des tailles obtenues pour chaque concentration, il ne reste plus qu'à déterminer après coup R_0 de l'équation (2.15).

La méthode d'analyse des micrographies, par une simple mesure de d_n, sans correction (polydispersité, section qui passe par l'équateur), sur des micrographies est sans doute l'aspect le plus faible de l'étude expérimentale, nous semble-t-il (de plus, il est difficile pour les faibles concentrations d'être assuré que l'on observe seulement des

fils et pas des gouttes avec des fils). Du fait de la méthode de détermination de R_0, ce modèle ne peut pas être utilisé de manière prédictive, mais il a le mérite d'ouvrir de nouvelles pistes sur la formation des structures co-continues en passant par le *sheeting mechanism*. Le modèle pourrait devenir plus intéressant si on trouvait une autre manière de prédire la valeur de R_0. Notons pour conclure que $\phi_{d,cc}$ est largement indépendant de η_d et donc du rapport de viscosité pour ce modèle.

2.6 Contrôle de la morphologie co-continue

Même en l'absence de mécanisme clair sur son développement, il existe néanmoins plusieurs façons de contrôler la structure co-continue, d'en modifier la gamme de composition et la dimension des phases. Nous présentons brièvement dans ce paragraphe l'influence de certaines propriétés des mélanges tels que la tension interfaciale et la viscosité des phases, et certains procédés comme la compatibilisation des mélanges et le recuit.

2.6.1 L'effet de la tension interfaciale

Généralement, les systèmes binaires ayant une tension interfaciale élevée donnent une gamme de structure co-continue réduite à proximité de l'inversion de phase, tandis qu'une large région de co-continuité peut être obtenue avec des systèmes à faible tension interfaciale (Chen et Su 1993; Verhoogt *et al.* 1994; Willemse *et al.* 1998). Les phases sont toujours plus grossières quand la tension interfaciale est élevée. Willemse *et al.* (1999[a]) montrent qu'une faible tension interfaciale conduit à une plus large gamme de compositions co-continues avec une dimension de phases plus petites (pour des tensions interfaciales entre 0.8 et 10.7 mN/m). Li *et al.* (2002) indiquent les mêmes

tendances pour des tensions interfaciales entre 0.7-1 et 5.6 mN/m. Tout cela se vérifie si toutes les autres propriétés sont équivalentes.

Willemse *et al.* (1999[a]) font une expérience intéressante sur des mélanges de PS dans du PE. À 200°C, $\eta_{PE} = 1860 Pa.s$ et $\sigma = 4.5 mN/m$, tandis qu'à 250°C, $\eta_{PE} = 540 Pa.s$ et $\sigma = 3.5 mN/m$. Dans ce cas, $\phi_{d,cc}$ (début de la co-continuité) est à 27%PS à 200°C et 46% à 250°C : c'est la contrainte de cisaillement qui prime face à la tension interfaciale. La taille de la phase PS est plus fine à 200°C.

2.6.2 L'effet de la viscosité des phases et du rapport de viscosité

Alors que le rapport de viscosité a toujours été étudié sur la morphologie goutte/matrice et pour prédire l'inversion de phase, il semble avoir peu d'effet sur le développement des structures co-continues. Willemse *et al.* (1998, 1999[a]) indiquent que la tension interfaciale prédomine par rapport au rapport de viscosité. Pour le système PE/PS, à η_d et σ constants, Willemse *et al.* montrent que l'augmentation de la viscosité de la matrice conduit à des fils de phase dispersée plus stables. La co-continuité est alors possible à des fractions volumiques $\phi_{d,cc}$ plus faibles. En gardant constant η_m et σ, leurs expériences indiquent que la concentration limite ($\phi_{d,cc}$) ne change pas.

Pour des rapports de viscosité constants mais des viscosités absolues plus faibles, la région de co-continuité débute à des concentrations beaucoup plus élevées : par exemple, 56%PS au lieu de 27% dans les mélanges PE/PS étudiés par Willemse *et al.* (1998). La taille de la phase PS apparaît légèrement plus grossière quand les viscosités absolues sont plus faibles.

Gubbels *et al.* (1995) ont comparé les mélanges PE/PS et (PE avec du noir de carbone)/PS. Ils montrent que l'ajout du noir de carbone a pour effet d'élargir la région de co-continuité, en augmentant considérablement la viscosité de la phase polyéthylène.

Cet élargissement est observé aussi bien lorsque le PE est la phase dispersée que lorsqu'il est la matrice (l'effet est tel que par moulage sous compression pendant 10 minutes à 200°C, la région de co-continuité n'est pas réduite).

2.6.3 Effet de la compatibilisation

Les mélanges compatibilisés par l'ajout d'un agent interfacial se caractérisent par une taille de phase plus faible que pour les mêmes mélanges non compatibilisés. L'agent compatibilisant stabilise la morphologie de telle façon que la taille de la phase dispersée ou des phases co-continues évolue peu avec la composition (Yang *et al.* 1995; Li *et al.* 2002). Principalement, l'agent interfacial réduit la coalescence par une stabilisation stérique du système (Sundararaj et Macosko 1995; Lepers et Favis 1999; Favis 2000; Macosko 2000; Li et Hu 2001; Lyu *et al.* 2002[b]). Il réduit aussi la tension interfaciale et ainsi conduit à la stabilisation des instabilités capillaires (Elemans *et al.* 1990; Mekhilef *et al.* 1997; Chapleau *et al.* 1998), mais cette réduction n'est pas responsable d'une taille plus fine (Lyu *et al.* 2000, Sundararaj et Macosko 1995).

Généralement, on observe un rétrécissement de la région de co-continuité pour les mélanges compatibilisés (Willis *et al* 1991; Bourry et Favis 1998; Lyngaae-Jørgensen *et al.* 1999; Li *et al.* 2002), sans changement sur la présumée inversion de phase (Mekhilef *et al.* 1997; Bourry et Favis 1998). En fait, la position de l'inversion de phase est difficile à déterminer par les expériences effectuées. Il faudrait effectuer une dissolution sélective de chaque composant (et tenir compte aussi du copolymère : est-il extrait? En totalité?). Nous avons vu que Li *et al.* (2002) ont émis une hypothèse pour expliquer ce phénomène. On observe aussi un seuil de percolation déplacé vers de plus grandes concentrations (SEBS dans les mélanges HDPE/PS, Mekhilef *et al.* 1997; Bourry et Favis 1998). Le point d'inversion de phase n'est pas déplacé pour le système

PA/PP (Hietaoja *et al.* 1994) mais il l'est vers les basses concentrations en PA pour le système PA/PMMA (Dedecker et Groeninckx 1998[a]).

L'ajout d'un copolymère peut modifier les propriétés rhéologiques du système, souvent en augmentant la viscosité à l'interface, la contrainte de cisaillement et l'adhésion. Les cinétiques de développement de la morphologie sont plus rapides dans les mélanges compatibilisés, du fait d'un meilleur transfert de contrainte (meilleure adhésion à l'interface) (Dedecker et Groeninckx 1998[a]). D'après Li *et al.* (1999), la morphologie se développe plus vite pour des polymères semi-cristallins avec un compatibilisant (en accélérant la fusion de la phase dispersée lorsque sa température de fusion est plus élevée que celle de la matrice) et ainsi réduit la résistance thermique à l'interface.

2.6.4 Stabilité de la structure co-continue à un recuit statique

Après un recuit, la région de co-continuité devient plus étroite et la taille des phases augmente par rapport au mélange initial (Quintens *et al.* 1990; Verhoogt *et al.* 1994; Mekhilef *et al.* 1997; Willemse 1999). Notamment, Quintens *et al.* montrent que l'accroissement des phases après mixage (*coarsening post-mixing*) peut détruire une structure co-continue en une structure phase dispersée / matrice. Pour un système PE/PS, le recuit (200°C) a pu en une minute détruire une structure co-continue (Mekhilef *et al.* 1997), sauf pour la composition 50/50 (Figure 2.19). D'après Willemse (1999), le temps de rupture des fils fins est plus court que celui des plus gros. Ce sont donc les plus gros qui sont les plus stables. À faible concentration, les fils de la structure co-continue sont plus fins et donc briseront les premiers. Veenstra *et al.* (2000) ont montré que le taux d'accroissement d'une phase était constant au cours du temps, malgré les modifications dans la structure co-continue. En considérant une fois de plus les instabilités capillaires, Willemse (1999) et Willemse *et al.* (1999[b]) font l'hypothèse qu'il existe une concentration critique de phase dispersée pour laquelle la longueur des fils entre deux

points de connexion avec d'autres fils devient plus faible que la longueur d'onde dominante de la distorsion sinusoïdale, et ainsi le fil ne devrait pas se briser.

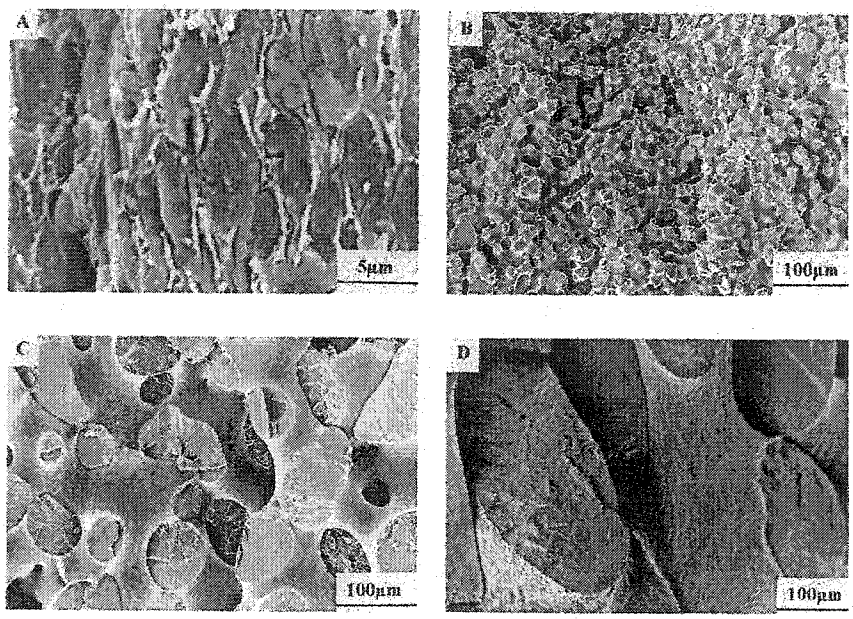


Figure 2.19 Morphologie de cryo-ruptures des mélanges PE/PS après un recuit à 200°C : a) 0 minute; b) 1 minute; c) 16 minutes; d) 75 minutes (Mekhilef *et al.* 1997)

Cependant, ce mécanisme ne décrit pas précisément l'augmentation de la taille des phases. Cette concentration pour le système PE/PS est trouvée aux alentours de 30%PS. À 27 et 35%PS, la continuité du PS est de 100% après mixage. Après 300 secondes de recuit, elle n'est plus que de 20% et 90%. On peut supposer que cette concentration change suivant la température du recuit. Quintens *et al.* (1990) ont aussi trouvé une fraction volumique semblable, pour les mélanges PC/SAN, entre 30 et 40%SAN.

Les mélanges compatibilisés ont un taux de *coarsening* réduit (Mekhilef *et al.* 1997), du fait d'une coalescence réduite, et d'une plus grande stabilité contre le mécanisme de rupture.

2.7 Recherche appliquée : structure poreuse à partir de mélanges dont les phases sont co-continues

Dans le domaine des biomatériaux, il existe plusieurs méthodes originales pour produire des substrats poreux biodégradables. Parmi celles-ci, l'une des plus courantes consiste à mouler (principalement en solution et parfois à l'état fondu) un polymère avec un matériau porogène (par exemple, des sels, de la gélatine). La phase porogène est ensuite extraite pour donner le matériau poreux. On obtient alors des membranes, ou bien des matériaux poreux plus épais si l'on réussit à créer une phase porogène co-continue avec le polymère. Il est en effet nécessaire de créer une porosité continue. On constate aussi que certaines expériences décrivent la fabrication de biomatériaux poreux (films ou membranes) à partir de mixtures de polymères, dont l'une des phases est ensuite extraite. Tsuji *et al.* (2000) ont ainsi obtenu des films de poly(L-lactide) (PLLA) à partir d'une mixture de poly(L-lactide) et de poly(oxyde d'éthylène) (PEO), l'eau étant un solvant de ce dernier.

Notre objectif est donc de fabriquer des substrats poreux à partir de structures co-continues. Dans le domaine des mélanges de polymères par voie fondue, l'obtention d'un matériau poreux par l'extraction de l'une des phases co-continues n'est pas une idée neuve : c'est à ce jour l'une des méthodes les plus efficaces pour mesurer la continuité de la phase qui est extraite. Si une extraction est effectuée pour chaque composant, on peut ainsi évaluer la gamme de composition pour laquelle, dans des conditions de mélange déterminées, les phases sont co-continues.

Début 2002, des chercheurs du *National Institute of Standards and Technology* (NIST) américain, novices dans le domaine des mélanges de polymères ont publié un article (Washburn *et al.* 2002) qui dévoile une telle application, en effectuant des mélanges polycaprolactone/poly(oxyde d'éthylène) (PCL/PEO) dans une mini-extrudeuse. Ces auteurs considèrent que le rapport de viscosité est la clé pour déterminer la structure co-continue (en faisant référence à Paul et Barlow 1980 et Jordhamo *et al.* 1986). Quelques compositions sont étudiées et la région de co-continuité est évaluée à la main (le substrat poreux s'émiette ou non!), la taille de pore évaluée à l'œil sur quelques micrographies.

Ci-dessous, nous présentons succinctement les substrats poreux utilisés dans le domaine biomédical et les éléments à prendre en compte pour leur conception.

2.7.1 Les substrats poreux comme alternative thérapeutique dans le génie tissulaire et pour la libération de médicaments

L'objectif de la régénération tissulaire est de pouvoir réparer des tissus ou remplacer des organes en transplantant sélectivement des cellules dans un implant, qui sert à la fois de substrat d'adhésion et de support physique aux cellules. Les cellules ne peuvent pas former un nouveau tissu sans un environnement spécifique dans lequel un matériau agit comme un support pour la germination des cellules *in vitro* avant l'implantation dans le corps pour permettre la formation du tissu. La restauration fonctionnelle de plusieurs tissus, tels que le foie, le pancréas, le nerf, la peau, le cartilage et l'os, sont à l'étude. Pour réussir cette régénération, il faut concevoir un substrat (*scaffold*) capable de promouvoir l'adhésion des cellules et de supporter la croissance, la prolifération et la différentiation des cellules et ainsi induire la formation du tissu naturel (voir aussi l'annexe III).

Dans certains cas, la régénération tissulaire devrait se produire sans avoir besoin d'une culture cellulaire *in vitro*. L'implant exempt de cellule doit juste imiter la matrice

extra-cellulaire naturelle (ECM) visée. La régénération est dans ce cas dépendante de la croissance à partir du tissu environnant, par un procédé d'induction tissulaire. La vascularisation d'un substrat est un exemple typique d'induction d'un tissu. Cette technique pourrait être potentiellement utilisée pour la régénération tissulaire de certains tissus, comme la peau, les nerfs et l'os.

Un substrat utilisé comme système de livraison de médicaments, (DDS pour *Drug Delivery System*) a pour fonction de libérer des médicaments ou agents actifs d'une manière contrôlée : constamment pendant une longue période, de manière cyclique, ou déclenché par l'environnement ou d'autres événements externes (Brannon-Peppas 1997). Ce sont par exemple des microparticules dont la paroi est constituée du polymère et dont le cœur contient le médicament, ou des microparticules du polymère mélangé avec la substance active. Idéalement, ces systèmes actuels devraient répondre aux changements de l'environnement biologique et délivrer – ou cesser de délivrer – des médicaments en fonction de ces changements. De tels systèmes de libération contrôlée devraient éliminer les sur- et sous-dosage de médicaments. Un autre avantage de ces systèmes serait de pouvoir maintenir le niveaux de médicaments à une quantité désirée pendant une durée étendue (par exemple : 24h, 1 mois, 5 ans).

2.7.2 Exigences pour la conception des substrats

Pour la conception de tels dispositifs, il est nécessaire de réunir certaines conditions : biocompatibilité, interactions cellule-polymère particulières, porosité (morphologie, densité et dimensions des pores), biodégradabilité, propriétés mécaniques (Cf. annexe III).

Les interactions cellule-polymère sont généralement quantifiées en mesurant l'adhésion de la cellule à la surface du polymère. Les polymères synthétiques appelés « biomimétiques » sont conçus pour porter des fonctions cellulaires spécifiques et ainsi promouvoir les interactions cellulaires. Le biomimétisme est basé par exemple sur des

polymères greffés avec des récepteurs-liants bioadhésifs oligopeptides et oligosaccharides (Maquet et Jerome 1997).

Le diamètre des cellules en suspension dicte la dimension minimale des pores. Proche de 20 micromètres pour la croissance de fibroblastes et hépatocytes, celle-ci est de 20 à 150 micromètres pour la régénération de la peau et atteint plus de 100 micromètres pour la régénération osseuse. La porosité optimale pour la croissance osseuse se situe autour de 100-400 micromètres (Hollinger 1995; Lu et Mikos 1996; Simske *et al.* 1997; Whang *et al.* 1995, 1999). De manière générale, il semble primordial de créer une densité de pore maximale, afin de fournir l'espace adéquat pour la germination des cellules, croissance et production de matrice extracellulaire. Celle-ci dépend de la technique de fabrication du substrat et peut atteindre 98% du volume du substrat. Une porosité supérieure à 90% semble nécessaire pour l'incorporation de facteurs de croissance et de différentiation (Whang *et al.* 1995).

Un substrat convenable doit aussi contribuer à diriger la croissance cellulaire et la production de matrice extra-cellulaire. Il a été montré qu'une structure poreuse uniformément distribuée et interconnectée joue efficacement ce rôle d'organisation (Mikos *et al.* 1994[a,b]) et permet qu'un réseau organisé du tissu puisse être formé. De même, il est important que les molécules bioactives puissent être distribuées à travers le substrat.

Idéalement, le substrat devrait être totalement résorbé et les produits de biodégradation éliminés par des voies métaboliques naturelles, afin d'éviter les risques de réactions défavorables des tissus. Il faut connaître la nature et la toxicité des produits de dégradation. La durée de vie idéale d'un substrat polymère résorbable dépend de son application et plus particulièrement du temps nécessaire pour la livraison de médicaments ou la régénération d'un tissu. Il se peut aussi que la dégradation soit nécessaire pour permettre la libération des médicaments. Il faut donc pouvoir contrôler la vitesse de biodégradation.

Les polymères suivent des cinétiques de dégradation d'ordre zéro ou du premier ordre (von Recum 1999) – une troisième situation concerne certains hydrogels non-réticulés, qui se « dissolvent » lentement par le glissement de chaînes en dehors de la matrice. Certains polymères se dégradent seulement en surface, de telle façon que l'implant devient de plus en plus petit jusqu'à sa disparition, tandis que la longueur de chaîne du polymère et sa densité restent constantes à travers le matériau non dégradé. D'autres polymères se dégradent uniformément à travers l'implant. L'implant ne change pas de dimension pendant la dégradation, mais la longueur de chaîne du polymère diminue progressivement dans tout l'implant, à mesure que les clivages aléatoires de chaîne ont lieu.

La résistance mécanique est importante pour les tissus qui supportent des charges (tels que les os). Le temps de dégradation doit être contrôlé pour permettre au substrat de supporter les contraintes *in vivo* jusqu'à ce que le tissu nouvellement formé puisse assurer la résistance mécanique.

Enfin, la technique de fabrication doit être compatible avec l'usage des substrats! D'après Maquet et Jérome (1997), les méthodes porogènes utilisées dans l'industrie des polymères ne conviennent pas à la fabrication des implants médicaux. En effet, des adjuvants – comme les surfactants, les plastifiants, les stabilisants et les agents gonflants – sont souvent utilisés, pouvant libérer des résidus toxiques ou des sous-produits incompatibles avec les organismes vivants. La mise en oeuvre en solution, qui dépend de la solubilité du polymère et de la volatilité du solvant, reste la technique principale pour la conception de substrats poreux pour le biomédical, mais elle nécessite des solvants assez toxiques.

2.7.3 Les polymères synthétiques biodégradables utilisés en biomédical

Il existe de nombreux polymères synthétiques résorbables, dont la structure moléculaire (imasse molaire, distribution des masses molaires, tacticité, composition, architecture moléculaire) peut être modifiée afin d'obtenir les propriétés physiques, mécaniques et de dégradation désirées. De nombreux polymères synthétiques sont dégradés par hydrolyse chimique et peuvent semble-il être insensibles aux procédés enzymatiques. La copolymérisation est une voie facile pour contrôler la vitesse de dégradation de nombreux polymères synthétiques.

Les groupes fonctionnels les plus souvent rencontrés sont des esters, des anhydrides, des orthoesters et des amides (annexe III). La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a donné son accord pour la commercialisation de certains substrats à base de polymères biodégradables (homopolymères ou copolymères du glycolide, lactide, caprolactone, p-dioxanone et du triéthylène carbonate). D'autres polymères sont étudiés cliniquement, tels que les (poly(3-hydroxybutyrate), les poly(acides aminés) et les polyphosphazènes biodégradables. Parmi ces polymères, les poly α-hydroxy esters (Figure 2.20), surtout les polylactides PLA (R = CH3), les polyglycolides PGA (R = H) et leurs copolymères (par exemple, PLA-co-PGA) sont sans conteste les plus étudiés (Hollinger 1995; Ratner *et al.* 1996; von Recum 1999). Ils sont les plus utilisés cliniquement sur les humains (Behravesh *et al.* 1999; Hollinger 1995; Maquet et Jerome 1997; von Recum 1999; Middleton et Tipton 2000) et possèdent finalement une assez longue histoire comme matériaux synthétiques biodégradables. Ces polymères ont été utilisés comme sutures chirurgicales dès le début des années soixante-dix, puis comme plaques et vis pour des fixations osseuses. Pour la régénération osseuse, ces polymères seraient ostéoconducteurs. Ces polymères se dégradent en donnant respectivement des acides lactique et glycolique, qui sont biocompatibles.

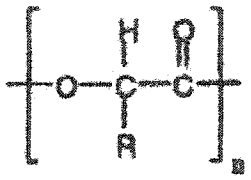


Figure 2.20 Les poly (α-hydroxy esters)

Les poly-α-hydroxy acides peuvent aussi être fonctionnalisés (Behravesh *et al.* 1999) par la conversion des groupes terminaux ou l'addition de chaînes latérales avec des groupes –OH, –NH2, –COOH, –COONa, –CH=CH2, donnant ainsi des polymères qui peuvent être réticulés avec des protéines et d'autres molécules bioactives.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES ARTICLES

Pour étudier la morphologie co-continue et concevoir les substrats poreux, différents mélanges binaires ont été préparés, par mixage dans un mélangeur interne. Notre étude a été divisée en quatre articles. Le premier porte sur le système modèle poly(L-lactide)/polystyrène (PLLA/PS), avec des essais de compatibilisation et de recuit des mélanges dont les phases sont co-continues. En raison de la fiabilité du contrôle de la morphologie des structures poreuses, cette étude a permis de vérifier le potentiel de notre méthode. Les deux articles suivants concernent plus précisément la fabrication de support poreux à des fins biomédicales. Enfin le dernier article, présenté en annexe, étudie l'effet de la température de mixage sur la co-continuité dans les mélanges poly(ε-caprolactone)/polystyrène.

Le système modèle poly(L-lactide)/polystyrène (PLLA/PS) a tout d'abord été étudié. La tension interfaciale a été mesurée (6.1 mN/m). Les mélanges ont été préparés sur toute la gamme de composition (tous les 5 ou 10% en composition). Par la dissolution sélective de la phase PS, il a été trouvé que les phases étaient co-continues entre 40 et 75% de PS (%vol.). Les phases des mélanges compatibilisés avec un copolymère PLLA-b-PS étaient co-continues entre 40 et 60% de PS. La présence du copolymère n'entraînait qu'une très faible diminution de taille de la phase dispersée pour les mélanges PLLA/PS 90/10 et 80/20 tandis que la taille de la phase PS dans le mélange 50/50 était réduite de moitié. La continuité de la phase PS dans une matrice PLLA n'était quasiment pas modifiée tandis que le point de désintégration (la

composition à laquelle la structure poreuse de PLLA se désintègre parce qu'elle n'est plus entièrement continue) était observée à une concentration plus basse en PS (65% PS au lieu de 80%). En fonction de ce résultat et de la réduction de la taille de la phase PS co-continue pour les mélanges PLLA/PS 60/40, 50/50 et 40/60, on peut supposer que le copolymère a une efficacité plus grande lorsque le PS, composant de plus faible viscosité, forme la matrice. Cependant, nous n'avons pas observé la taille de la phase dispersée PLLA dans une matrice PS, avec ou sans compatibilisation, car nous ne pouvions dissoudre sélectivement le PLLA et le copolymère. Quand le copolymère a une action efficace, il a été montré que la continuité de la phase dispersée était plus faible que celle des mélanges non-compatibilisés (Cf. chapitre II). Concernant la taille des phases, nous retrouvons des résultats analogues à ceux publiés par Li *et al.* (2002), avec tout de même une augmentation de la taille des phases en fonction de la concentration pour les mélanges compatibilisés. Cela indique que le copolymère utilisé ne permet pas de supprimer totalement la coalescence dynamique. Le mélange binaire et les mélanges compatibilisés 50/50 avec différentes quantités de copolymère ont été soumis à un recuit. Pour le premier, la taille de la phase PS est passée de 1.8 à 72 micromètres après 90 minutes de recuit, tandis que celle des mélanges compatibilisés restait faible, environ à 4 micromètres. Malgré la compatibilisation, on observe une augmentation de la taille de la phase PS, mais beaucoup plus faible que sans agent interfacial.

Ainsi, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir un substrat poreux de PLLA par l'extraction de la phase PS lorsque les phases sont co-continues. Nous avons montré qu'il était possible de contrôler le volume de pore de manière continue entre les deux limites de la région co-continue, en faisant varier la concentration de la phase porogène (la phase qui va être extraite pour donner la porosité). En appliquant sur les structures co-continues d'autres procédés tels que la compatibilisation des mélanges ou leur recuit, il est possible de contrôler de manière continue la taille de pore.

À titre d'application, nous avons tout d'abord fabriqué des substrats poreux sous forme de disque, par moulage sous compression, à partir du mélanges PLLA/PS 35/65 (ayant une porosité d'environ 65% du volume). Suivant les protocoles d'extraction, nous avons pu obtenir des structures poreuses différentes : structures homogènes, variation de la taille de pore entre le cœur et la surface, ou porosité fermée à la surface du disque. Ainsi, il est possible de changer la structure du substrat poreux à partir du même mélange. Nous avons brièvement vérifié les propriétés mécaniques en compression. L'étude de la dégradation *in vitro* dans des conditions accélérées a montré une dégradation un peu plus rapide des disques poreux par rapport à des disques entièrement de PLLA, avec des propriétés physiques similaires au cours de la dégradation.

Nous avons ensuite préparé un substrat poreux à partir de deux polymères biodégradables. L'intérêt principal réside dans le fait que de faibles quantités du polymère porogène dans le substrat final est tout à fait acceptable. Nous avons mélangé le PLLA avec du poly(ε-caprolactone) (PCL) et effectué le recuit des structures co-continues. Nous avons ainsi obtenu des substrats poreux avec une porosité d'environ 50 et 60%, avec un diamètre moyen en volume entre 1.5 et 88 micromètres. Nous avons aussi montré que des substrats de PLLA et de polyglycolide pouvaient être réalisés avec la même méthode. Nous avons caractérisé physiquement et mécaniquement les substrats poreux. Ensuite, nous avons proposé une méthode de chargement de nos substrats, afin de remplir la porosité avec de l'eau et une solution aqueuse de sérum albumine bovine (BSA). Nous avons ainsi montré que la porosité interne était accessible pour le chargement, après la fabrication du substrat.

Le principal inconvénient du système PLLA/PS était que nous ne pouvions pas dissoudre la phase PLLA sans dissoudre en même temps la phase PS. Nos résultats ne donnaient donc que « la moitié de la vérité », comme dans la majorité des études sur la structure co-continue. Afin de conserver un polymère bioabsorbable dans notre étude, nous avons remplacé le PLLA par le poly(ε-caprolactone) (PCL), ce dernier pouvant

être extrait sans altération de la phase PS. Pour nos expériences, nous avons choisi d'étudier l'influence de la température de mixage, sans changer le reste de nos conditions. Nous avons aussi étudié la rhéologie des polymères en fonction de la température. Nous avons observé que la température de mixage avait très peu d'effet sur la morphologie des phases dispersées de PS et de PCL pour des concentrations inférieures à 20-30%, malgré les variations de viscosité, d'élasticité et de tension interfaciale. Pour les mélanges plus concentrés, l'effet de la température de mixage est apparu très important. D'une part, la région de co-continuité était élargie de 50-65%PS à 30-70%PS en passant de 230 à 155°C. D'autre part, la taille des phase (PS ou PCL) pour les mélanges 50/50 passait de 8-9 micromètres à 230°C à 0.9-1.3 micromètres à 155°C. Ainsi, pour des concentrations de l'ordre de 30%, l'effet de la température sur la coalescence joue un rôle dominant. Nous avons attribué l'effet asymétrique de la température sur la région de co-continuité aux effets de la tension interfaciale dynamique, suivant la définition de Van Oene (1972) et l'approche de Favis et Chalifoux (1988). Cette explication n'est pas entièrement satisfaisante mais en calculant la tension interfaciale avec l'équation de Van Oene, on peut montrer qu'il est préférable que la phase PS forme la matrice afin de minimiser l'énergie libre de surface du système, et cela, surtout à basse température de mixage. Pour notre système, la phase dispersée PS était sous forme de gouttes sphériques dans la matrice de PCL. Il apparaît clairement que dans ce cas, la coalescence est le paramètre dominant qui contrôle la taille des phases pour les concentrations élevées.

CHAPITRE IV

MORPHOLOGY CONTROL IN CO-CONTINUOUS POLY(L-LACTIDE)/POLYSTYRENE BLENDS: A ROUTE TOWARDS HIGHLY STRUCTURED AND INTERCONNECTED POROSITY IN POLY(L-LACTIDE) MATERIALS

Le but de ce premier article est d'étudier les structures poreuses que l'on peut obtenir à partir d'un système de polymères modèle, en extrayant l'une des phases pour les mélanges dont les phases sont co-continues. Les mélanges binaires de poly(L-lactide) et de polystyrène, ainsi que les mêmes mélanges binaires compatibilisés par un copolymère à blocs poly(L-lactide)-b-polystyrène ont été préparés dans un mélangeur interne. Une étape de recuit a été ensuite réalisée sur les mélanges polylactide/polystyrène 20/80 et 50/50 avec ou sans agent interfacial. Pour ce système, la phase polystyrène est dissoute. Nous détaillons l'étendue de la structure co-continue ainsi que la dimension de la phase polystyrène en fonction de la composition, de la compatibilisation et du recuit.

Cet article a été publié par le journal : *Biomacromolecules* (2003) 4.1669-1679

Morphology control in co-continuous poly(L-lactide)/polystyrene blends: a route towards highly structured and interconnected porosity in poly(L-lactide) materials

Pierre Sarazin and Basil D. Favis
Center for Applied Research on Polymers, CRASP, Department of Chemical Engineering Ecole Polytechnique, P.O. Box 6079 Station Centre-Ville,
Montréal, Qc, Canada H3C 3A7

Abstract

Poly(L-lactide) is a biodegradable polymer primarily used in biomedical applications. In this paper both the microstructure and the region of dual-phase continuity is examined for binary and compatibilized poly(L-lactide)/polystyrene blends (PLLA/PS) prepared by melt mixing. The blends are shown to be completely immiscible with an interfacial tension of 6.1 mN/m. The PS-b-PLLA (24,000-b-28,000) diblock copolymer compatibilizer has an asymmetric effect on the blend. It is effective at compatibilizing 50/50 PLLA/PS blends, but is only a marginal emulsifier for blends where PLLA is the dominant matrix. Percent continuity, as estimated by solvent extraction/gravimetry and also torque/composition diagrams clearly indicate an onset of the region of dual-phase continuity at 40-45%PS. It is demonstrated that highly percolated blends of the above materials exist from 40-75%PS and 40-60%PS for the binary and compatibilized blends, respectively. The scale of the microstructure of the continuous morphology is measured using BET and mercury intrusion porosimetry techniques, after extraction of the PS phase. Both the pore size and extent of continuity can be controlled through composition and interfacial modification. Static annealing of the blend after melt mixing can also be used to substantially increase the pore size of the system.

Extraction of the PS phase in the blend, carried out after the above preparation protocols is a route to generating completely interconnected porosity of highly controlled morphologies (pore size, void volume) in poly(L-lactide) materials. In this study, the pore diameter was controlled from 0.9 to 72 μm for a constant void volume of 45-47%, and the void volume was modified from 35-74% depending on the blend composition.

4.1 Introduction

Polymer blending has become a classic route to prepare new high performance polymeric materials without the need to synthesize new macromolecules. Most polymer blends are immiscible and lead to heterogeneous systems with a multiphase morphology. Improving the physical properties of blends depends mainly on the control of both the interfacial chemistry and the dispersed phase microstructure.[1,2] In an immiscible binary polymer blend, at low concentration of dispersed phase, the microstructure can be described as a dispersed phase/matrix type morphology. This dispersed phase can adopt a wide range of sizes and shapes. Continuously increasing the concentration of the minor phase will eventually lead to phase inversion at which point the dispersed phase becomes the matrix and vice-versa. Near the phase inversion composition, each phase can be fully interconnected through a continuous pathway. This particular morphological state, defined as co-continuity is currently receiving considerable attention in the scientific literature.[3-6] Some studies have shown that the composition at phase inversion is related to the viscosity ratio of the components while other work has shown no such correlation.[7-13] Recent studies has been considering the effect of the elasticity of the phases on co-continuity.[6,13]

In a recent paper, Li *et al.*[14] examined the role of the interface on continuity development for polyethylene/polystyrene type blends. Three types of interfaces were defined and studied. The Type I interface was defined as a compatible binary blend (i.e. HDPE blended with SEB, styrene-ethylene-butylene), Type II interface was an

incompatible binary blend (HDPE/PS), and the Type III interface was a compatible ternary system (i.e. HDPE/PS compatibilized by SEB). Continuity development in the Type I system proceeds through fiber-fiber coalescence of the dispersed phase. Both Type II and Type III continuity development proceed through droplet-droplet interactions. Each of these mechanisms have profound effects on both the scale of the final microstructure and the concentration range of dual-phase continuity.

Polylactides belong to the family of biodegradable aliphatic polyesters which also includes polymers such as polyglycolide and poly(ε-caprolactone). These materials are biodegradable, and biocompatible and have primarily seen use in biomedical applications.[15,16] The melt processing of polylactide has received significant attention of late. A variety of melt processing operations have been examined such as: high speed melt spinning and spin drawing,[17,18] twin-screw extrusion [19] as well as reactive twin-screw extrusion.[20] The melt flow behavior of polylactides requires special attention [21-24] due to the low thermal stability of the pure polylactide that readily undergoes random main-chain scission. Studies of melt mixing of polylactide with starch as well as blends with poly(ε-caprolactone) and poly(ethylene glycol) have been reported in the literature.[25-29] To date, however, no studies have focused on the preparation of blends with polylactide possessing highly continuous or co-continuous morphologies.

In this study, a poly(L-lactide)/polystyrene (PLLA/PS) blend is investigated as a model blend system.[30] Detailed experiments aimed at understanding the factors influencing the formation of co-continuous structures and the scale of that microstructure will be examined. It will be demonstrated in this work that the subsequent extraction of the PS phase in these co-continuous blends results in a completely interconnected porosity of controlled morphologies (pore size, void volume) in poly(L-lactide) materials.

4.2 Experimental

4.2.1 Materials

A polystyrene from Dow (PS), and poly(L-lactide) from Boehringer-Ingelheim (PLLA) were used, in pellet and powder form respectively. For the compatibilized blends, a diblock polystyrene-b-poly(L-lactide), PS-b-PLLA (24,000-b-28,000) was obtained from Polymer Source. Some of the characteristics of the resins used are reported in Table 4.1.

Table 4.1 Characteristic properties of materials

	Mw	Mn	Intrinsic viscosity (dL/g)	Density 20°C (g/cm^3)	Density 200°C (g/cm^3)	Tg (°C)	Tm (°C)
PLLA	-	-	4.1	1.27	1.11	55	183
PS	192,000	-		1.04	0.96	105	-
PS-b-PLLA	PS: 25,200	PS: 24,000 PLLA: 28,000	-	-	-	-	-

The densities at room temperature were measured via a hydrostatic balance, using the weight of a polymer sample in air and in ethanol.

$$\rho = \frac{W_{air}}{W_{air} - W_{ethanol}} \rho_{ethanol} \qquad (4.1)$$

where ρ is the density of the polymer, $\rho_{ethanol}$ is the density of ethanol at room temperature measured before the test,. W_{air} and $W_{ethanol}$ are the weight of the polymer specimen measured in air and in ethanol respectively. Three specimens of each polymer were used.

The densities in the melt state were determined via dilatometry using a fully automated Gnomix PVT (pressure-volume-temperature) high-pressure dilatometer

(heating at 2.5°C/min.). The dilatometer measures volume variation at controlled temperatures and pressures.

For the poly(L-lactide), solution viscosities were measured in chloroform with an Ubbelohde viscosimeter at 30°C.[31] Intrinsic viscosities (in dL/g) were measured for the as-received polymer, the polymer after melt mixing and on the disk-shaped samples used for the rheological measurements, in order to determine the level of molecular degradation.

Table 4.2 Intrinsic viscosities

PLLA specimens	Intrinsic viscosity dL/g	Mv [b] x 10^{-3}	Mw [c] x 10^{-3}
As-received polymer	4.1	204	
After mixing pure PLLA or after mixing PLLA/PS[a] for 7 min.	3.7	177	
Molded disk PLLA used for the rheological tests	3.2	145	145

[a] After complete dissolution of the polystyrene phase from the blend PLLA/PS 35/65

[b] From the Mark-Houwink equation, with the parameters $K = 5.45 \times 10^{-4}$ dL/g and $a = 0.73$ at 30°C [31]

[c] Using the scaling of zero shear viscosity with the molecular weight [21]

4.2.2 Rheological analysis

Rheological characterization was carried out using a parallel-plate geometry constant stress rheometer (Rheometric Scientific SR 5000). An oscillation mode at 1 Hz frequency was used to study the stability of the raw materials at 200°C. Stress sweeps were performed to define the region of linear viscoelasticity. The experiments were then performed in the dynamic mode at 200°C under a nitrogen atmosphere and in the range

of 0.01 to 150 rad.s^{-1} and 1 to 150 rad.s^{-1} for PS and PLLA respectively. The disk-shaped samples used were compression molded at 200°C.

The poly(L-lactide) used undergoes some melt degradation, as measured by the decrease of the intrinsic viscosity (Table 4.2), notably for disk-shaped samples. The rheological measurements therefore correspond to a PLLA having a lower molecular weight than the as-received polymer and the polymer after 7 min.-melt mixing. Despite the presence of a nitrogen blanket throughout the test, the pure poly(L-lactide) was found to demonstrate some degradation after about 2 minutes at the test temperature (Figure 4.1), i.e. less than 5 minutes after the specimen reached 200°C. Thus several specimens of PLLA were used to cover all the range of frequency, to limit the melt degradation.

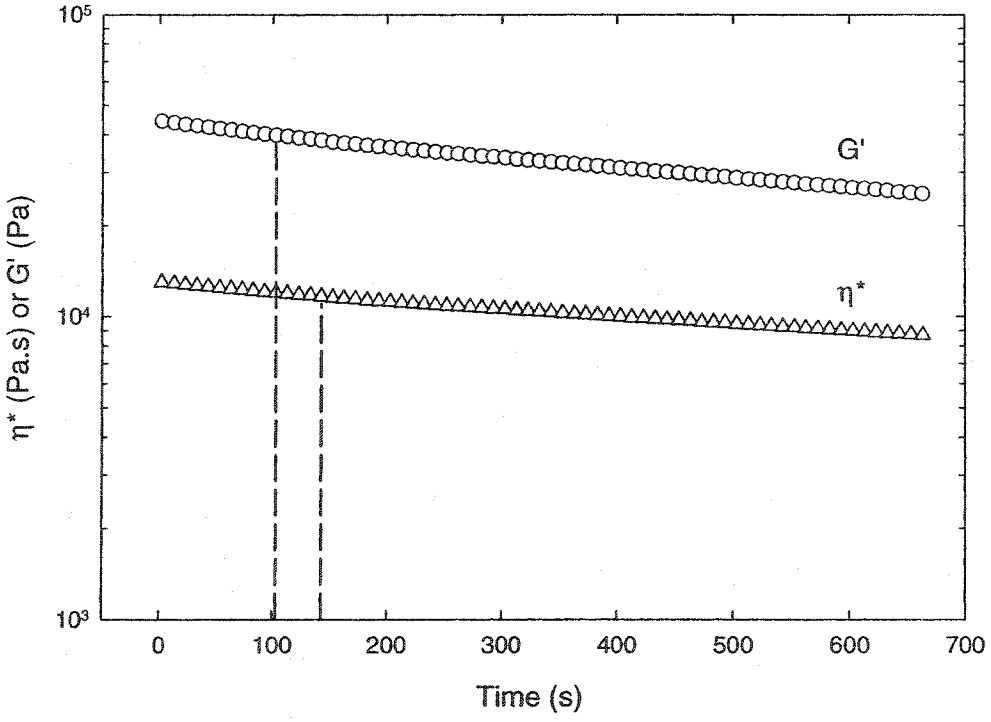


Figure 4.1 Time sweep measurements at 1 Hz and 200°C for PLLA. Dashed lines indicate the time where initial G' and η* are reduced by 10%.

4.2.3 Interfacial tension

Two methods were used to estimate the interfacial tension between PLLA and PS at 200°C. Initially, the well-known breaking thread technique [32] was used with a thread of PLLA between two PS films. This method however was not well-suited for this blend because of the melt degradation of the PLLA. A modified deformed drop retraction method as proposed by Son and Migler [33] was explored. This approach allows for the measurement of the interfacial tension over a shorter time scale. This method consists of studying the kinetics of relaxation of a deformed droplet, in this case a short PLLA fiber between two PS films. This method is based on a theoretical equation describing the shape evolution of an ellipsoidal liquid drop suspended in an infinite fluid domain. Upon cessation of the flow,

$$D = D_0 \exp\left\{-\frac{40(p+1)}{(2p+3)(19p+16)}\frac{\sigma}{\eta_m R_0}t\right\} \quad (4.2)$$

where D is the drop deformation parameter defined as $D = (L-B)/(L+B)$, where L and B are the major and minor axis of the ellipsoidal drop respectively. D_0 is an initial deformation parameter, p the viscosity ratio (viscosity of dispersed phase/viscosity of matrix), σ the interfacial tension, t the time, η_m the viscosity of the matrix phase, R_0 the radius of the drop at the equilibrium. The zero-shear viscosities η_0 measured in the dynamic rheological tests were used to calculate p.

4.2.4 Dynamic mechanical thermal analysis

DMTA experiments, performed on a 2980 DMA from TA Instruments, were used to confirm the immiscibility of the PLLA/PS blends. Rectangular samples from the blends in the dimensions of 17 mm x 12 mm x 1.6 mm were tested in the single cantilever bending mode with a target strain of ± 35 μm, at 2°C/min.

4.2.5 Blend preparation

Binary blends and compatibilized blends were prepared by melt mixing in a Brabender internal mixer with roller blades, under a constant high flow of dry nitrogen. Dry nitrogen is required to avoid a dramatic melt degradation of the PLLA. Under an air environment, the torque decreased drastically in 4 minutes of mixing and continued to decline.[30] Prior to blending, PLLA and PS were dried for 48 hrs in a vacuum oven at 70°C. For PLLA/PS blends, PS and PLLA were fed into the 30mL-mixing chamber simultaneously. For the ternary blends, the diblock copolymer was added immediately after the other components. The mixing blades were maintained at 50 rpm and the temperature was set at 200°C. Based on the densities at 200°C, the mass of material charged into the mixer was chosen so that a constant volume of 20 cm^3 (66% of the capacity of the mixing chamber) was achieved for each sample. At 50 rpm, the apparent average shear rate in the mixing chamber is about 50 s^{-1}, as calculated using the method described by Bousmina *et al.*[34] The torque data was collected. For the mixing of pure PLLA, the torque remained nearly stable at 14 N.m, after 4 minutes of mixing under the high flow of dry nitrogen (Figure 4.2). For the mixing of pure PS, the torque was found at 2.5 N.m after 3 minutes of mixing. After feeding, the various blends components were mixed for 7 min. And after mixing, the blends were quenched in liquid nitrogen to freeze-in the morphology. All the blend concentrations are reported as volume fraction, except for the copolymer concentration which is reported as a weight-percentage based on the minor phase.

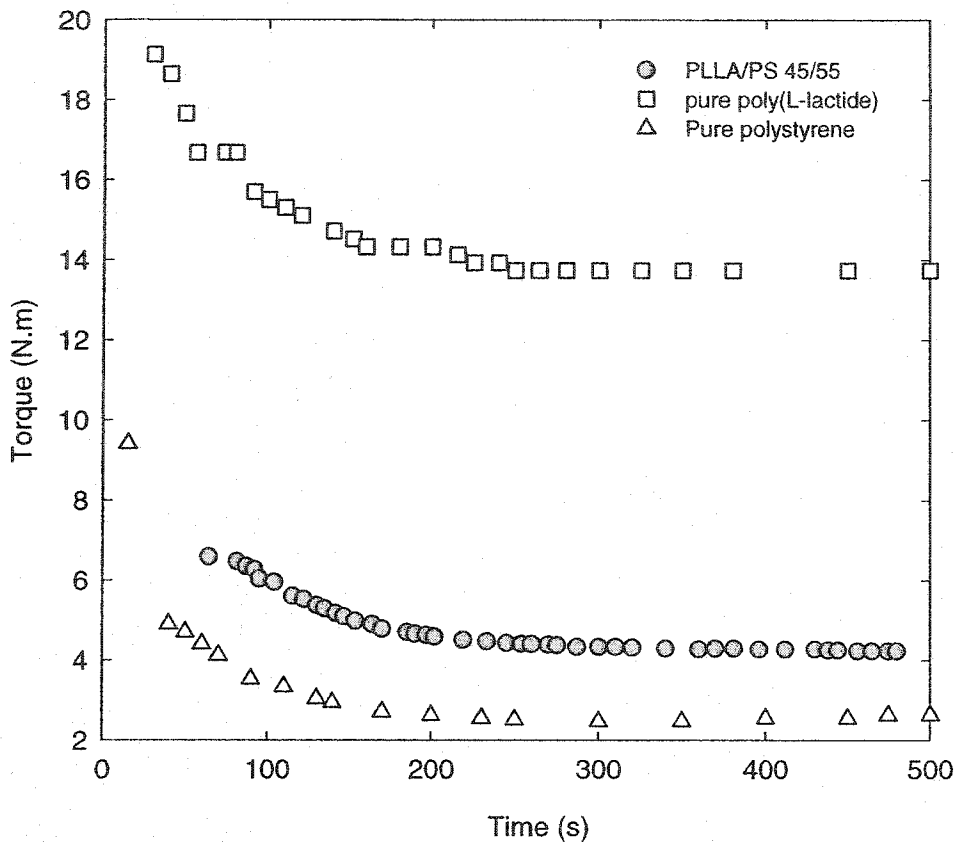


Figure 4.2 Torque measurements during mixing at 200°C

4.2.6 Solvent extraction and continuity of the PS phase

Extractions were performed in a Soxhlet extraction apparatus. The polystyrene phase was extracted with cyclohexane, and hence can also be referred to as the porogen phase. The temperature of the cyclohexane in the Soxhlet apparatus was about 50-60°C. For the ternary blends, the copolymer does not dissolve in cyclohexane at any temperature. After the extraction, the specimens were then dried in a vacuum oven at 50°C. Extraction was performed until the dried extracted specimens achieved constant weight. A gravimetric method was used to calculate the extent of continuity of the PS phase, using the simple equation:

$$\%Continuity\ of\ P = \left(\frac{Weight\ P_{initial} - Weight\ P_{final}}{Weight\ P_{initial}} \right) \times 100\% \qquad (4.3)$$

where P corresponds to the PS phase or the PS phase with half of the quantity of the diblock. $P_{initial}$ corresponds to the weight of P in the blend before the extraction step, while P_{final} corresponds to weight of P remaining after extraction.

A fully continuous phase can be considered as one demonstrating 100%-continuity. A highly continuous phase can be considered as one demonstrating a level of continuity between 50-100%. The onset of co-continuity can be defined as the minimum concentration at which a given phase becomes 100% continuous.

The continuity for each composition was measured using non-specific shape specimens between 0.025 and 1.5g-weight (8 categories of fixed weight, 3 samples per category, i.e. 24 specimens per composition). The results indicated that the continuity did not depend on the weight of the specimen. However, the time required for effective PS extraction increases with the weight of the specimen. The maximum error was estimated at ± 2 percent continuity units.

4.2.7 Microtomy and Scanning Electron Microscopy

The blended specimens were microtomed to create a perfect plane face using a Leica RM 2165 microtome equipped with a glass knife. After solvent extraction of PS and coating with a gold-palladium alloy, the microtomed specimens were observed under a Jeol JSM 840 scanning electron microscope at a voltage of 10 or 5kV.

4.2.8 Image analysis, BET and mercury porosimetry on extracted samples

A semi-automatic image analyzer (IA, on the figures) was used to measure the diameters of the dispersed phase for the matrix/dispersed phase morphology type. SEM micrographs were analyzed for each sample to estimate the number average diameter, d_n, and volume average diameter, d_v. Since the microtome does not necessarily cut the

dispersed phase at the equator and since it is necessary to correct for the dispersity, a correction factor [35] was applied to the diameters determined from the SEM micrographs of microtomed surface. On average, about 1000 diameters were measured per sample. For a fixed magnification, the error of the average diameter measurements by this method is less than ± 10%.

At high PS continuity values, accurate image analysis becomes difficult. Two different routes were undertaken. Firstly, a flowsorb BET instrument was used to measure the surface area of the extracted samples. Assessing the level of the continuity and approximating the pore shape as a cylinder, the average-number pore diameter can be evaluated. This non-destructive method was proposed previously by Li and Favis to characterize blends with highly continuous phases.[36] The cell was filled with rodlike rectangular specimens (about 3 x 3 x 6 mm). The porosity of the same specimens was also estimated by mercury intrusion porosimetry (MIP on the figures), using a Micromeritics Poresizer 9320. The experimental data treatment is based on the Washburn equation [37]

$$P \cdot r = -2\sigma_m \cos\theta \qquad (5.4)$$

where P is the applied pressure, r is the radius of the pore, σ_m is the surface tension of the mercury and θ is the contact angle between polymer and mercury (480 mN/m and 140° respectively were used for all measurements). This method can provide the number-average diameter (by the volume/surface ratio), the volume-average diameter, and the pore size distribution.

4.2.9 Annealing of the blends

The annealing of the blends PLLA/PS/PS-b-PLLA 80/20/x and 50/50/x (x: 0 to 20% copolymer based on the weight of the PS phase) was carried out to study the effect of static coalescence on the morphology. The annealing was conducted at 200°C for 90

minutes, under a hot plate press without applied pressure and with a high flow of dry nitrogen.

4.3 Results and discussion

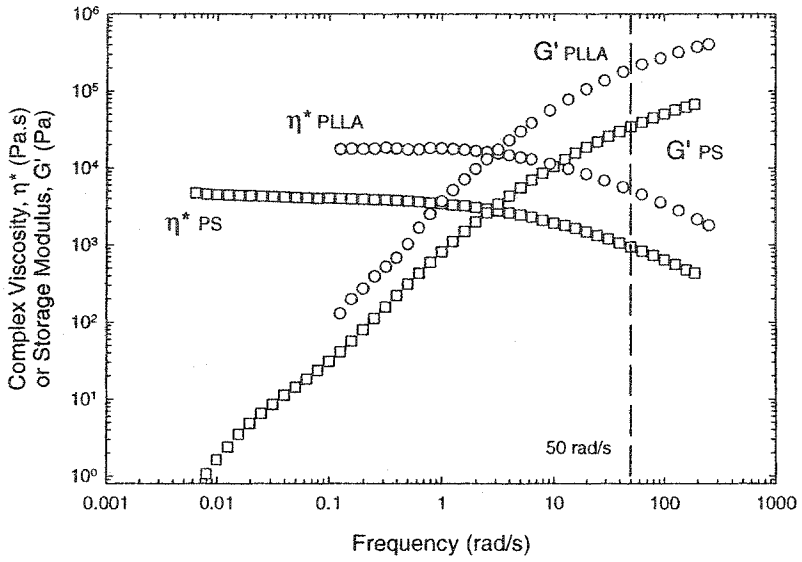
4.3.1 Characterization of the Materials and Blends

Rheology

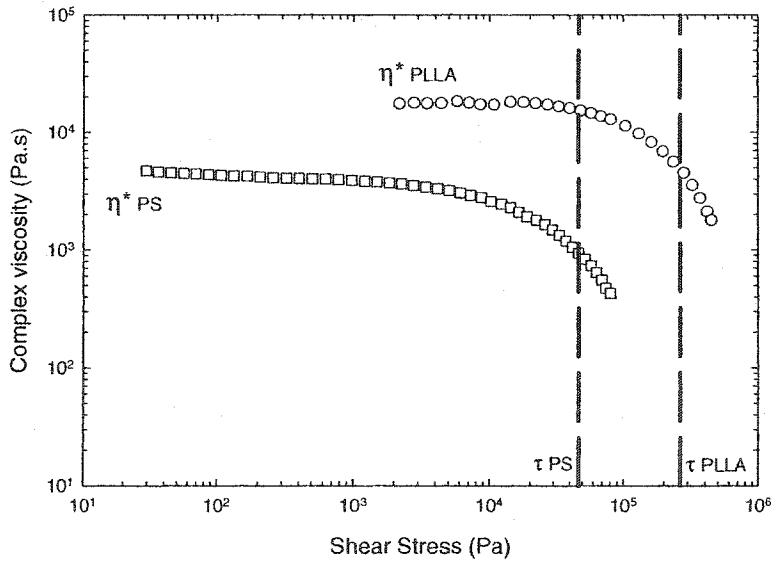
The viscosity and the storage modulus of the polymers are shown in Figure 4.3-a, as a function of frequency. The zero-shear viscosity was determined to be 17,500 Pa.s for PLLA. The viscosity and the storage modulus of PLLA are more than five times higher than those of PS at 50 rad.s^{-1}.

In order to characterize the viscoelastic behavior of the polymers, both the viscosity and the first normal stress difference (σ_{11}-σ_{22}) were examined in steady shear flow. The viscosity and the first normal stress difference in steady shear flow were estimated using the Cox-Merz rule [38] and Laun's empirical relation respectively. The latter relation relates the steady-state shear flow to the dynamic storage and loss modulus.[39] The Cox-Merz rule was confirmed for the polylactide [21] and the polystyrene.[40]

Figure 4.3-b represents the viscosity as a function of calculated shear stress, with τ_{PS} and τ_{PLLA} as the shear stress corresponding to a shear rate of 50 s^{-1}. The rheological properties were used to determine the viscosity, elasticity, and first normal stress ratios presented in Table 4.3. The first normal stress difference ratio and viscosity ratio were measured at a 50 s^{-1} shear rate and at the shear stress of PS calculated at 50 s^{-1}. Despite some differences in the level of melt degradation of PLLA after mixing and in the preparation of the disks used for rheological testing, it is interesting to note the close correlation of torque ratio and complex viscosity ratio. This type of close correlation has been observed for a number of thermally stable synthetic polymer systems.[41]



4.3-a



4.3-b

Figure 4.3 a) Complex viscosity (η*) and storage modulus (G') as a function of frequency and b) Complex viscosity as a function of shear stress at 200°C. τ_{PS} and τ_{PLLA} correspond to the calculated shear stress for a frequency of 50 rad/s, for PS and PLLA respectively.

Table 4.3 Viscosity and elasticity ratios at 200°C

Torque ratio (7 min.-mixing)	Viscosity ratio [a]	Viscosity ratio at 50 rad/s	Elasticity ratio at 50 rad/s		First normal stress ratio $N_{1\,PS}/N_{1\,PLLA}$	
T_{PS}/T_{PLLA}	η_{PS}/η_{PLLA}	$\eta^*_{PS}/\eta^*_{PLLA}$	G'_{PS}/G'_{PLLA}	$\tan(\delta)_{PS}/\tan(\delta)_{PLLA}$	At $50s^{-1}$	At shear stress [a]
0.18	0.06	0.18	0.17	1.13	0.15	3.06

[a] at shear stress of PS calculated at 50 s^{-1}

In terms of the elastic properties, both the elasticity ratio based on the storage modulus and that based on the first normal stress difference at constant shear rate are virtually identical to the viscosity ratio values. However the viscosity ratio estimated at constant shear stress is 0.06 and is considerably lower than that estimated at constant shear rate. The ratio of the first normal stress difference increases to about 3 when estimated at constant shear stress.

Glass transition temperatures of the blends and interfacial tension

DMTA experiments for two blend compositions are shown in Figure 4.4 and each blend clearly indicates two glass transition temperatures. These Tg values are identical to those for each of the pure materials and hence clearly establish that PS and PLLA are fully immiscible.

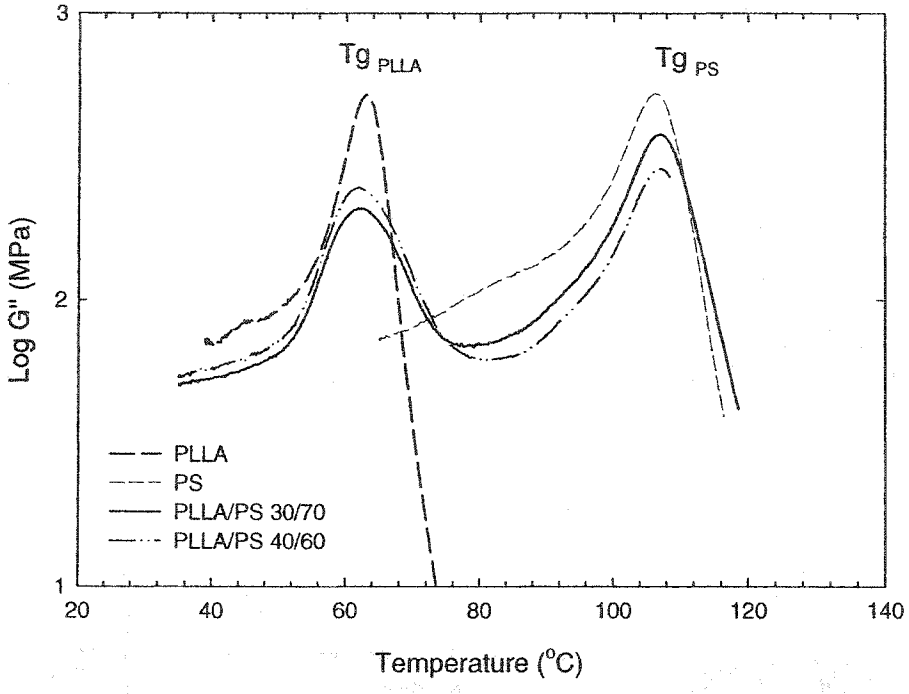


Figure 4.4 Loss modulus as a function of temperature from DMTA

The interfacial tension of PS/PLLA was found to be 6.1 ± 1.4 mN/m at 200°C (5 replicates) using the modified deformed droplet retraction technique (Figure 4.5 shows one test). This method was particularly well adapted to measuring the interfacial tension of PS and PLLA since it can be carried out over very short time scales (less than 5 minutes at test temperature) and hence minimizes the problems associated with the degradation of PLLA. Use of the breaking thread technique for interfacial tension did not give reliable results due to the longer times required and an excessive degradation of PLLA. A zero-shear viscosity of 17,500 Pa.s from Figure 4.3 was used for PLLA in the estimation of the interfacial tension. This value should be quite appropriate since the duration of the deformed droplet retraction test is very similar to the time scale of the molding process used for the rheological test specimens. Recently, the interfacial

tension of a PLA/PS system was measured by the imbedded fiber retraction (IFR) method.[42] In the 170-200°C temperature range, the interfacial tension was found to be independent of the temperature and was reported as 5.4 ± 1.3 mN/m. Those results correlate closely with our work.

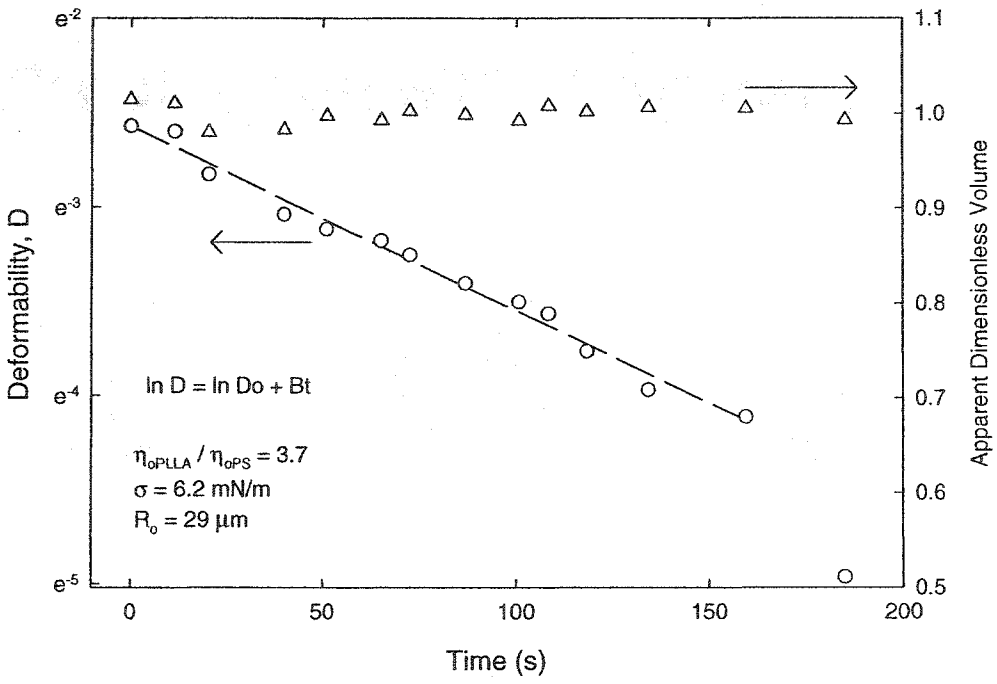
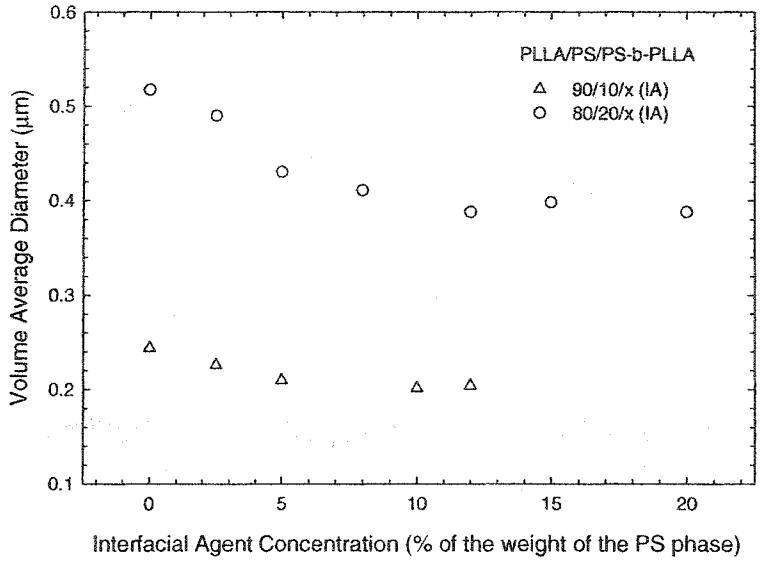


Figure 4.5 Time evolution of deformability D and the calculated dimensionless volume for a PLLA drop immersed in a PS matrix, used for the determination of interfacial tension.

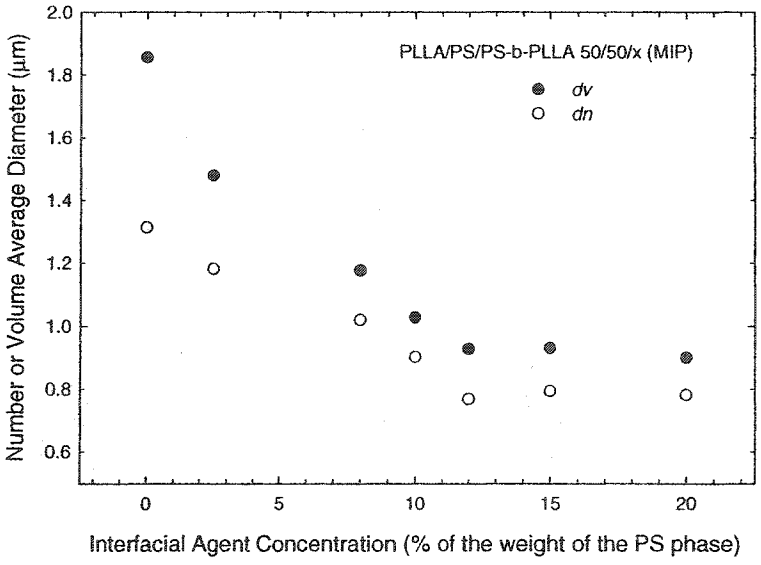
4.3.2 Compatibilization of the PLLA/PS blends

In this work, the compatibilization of the PLLA/PS blend was carried out using a PS-b-PLLA copolymer. Previous works [43,44] have shown that the efficacy of an

interfacial modifier can be readily evaluated through an emulsification curve which measures the reduction in the dispersed phase size as a function of added interfacial modifier. Figure 4.6 shows the emulsification curves obtained at three PLLA/PS compositions: 90/10, 80/20 and 50/50. It is evident from Table 4.4 and Figure 4.6 that the efficacy of the modifier improves as the concentration of PS increases. At 10 and 20% PS the block copolymer results in only a small drop in the particle size whereas at 50% PS the compatibilizer reduces the pore size of the PS phase by a factor of 2. Furthermore, at 50%PS the compatibilizer significantly reduces the pore size distribution of the PS phase (Figure 4.7). Micrographs of the effect of the compatibilizer on the 50/50 blend are shown in Figure 4.8. The above results clearly indicate an emulsification effect of the copolymer for the 50/50 blend and a very small effect for the 90/10 and 80/20 PLLA/PS blend. It is apparent therefore that this copolymer has an asymmetric effect on PLLA/PS blends. It is less effective at compatibilizing PLLA/PS blends when PLLA is the dominant matrix. This result may be due to the much higher viscosity of PLLA as compared to PS which could lead to some difficulty in migrating the compatibilizer to the interface. The above result could also be an indication that PLLA matrix-PLLA block interactions have a tendency to dominate the chemical interactions of the compatibilizer molecule. This explanation is supported by the fact that this PS-b-PLLA copolymer does not dissolve in cyclohexane, a solvent for PS. It has been shown in other studies[45] that the compatibilizer can more effectively migrate to the interface when it is dispersed in the phase for which it has the least affinity. Compatibilizers demonstrating asymmetric effects are not unusual and have been observed in previous studies.[45] Further confirmation of this effect will be shown later in the paper in the section on continuity development.



4.6-a



4.6-b

Figure 4.6 Emulsification curves for the compositions PLLA/PS a) 90/10, 80/20, b) 50/50 (IA: Image Analysis; MIP: Mercury Intrusion Porosimetry)

Table 4.4 Influence of the blend composition on emulsification for PLLA/PS 90/10, 80/20 and 50/50.

PLLA/PS/PS-b-PLLA Blends	C_{crit} (%)	d_v^{eq} (μm)	$d_{v(0\%)}/d_v^{eq}$
90/10/x		0.20	1.2
80/20/x		0.39	1.3
50/50/x	12	0.93	2.0

$d_{v(0\%)}$ is the volume average diameter of the dispersed phase at 0% copolymer.

d_v^{eq} is the average minimum diameter of the dispersed phase.

C_{crit} is the concentration of copolymer required to achieve the minimum d_v value.

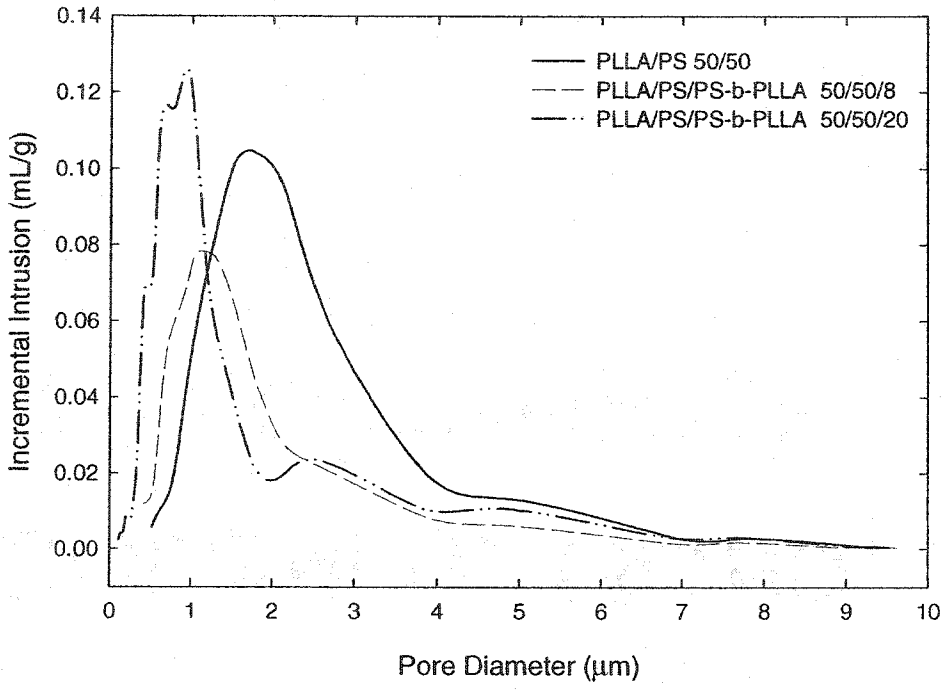


Figure 4.7 Effect of the copolymer interfacial modifier on the pore size distribution as measured by mercury intrusion porosimetry (MIP), on extracted samples

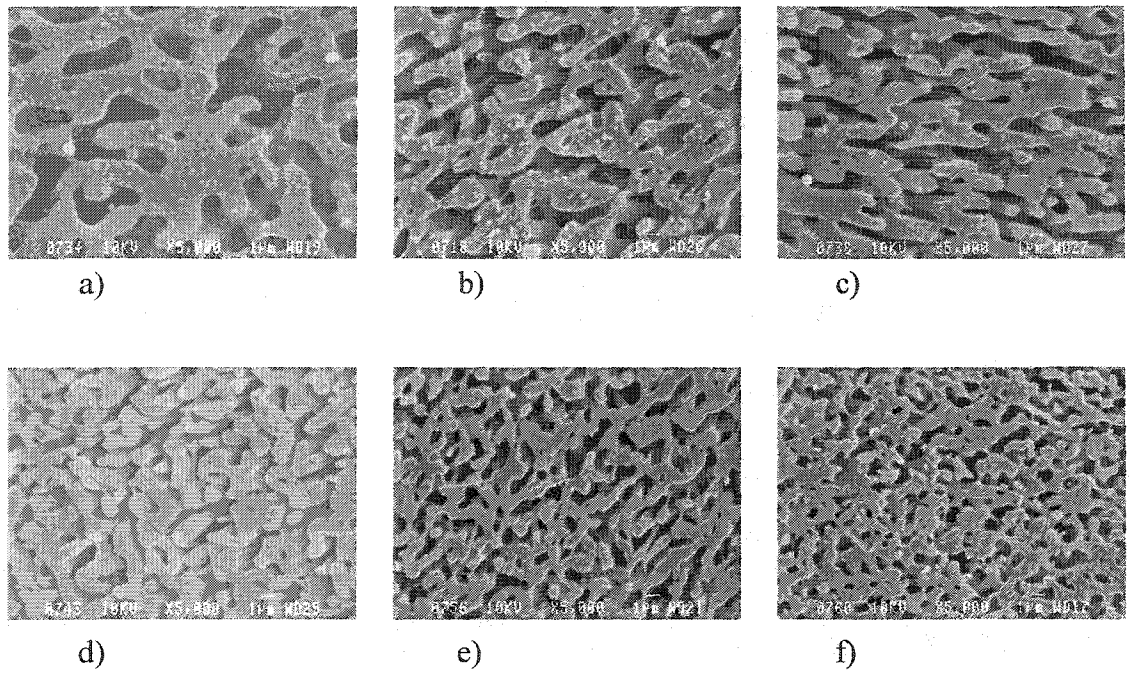


Figure 4.8 Action of the diblock copolymer to reduce the pore size for 50/50 PLLA/PS blends at copolymer concentrations of: a) 2.5%, b) 5%, c) 8%, d) 12%, e) 15%, f) 20%. Copolymer concentration shown is based on the weight of polystyrene. The white bar indicates 1 micron.

4.3.3 Continuity Development of the PS phase in PLLA/PS blends

The % continuity / composition relationship for the PLLA/PS blend system is shown in Figure 4.9 (white circles). The plateau indicating maximum continuity of the PS phase is achieved at about 45%PS. It is interesting to note that the PLLA/PS blend maintains structural integrity up to 75-80% PS at which concentration the extracted samples disintegrate (indicated by an arrow in Figure 4.9). At 70 and 75% PS, the structure after extraction was found to be brittle and some erosion of the surface was also observed. The SEM micrographs shown in Figure 4.10 illustrate the porous microstructure at high

concentrations of PS. A number of small circular pores were observed at the microtomed surface of all specimens, indicating that some low levels of PS phase remains as dispersed droplets in the PLLA phase.

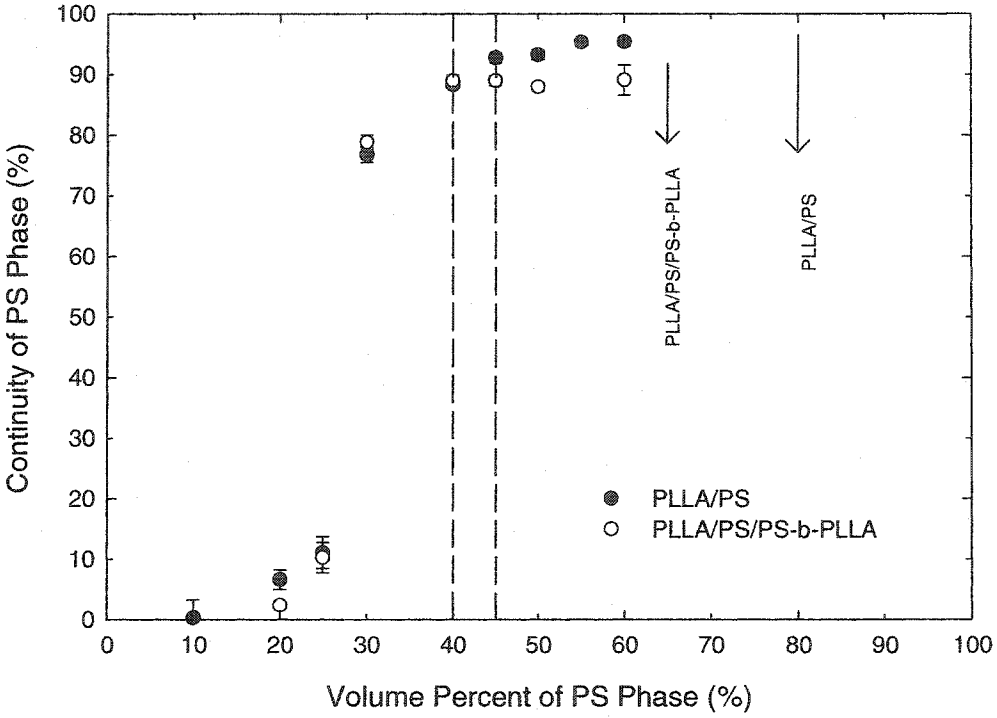


Figure 4.9 Continuity of the polystyrene phase as a function of PS volume fraction. The arrows indicate the point of disintegration of the samples.

The torque of the blend during mixing as a function of composition has been used previously as a technique to demonstrate the phase inversion of polycarbonate/polypropylene blends.[12] In that work, the torque ratios (more viscous material /less viscous) at 5 min. of the pure components studied were 2 and 7 N.m. For our system at 200°C, the viscosity of the PLLA is more than 5 times that of the PS. Figure 4.11 (white circles) shows the dependence of the torque on the composition.

PLLA/PS blends exhibit a strong negative deviation from additivity. It can be seen quite clearly that the slope suddenly decreases with increasing composition between 40 and 50% PS. Beyond 50% PS increasing the concentration of polystyrene has only a small effect on the torque. This composition range closely corresponds to that observed by solvent extraction in Figure 4.9 and confirms that 40-50%PS represents the onset of phase inversion for this PLLA/PS system.

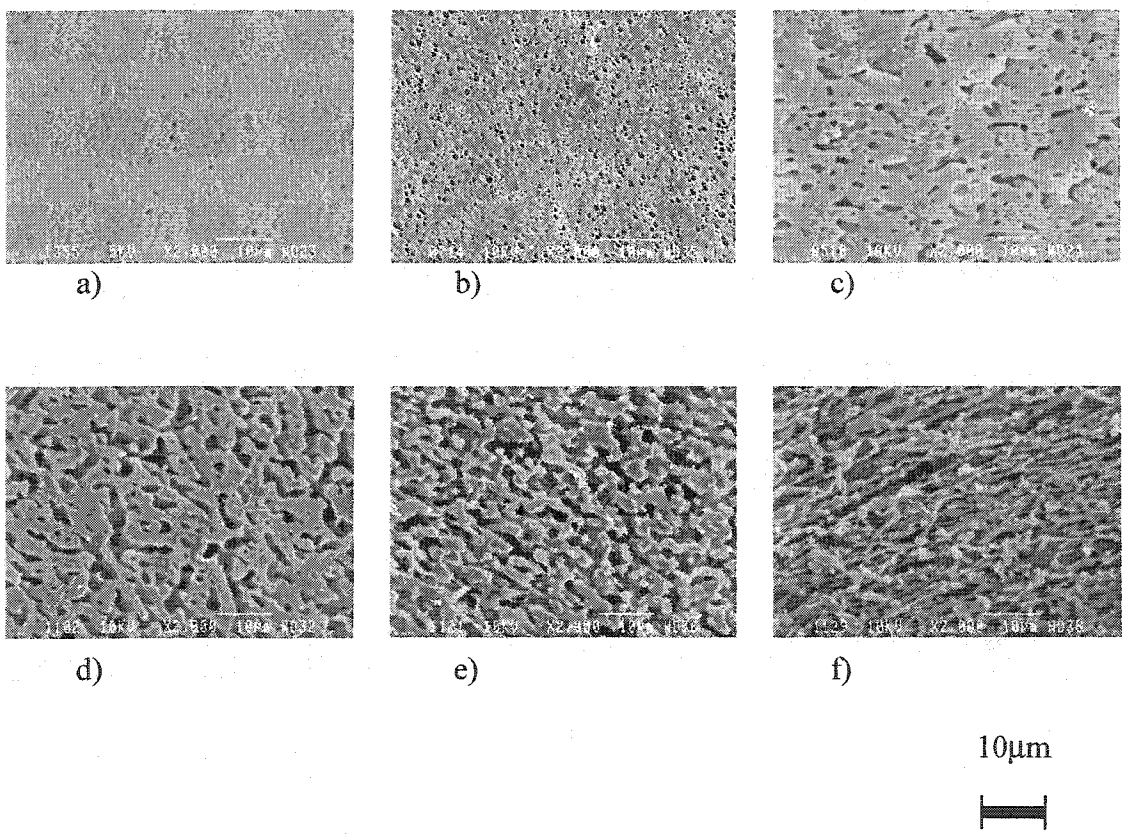


Figure 4.10 Scanning electron micrographs of PLLA/PS blends for various compositions (PS extracted from the samples): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 35/65, f) 25/75.

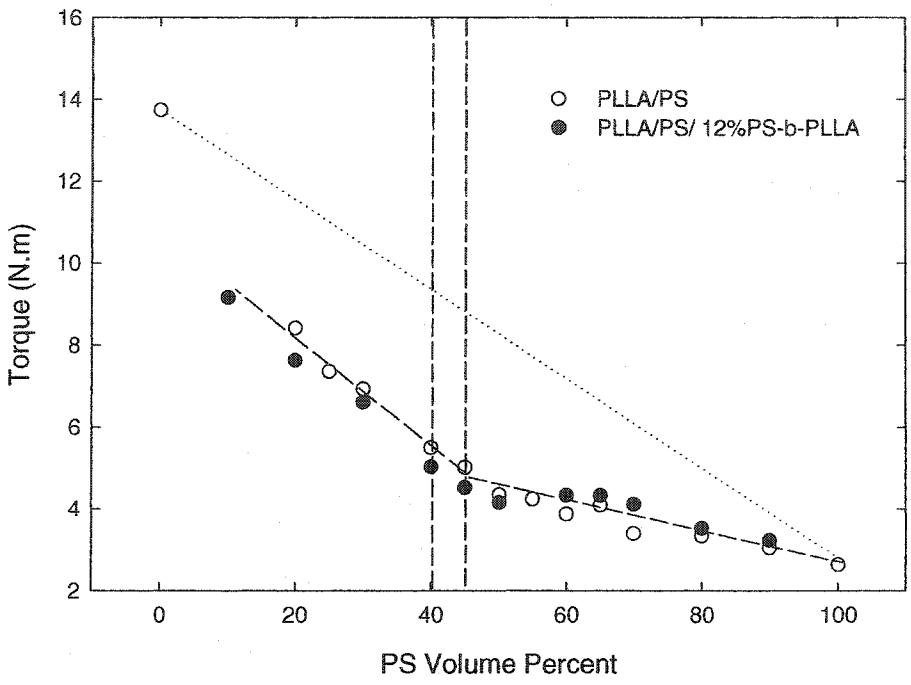


Figure 4.11 Dependence of the torque in the mixing chamber at 200°C

Locating the concentration of phase inversion is important for such systems since a high value for the porogen phase would allow for porous materials of high void volume. A certain number of models have been developed for the prediction of the concentration of phase inversion based on the viscosity ratio of the pure materials. Those models (Paul and Barlow; Metelkin and Blekht; and Utracki), presented elsewhere,[13] predict that the less viscous phase has the greatest tendency to be the continuous phase. The predicted points of phase inversion for this system using those models for the viscosity ratio at 50 s^{-1} are: 6% PS (Metelkin and Blekht model); 15% PS (Paul and Barlow model); 36% PS (Utracki model). Using the viscosity ratio at constant shear stress, the Utracki model gives a phase inversion at 30% PS. Since the onset of dual-phase continuity has been shown to occur at 40-50% PS for this system, these

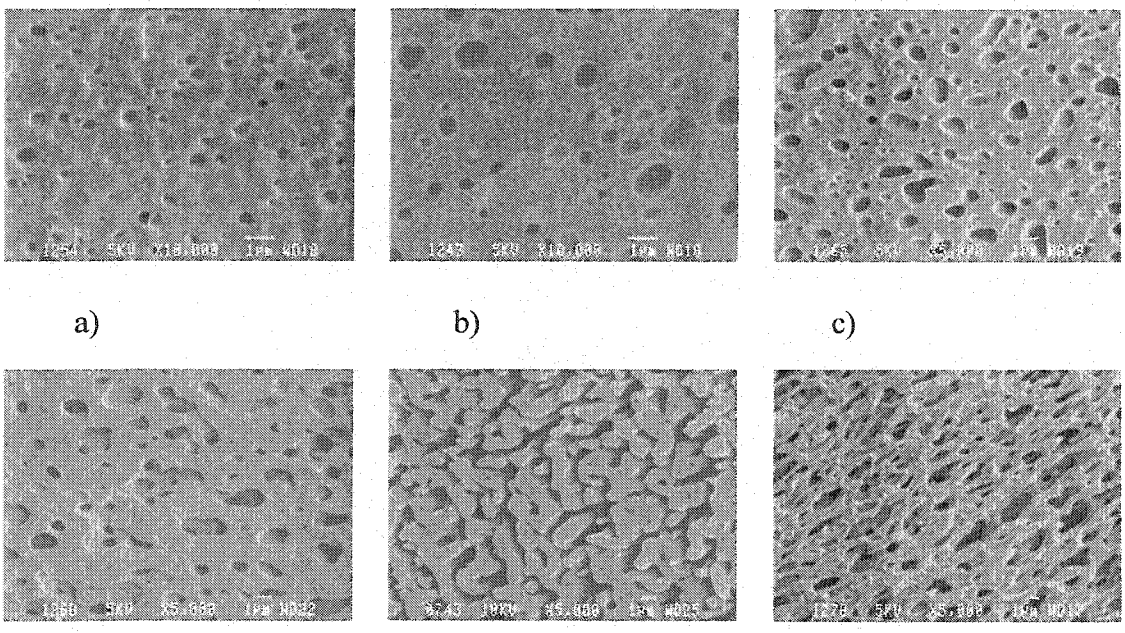
models are significantly underestimating the concentration range of dual-phase continuity for this system. If we define the phase inversion as the transition between PS dispersed phase and PS continuous phase, i.e. the onset of the dual-phase continuous region, the Utracki model gives the best prediction among the various viscosity models.

Another approach has considered that elastic effects may dominate the encapsulation process.[13] This effect is based on the premise that under dynamic conditions, the differences in the elasticity of the blend phases can influence the interfacial tension of the blend.[46] In such a case it would be expected to observe a preferential encapsulation of one phase about another in order to reduce the overall interfacial tension of the system. Using a simple elasticity ratio approach [13], the phase inversion would be expected to occur at 85% and 53%PS for the storage modulus and tan δ ratios respectively at a frequency of 50 rad.s^{-1}. The ratio of the first normal stress difference taken at the shear stress of PS at 50 s^{-1} (τ_{PS} in Figure 4.3-b) predicts phase inversion at 25% PS.

4.3.4 Development of the continuity of the PS phase in compatibilized PLLA/PS blends

Figure 4.9 also demonstrates the effect of the PLLA-PS block copolymer on PS continuity development. 12% of copolymer based on the weight of the PS phase was used for each blend over the range of compositions studied. Micrographs of these structures are shown in Figure 4.12. It is interesting to note that virtually no effect of the copolymer was observed on PS continuity development or on the concentration for the onset of dual-phase continuity (Figure 4.9). A number of other studies [13,14] have clearly shown that adding an effective interfacial modifier tends to delay coalescence phenomena and shifts the continuity development of the dispersed phase to higher volume fractions. This is clearly not observed here and supports the observations derived from Figure 4.6 that the diblock copolymer is ineffective at emulsifying PS in PLLA blends. The results from Figure 4.9 however show that the disintegration point

for the compatibilized blend (60-65%PS) has significantly shifted compared to the uncompatibilized blend (75-80%PS). This shift is in the expected direction as compared to that reported in other papers [14] indicating that the diblock copolymer is effective for PLLA in PS blends. These results support the notion of an asymmetric modifier discussed earlier in the paper which is effective at emulsifying PLLA in PS blends, but not the complementary blend system.



a) b) c)

d) e) f)

Figure 4.12 Scanning electron micrographs of PLLA/PS/copolymer (12%) blends for various compositions (PS extracted from the samples): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 50/50, f) 40/60. The white bar indicates 1 micron.

As observed for the uncompatibilized system, the torque of the compatibilized blends changes significantly at about 50% PS confirming the onset region of dual-phase continuity from extraction studies (Figure 4.11). The torque values do not change significantly after compatibilization.

4.3.5 Microstructure of PLLA/PS Blends

The microstructure of the blends was studied using image analysis on SEM micrographs at lower concentrations of dispersed phase and by BET and mercury porosimetry, after PS phase extraction, for blends with high levels of phase continuity. Figure 4.13 compares the pore size (d_n) obtained by the BET technique with that of mercury porosimetry for a variety of blend samples. There is clearly a good correspondence between the two methods. Each technique has its respective advantages. Mercury porosimetry allows for the estimation of both d_n and d_v values and provides a full pore size distribution curve. BET on the other hand estimates a d_n value for the pore size, and provides a direct surface area measurement without high operating pressures. Previous work indicated that mercury porosimetry could lead to erroneous results in porous matrices with glass transition temperatures lower than room temperature.[14] In the case of PLLA the glass transition temperature is 55°C and the MIP technique was found to give reliable results.

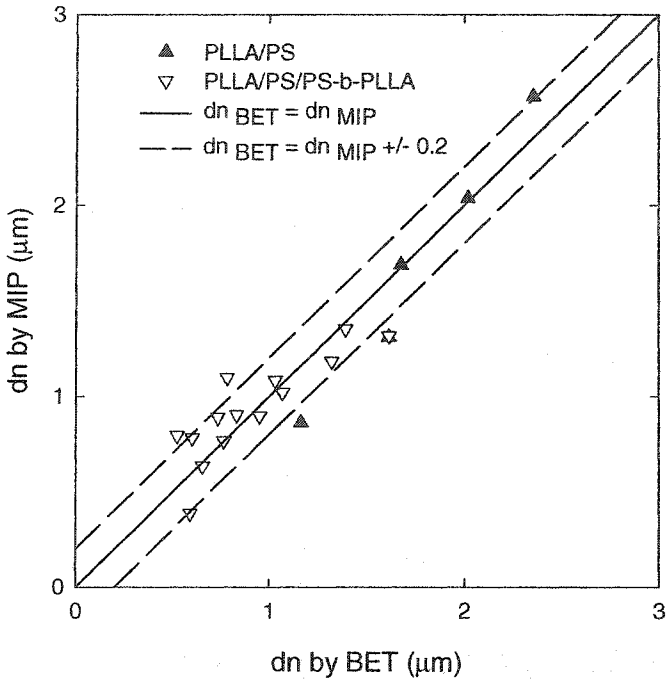


Figure 4.13 Comparison of BET technique with number average diameter obtained by MIP. The points shown are for variety of blends compositions and levels of interfacial modifier.

Figure 4.14 shows the volume average pore diameter as a function of PS volume fraction for both compatibilized and non-compatibilized blends. The number average diameter results (not shown) show similar trends. PLLA/PS blends with a highly continuous PS phase from 40-70%PS clearly demonstrate a significant increase in pore diameter with volume fraction. This behavior is typical for a Type II immiscible binary blend system in which continuity development is dominated by droplet-droplet coalescence.[14] The effect of adding a compatibilizer has little influence on the microstructure up to a PS concentration of 40%. For the blends with 50 and 60%PS, it can be seen that the compatibilizer reduces the pore size significantly. These results

unambiguously support the notion of the PLLA-PS diblock copolymer as an asymmetric modifier. Highly continuous compatibilized PLLA/PS blends show only a slight change in microstructure from 40-60% PS. This behavior is also typical of a Type III compatibilized ternary blend. In such a case continuity development is also dominated by droplet/droplet interactions, but dynamic coalescence is dramatically reduced due to the presence of the compatibilizer.[14] Figure 4.7 illustrates that the particle size distribution also narrows significantly with interfacial modifier for the 50/50 blend system.

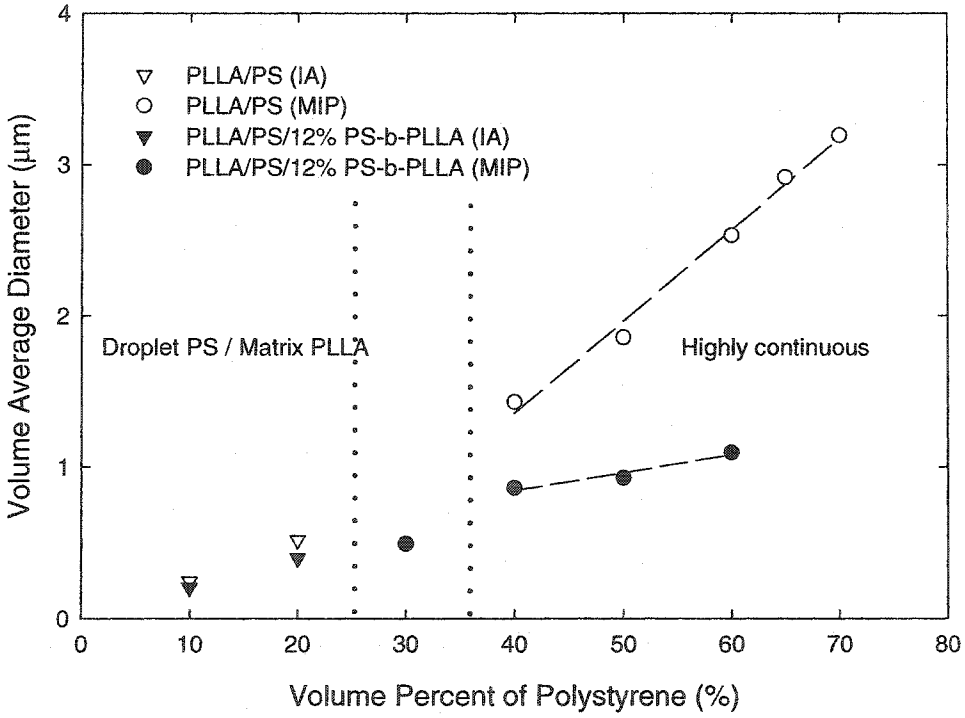
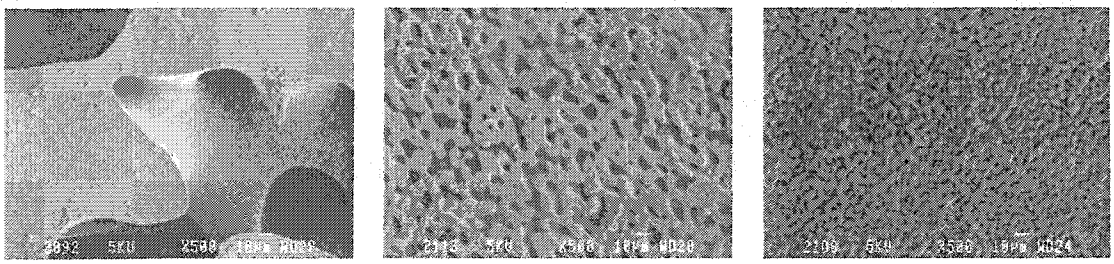


Figure 4.14 Pore size of extracted PS blends as measured by image analysis and MIP

From the specific surface area measured by BET for the PLLA phase (in m^2/g) and the continuity of the PS phase, the interfacial area per unit volume of blend defined here as the interfacial area between PLLA and PS continuous phases can be estimated for the blends. At 30%PS, the interfacial area per unit volume is about 1 μm^{-1} for compatibilized and uncompatibilized blends. For the binary blend, the interfacial area per unit volume is quite constant (1 μm^{-1}) from 40 to 70% PS, while the interfacial area per unit volume is found to highly increase (from 1.7 to 4 μm^{-1}) for the compatibilized ternary blends.



a) b) c)

Figure 4.15 Effect of static annealing for 90 min. at 200°C, on the PLLA/PS/PS-b-PLLA blends (PS extracted from the sample): a) 50/50/0, b) 50/50/2.5, c) 50/50/20. The white bar indicates 10 microns.

4.3.6 Effect of Static Annealing on Compatibilized and Non-Compatibilized Blends

Ternary or binary blends of PLLA/PS at 80/20 concentration did not demonstrate any change in the size of PS droplets with static annealing, due to the high viscosity of the PLLA matrix. However, Figure 4.15 illustrates the effect of static annealing on the

50/50 blend system. It is clear that both the time at temperature and the presence of an interfacial modifier have a profound effect on the microstructure of the material under these conditions. The pore diameters, measured after solvent extraction of the above systems, are reported in Figure 4.16. The pore size increases dramatically with annealing for the 50/50/0 blend, from 1.3 to 9.2 μm and 1.9 to 72.2 μm for d_n and d_v respectively.

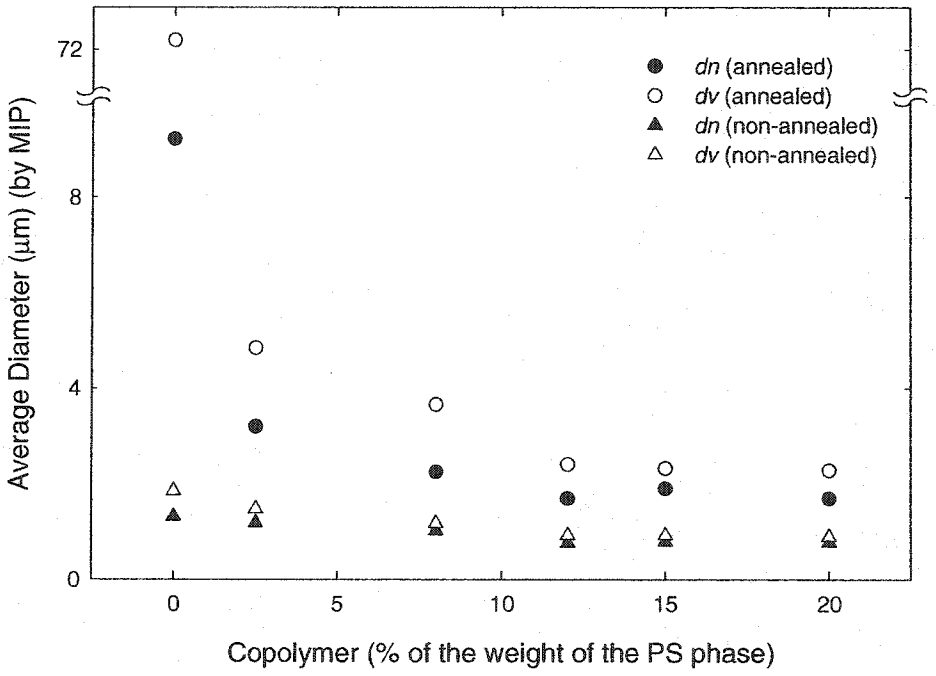


Figure 4.16 Comparison of the average diameters for PLLA/PS/PS-b-PLLA 50/50/x blends, measured by MIP for both annealed (90 min. at 200°C) and non-annealed samples (PS extracted from the samples prior to MIP measurement)

Addition of 2.5% of the diblock copolymer acts to considerably reduce the coalescence, as also illustrated in Figure 4.15. In that case after annealing, d_n and d_v

increase from 1.2 to 3.2 μm and 1.5 to 4.8 μm, respectively. For 20% of copolymer (based on the dispersed phase with PS as reference), d_n and d_v increase from 0.8 to 1.7 μm and 0.9 to 2.3 μm, respectively. This modifier is quite effective at reducing static coalescence. Note in all of the above cases that the pore diameter continues to increase with annealing time and, for the uncompatibilized system, structures in the order of hundreds of microns diameter can be obtained in this fashion. It is also important to note that after annealing the PS continuity in the 50/50 blend is slightly reduced by 3%. Increasing the copolymer content leads to an increase in continuity at this composition after annealing.

4.3.7 Route Towards Highly Controlled Porous PLLA Materials

The above study demonstrates the potential of melt-processing of PLLA blends as a route to obtain completely interconnected porosity in PLLA materials. Once the melt blend has been prepared in the region of dual-phase continuity, extraction of the porogen phase yields a microporous material. The work above shows that a high control of pore size, size distribution and porous volume can be effectively obtained through a control of interfacial modification, static annealing and composition. Figure 4.17 demonstrates that compatibilization is an effective route to obtaining small pores whereas static annealing can be used to obtain large pores. In the latter case pore size continues to increase with time and sizes in the range of hundreds of microns can be readily obtained. This latter effect will be discussed in more detail in an upcoming paper.[47]

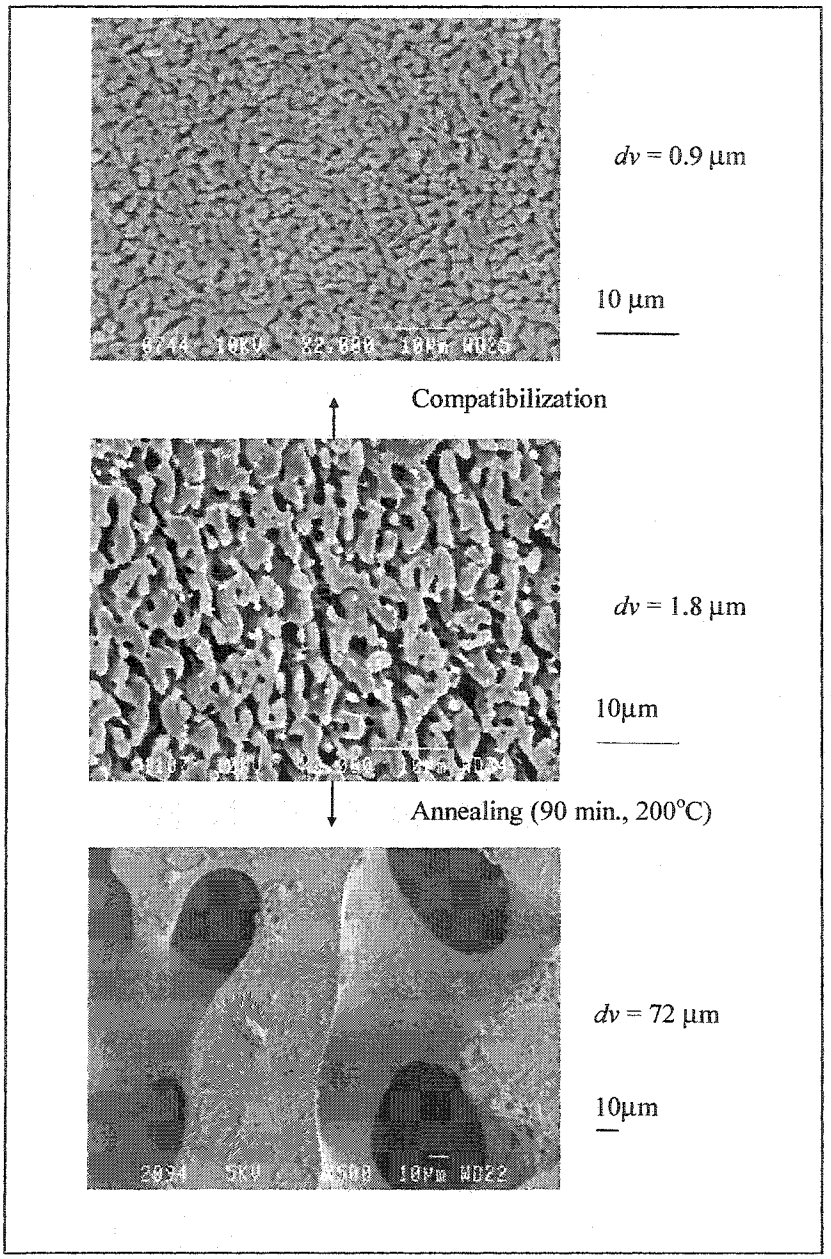


Figure 4.17 Pore diameter of the continuous porous structure in PLLA after PS extraction. The effects of compatibilization and annealing on the 50/50 PLLA/PS blend are shown. The void volume is about 45-47% for these structures. Copolymer composition was 12%.

4.4 Conclusion

In this paper it is demonstrated that extraction of the PS phase from PLLA/PS blends prepared by melt mixing is a route to generating completely interconnected porosity of highly controlled morphologies in poly(L-lactide) materials. Moreover, compatibilization and annealing of the blends can be used to substantially decrease or increase the pore size of the porous materials. In this study, the pore diameter was controlled from 0.9 to 72 μm for a constant void volume of 45-47%, and the void volume was modified from 35-74% depending on the blend composition. This method could have potential in a number of biomedical applications such as biodegradable porous scaffolds for tissue regeneration, drug delivery systems and mechanical inserts.

The PS-b-PLLA compatibilizer used has an asymmetric effect on the blend. It is effective at compatibilizing 50/50 PLLA/PS blends, but is only a marginal emulsifier for blends where PLLA is the dominant matrix. Onset of the region of dual-phase continuity was found at 40-45%PS. Highly percolated blends exist from 40-75%PS and 40-60%PS for the binary and compatibilized blends, respectively. The pore size increases with PS composition for uncompatilized blends, while the interfacial area per unit volume between the phases of the blends remains quite constant. The pore size of compatibilized co-continuous blends remains relatively constant over a range of compositions.

Future work will consider the potential of this approach for the case where both components of the blend are biodegradable polymers.

4.5 Acknowledgements

The authors are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Biosyntech Inc. for sponsoring this research through a Strategic Grant. P. Sarazin expresses appreciation to the Province of Quebec for a NATEQ (formerly FCAR) postgraduate scholarship. The authors also thank Dr. Johanne Denault

and Ghislain Chouinard, from IMI-NRCC, for their help in measuring the polymer densities by PVT dilatometer.

4.6 References

(1) Favis, B.D. Factors influencing the morphology of immiscible polymer blends in melt processing. In *Polymer Blends Volume 1: Formulation*; Paul, D.R.; Bucknall, C.B., Ed.; John Wiley & Sons, **2000**; pp 501-538

(2) Polizu, S.; Favis, B.D.; Vu-Khanh, T. *Macromolecules* **1999**, *32*, 3448

(3) Lee, J.K.; Han, C.D. Polymer **1999**, *40*, 6277

(4) Willemse, R.C.; Posthuma de Boer, A.; van Dam, J.; Gotsis A.D. *Polymer* **1999**, *40*, 827

(5) Calberg, C.; Blacher, S.; Gubbels, F.; Brouers, F.; Deltour, R.; Jérôme, R. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **1999**, *32*, 1517

(6) Steinmann, S.; Gronski, W.; Friedrich, C. *Polymer* **2001**, *42*, 6619

(7) Avgeropoulos, G.N.; Weissert, F.C.; Biddison, P.H.; Böhm, G.G.A. *Rubber Chem. Technol.* **1976**, 93

(8) Jordhamo, G.M.; Manson, J.A.; Sperling, L.H. *Polym. Eng. Sci.* **1986**, *26*, 517

(9) Paul, D.R.; Barlow, J.W. *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem.* **1980**, *C18*, 109

(10) Utracki, L.A. *J. Rheol.* **1991**, *35*, 1615

(11) Metelkin, V.I.; Blekht, V.S. *Colloid J. USSR* **1984**, *46*, 425

(12) Favis, B.D.; Chalifoux, J.P. *Polymer* **1988**, *29*, 1761

(13) Bourry, D.; Favis, B.D. *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **1998**, *36*, 1889

(14) Li, J.; Ma, P.; Favis, B.D. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2005

(15) Bendix, D. *Polym. Degrad. Stab.* **1998**, *59*, 129

(16) Middleton, J.C.; Tipton A.J. *Biomaterials* **2000**, *21*, 2335

(17) Schmack, G.; Tändler, B.; Vogel, R.; Beyreuther, R.; Jacobsen, S.; Fritz, H-G. *J. Appl. Polym. Sci.* **1999**, *73*, 2785

(18) Mezghani, K.; Spruiell, J.E. *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **1998**, *36*, 1005

(19) Taubner, V.; Shishoo, R. *J. Appl. Polym. Sci.* **2001**, *79*, 2128

(20) Carlson, D.; Dubois, P.; Nie, L.; Narayan, R. *Polym. Eng. Sci.* **1998**, *38*, 2, 311

(21) Palade, L-I.; Lehermeier, H.J.; Dorgan, J.R. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1384

(22) Ramkumar, D.H.S.; Bhattacharya, M. *Polym. Eng. Sci.* **1998**, *38*, 9, 1426

(23) Cooper-White, J.J.; Mackay, M.E. *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **1999**, *37*, 1803

(24) Dorgan, J.R.; Williams, J.S. *J. Rheol.* **1999**, *43*, 5, 1141

(25) Dell'Erba, R.; Groeninckx, G.; Maglio, G.; Malinconico, M.; Migliozzi A. *Polymer* **2001**, *42*, 7831

(26) Jacobsen, S.; Fritz, H.G. *Polym. Eng. Sci.* **1996**, *36*, 2799

(27) Sheth, M.; Kumar, R.A.; Davé, V.; Gross, R.A.; McCarthy, S.P. *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *66*, 1495

(28) Ke, T.; Sun, X. *J. Appl. Polym. Sci.* **2001**, *81*, 3069

(29) Martin, O.; Avérous, L. *Polymer* **2001**, *42*, 6209

(30) Sarazin, P.; Favis, B.D. *Annual Tech. Conf., Soc. Plast. Eng., Dallas TX* **2001**, *47*, 2276

(31) Schindler, A.; Harper, D. *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* **1979**, *17*, 2593

(32) Elemans, P.H.M.; Janssen, J.M.H.; Meijer, H.E.H *J. Rheol.* **1990**, *34*, 3, 1311

(33) Son, Y.; Migler, K.B. *Polymer* **2002**, 43, 3001

(34) Bousmina, M.; Ait-Kadi, A.; Faisant, J.B. *J. Rheol.* **1999**, *43*, 2, 415

(35) Saltikov, S.A. *Proceedings of the 2nd International Congress for Stereology,* Helias: New York **1967**

(36) Li, J.; Favis, B.D. *Polymer* **2001**, *42*, 5047

(37) Washburn, E.W. *Phys. Rev.* **1921**, *17*, 273

(38) Cox, W.P.; Merz, E.H. *J. Polym. Sci.* **1958**, *28*, 619

(39) Laun, H.M. *J. Rheol.* **1986**, *30*, 3, 459

(40) Carreau, P.J.; De Kee, D.C.R.; Chhabra, R.P. *Rheology of Polymeric Systems: Principles and Applications*, Hanser Gardner Pubns **1997**

(41) Favis, B.D. *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1992**, *56*, 143

(42) Biresaw, G.; Carriere, C.J. *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **2002**, *40*, 2248

(43) Matos, M.; Favis, B.D.; Lomellini, P. *Polymer* **1995**, *36*, 3899

(44) Cigana, P.; Favis, B.D.; Jerome, R. *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **1996**, *34*, 1691

(45) Li, J.; Favis, B.D. *Polymer* **2002**, *43*, 4935

(46) Van Oene, H. *J. Colloid. Interface Sci.* **1972**, *40*, 448

(47) Yuan, Z.; Favis, B.D., *Biomaterials* (submitted)

CHAPITRE V

PREPARATION, MORPHOLOGY CONTROL AND ACCELERATED DEGRADATION OF POROUS POLY(L-LACTIDE) SCAFFOLDS

Ce deuxième article présente l'application directe des résultats du précédent (chapitre IV) pour fabriquer des substrats poreux de dimensions déterminées. Nous avons mis en fine poudre des mélanges PLLA/PS, que nous avons ensuite moulés par compression pour obtenir des capsules cylindriques. Par la suite, selon les extractions pratiquées, nous avons pu obtenir des capsules poreuses ayant des propriétés de surface particulières.

Cet article a été soumis au journal : *Journal of Biomedical Materials Research*

Preparation, morphology control and accelerated degradation of porous poly(L-lactide) scaffolds

Pierre Sarazin, Nick Virgilio and Basil D. Favis[1]
Center for Applied Research on Polymers, CRASP, Chemical Engineering Department,
Ecole Polytechnique, P.O. Box 6079 Station Centre-Ville,
Montréal, Qc, Canada H3C 3A7

Abstract

In previous papers we studied the fundamental factors controlling both the blend microstructure and continuity in blends of Poly(L-lactide) with polystyrene. It was demonstrated that the preferential extraction of the polystyrene phase could result in a route towards highly structured and interconnected porosity in PLLA materials. In this paper we examine the same blend system, but consider aspects related to the preparation of a disk-shaped porous scaffold with 65% void volume. Issues such as generating symmetric and asymmetric porosity within the scaffold itself as well as factors influencing open and closed cell structures are examined. The mechanical performance under applied strain as well as aspects related to the accelerated in-vitro degradation of the scaffold are compared with non-porous PLLA capsules. In addition to a highly sophisticated level of porous morphology control another advantage of this approach is that it can be used to fabricate scaffolds over a wide range of sizes and geometrical shapes.

[1] Corresponding author. *Email address*: basil.favis@polymtl.ca

5.1 Introduction

Porous polymer biomaterials and implants composed of well-known biodegradable polymers have been discussed in numerous papers and patents. They are generally composed of aliphatic polyesters such as polylactide, polyglycolides, polycaprolactones, and their statistical or block copolymers. Currently, the homopolymers or copolymers of glycolide and lactide have been cleared by the U. S. Food and Drug Administration (FDA).

Porous polymer materials have been promoted as carriers or scaffolds for repairing tissues, delivering drugs and bioactives, encapsulating cells or bioengineering artificial tissues. The repair or regeneration of bone, cartilage, skin and liver, for example, are also potential applications for biodegradable porous polymer materials.

A number of techniques have been proposed to fabricate such porous polymer structures (1,2,3). For example, the use of solid porogens (salts or an organic or inorganic compound, proteins, polysaccharides), soluble in water or specific solvents, was proposed to develop straightforward polymer foams made of polylactide (PLA), polyglycolide (PGA) or poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) for tissue engineering. This particulate-leaching method consists in dispersing solid particles in a polymer solution, followed by the selective extraction of the particles. Mikos et al. (4) describe such an approach to prepare porous polymer membranes by dispersing particles in a biocompatible polymer solution followed by leaching the polymer solvent, dissolving the particles and removing the solvent by evaporation to form a porous membrane. Phase separation of polymer solutions is another method for producing medical polymer porous foams (5). This phase separation may be induced several ways: thermally (for example, by freeze-drying), by dry-casting, by immersion precipitation, and by precipitation from the vapour phase. Harris et al. (6) describe the preparation of porous polymer materials by a combination of gas forming and particulate leaching steps.

Polymer blending by melt processing has become a classic route to prepare new high performance polymeric materials. Most polymer blends are immiscible and lead to heterogeneous systems with a multiphase morphology. In an immiscible binary polymer blend, at low concentration of dispersed phase, the microstructure can be described as a dispersed phase/matrix type morphology. Increasing the concentration of the dispersed phase leads to a higher interconnection of the dispersed phase domains, and thus a greater continuity of the dispersed phase. At a certain concentration, the dispersed phase becomes fully interconnected. When each phase is fully interconnected in the blend system, the phases are called co-continuous. This co-continuity of the phases can exist over a certain range of blend composition, until the previous dispersed phase becomes the matrix and vice-versa. Co-continuous polymer blend structures are currently receiving considerable attention, and to date no one theory is able to accurately predict the concentration range of this particular morphology.

Binary and compatibilized poly(L-lactide)/polystyrene blends (PLLA/PS) prepared by melt mixing were previously examined in this laboratory (7,8). The onset of the region of co-continuity of the phases was determined at 40-45%PS. It was demonstrated that highly percolated blends of the above materials exist from 40-75%PS and 40-60%PS for the binary and compatibilized blends, respectively. Extraction of the PS phase in the blend by selective solvent dissolution left a completely interconnected porosity of highly controlled morphologies (pore size, void volume) in poly(L-lactide). The interfacial modification of the blends, obtained through the addition of a PS-b-PLLA block copolymer (8) results in a smaller phase size and narrower phase size distribution. This effect is the combined result of reduced interfacial tension and dynamic coalescence. Compatibilization is an effective route to obtaining sub-micron pores. It has also been found that the size of the phases in the co-continuous structure can grow significantly during quiescent annealing in the melt state (9). Static annealing of the blend after melt mixing can thus be used to substantially increase the pore size of the system. Morphology control through compatibilization and/or quiescent annealing,

(8,10) can allow for the preparation of pore diameters over two to three orders of magnitude for a given void volume. In this paper, a procedure to fabricate porous PLLA scaffolds will be proposed. The potential of forming open cell and closed cell structures as well as symmetric and asymmetric pore morphologies will be examined. The accelerated in-vitro degradation as well as the influence of degradation on thermal properties will be considered.

5.2 Materials and Methods

5.2.1 Materials

A polystyrene from Dow (PS) and a poly(L-lactide) from Boehringer-Ingelheim (PLLA) were used in pellet and powder form respectively. Some of the characteristics of the resins used are reported in Table 5.1.

Table 5.1 Characteristic properties of materials

	Mw	Intrinsic viscosity (dL/g)	Density 20°C (g/cm^3)	Glass temperature (°C)	Melting point (°C)	Supplier
PLLA	-	4.1	1.27	55	183	Boehringer Ingelheim
PS	192,000		1.04	105	-	Dow

5.2.2 Preparation of the capsules

Blends were prepared by melt mixing in a Brabender internal mixer as described previously (8). The mixing blades were maintained at 50 rpm and the temperature was set at 200°C. Time of mixing was 7 min. All the blend concentrations are reported as volume fraction. Polymer blends and pure PLLA were then grinded mechanically to give a powder, and then pressed at 200°C for 6 min. in a compression molding press. A 5 mm diameter disk like mold of varying thickness was used. Here the thickness used

was 3 mm. During compression, the mold is sandwiched between two steel plates covered by Teflon® sheets. After the molding step, the mold was cooled under a cold compression press for 5 min. The porogen phase was then extracted from the molded capsules by selective extraction.

5.2.3 Intrinsic viscosity measurement

Polymer degradation resulting from processing was evaluated by comparing intrinsic viscosity of PLLA before and after melt mixing, molding and after selective dissolution of the polystyrene phase. Intrinsic viscosities were also measured on the specimens from in vitro degradation experiments during the 6 first weeks. Intrinsic viscosities (in dL/g) were measured in chloroform with an Ubbelohde viscosimeter at 30°C.

5.2.4 Selective solvent extraction of the porogen phase

Extractions were performed in a Soxhlet extraction apparatus. The polystyrene phase was extracted from the capsules with cyclohexane, and hence can also be referred to as the porogen phase. The temperature of the cyclohexane in the Soxhlet apparatus was about 50-60°C. After the extraction, the specimens were then dried in a vacuum oven at 50°C. Extraction was performed until the dried extracted specimens achieved constant weight. A gravimetric method was used to calculate the extent of continuity of the PS phase, using the simple equation:

$$\%Continuity\ of\ PS = \left(\frac{Weight\ PS_{initial} - Weight\ PS_{final}}{Weight\ PS_{initial}} \right) \times 100\,\% \quad (5.1)$$

Weight $PS_{initial}$ corresponds to the weight of PS in the blend before the extraction step, while *Weight* PS_{final} corresponds to the weight of PS remaining after extraction. Thus, a

certain percent of porous capsule refers to the same percent of PS content in the blend with a PS continuity of 100%.

Other specific solvent etching protocols to obtain closed cell and asymmetric porosities are presented in the results and discussion.

5.2.5 Microtomy and Scanning Electron Microscopy

After solvent extraction of PS and coating with a gold-palladium alloy, the specimens were observed under a Jeol JSM 840 scanning electron microscope at a voltage of 10 kV. To analyze the inside of the scaffold, some specimens were microtomed before the extraction step, using a Leica RM 2165 microtome equipped with a glass knife. Closed cell specimens were cut with a razor blade at the end of the process.

5.2.6 Mercury intrusion porosimetry on porous PLLA

The porosity of the specimens prepared using the above protocols was estimated by mercury intrusion porosimetry (MIP), using a Micromeritics Poresizer 9320. The experimental data treatment is based on the Washburn equation (11)

$$P = -\frac{2\sigma\cos\theta}{r} \qquad (5.2)$$

Where P is the applied pressure, r the radius of the pore, σ the surface tension of mercury and θ the contact angle between mercury and polymer (480 mN/m and 140° respectively were used for all measurements). This method provides the number-average diameter, the volume-average diameter and the pore size distribution.

5.2.7 Compressive mechanical test

Compressive mechanical properties were measured using a Mach 1 device (BioSyntech). The compression was applied following a step method at controlled strain

(ramp amplitude: 50 μm/ramp; ramp velocity: 10 μm/s). Between each increase of load, a certain time is allowed for the mechanical relaxation of the samples. A maximum load of 10 kg was applied on the specimens. The maximum stress after each increase was measured on dry specimens, for various samples (0, 50 and 65% of void volume).

5.2.8 Accelerated in vitro degradation on porous PLLA scaffolds

Accelerated hydrolytic in vitro degradation studies were performed on porous PLLA scaffolds obtained from PLLA/PS 35/65 and on pure PLLA capsules. The rate of polymer degradation increases with increasing incubation temperature (12). The specimens were washed for 48 hrs in ethanol to improve their sterilization. Disinfecting in ethanol is a well-established technique, but appears to be unsuitable as a sterilization method because it does not adequately eliminate hydrophilic viruses and bacterial spores (13). Following our particular protocol of sample preparation, such as melt-processing at high temperature and polymer dissolution, we assume that the use of ethanol is sufficient to sterilize our three-dimensional scaffolds. The degradation study in a phosphate-buffered saline solution (PBS) was monitored in vitro over a 26-week period. For each data point two specimens were analyzed. Weight loss, crystallinity, melting point and molecular weight via the intrinsic viscosity were analyzed. Each individual specimen was allowed to biodegrade in a 50 mL flask loaded with 40 mL potassium phosphate buffer saline (PBS, Fisher Scientific B82, pH 7.4 at 37°C) and was placed in a thermostatic roasted oven set at 70 ± 1°C, following the ISO standard (14). Porous samples were maintained in the PBS solution because the porosity was not filled by water at the onset of the test.

The remaining weight (*RW*) was estimated as follows:

$$RW\,(\%) = 100 \times \frac{Wd}{Wi} \quad (5.3)$$

Wi being the initial weight of the specimen, *Wd* being the weight of the specimen dried after degradation.

The thermal properties of degraded samples were investigated by DSC (Pyris I, Perkin Elmer) calibrated with indium. The samples (5-20 mg) were heated under dry, oxygen-free nitrogen, from 40 to 220°C at a rate of 10°C/min. The degree of crystallinity X_c of the PLLA phase was calculated as follow:

$$X_c = \frac{\Delta H_m + \Delta H_c}{\Delta H^o{}_m} \qquad (5.4)$$

Where ΔH_m and ΔH_c designate the measured enthalpy of melting and the measured enthalpy of crystallization respectively, while $\Delta H^o{}_m$ represents the enthalpy for 100% crystalline PLLA, using $\Delta H^o{}_m$ = 93 J/g (grams of polymer) (15).

5.3 Results

5.3.1 Preparation procedure of the porous scaffolds

Figure 5.1 illustrates the preparation protocol for the porous disks. Poly(L-lactide) and polystyrene are mixed in the batch mixer at 200°C and 50 rpm for 7 min. The blend is then rapidly quenched in liquid nitrogen. Selected micrographs in Figure 5.2 show the range of highly continuous porous PLLA which can be obtained by varying the blend composition. The blend is then ground to a coarse powder (maximum length: 1 mm) in a laboratory grinder. After filling the mold with the powder, scaffolds of blends with 0, 50 and 65%PS were prepared by melt compression. During this compression step, a small pressure of 0.5 tons was applied progressively to avoid the formation of small air bubbles. Higher pressures tend to deform the structure, forming irregular phase shapes and coarser phases close to the surface. In some cases high pressures can even result in a skin of pure PLLA at the surface of the disks. In that latter case, the lateral surface was then entirely closed (contact with the steel part of the mold) while the circular surface (contact with the Teflon sheets) had some holes. After

molding at low pressure, the PS was then extracted from the scaffold using cyclohexane. This protocol allows for the preparation of porous PLLA with a porosity existing right up to the surface of the disk.

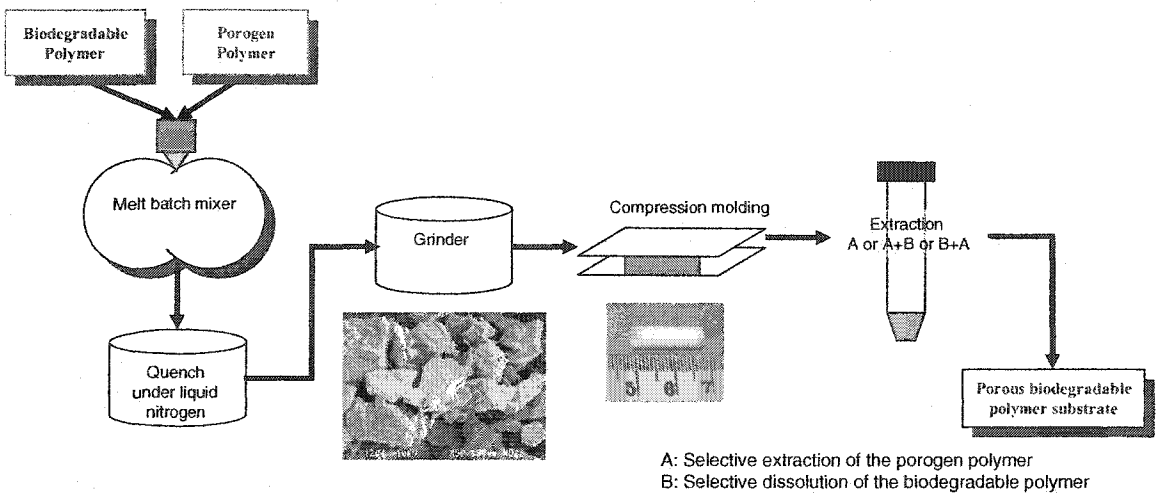
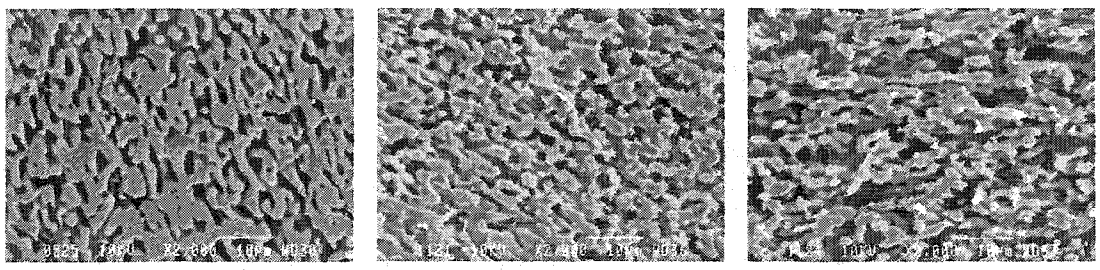


Figure 5.1 Preparation procedure for the porous scaffold

After extraction, the scaffolds from blend PLLA/PS 35/65 have an average sample weight of 0.0251 ± 0.001 g. Gravimetric analysis of the PS phase in the solvent after the extraction step demonstrate that the continuity of the PS phase is 99.3 ± 0.6%, indicating that trace amounts of the porogen phase remain in the porous scaffold. Thus the void volume is about 65%. Another work from this laboratory studies the case where both components of the blend are biodegradable polymers (16).The intrinsic viscosity $[\eta]$ of solubilized PLLA was initially 4.1 dL/g. After mixing, $[\eta]$ declines to 3.7 dL/g. The molding step is the most critical operation related to the loss of molecular weight by melt degradation. $[\eta]$ after molding is at 2.8 dL/g. No variation of intrinsic viscosity was observed after the PS extraction process. Figure 5.3 shows the pore size distribution

for the PLLA/PS 35/65 blend directly after mixing / PS extraction and after molding / extraction. The average volume diameter (dv) increases from 2.9 to 4.1 μm during the molding process.



a) b) c)

Figure 5.2 Scanning electron micrographs of PLLA/PS blends for various compositions, after selective extraction of the PS phase: a) 55/45, b) 35/65, c) 30/70. The continuity of the PS phase is about 95-100% for these compositions. The white bars indicate 10 microns.

5.3.2 Scaffold morphology

The protocol defined above allows for the preparation of porous scaffolds with a symmetric, open-cell porosity. Open cell morphologies are defined as a state where porosity is maintained right through the material all the way to the surface. A closed cell morphology is only porous in the core of the scaffold and possesses a solid skin at the surface. A symmetric porous structure can be defined as the case where the porous morphology of the scaffold is identical throughout. An assymmetric porous structure denotes a difference of porous morphology between the bulk and the surface. It will be

shown below that variations on the preparation protocol discussed in the previous section can allow for a wide range of scaffold morphologies.

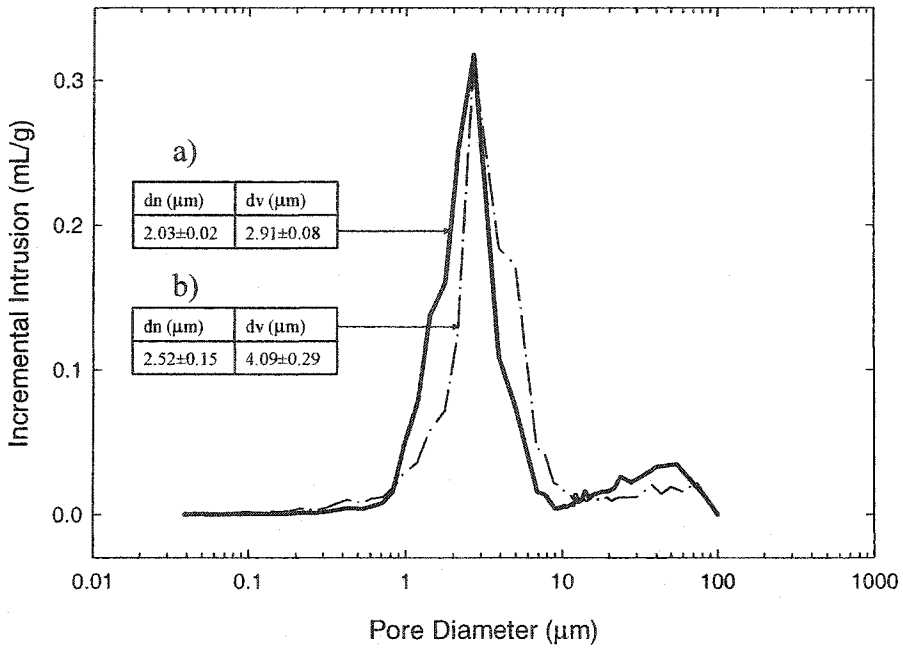


Figure 5.3 Pore size distribution as measured by mercury intrusion porosimetry for PLLA porous materials obtained from PLLA/PS 35/65. Both the morphology directly after melt mixing a) and after the compression molding step b) are shown.

The preparation approach for porous PLLA, derived from a 35%PLLA/65% PS blend, discussed in the previous section, results in a symmetrical open cell structure. This is clearly shown in Figure 5.4 where a variety of sections and views are presented. Porosity at the surface is shown in Figure 5.4b. Figure 5.4d is a low magnification micrograph which shows a uniform morphology from the center of the sample right up to the surface. The bulk is shown in Figure 5.4c and the lateral surface is shown in Figure 5.4e. The micrographs unambiguously demonstrate the open-cell symmetrical nature of the scaffold.

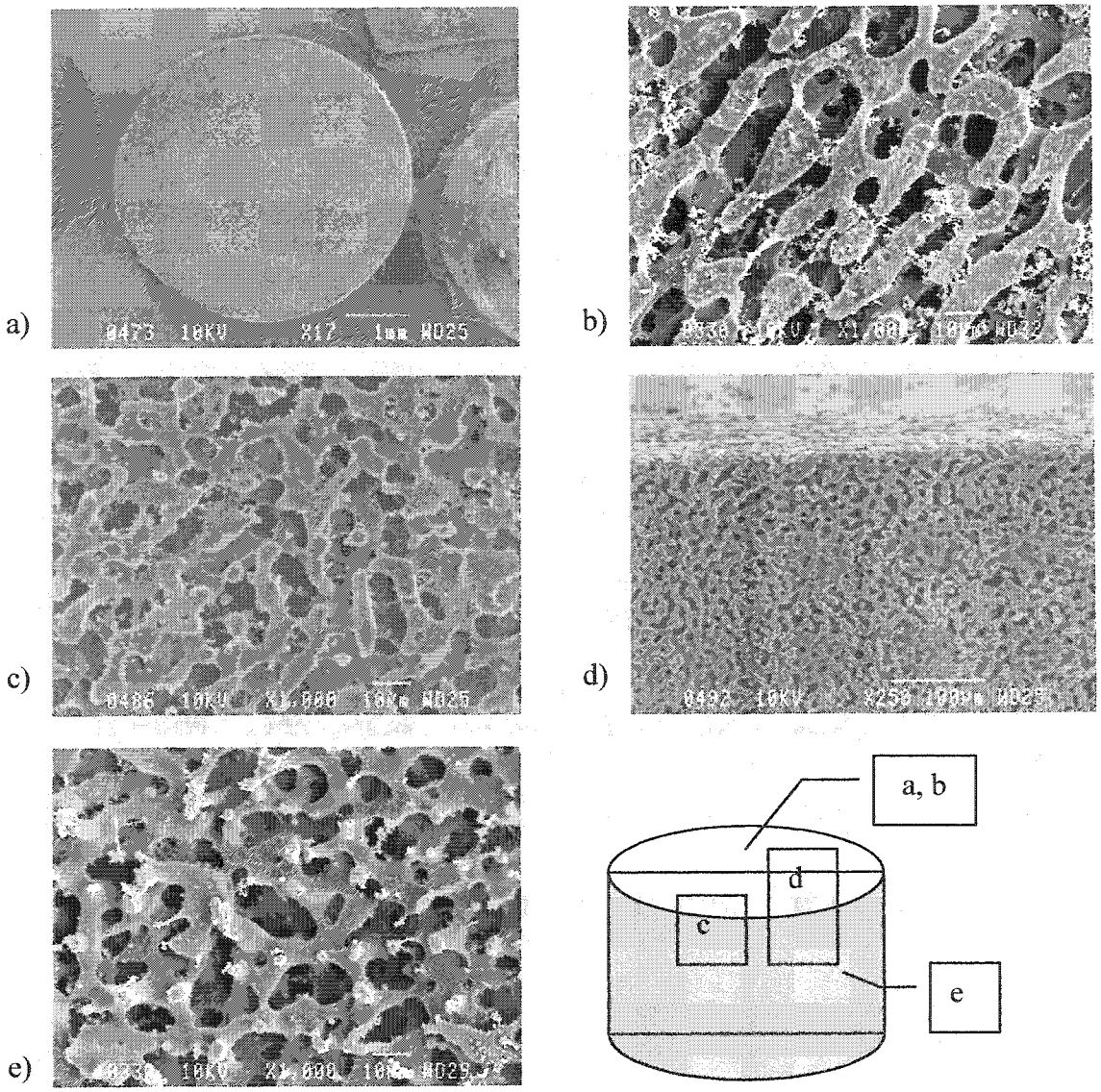


Figure 5.4 SEM micrographs of disk-like scaffolds with open cell symmetric structure (height: 3 mm, diameter: 5 mm) prepared from PLLA/PS 35/65 blend: a) top surface of entire disk; b) top surface of disk, high magnification; c) core of sample; d) view from core to surface; e) lateral surface of disk.

Assymetric, open-cell morphologies can be obtained by etching the surface of the non-extracted scaffolds for 2 seconds in chloroform, followed by extraction of the PS phase. The etching in chloroform, a solvent for polylactide, but also for polystyrene, results in large bubble-like pores at the surface of the scaffold (Figure 5.5a and b) and an unmodified structure below (Figure 5.5c). Increasing the time of etching leads to the formation of some 'porous bubbles' and threads of PLLA at the surface.

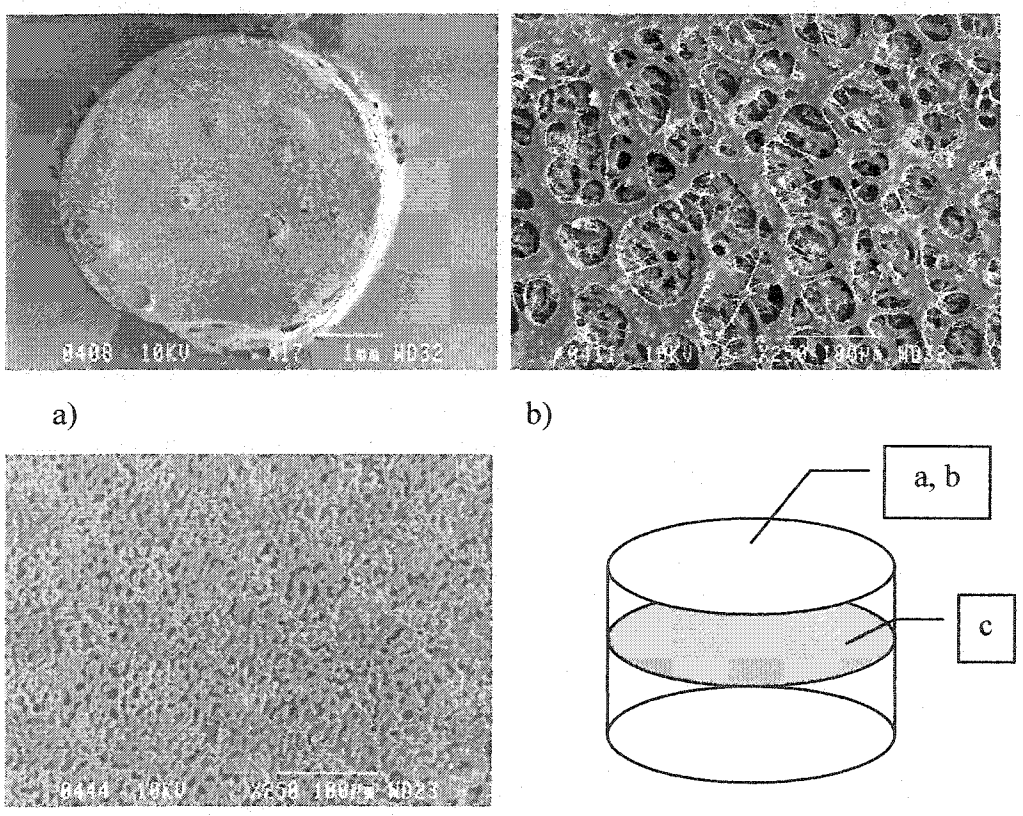


Figure 5.5 SEM micrographs of disks with open cell assymmetric structure. a, b) top surface, c) core.

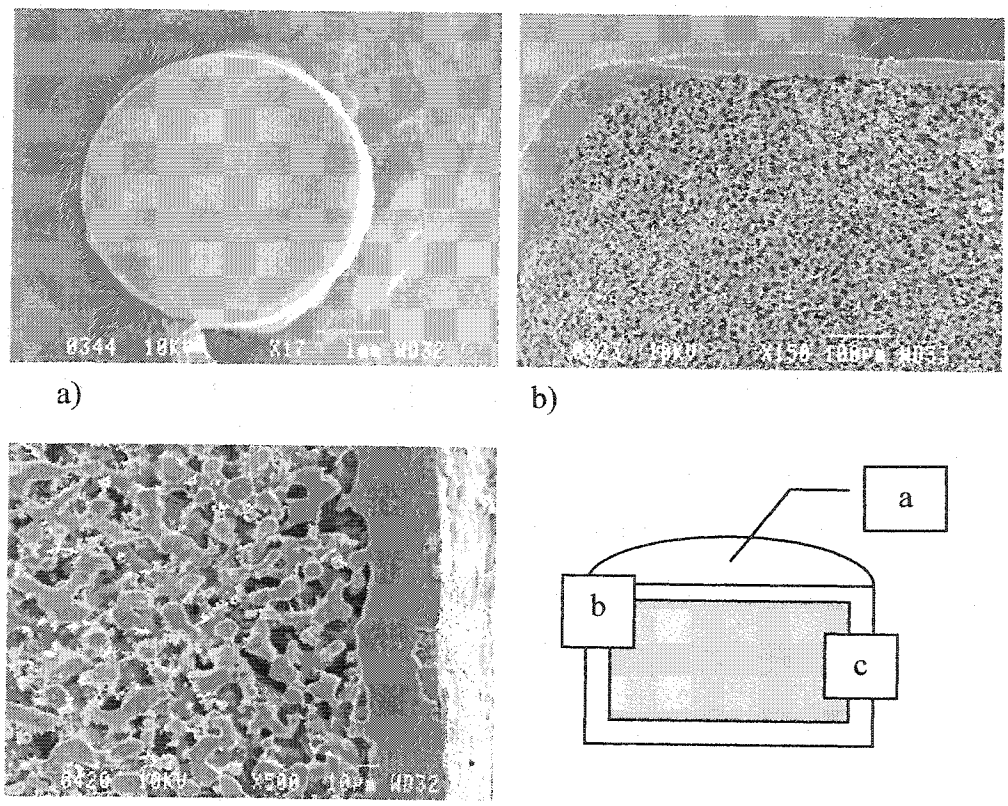


Figure 5.6 SEM micrographs of disks with closed cell structure of controlled thickness

Closed cell structures of controlled skin thickness can be obtained by immersing the scaffolds of porous PLLA in chloroform. Figure 5.6a demonstrates a smooth, non-porous external surface. The cross section in Figure 5.6b demonstrates that the PLLA skin is of highly uniform thickness. Increasing the time of immersion in chloroform increases the wall thickness at the surface of the closed cell scaffolds (and also decreases the diameter of the disk scaffolds). Figures 5.6 b,c indicate a wall thickness of about 40-70 μm. Skin thickness can thus be closely controlled. Below that skin, the porosity

remains highly uniform. Porous scaffolds of controlled skin thickness could have potential for controlled release applications. Control of the skin wall could also be used as a route to increase the mechanical properties of the scaffold.

5.3.3 Mechanical properties and accelerated biodegradation

Mechanical tests on pure PLLA capsules and 50 and 65% porous scaffolds indicate the high deformability of the scaffold (Figure 5.7) which increases with increasing porosity. No breakup was observed during the tests. The pure PLLA capsule behaves as a rigid polymer while the porous capsules behave like an elastomer.

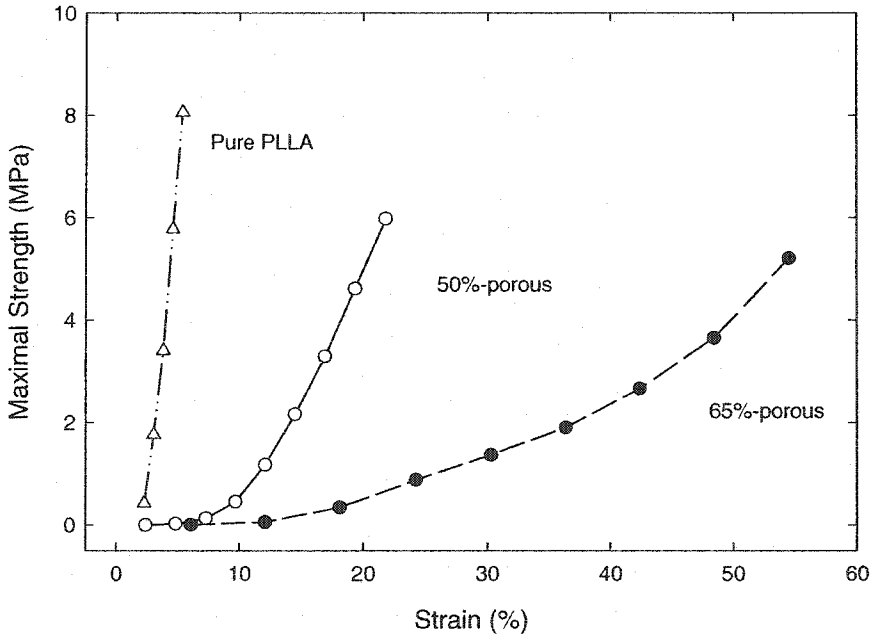


Figure 5.7 Maximum compression strength for capsules.

Standard accelerated biodegradation tests at 70°C in a buffer solution were conducted on porous PLLA capsules and on pure PLLA capsules. The objective of these experiments was to compare the performance of porous PLLA with pure PLLA. Other studies on water filled samples will need to be carried out to assess the impact of the porosity on the non-accelerated in vitro degradation process. The intrinsic viscosity of solubilized PLLA decreased mostly in the two first weeks to reach 0.5 dL/g and remained constant for the following 4 weeks of the experiment. After 3 weeks, the weight of the dried specimens progressively decreased (Figure 5.8) and appears at that point that the porosity was no longer apparent at the surface of the capsule. Figure 5.8 clearly indicates a more rapid weight loss for the porous capsules, but the remaining weights are almost similar after 6 months. After 6 months, the samples were still not entirely biodegraded.

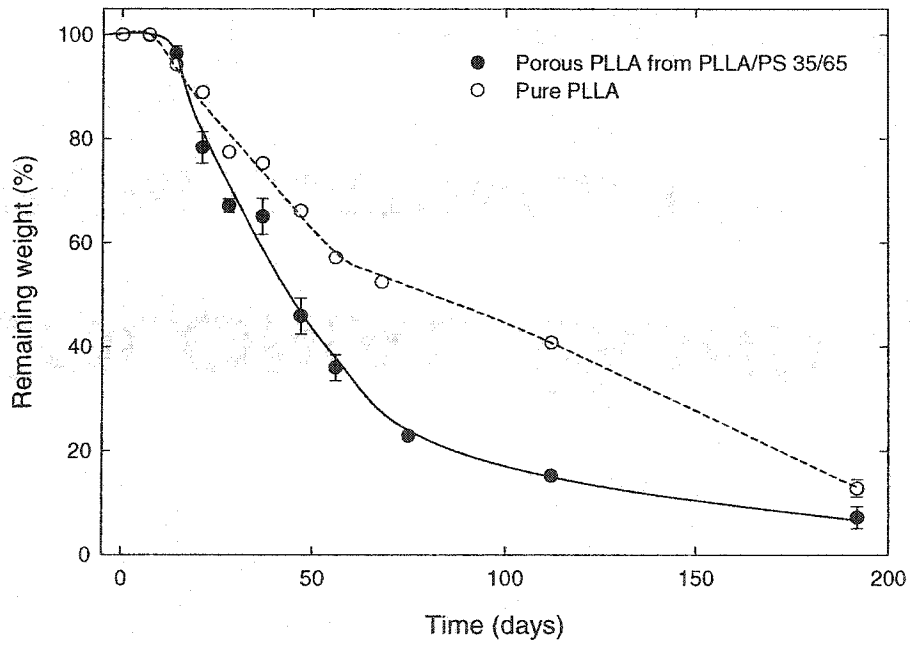


Figure 5.8 Residual weight of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation.

The thermal properties (melting point (Tm) and the degree of crystallinity) as a function of accelerated in-vitro degradation are shown in Figures 5.9 and 5.10. Only the initial specimens (at $t = 0$) give an exothermic crystallization enthalpy (ΔH_c), resulting from the crystallization phenomenon due to the reorientation of the amorphous structure during the DSC heat scan before the melting point. We assume that the difference ($\Delta H_m + \Delta H_c$) corresponds to the amount of the original crystallinity. The value of Tm decreases with respect to the increase in hydrolysis time. Crystallinity increases with increasing hydrolysis time up until 21-28 days in the same fashion for the two types of samples. The increase in crystallinity during hydrolytic degradation at 37°C has also been observed in both polyglycolide (PGA) and PGA-co-PLA samples (13,17). The endothermic melting enthalpy peak becomes less and less pronounced with hydrolysis time and decreases more rapidly for the porous PLLA material.

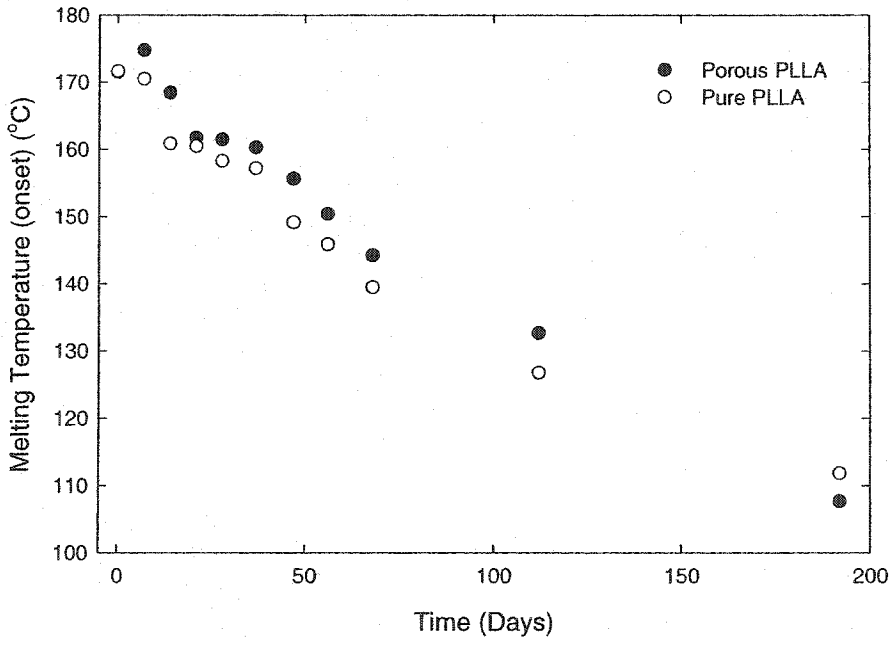


Figure 5.9 Melting temperature (onset) of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation.

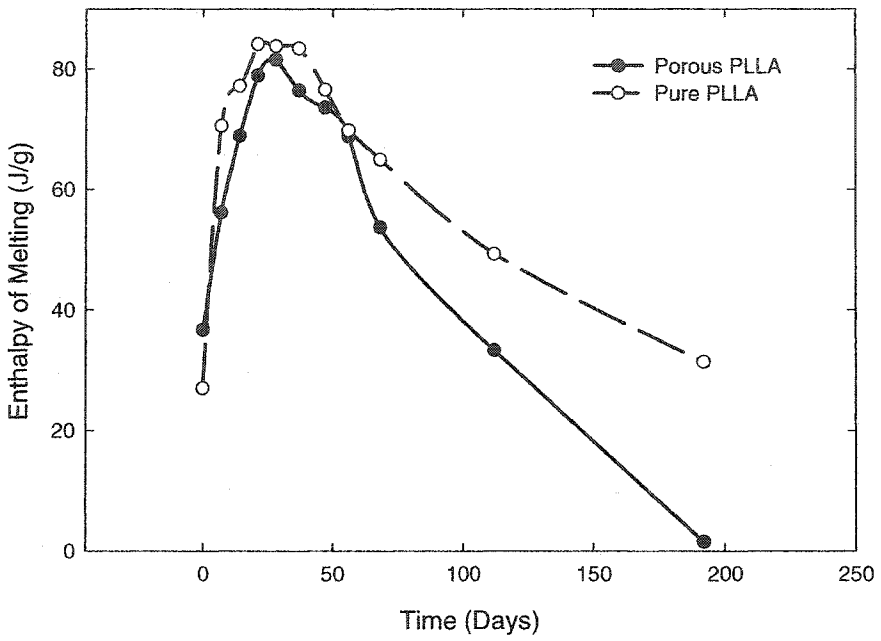


Figure 5.10 Enthalpy of melting, estimated by DSC, of scaffolds subjected to accelerated in vitro degradation

5.4 Conclusion

A procedure is presented to prepare a porous poly(L-lactide) scaffold, comprised of 65% void volume, from polymer blends. The melt-mixing of polylactide and polystyrene, followed by a compression molding step and dissolution of the PS phase, results in a symmetrical open-cell porous PLLA material. Both asymmetric open-cell and closed-cell structures of controlled skin thicknesses can be prepared through additional solvent treatment protocols. The accelerated in-vitro degradation indicates that the loss weight is greater for the porous scaffold than for the pure PLLA. After 6 months however, the loss weights are comparable. The thermal properties of the degraded samples demonstrate that the scaffold tends to have a similar behavior as the

pure PLLA in terms of melting temperature. The enthalpy of melting of the porous scaffold is lower than that of pure PLLA at longer degradation times. In addition to a highly sophisticated level of porous morphology control another advantage of this approach is that it can be used to fabricate scaffolds over a wide range sizes and geometrical shapes.

5.5 Acknowledgements

The authors are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Biosyntech Inc. for sponsoring this research through a Strategic Grant. P. Sarazin expresses appreciation to the Province of Québec for a postgraduate scholarship from the Fonds de Recherche sur la Nature et les Technologies (FCAR). Thanks was also extended to C. Reid for assistance with the molding experiments.

5.6 References

1 Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. J Biomed Mater Res 2001;55:141-150

2 Maquet V, Jerome R. Design of microporous biodegradable polymer scaffolds for cell transplantation. Mater Sci Forum 1997;250:15-42

3 Agrawal CM, Athanasiou KA, Heckman JD. Biodegradable PLA-PGA polymers for tissue engineering in orthopaedics. Mater Sci Forum 1997;250:115-128

4 Mikos AG, Thorsen AJ, Czerwonka LA, Bao Y, Langer R, Winslow DN, Vacanti JP. Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) foams. Polymer 1994;26:1068-1077

5 Schugens C, Maquet V, Grandfils C, Jerome R, Teyssie P. Polylactide macroporous biodegradable implants for cell transplantation. II. Preparation of polylactide foams by liquid-liquid phase separation. J Biomed Mater Res 1996;30:449-461

6 Harris LD, Kim BS, Mooney DJ. Open pore biodegradable matrices formed with gas foaming. J Biomed Mater Res 1998;42:396-402

7 Sarazin P, Favis BD. Interfacial tension, phase inversion and co-continuity in poly(L-lactide)/polystyrene blends. SPE ANTEC Technical Papers 2001;47:2276-2280

8 Sarazin P, Favis BD. Morphology control in co-continuous poly(L-lactide) / polystyrene blends: a route towards highly structured and interconnected porosity in poly(L-lactide) materials. Biomacromolecules, to be published

9 Mekhilef N, Carreau PJ, Favis BD. Morphological stability, interfacial tension, and dual-phase continuity in polystyrene-polyethylene blends. J. Polym Sci.. Polym. Phys. 1997,35:293-308

10 Yuan Z, Favis BD. Macroporous poly(L-lactide) of controlled pore size derived from the annealing of co-continuous polystyrene/poly(L-lactide) blends. Biomaterials, to be published

11 Washburn EW. Dynamics in capillary flow. Phys Rev. 1921,17:273-283

12 Dunne M, Corrigan OI, Ramtoola Z. Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles. Biomaterials 2000;21:1659-1668

13 Holy CE, Cheng C, Davies JE, Shoichet MS. Optimizing the sterilization of PLGA scaffolds for use in tissue engineering. Biomaterials 2001;22:25-31

14 ISO Standard 13781. Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants – In vitro degradation testing. 1997;1-9

15 Tsuji H, Ikada Y. Physical properties of polylactides. Current Trends in Polym. Sci. 1999;4:27-46

16 Sarazin P, Roy X, Favis BD. Preparation and properties of porous poly(L-lactide) obtained from a co-continuous blend of two biodegradable polymers. Biomaterials, submitted

17 Zong XH, Wang ZG, Hsiao BS, Chu B, Zhou JJ, Jamiolkowski DD, Muse E, Dormier E. Structure and morphology changes in absorbable poly(glycolide) and poly(glycolide-co-lactide) during in vitro degradation. Macromolecules 1999;32:8107-8114

CHAPITRE VI

PREPARATION AND PROPERTIES OF POROUS POLY(L-LACTIDE) OBTAINED FROM A CO-CONTINUOUS BLEND OF TWO BIODEGRADABLE POLYMERS

Le but de ce troisième article est d'étudier les propriétés des substrats poreux obtenus à partir du mélange de deux polymères biodégradables. Le poly(L-lactide) a été conservé comme substrat en raison de ses propriétés mécaniques très convenables et de son utilisation courante en génie tissulaire, notamment dans les études portant sur la régénération osseuse. Le poly(ε-caprolactone) (PCL), étudié dans l'article présenté à l'annexe IV, a servi de matériau porogène. Afin d'atteindre des dimensions de pores élevées, nous avons fait varier les durées de recuit des structures co-continues. En s'assurant que l'échantillon est exempt de solvant, les traces de PCL dans la structure poreuse ne sont pas préjudiciables à une application biomédicale. D'autres systèmes binaires de polymères biodégradables ont été également étudiés afin de démontrer la flexibilité de notre méthode.

Nous avons étudié les propriétés physiques et mécaniques des substrats poly(L-lactide) poreux, et avons proposé un protocole original pour le remplissage des substrats avec de l'eau ou avec une solution aqueuse de sérum albumine bovine (BSA).

Cet article a été accepté par le journal : *Biomaterials*

Preparation and properties of porous poly(L-lactide) obtained from a co-continuous blend of two biodegradable polymers

Pierre Sarazin, Xavier Roy and Basil D. Favis[1]

Centre de Recherche Appliquée Sur les Polymères, CRASP, Department of Chemical Engineering Ecole Polytechnique, P.O. Box 6079 Station Centre-Ville,

Montréal, Qc, Canada H3C 3A7

Abstract

This study prepares porous PLLA from a blend of two biodegradable polymers. This approach offers the advantage that small amounts of the porogen phase can be tolerated in the final porous substrate. Co-continuous blends comprised of poly(L-lactide)/Poly(ε-caprolactone) PLLA/PCL, were prepared via melt processing. Through a judicious combination of concentration control and a subsequent annealing step it is possible to generate a wide range of phase sizes for the co-continuous blend. Subsequent extraction of the PCL porogen phase generates a fully interconnected porous PLLA material with a void volume between 50 and 60%. The volume average pore size is controlled from 1.5 to 88 μm as measured by mercury intrusion porosimetry. Through static annealing it is also possible to generate porous structures well beyond that upper limit of pore size. The upper limit of pore size reported above is in the range required for scaffolds for tissue engineering. Micrographs of porous polyglycolide and PCL derived from co-continuous blends of PLLA/polyglycolide and PCL/poly(ethylene oxide) are also shown and demonstrate the versatility and wide applicability of this

[1] Corresponding author. Tel: +1-514-340-4711 ext. 4527; Fax: +1-514-340-4159
E-mail address: basil.favis@polymtl.ca (B.D. Favis)

preparation protocol. The porous structures produced from PLLA/PCL blends possess a high level of mechanical integrity and a degree of crystallinity between 25 to 38%. High values of both compressive modulus and strength at 10%-strain are obtained, greater than 190 and 11 MPa respectively. The compressive modulus is found to be from 10 to 20% of that of the pure PLLA material. This high level of mechanical performance indicates that this material could also have potential as a solid implant such as for plate, rod, and screw fixation systems used in orthopedics. A series of loading studies were also carried out and it was shown that under a pressure of 40 atm applied for 1 hour, the pores of a 1.5 micron porous PLLA structure were filled to approximately 80% by water. In addition, the loading of an aqueous solution of a model drug compound, bovine serum albumin (BSA), was carried out at 40 atm and the results indicate that large quantities of BSA (up to 25% of the weight of the original porous capsule) can be driven into the pores. These results indicate that the internal porous structure is accessible to aqueous solution and that this material also has potential as a substrate for controlled release applications.

Keywords: Poly(L-lactide); Macroporous; Polymer blends; Co-continuous; Annealing

6.1 Introduction

Thermoplastic aliphatic polyesters such as polylactide, polyglycolide, polycaprolactone and especially the copolymers of lactide and glycolide such as poly(lactide-co-glycolide) have generated interest because of their excellent biocompatibility, biodegradability, and mechanical strength. They are among the few polymers approved by the United Stated Food and Drug Administration (FDA) for certain human clinical applications such as surgical sutures, implantable devices [1-3] drug delivery use [4]. Polylactide undergoes hydrolytic scission to its monomeric form, lactic acid, which is eliminated from the body by incorporation into the tricarboxylic acid cycle [5]. Polycaprolactone possess a similar biocompatibility, although it exhibits

a much slower degradation rate. This has led to heightened interest in PCL as a long-term drug delivery system [5].

A biodegradable matrix can act as a temporary scaffold within which tissue can develop. Ultimately the biodegradable matrix is entirely replaced by cells and natural extracellular matrix [2]. An ideal scaffold [1,5-10] in tissue engineering should be three-dimensional, highly porous (porosity and surface area) and possess a permeable structure with a uniformly distributed and interconnected open pore network. Adequate pores (size, shape, wall morphology) for cell seeding, attachment, growth and new tissue formation, for flow transport of nutrients and metabolic waste products to and from the implant, as well as for vascularization are important considerations. To regenerate highly metabolic organs, porous scaffolds with a large void volume and large surface-area-to-volume ratio are often desirable. Small-diameter pores are preferable to yield high surface area per volume as long as the pore size is greater than the diameter of a cell seeding in suspension (typically 10 μm) [11]. The polymer used should be biocompatible and bioresorbable, with suitable surface chemistry and cell-polymer interactions. The resulting scaffold should have a controllable degradation and resorption rate, and possess mechanical properties that match those of the tissue at the site of implantation. Another area of interest in promoting new tissue growth is the controlled release of growth factors. The scaffold should also be able to act as a controlled release system of biomolecular signals such as proteins and drugs.

Table 6.1 summarizes some of pore size requirements generally proposed for various tissue engineering applications. However, these results are strongly dependent on the design of the scaffolds. For example, Whang [12] found that 90%-porous scaffold with pore sizes as low as 16 μm could be used for bone regeneration. A recent study suggests that a pore diameter of less than 100 μm can be adequate for scaffolds used for bone ingrowth in rabbits [15]. As shown in Table 6.1 it is generally reported that pore sizes in excess of 100 microns are required in bone regeneration.

Table 6.1 Optimum pore size for tissue regeneration

Tissue ingrowth and regeneration	Optimum pore size (μm)	Ref.
Ingrowth of fibroblasts	close to 20	1,9
	5-15	12
Ingrowth of hepatocytes	close to 20	1
Ingrowth of cells	20-60	13
Regeneration of skin	20-125	9,12
	20-150	1
Bone regeneration	100-150	1
	100-250	9
	200- 400	11
	100-350	12
	75-150	13,14
	less than 100	15
Osteoid ingrowth	40-100	12
Neovascularization	5	12

Table 6.2 summarizes several fabrication techniques used to produce porous scaffolds, as well as their porous properties. The volume pore diameter indicated should be interpreted with caution, since few of the studies support SEM observations with other techniques to measure the pore size and some just indicate the size of the porogen particles used. Particulate leaching and phase separation are the most commonly used methods. Compared to the other techniques, porogen leaching allows for an easy control of pore structure. This method involves the casting of a mixture of a polymer solution and porogen in a mold, drying the mixture, followed by a leaching-out of the porogen, usually with water, to generate the pores. Several different water-soluble particles, including salts and carbohydrates, or hydrophobic systems have been used as the porogen material. Despite these advantages, the problem of residual porogen and solvent can remain.

Table 6.2 Methods of preparation of porous scaffolds and their characteristics

1- Solvent casting/particulate leaching: PLLA, PLGA, PLGA/PEG, 47-97%-porous, 17 μm to 2.2 mm-pore size		
Methods	**Advantages**	**Disadvantages**
With NaCl salt [6,7,11,16-18]	Pore size and shape depend on the calibrated particles Possible variation of the crystallinity	Only thin membranes up to 3 mm thick Extensive use of toxic solvents Irregular shaped pores Remaining salt Cubic crystal shape of the NaCl salt
+ lamination process of the membrane [19]	3D-structure	Lower interconnection of the pores
+ extrusion of the dried polymer/salt wafers [20]	Tubular geometry	High temperature for the extrusion process (250-275°C)
+ salt fusion (by humidity) [21]	Improve the interconnectivity of pores by fusion of the salt porogen	
With effervescent salt (as porogen and as gas foaming) [22]	Improvement of the interconnectivity	
With gelatin particles [23]		Swelling of gelatin during the leaching process can break the structure
With paraffin spheres, bonded together through a heat treatment [10]	Interconnected spherical pores	Use of highly toxic solvents, as pyridine
With paraffin and beeswax particles / solvent leaching with concurrent precipitation of the polymer phase [24] (43)		At 45-50°C Use of the solvents (solvents and non-solvents of the polymer used)
With glucose crystals with concurrent precipitation of the polymer [25]	Interconnected pores	
With ice particles / freeze-drying [26]	Interconnected spherical pores	

2- Textile technologies: PGA, PLGA, PCL fiber diameter: 500 nm – 14 μm, 65-97%-porous, 2-500 μm-pore size		
Methods	**Advantages**	**Disadvantages**
Non-woven mesh like [8,13,27-29]	Interconnected pores	Low structural stability Use of melting process [27] Use of solvents [13]
+ solvent casting / melting process / particulate leaching [30]	Improvement of the mechanical properties	Use of solvents, non-solvent of the scaffold polymer High temperature for the bonding process
+atomized solution spraying [31,32]	Improvement of the mechanical properties	Use of solvents
+ gel casting (PGA mesh / PLGA foam) [33]	Improvement of the mechanical properties	
3- Melt molding/ particulate leaching, PLGA, 36-70% Gelatin size: 100 to 700 μm [34]		
	Porogen, gelatin, dissolved in water Low temperature for amorphous PLGA No use of organic solvents	High temperatures required for PLLA or PGA Residual gelatin (less than 10%)

4- Supercritical fluid-gassing process PLGA, PLLA, PGA, 20-96%, 100-400 □m-pore size		
Using CO_2: [35]	Reduced process temperature No use of organic solvents	Only 10-30% interconnected pores Mostly a nonporous surface and a close-pore structure inside
+ salt / particulate leaching [36-37] + salt / salt fusion / particulate leaching [21]	No use of organic solvents and improvement of the pore interconnectivity	
5- Solution casting (dissolution/precipitation): 40-50%-porous, 5-15 μm-pore size [38,39]		
Methods	**Advantages**	**Disadvantages**
Solvant casting		Use of solvents Generally limited to thin components, films or coating applications, practically no porosity at the surface Low mechanical strength
PLLA films from polymer blends / extraction of one of the phases [40]	Water extraction of PEO Possibility to vary pore size between 0.1 to 1000 μm	Use of solvents
PLLA / low-molecular weight additives mixture [41]	2-300 μm	Use of solvents

6-	**Thermal induced phase separation methods: PLLA, PDLLA, PLGA, PLLA with chitosan coating, 76-98%-porous, 1-150 μm -pore size**		
	Solid-liquid phase separation of polymer solutions [42-44]	Anisotropic foams with a sheet-like morphology	Use of solvents, such as dioxane, known to be carcinogenic. Residual dioxane [42]
	Liquid-liquid phase separation of polymer solutions including non-solvent of the polymer [44-46]	Isotropic foams with interconnected pores	Use of solvents
	Emulsion freeze-drying process [9,47,48]	Open-celled structures with good interconnections between the pores	Large distribution of pores Use of solvents
	Gel casting / freeze-drying: Nano-fibrous matrices, with fiber diameter from 50 to 500 nm [3]		
	Gel casting [49,50]	Thick sections	Use of solvents. Stirred at 46-51°C [51], irregular pores, polymer-solvent system heated at 50°C before the gel casting [50]

Phase separation approaches based on polymer solutions require that the solution be taken through a concentration or temperature induced miscibility gap. Both of the above approaches are used commercially in the preparation of industrial polymer membrane materials and require the control of complex phase separation procedures as well as the dissolution of polymers in a solvent. Removing the final traces of solvent from a polymer that has been in solution can be a difficult procedure. An approach known as fiber bonding generates scaffolds through the entanglement of fibrous structures. This provides a large surface area but the scaffold lacks structural stability and has only been developed for polyglycolide fibers. Another approach using gas foaming of polymers under high pressure of CO_2 gas offers the advantage of a solventless approach, but results in a closed cellular structure within the scaffold, that can be avoided only through the use of another technique such as particulate leaching. If toxic residues remain in the foam, conventional methods are often unsuitable for producing porous polymeric supports for medical applications. Moreover, only a few organic solvents are approved by FDA for biomedical applications. It is clear that a simple, versatile, more robust approach which minimizes the presence of contaminants and maintains a high control over pore size and porosity would be useful.

This study describes a method to obtain a porous scaffold, with a high control of the pore size and porosity, by melt mixing of polymer blends. Most polymer blends are immiscible and lead to heterogeneous systems with a multiphase morphology. In a binary immiscible polymer blend, at low concentration of the dispersed phase, the microstructure is characterized by the dispersed droplet/matrix type morphology. Increasing the concentration of the minor phase above the percolation point will lead to phase inversion, at which point the previous dispersed phase becomes the matrix. Near the phase inversion point, each phase can be fully interconnected through a continuous pathway. This particular structure, defined as a co-continuous morphology, has been used previously to produce porous poly(L-lactide) structures from model blends of poly(L-lactide)/polystyrene [51-54]. The porous PLLA structure exhibits fully

interconnected pores and the pore size distribution is essentially unimodal. The porosity can be controlled closely over three orders of magnitude with pore sizes ranging from fractions of microns to hundreds of microns. The upper limit of pore size reported above is in the range required for scaffolds for tissue engineering. This level of morphology control of the co-continuous system is achieved through interfacial modification of the blends, annealing and through the control of viscoelastic functions of the blend components. The compatibilization of the PLLA/PS blend with a diblock copolymer allows for the preparation of very small pores, while controlled annealing can produce a two-order of magnitude increase in the initial pore size [53,54]. An additional advantage of this approach is that the incorporation of organic and inorganic fillers into the polymer blend during melt mixing would be a very straightforward protocol.

Melt processing is often used in the biomaterials field to produce solid implants of biodegradable polymers. Fixation systems such as plates, rods, and screws used in orthopedics are often fabricated using extrusion or injection molding techniques. With the method proposed above, it would be possible to fabricate porous scaffolds using injection molding or extrusion. The final dimensions of the porous device are not limited by this process. No approach, to date, has been proposed which has the potential to prepare complex shapes of biodegradable, interconnected porous polymer structures. A series of papers from this laboratory [51-55], including this work, aim to propose such a protocol.

Up until now, the work from this laboratory has concentrated on PLLA/polystrene blends as a model system to produce porous PLLA. The objective of this paper is to study the preparation of porous PLLA from a co-continuous blend comprised of two biodegradable polymers. This approach offers the advantage that small amounts of the porogen phase can be tolerated in the final porous substrate. An emphasis is also placed

on the examination of the mechanical properties of these materials as well as on the loading studies of a model drug compound.

6.2 Experimental

6.2.1 Materials

The polycaprolactone was obtained from Solvay-Interox (PCL), and poly(L-lactide) from Boehringer-Ingelheim (PLLA). Some of their characteristics are reported in Table 6.3. The densities of the polymers at the temperature of melt processing were determined via dilatometry utilizing a fully automated Gnomix PVT high-pressure dilatometer. Note that although PCL is one of the few polymers approved by the FDA for biomedical use, a non-medical grade was used in this work since no in-vivo studies were planned at this stage.

For the poly(L-lactide), solution viscosities were measured in chloroform with an Ubbelohde viscosimeter at 30°C. Intrinsic viscosities (in dL/g) were obtained for the as-received polymer, and then after the mixing and annealing processes.

Table 6.3 Characteristic properties of materials from this study

	Mw	Mn	Intrinsic viscosity (dL/g)	Density 20°C (g/cm^3)	Density 200°C (g/cm^3)	Glass temperature (°C)	Melting point (°C)
PLLA	-	-	3.6	1.27	1.11	55	183
PCL	120,000	69,000	-	1.14	0.96	- 60	60-62

6.2.2 Rheological analysis

Rheological characterization was carried out using a parallel-plate geometry constant stress rheometer (Rheometric Scientific SR 5000). An oscillation mode at 1 Hz frequency was used to control the stability of the raw materials at 200°C. In spite of the nitrogen atmosphere, the stability of the poly(L-lactide) was found to not be higher than 1 minute at the test temperature, while the polycaprolactone was stable (no thermal degradation was observed during 1 hr). A stress sweep was performed to define the region of linear viscoelasticity. The experiments were then performed in the dynamic mode at 200°C under a nitrogen atmosphere and in the range of 1 to 100-150 rad.s^{-1}. The viscosity and the storage modulus G' of the polymers are shown in Figure 6.1, as a function of frequency and Table 6.4 gives the viscosity and elasticity ratios.

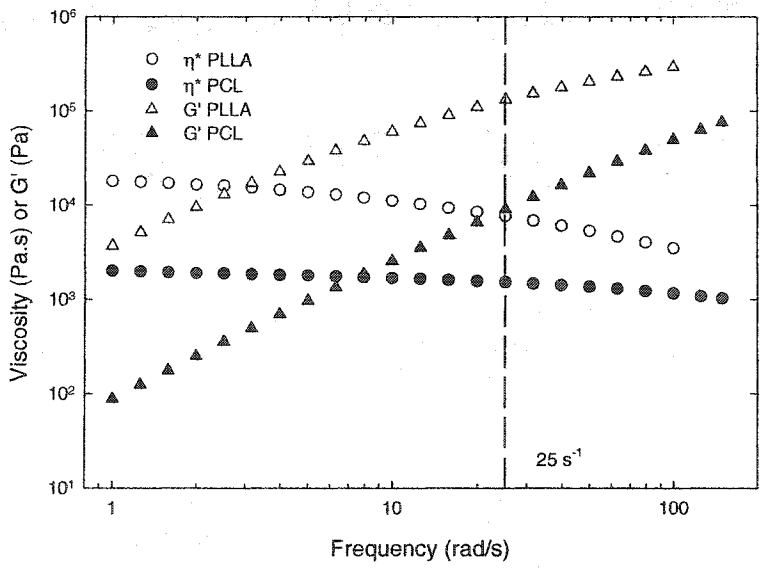


Figure 6.1 Viscosity and storage modulus as a function of frequency

6.2.3 Dynamic mechanical thermal analysis

DMTA experiments, performed on a 2980 DMA from TA Instruments, were used to study the miscibility of the PLLA/PCL blends. Rectangular samples from the blends in the dimensions of 20 mm x 10 mm x 1.5 mm were tested in the single cantilever bending mode.

6.2.4 Blend preparation

Binary blends were prepared by melt mixing in a Haake internal mixer with roller blades, under a constant flow of dry nitrogen. Before the blending, PLLA and PCL were dried for 48 hrs in a vacuum oven at 70°C and at room temperature, respectively. The mixing blades were maintained at 50 rpm and the temperature was set at 200°C. Based on the densities at 200°C, the mass of material charged into the mixer was chosen so that a constant volume of 50 cm^3 was achieved for each sample. At this speed, the apparent average shear rate in the mixing chamber is about 25 s^{-1} [53]. After feeding, the sample was mixed for 5 min. The blends were then quenched under liquid nitrogen to freeze-in the morphology. All the blend concentrations are reported as volume fraction. The torque data and the temperature of the polymer blend during the mixing step were collected.

6.2.5 Annealing of the blends

The annealing of the blends PLLA/PCL 40/60 50/50 60/40 was carried out at 200°C for 30, 60, 90, 120, 240 and 360 minutes under nitrogen flow on a hot plate press without pressure applied.

6.2.6 Differential scanning calorimetry

A thermal analysis system (Perkin Elmer, Pyris I) was utilized to determine the thermal properties of PLLA by measuring its melting point and its degree of

crystallinity. The blend sample weight was in the range of 17-20 mg. A heating rate of 10°C/min.was applied, from 45 to 210°C.

The initial degree of crystallinity X_c of the PLLA phase was calculated as follows:

$$X_c = \frac{\Delta H_m + \Delta H_c}{\Delta H^o_m} \qquad (6.1)$$

where ΔH_m and ΔH_c designate the measured enthalpy of melting and the measured enthalpy of crystallization respectively, while ΔH^o_m represents the enthalpy for 100% crystalline PLLA, using ΔH^o_m = 93 J/g (grams of polymer) after Tsuji and Ikada [56]. Blend specimens and extracted specimens were used. For blend specimens, the degree of crystallinity was recalculated from the DSC data using the weight of polylactide in the blend.

6.2.7 Solvent extraction and continuity of the porogen phase

Extractions were performed in bottle. The PCL phase was extracted with acetic acid, which is a solvent for PCL and a non-solvent for this PLLA. After extraction, the specimens were then dried under vacuum until constant weight was achieved. A gravimetric method was used to calculate the extent of continuity of the porogen phase, using the simple equation:

$$\%Continuity\ of\ PCL = \left(\frac{Weight\ PCL_{initial} - Weight\ PCL_{final}}{Weight\ PCL_{initial}} \right) \times 100 \quad (6.2)$$

Using the continuity of PCL, the porosity of the PLLA scaffold is directly evaluated (the variation of the densities between melting and room temperature leads to an error of 2% on the percentage of porosity).

6.2.8 Microtomy and Scanning Electron Microscopy

The specimens were microtomed to create a smooth plane face using a Leica RM 2165 microtome equipped with a glass knife, under liquid nitrogen. After solvent extraction and coating with a gold-palladium alloy, the microtomed specimens were observed under a Jeol JSM 840 scanning electron microscope at a voltage of 5kV.

6.2.9 Pore diameter measurements

The pore size was estimated by mercury intrusion porosimetry (MIP), using a Micromeritics model Poresizer 9320. The experimental data treatment is based on the Washburn equation [57]

$$P = -\frac{2\sigma\cos\theta}{r} \qquad (6.3)$$

where P is the applied pressure, r is the radius of the pore, σ is the surface tension of the mercury and θ is the contact angle between mercury and polymer. 485 mN/m and 160° respectively were used for all measurements [6]. This method provides simultaneously, the number-average diameter (by the volume/surface ratio), the volume-average diameter, and the pore size distribution. For annealed blends, only the volume-average diameter is reported.

6.2.10 Compressive mechanical test

Compressive mechanical properties were measured at room temperature on an Instron 5500R equipped with a 1000 N load cell. Cylindrical specimens (diameter: 3 mm, height: 5 mm) were fabricated using a circular saw at high speed. Identical cylinders were used for the measurement of water penetration and model compound loading described below. The specimens were compressed with a crosshead speed of 0.5 mm/min. The modulus was determined with the initial slope of the stress-strain curve

and the compressive strength was measured at 10%-strain at the onset of the plateau region. 3 to 5 specimens were tested for each condition.

6.2.11 Water penetration

Samples used for water penetration and loading experiments were washed in ethanol and then dried. Water penetration was measured by immerging porous cylinders in distilled water at both atmospheric and high pressure in a controlled pressure apparatus. At different time, the capsules were removed from their vials, their lateral surface was dried and they were then weighed. The intrusion volume of water expressed as ml per g of dry polymer was calculated from the difference between the wet and the dry initial weights. Then the fraction of porosity (%) filled by water was obtained from the ratio with the maximum theoretical intrusion volume. Triplicates were run for each group.

6.2.12 Loading with model drug compound

The porous cylinders (dv = 1.5 μm), produced using the protocols described in this paper, have been loaded with bovine serum albumin (BSA from Sigma, A-6003), as a model drug compound. The cylinders were immersed in a concentrated solution of BSA (250 mg/ml) and placed in the controlled pressure apparatus especially developed in-house for this purpose. This apparatus enables us to apply a controlled nitrogen pressure, a vacuum or to inject the BSA solution after degassing the porous material. Pressures of 40, 2.5, 1 and 0.18 atmospheres were maintained for times varying from 15 minutes to 24 hours. The amount of BSA loading in the porous material was determined by gravimetry after driving off water as follows

$$Encapsulation = \frac{Mf - Mi}{Mi} \quad (6.4)$$

where *Mi* is the weight of the porous cylinder before loading, *Mf* is the weight of the dried polymer cylinder after loading.

6.3 Results and discussion

6.3.1 Immiscibility of PLLA/PCL blends

DMTA analysis of blends of these materials clearly indicates two Tg values, identical to those of the homopolymers (see Figure 6.2). This indicates that the blend is totally immiscible, as observed previously [58,59]. Other authors have reported varying results. Yang *et al.* [60] observed a phase-separated morphology in the melt, but suggested a partial miscibility since the crystallization rate of PLLA was enhanced by blending with PCL. Na *et al.* [61] assumed that PLLA/PCL blends are immiscible but compatible to some extent due to the similar chemical nature of the blend components.

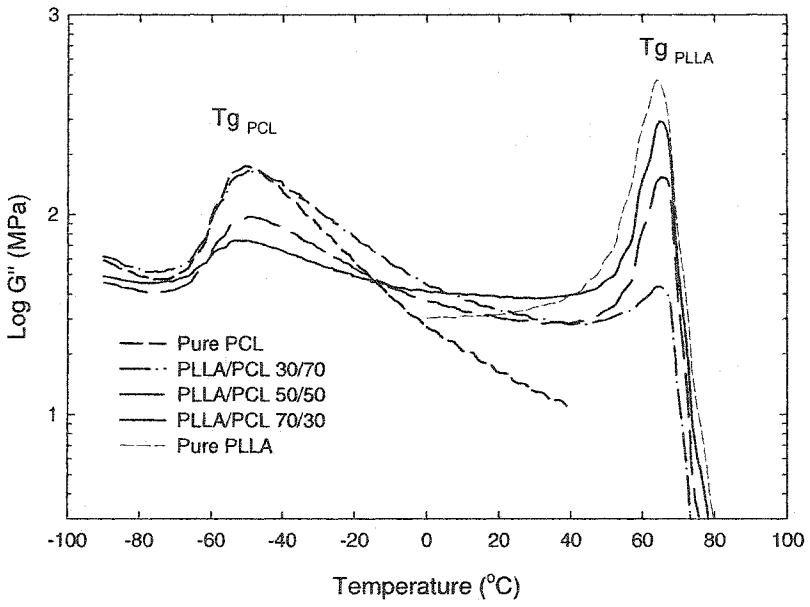


Figure 6.2. Loss modulus as a function of temperature from DMTA

6.3.2 Porous materials obtained from the PLLA/PCL blends

Blends of PLLA/PCL were prepared by melt mixing at various composition ratios in an internal mixer and the PCL was then extracted out with acetic acid. As reported previously [53] this preparation protocol requires melt mixing of the blend followed by the selective dissolution of the porogen phase (in this case PCL) in a bulk extraction step. Since the solvent used is a non-solvent for PLLA and since the materials are fully immiscible, as discussed earlier, no solvent would be expected to remain in the final porous PLLA substrate. Note that at no time in this process is the PLLA ever required to be put in solution form. The % continuity / composition relationship for this blend system is shown in Figure 6.3. The fully continuity of PCL is reached at 40% PCL and the co-continuous region can be evaluated as being between 40 and ~70% PCL. The arrow at 70% indicates the onset of disintegration and at this point the porous PLLA network loses some part of its mechanical integrity and begins to collapse. Figure 6.4 indicates that the fully interconnected porous PLLA scaffold produced here have porosities between 40 and 60%, and containing from 3.75 to 0.25% of residual PCL respectively. For the 50 and 60%-porosity materials, the residual PCL corresponds to about 1% of the initial weight of PCL in the blend.

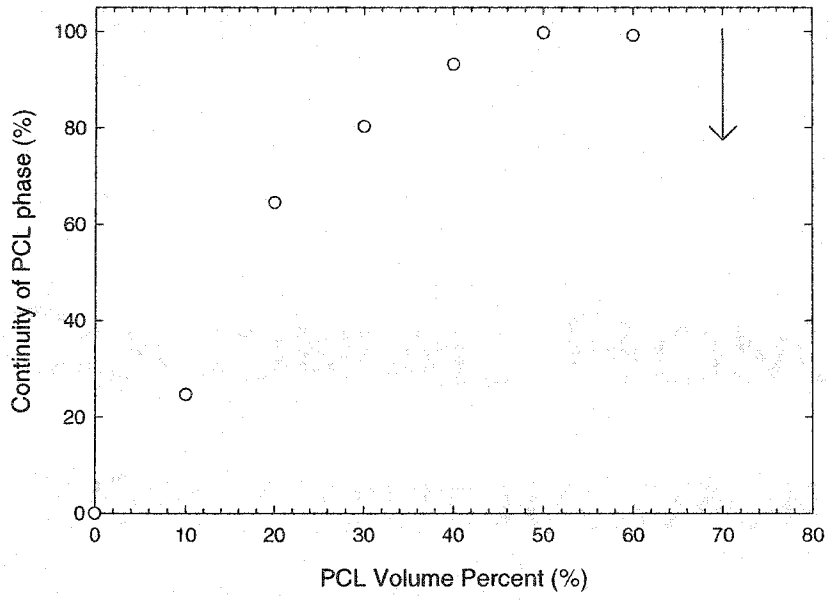


Figure 6.3 Continuity of the polycaprolactone phase

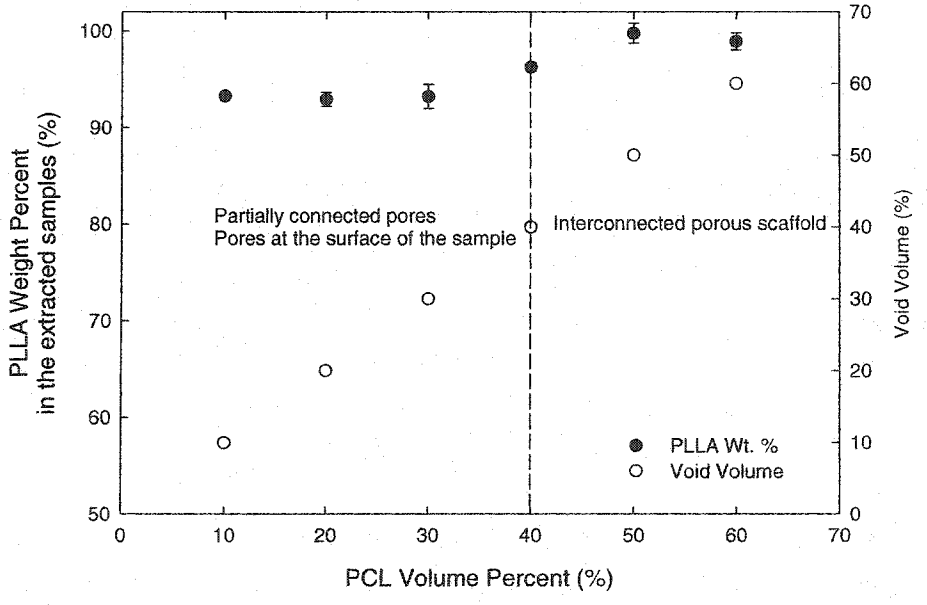
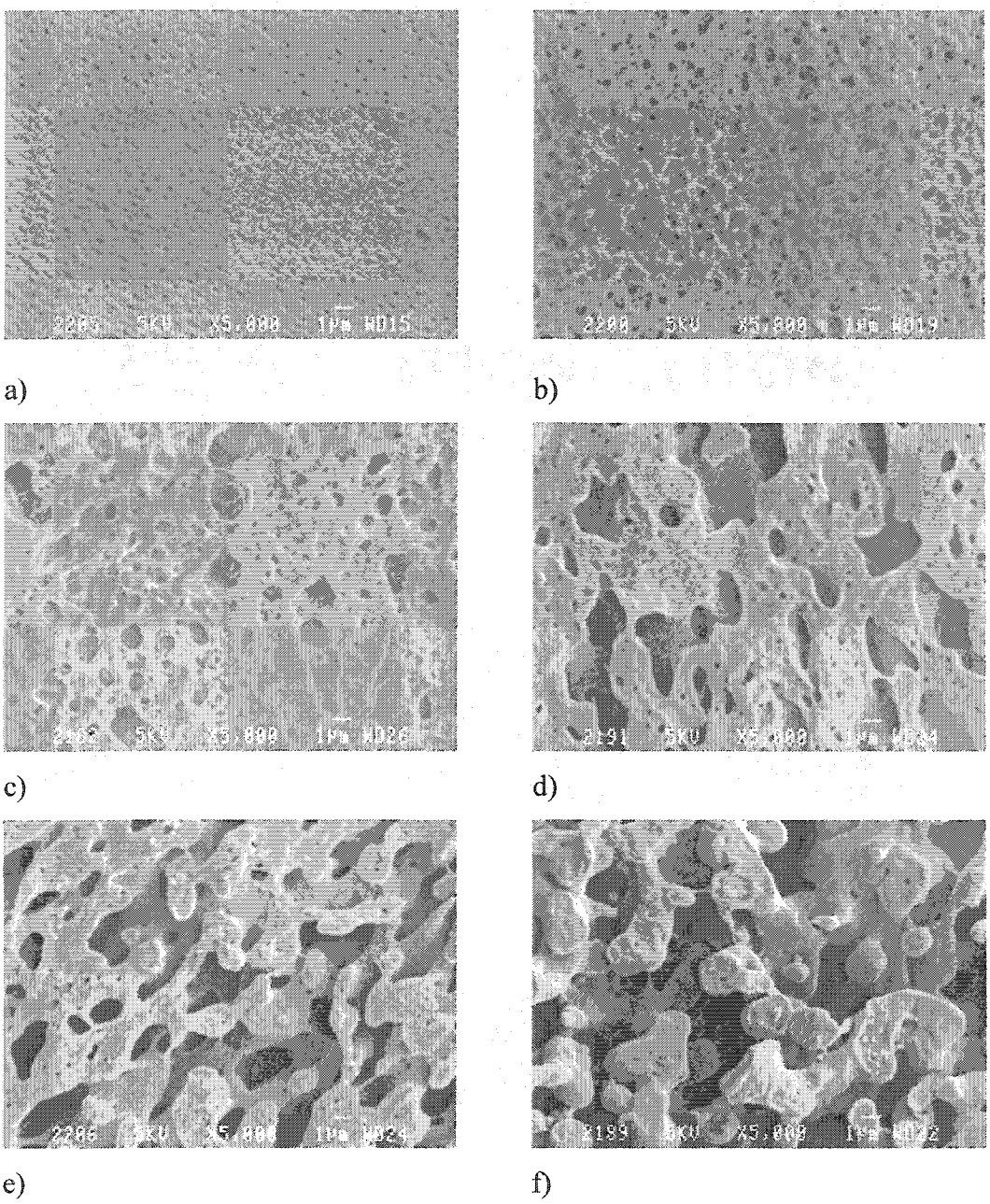


Figure 6.4 PLLA weight composition and porosity of the porous PLLA network



a) b)

c) d)

e) f)

Figure 6.5 Scanning electron micrographs of PLLA/PCL blends for various compositions (after extraction of the PCL phase): a) 90/10, b) 80/20, c) 70/30, d) 60/40, e) 50/50, f) 40/60.

Figure 6.5 demonstrates SEM micrographs of the porous PLLA generated by melt mixing and selective extraction as a function of the original blend concentration.Quantitative analysis of the pore diameters, as measured by mercury porosimetry are shown in Figure 6.6. The fully interconnected scaffolds (40-60% porogen phase) possess pore sizes ranging from 1.0 μm and 2.2 μm. With such a low pore size, these porous materials possess high surface areas.

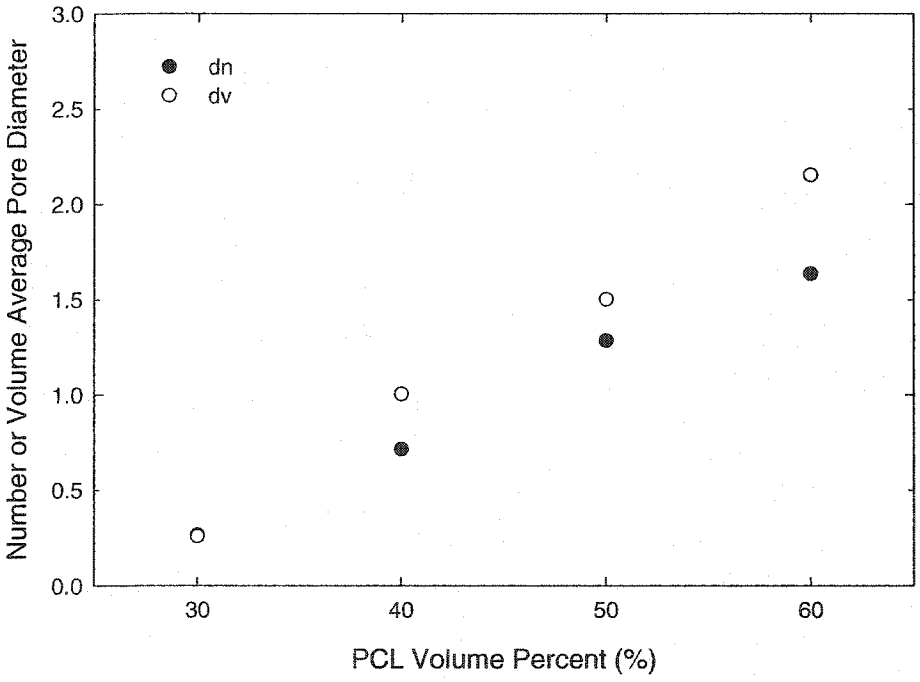


Figure 6.6 Average pore diameters of the porous PLLA material

Previous work has shown that the annealing of the blends, after melt mixing and before selective extraction, can be used as a technique to substantially increase the pore size of co-continuous polymer blends [53,54,62,63]. SEM micrographs illustrating the

effect of annealing of PLLA/PCL blends on the pore size is shown in Figure 6.7. Quantitative analysis of the pore size by mercury porosimetry is shown in Figure 6.8. That figure demonstrates a non-linear variation in pore size from 1.5 to 88 microns with annealing time. A previous detailed study [54] on the annealing of PLLA/PS blends attributed this non-linearity to the degradation of PLLA. That study shows in fact that the controlled degradation of PLLA, as well as temperature, viscosity of the phases and blend composition can be used as powerful tools for morphology control. The pore size increase observed in this work is less than that found previously for the PLLA/PS blends. Although Figure 6.8 only shows pore size data up to 88 microns, clearly porous substrates with pores in the hundreds of microns can be readily achieved by this approach. It is important to note in Figure 6.9 that annealing of the 40/60 and 50/50 PLLA/PCL blends does not lead to any substantial loss in the continuity of the pores. Clearly co-continuity is maintained during static annealing at those concentrations. The 40/60 blend, although at the limit of co-continuity when prepared under the dynamic conditions of melt mixing, returns to a matrix-dispersed phase type morphology after subjected to annealing. These results support previous studies from this group on co-continuous polyethylene/polystyrene blends [62].

The porous PLLA substrates generated above clearly fall into the pore size range required for tissue engineering. A high degree of pore size control and the possibility of generating complex shapes are a clear advantage of the above protocol.

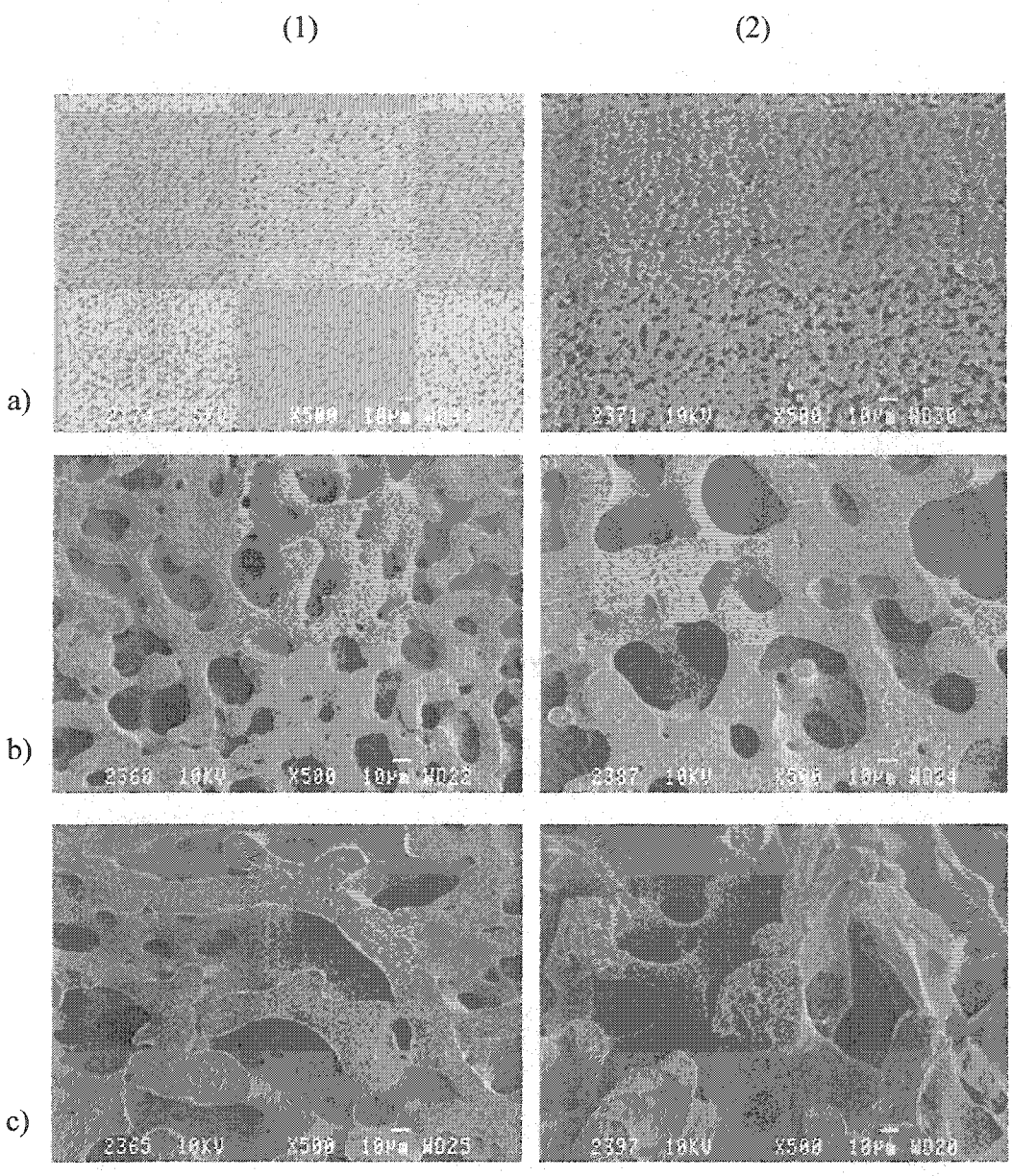


Figure 6.7 Effect of annealing on the morphology of the PLLA scaffold from blends 1) PLLA/PCL 50/50 and 2) PLLA/PCL 40/60: a) initial; b) annealed for 2h; c) annealed for 4h

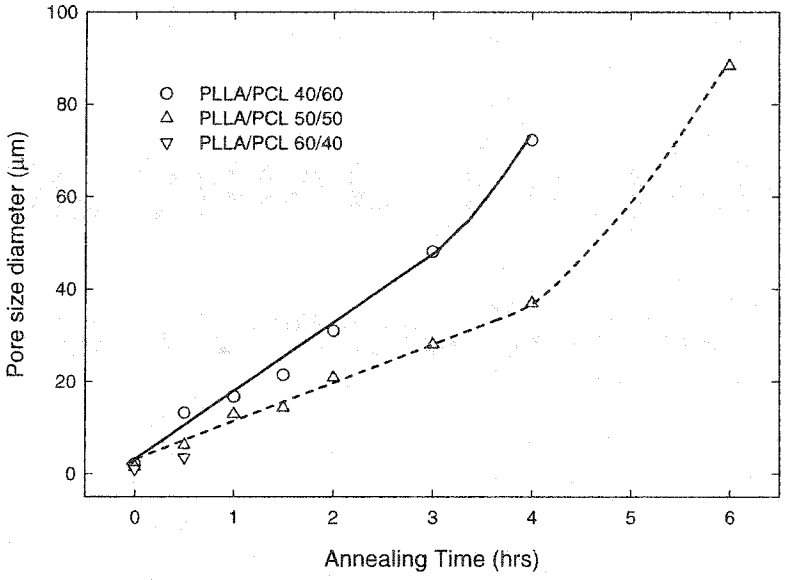


Figure 6.8 Pore size diameter of the porous PLLA network from the annealed blends. The dotted and solid lines are shown as only a guide for the eye.

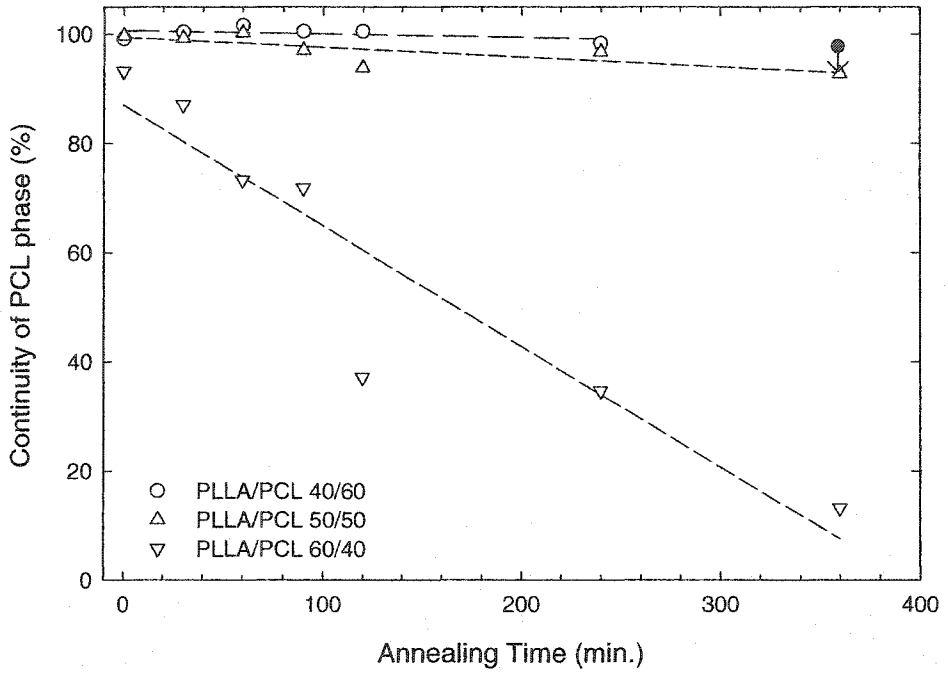
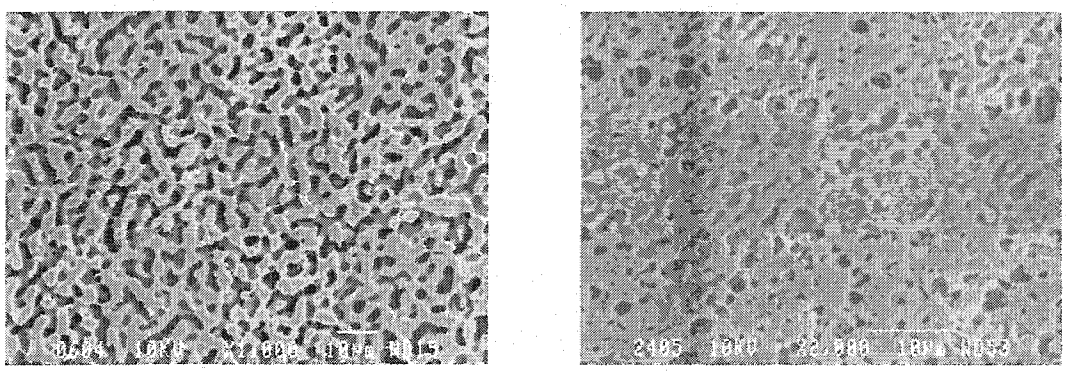


Figure 6.9 Continuity of the polycaprolactone phase after the annealing process. The dotted lines are shown as only a guide for the eye.

6.3.3 Blends with other biomedical polymers

Using the same approach and appropriate melt processing parameters other porous materials can be obtained. Poly(L-lactide)/polyglycolide (PLLA/PGA) blends were mixed at 250°C and the PLLA phase was dissolved using chloroform. Polycaprolactone/poly(ethylene oxide) (PCL/PEO) blends and poly(DL-Lactide) (PDLLA/PEO) blends were mixed at various temperatures and the PEO phase was removed using water. Figure 6.10 shows 50%-porous PGA and 50%-porous PCL.

These results demonstrate the versatility and wide applicability of this preparation protocol.



a) b)

Figure 6.10 Porous materials obtained from other binary biodegradable blends: a) 50%-porous PGA, from PGA/PLLA blends, b) 50%-porous PCL, from PCL/PEO blends

6.3.4 Physical and mechanical properties

The degree of crystallinity, X_c, of the PLLA in the 50/50 blend material after melt mixing and prior to extraction was found to be 25%. After static annealing X_c was found to increase to between 32 and 38% (Table 6.5). This difference can be explained by the well known effect of annealing on chain orientation as well as due to a slightly slower rate of cooling after annealing as compared to the cooling rate after melt mixing. For all annealing conditions, the degree of crystallinity appears to be in the same order, even though the size of the PLLA and PCL phases dramatically increases. The results on

PLLA/PCL 40/60 blends before and after PCL extraction indicate that the acetic acid used did not change the degree of crystallinity for PLLA.

Table 6.4 Melting temperature and crystallinity rate of PLLA phase as a function of the annealing time

Sample	Annealing Time (hr)	Tm (°C)	ΔHm (J/g PLLA)	ΔHc (J/g PLLA)	Xc (%)
Pure PLLA, as received	-	182.6	70.1		75.3
Pure PLLA after mixing and quenching	-	172.4±0.3	47.2±0.2	20.3±0.0	28.8±0.2
PLLA/PCL 50/50	0	172.3	48.9	25.3	25.4
PLLA/PCL 50/50	0.5	170.0	52.6	22.0	32.9
PLLA/PCL 50/50	1	171.8	51.1	16.3	37.4
PLLA/PCL 50/50	2	168.8	52.5	23.1	31.6
PLLA/PCL 50/50	4	170.1	51.9	22.0	32.2
PLLA/PCL 50/50	6	170.0	62.1	26.3	38.5
PLLA/PCL 40/60	4	171.0	52.3	21.7	33.0
PLLA/PCL 40/60, PCL extracted	4	171.8	31.1	-	33.5

Compressive tests were carried out on porous cylinders, prepared as outlined in the experimental. Figure 6.11 shows the typical stress-strain curve for pure PLLA and also for a 60% porous PLLA 13 microns. A photograph of the cylinder before and after compression is also shown.

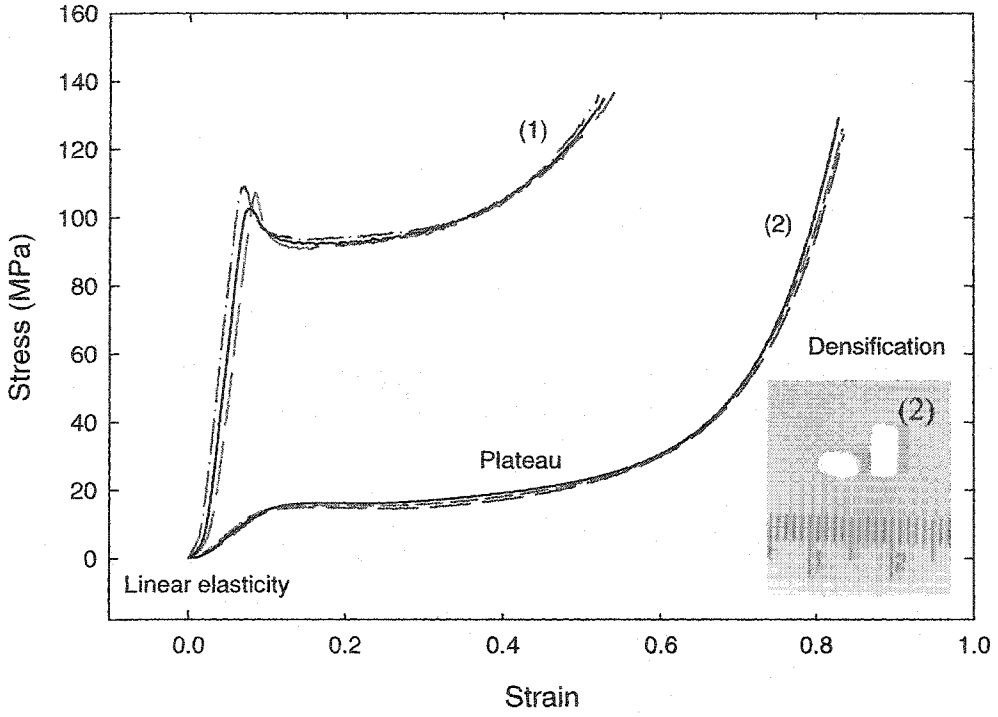


Figure 6.11 Stress-strain curves for: (1) pure PLLA cylinders; (2) porous PLLA cylinders (Porosity: 60%, Volume diameter: 13 μm)

Table 6.6 summarizes the mechanical properties for a variety of porous PLLA substrates and for PLLA without porosity. The compressive strength is taken in the plateau region at 10% strain. High values of both compressive modulus and strength are obtained, higher than 190 and 11 MPa respectively for the porous materials. High reproducibility was found for all porous samples from both non-annealed and annealed blends. At a similar pore diameter, the increase of porosity results in a lower compressive modulus and compressive strength. At equal porosity, the increase of the pore diameter gives a higher compressive modulus and strength, for 1h-annealing. After

4h-annealing, the mechanical properties decrease but remain higher than those at 0h-annealing. These results can be interpreted as the interplay between thicker pore wall in the material at high pore diameter and increased PLLA degradation with static annealing.

Table 6.5 Compressive Young's modulus and strength at 10%-strain for some PLLA foams

Initial PLLA/ PCL Blends	Annealing Time (hrs)	Porosity (%)	Pore Diameter (μm)	Young's Modulus (MPa)	Strength at 10%-Strain (MPa)	*d* (mm) [2]	*h* (mm) [2]
100/0	0	0	-	2,173.2 ± 89.2	106.6 ± 3.7 [1]	3.01 ± 0.02	5.22 ± 0.18
40/60	0.5	60	13	193.3 ± 7.7	13.9 ± 0.4	3.14 ± 0.03	5.23 ± 0.25
40/60	1	60	17	271.5 ± 35.6	15.0 ± 1.3	3.08 ± 0.01	5.39 ± 0.17
40/60	4	60	72	233.0 ± 9.3	10.9 ± 0.8	3.02 ± 0.02	4.84 ± 0.20
50/50	0	50	1.5	258.3 ± 8.7	14.8 ± 1.8	3.08 ± 0.05	5.31 ± 0.14
50/50	1	50	13	436.2 ± 21.0	24.3 ± 1.5	3.13 ± 0.05	5.36 ± 0.15
50/50	4	50	37	356.6 ± 34.8	21.2 ± 0.8	3.05 ± 0.04	5.58 ± 0.39

[1] Maximal compressive strength

[2] *d*: diameter of the cylinder; *h*: height of the cylinder

Such porous substrates with a high level of compressive properties combined with a fully continuous porosity throughout the structure could have potential as solid implants. This study clearly illustrates that the physical properties of the porous PLLA

could be modified by controlling the rate of cooling after or during the annealing step. Some studies by DSC on the crystallization behavior of polylactides demonstrate that a high degree of crystallinity develops when the cooling rate is lower than 3.5°C/min [64], especially at 0.3-0.5°C/min [64,65].

This high level of mechanical performance indicates that these materials could also have potential as a solid implant such as for plate, rod, and screw fixation systems used in orthopedics.

6.3.5 Water uptake and loading

Another potential advantage of a porous material with highly controlled pore sizes could be in the area of controlled release applications. In order to test this potential both a water uptake as well as a BSA loading studies were undertaken on porous PLLA.

The water penetration study was carried out on 50%-porous and 60%-porous cylinders from blends annealed for 4 hours, with volume average pore diameters of 37 and 72 μm respectively and the results are shown in Figure 6.12. The water penetration is low at atmospheric pressure and the cylinders float at the surface of the glass tube. Only 8.5% and 30.6% of the porosity were filled by water for 50% and 60%-porous cylinders respectively after 7 days of immersion. The use of the high-pressure apparatus at 40 atm for 15 seconds results in water filling 54% and 70% of the available porosity for 50% and 60%-porous cylinders respectively. After 1 hour, the water filled 75% and 81% of the available porosity respectively. These initial experiments helped to clarify the necessary conditions for loading and demonstrated that the internal porous structure is accessible to aqueous solution.

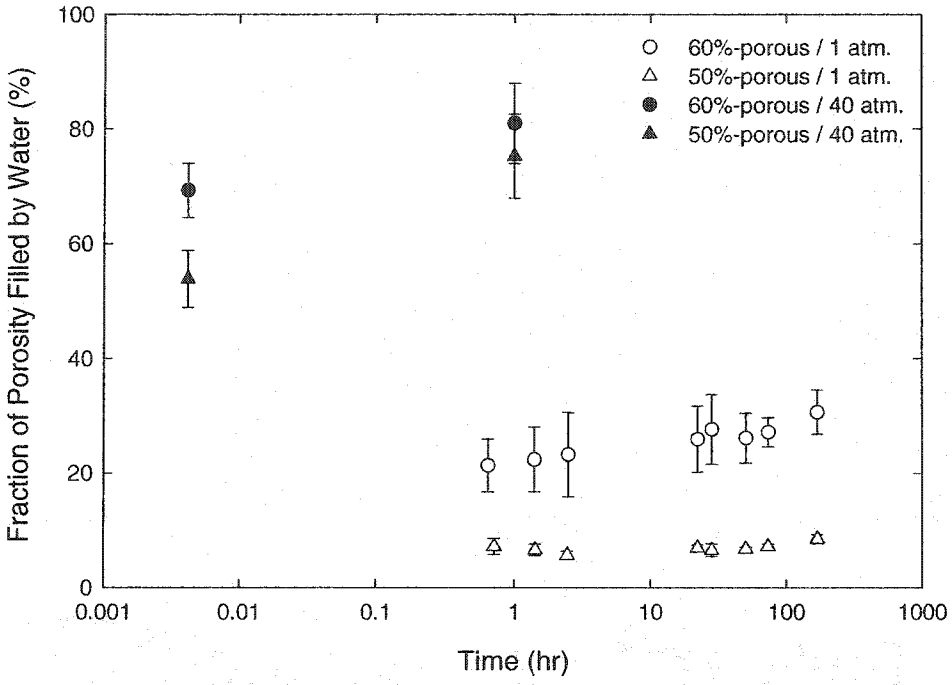


Figure 6.12 Fraction of the pores filled by water at atmospheric pressure and 40 atm.

A second study was carried out using a model drug compound, bovine serum albumin, BSA. In drug release applications clearly an emphasis on porous materials of small pore size would be advantageous. For this reason, this study used a porous PLLA substrate with 50% void volume and a volume average pore diameter of 1.5 microns immersed in a BSA solution (250 mg/ml) as outlined in the experimental. A variety of pressure and time at pressure conditions were studied (Table 6.7) and it was found that the highest loading of BSA was obtained when an initial vacuum was applied followed

by 30 minutes at 40 atm pressure. Under that latter condition it was possible to obtain a high BSA loading value of 0.235 (wt.BSA/wt of dry capsule).

Table 6.6 Loading of the porous materials on 50%-porous material (dv = 1.5 μm)

Conditions	Step 0 1 atm.	Step 1 0.18 atm (vacuum)	Step 2 2.5 atm	Step 3 40 atm	Encapsulation (%)
A	24 to 168 hr.	-	-	-	~ 0
B	-	1.75 hr.	-	-	11.5
C	-	-	0.5 hr.	-	13.8
D	-	1.75 hr.	24 hr.	-	17.1
E	-	-	-	24 hr.	18.8
F	-	1.75 hr.	-	24 hr.	19.8
G	-	-	-	1 hr.	20.3
H	-	1.75 hr.	-	0.5 hr.	23.5

The condition H (1.75hr at 0.18 atm. and then 0.5h at 40 atm.) was found to be the most efficient among the conditions tested.

The above loading results indicate the high accessibility of aqueous solution to the porous volume in the PLLA and also demonstrate that high quantities of a model drug compound can be made to enter the porous structure. Both of these points indicate that the porous PLLA prepared in this study could have potential in controlled release applications. The location of the BSA in the porous capsule and controlled release studies will be the subject of a future paper.

6.4 Conclusion

This study prepares porous PLLA from a blend of two biodegradable polymers via melt processing. This approach offers the advantage that small amounts of the porogen phase can be tolerated in the final porous substrate. Through a judicious combination of concentration control and a subsequent annealing step it is possible to generate a wide range of phase sizes for the co-continuous blend. Subsequent extraction of the PCL porogen phase generates a fully interconnected porous PLLA material. The upper limit of pore size reported is in the range required for scaffolds for tissue engineering. These porous materials possess a good mechanical performance and exhibit compressive properties typical of elastomeric foam. They could have potential as plates or coatings in orthopedics. The loading of water using the pressure cell was efficient, with 75-80% of the porosity filled. In addition, the loading of an aqueous solution of a model drug compound, bovine serum albumin (BSA), was carried out at 40 atm and the results indicate that large quantities of BSA (up to 25% of the weight of the original porous capsule) can be driven into the pores. These results indicate that the internal porous structure is accessible to aqueous solution and that this material also has potential as a substrate for controlled release applications.

6.5 Acknowledgements

The authors are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Biosyntech for sponsoring this research through a strategic grant. P. Sarazin also acknowledges the Fonds de Recherche sur la Nature et les Technologies NATEQ, Province of Québec (formerly FCAR) for a graduate scholarship. Appreciation is also extended to Dr. Johanne Denault, Manon Plourde and Ghislain Chouinard, from IMI-NRC, Boucherville, Quebec, for the use of, and

assistance with, the PVT dilatometer and the testing of the mechanical properties. Thanks are extended to Jacques Beausoleil (Ecole Polytechnique) for fabricating the cylindrical specimens and Jeff Neidinger (Solvay Interox) for providing the polycaprolactone sample.

6.6 References

[1] Maquet V, Jerome R. Design of macroporous biodegradable polymer scaffolds for cell transplantation. Mater Sci Forum 1997;250:15-42

[2] Peters MC, Mooney DJ. Synthetic extracellular matrices for cell transplantation. Mater Sci Forum 1997;250:43-52

[3] Ma PX, Zhang R. Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix. J Biomed Mater Res 1999;46:60-72

[4] Jain R, Shah NH, Malick AW, Rhodes CT. Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative approaches. Drug Develop Ind Pharm 1998;24:703-727

[5] Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. J Biomed Mater Res 2001;55:141-150

[6] Mikos AG, Thorsen AJ, Czerwonka LA, Bao Y, Langer R, Winslow DN, Vacanti JP. Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) foams. Polymer 1994;26:1068-1077

[7] Lu L, Peter SJ, Lyman MD, Lai HL, Leite SM, Tamada JA, Uyama S, Vacanti JP, Langer R, Mikos AG. In vitro and in vivo degradation of porous poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams. Biomaterials 2000;21:1837-1845

[8] Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials 2000;21:2529-2543

[9] Whang K, Thomas CH, Healy KE, Nuber G. A novel method to fabricate bioabsorbable scaffolds. Polymer 1995;36:837-842

[10] Ma PX, Choi JW. Biodegradable polymer scaffolds with well-defined interconnected spherical pore network. Tissue Eng 2001;7:23-33

[11] Lu L, Mikos AG. The importance of new processing techniques in tissue engineering. MRS Bull 1996;November:28-32

[12] Whang K, Healy KE, Elenz DR, Nam EK, Tsai DC, Thomas CH, Nuber GW, Glorieux FH, Travers R, Sprague SM. Engineering bone regeneration with bioabsorbable scaffolds with novel microarchitecture. Tissue Eng 1999;5:35-51

[13] Li WJ, Laurencin CT, Caterson EJ, Tuan RS, Ko FK. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. J Biomed Mater Res 2002;60:613-621

[14] Von Recum AF, Shannon CE, Cannon CE, Long KJ, van Kooten TG, Meyle J. Tissue Eng 1996;2:241-253

[15] Itälä AI, Ylänen HO, Ekholm C, Karlsson KH, Aro HT. Pore diameter of more than 100 μm is not requisite for bone ingrowth in rabbits. J Biomed Mater Res (Appl Biomater) 2001;58:679-683

[16] Lu L, Peter SJ, Lyman MD, Lai HL, Leite SM, Tamada JA, Vacanti JP, Langer R, Mikos AG. In vitro degradation of porous poly(L-lactic acid) foams. Biomaterials 2000;21:1595-1605

[17] Wake MC, Gupta PK, Mikos AG. Fabrication of pliable biodegradable polymer foams to engineer soft tissues. Cell Transplant 1996;5:465-473

[18] Mooney DJ, Park S, Kaufmann PM, Sano K, McNamara K, Vacanti JP, Langer R. Biodegradable sponges for hepatocyte transplantation. J Biomed Mater Res 1995;29:959-965

[19] Mikos AG, Sarakinos G, Leite SM, Vacanti JP, Langer R. Laminated three-dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering. Biomaterials 1993;14:323-330

[20] Widmer MS, Gupta PK, Lu L, Meszlenyi RK, Evans GRD, Brandt K, Savel T, Gurlek A, Patrick Jr CW, Mikos AG. Manufacture of porous biodegradable polymer

conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration. Biomaterials 1998;19:1945-1955

[21] Murphy WL, Dennis RG, Kileny JL, Mooney DJ. Salt fusion: an approach to improve pore interconnectivity within tissue engineering scaffolds. Tissue Eng 2002;8:43-52

[22] Nam YS, Yoon JJ, Park TG. A novel fabrication method of macroporous biodegradable polymer scaffolds using gas foaming salt as a porogen additive. J Biomed Mater Res (Appl Biomater) 2000;53:1-7

[23] Thomson RC, Yaszemski MJ, Powers JM, Mikos AG. Hydroxyapatite fiber reinforced poly(α-hydroxy ester) foams for bone regeneration. Biomaterials 1998;19:1935-1943

[24] Shastri VP, Martin I, Langer R. Macroporous polymer foams by hydrocarbon templating. PNAS 2000;97:1970-1975

[25] Holy CE, Shoichet MS, Davies JE. Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: investigating initial cell-seeding density and culture period. J Biomed Mater Res 2000;51,376-382

[26] Chen G, Ushida T, Tateishi T. Preparation of poly(L-lactic acid) and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams by use of ice microparticulates. Biomaterials 2001;22:2563-2567

[27] Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanual J, Mikos AG, Langer R. Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. J Biomed Mater Res 1993;27:11-23

[28] Freed LE, Grande DA, Lingbin Z, Emmanual J, Marquis JC, Langer R. Joint resurfacing using allograft chondrocytes and synthetic biodegradable polymer scaffolds. J Biomed Mater Res 1994;28:891-899

[29] Lee KH, Kim HY, Khil MS, Ra YM, Lee DR. Characterization of nano-structured poly(ε-caprolactone) nonwoven mats via electrospinning. Polymer 2003;44:1287-1294

[30] Mikos AG, Bao Y, Cima LG, Ingber DE, Vacanti JP, Langer R. Preparation of poly(glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation. J Biomed Mater Res 1993;27:183-189

[31] Mooney DJ, Mazzoni CL, Breuer C, McNamara K, Hern D, Vacanti JP, Langer R. Stabilized polyglycolic acid fibre-based tubes for tissue engineering. Biomaterials 1996;17:115-124

[32] Kim BS, Mooney DJ. Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure. J Biomed Mater Res 1998;41:322-332

[33] Slivka MA, Leatherbury NC, Kieswetter K, Niederauer GG. Porous, resorbable, fiber-reinforced scaffolds tailored for articular cartilage repair. Tissue Eng 2001;7:767-780

[34] Thomson RC, Yaszemski MJ, Powers JM, Mikos AG. Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone. J Biomater Sci Polymer Edn 1995;7:23-38

[35] Mooney DJ, Baldwin DF, Suh NP, Vacanti JP, Langer R. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(DL-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. Biomaterials 1996;17:1417-1422

[36] Sheridan MH, Shea LD, Peters MC, Mooney DJ. Bioabsorbable polymer scaffolds for tissue engineering capable of sustained growth factor delivery. J Controlled Release 2000;64:91-102

[37] Harris LD, Kim BS, Mooney DJ. Open pore biodegradable matrices formed with gas foaming. J Biomed Mater Res 1998;42:396-402

[38] Singhal AR, Agrawal CM, Athanasiou KA. Salient degradation features of 50:50 PLA/PGA scaffold for tissue engineering. Tissue Eng 1996;2:197-207

[39] Meinig RP, Rahn B, Perren SM, Gogolewski S. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes: treatment of diaphyseal bone defects in the rabbit radius with poly(L-lactide) membrane. A pilot study. J Orthop Trauma 1996;10:178-190

[40] Tsuji H, Smith R, Bonfield W, Ikada Y. Porous biodegradable polyesters. I. Preparation of porous poly(L-lactide) films by extraction of poly(ethylene oxide) from their blends. J Appl Polym Sci 2000;75:629-637

[41] Gogolewski S, Pennings AJ. Resorbable materials of poly(L-lactide). III. Porous materials for medical application. Colloid Polym Sci 1983;261:477-484

[42] Schugens C, Maquet V, Grandfils C, Jerome R, Teyssie P. Biodegradable and macroporous polylactide implants for cell transplantation: 1. Preparation of macroporous polylactide supports by solid-liquid phase separation. Polymer 1996;37:1027-1038

[43] Ma PX, Zhang R. Microtubular architecture of biodegradable polymer scaffolds. J Biomed Mater Res 2001;56:469-477

[44] Nam YS, Park TG. Biodegradable polymeric microcellular foams by modified thermally induced phase separation method. Biomaterials 1999;20:1783-1790

[45] Schugens C, Maquet V, Grandfils C, Jerome R, Teyssie P. Polylactide macroporous biodegradable implants for cell transplantation. II. Preparation of polylactide foams by liquid-liquid phase separation. J Biomed Mater Res 1996;30:449-461

[46] Lo H, Kadiyala S, Guggino SE, Leong KW. Poly(L-lactic acid) foams with cell seeding and controlled-release capacity. J Biomed Mater Res 1996;30:475-484

[47] Whang K, Goldstick TK, Healy KE. A biodegradable polymer scaffold for delivery of osteotropic factors. Biomaterials 2000;21:2545-2551

[48] Lee JY, Nam SH, Im SY, Park YJ, Lee YM, Seol YJ, Chung CP, Lee SJ. Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials. J Controlled release 2002;78:187-197

[49] Coombes AGA, Heckman JD. Gel casting of resorbable polymers. 2. In-vitro degradation of bone graft substitutes. Biomaterials 1992;13:297-307

[50] Agrawal CM, Best J, Heckman JD, Boyan BD. Protein release kinetics of a biodegradable implant for fracture non-unions. Biomaterials 1995;16:1255-1260

[51] Sarazin P, Favis BD. Interfacial tension, phase inversion and co-continuity in poly(L-lactide)/polystyrene blends. SPE ANTEC Technical Papers 2001;47:2276-2280

[52] Yuan Z, Favis BD. Annealing of co-continuous polystyrene/poly(L-lactide) blend and its influence on the morphology. SPE ANTEC Technical Papers 2002;48:1380-1384

[53] Sarazin P, Favis BD. Morphology control in co-continuous poly(L-lactide) / polystyrene blends: a route towards highly structured and interconnected porosity in poly(L-lactide) materials. Biomacromolecules; to be published

[54] Yuan Z, Favis BD. Macroporous poly(L-lactide) of controlled pore size derived from the annealing of co-continuous polystyrene/poly(L-lactide) blends. Biomaterials; to be published

[55] Sarazin P, Virgilio N, Favis BD. J Biomed Mater Res; submitted

[56] Tsuji H, Ikada Y. Physical properties of polylactides. Current Trends in Polym. Sci. 1999;4:27-46

[57] Washburn EW. Dynamics in capillary flow. Phys Rev. 1921,17:273-283

[58] Hiljanen-Vainio M, Varpomaa P, Seppälä J, Törmälä P. Modification of poly(L-lactides) by blending: mechanical and hydrolytic behavior. Macromol Chem Phys 1996;197:1503-1523

[59] Dell'Erba R, Groeninckx G, Maglio G, Malinconico M, Migliozzi A. Immiscible polymer blends of semicrystalline biocompatible components: thermal properties and phase morphology analysis of PLLA/PCL blends. Polymer 2001;42:7831-7840

[60] Yang JM, Chen HL, You JW, Hwang JC. Miscibility and crystallization of poly(L-lactide)/poly(ethylene glycol) and poly(L-lactide)/poly(ε-caprolactone) blends. Polym J 1997;29:657-662

[61] Na YH, He Y, Shuai X, Kikkawa Y, Doi Y, Inoue Y. Compatibilization effect of poly(ε-caprolactone)-b-poly(ethylene glycol) block copolymers and phase morphology analysis in immiscible poly(lactide)/poly(ε-caprolactone) blends. Biomacromolecules 2002;3:1179-1186

[62] Mekhilef N, Favis BD, Carreau PJ. Morphological stability, interfacial tension, and dual-phase continuity in polystyrene-polyethylene blends. J Polym Sci Polym Phys 1997;35:293-308

[63] Yuan Z, Favis BD. Mechanism for the coarsening of immiscible co-continuous blends during quiescent annealing. Macromolecules; submitted

[64] Iannace S, Maffezzoli A, Leo G, Nicolais L. Influence of crystal and amorphous phase morphology on hydrolytic degradation of PLLA subjected to different processing conditions. Polymer 2001;42:3799-3807

[65] Sarasua JR, Prud'homme RE, Wisniewski M, Le Borgne A, Spassky N. Crystallization and melting behavior of polylactides. Macromolecules 1998;31:3895-3905

CHAPITRE VII

DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord revenir sur le choix des matériaux et des méthodes d'analyses que nous avons utilisé dans cette thèse (chapitres IV, V et VI, ainsi que l'annexe IV). Nous détaillerons brièvement les résultats obtenus par rapport à la revue de la littérature, et argumenterons sur les avantages et inconvénients des structures poreuses obtenues ainsi que sur leur procédé de fabrication vis-à-vis des substrats poreux générés dans le domaine biomédical.

Sans doute, on pourra avoir le sentiment que nous mettons trop l'accent sur les petits détails expérimentaux, qui le plus souvent passent inaperçus. Il nous a cependant semblé que le cheminement expérimental, qui à juste titre n'a pas sa place dans les publications, méritait quelques lignes car il est à l'origine de tous nos résultats et de leur justesse.

7.1 Choix des systèmes de polymères

Initialement, nous avons décidé de sélectionner un polymère couramment utilisé dans le domaine biomédical et accepté pour des applications cliniques. Notre choix s'est porté sur le poly(L-lactide) en raison de sa performance mécanique reconnue. Nous aurions pu opter pour un des nombreux copolymères de polylactide et de polyglycolide (les PLGA), qui sont actuellement beaucoup plus utilisés pour la fabrication des substrats poreux, mais avons privilégié un homopolymère. Il semble cependant évident

que de tels copolymères devraient être aussi envisagés pour notre procédé de fabrication. Le choix du polystyrène comme phase porogène découle du constat que le polystyrène est un des polymères les mieux connus, aussi bien en rhéologie que dans les mélanges de polymères. De plus, il est amorphe et il se dissout facilement dans de nombreux solvants. Il peut être mis en œuvre sur une large gamme de température sans dégradation. Cela compensait les problèmes causés par le polylactide, dont la dégradation thermique est notoire – celle-ci dépend particulièrement de la masse molaire (poids moléculaire) et de la température de mise en forme. Nous avons alors vérifié que les phases de ces polymères étaient bien immiscibles (essais de DMTA, mesure des tensions interfaciales), avant de procéder aux mélanges, et observé le comportement du PLLA dans différents solvants du PS. Outre les problèmes de dégradation rencontrés pour le PLLA, aussi bien à l'état fondu que pour sa conservation au laboratoire, son coût a été un obstacle de taille pour effectuer de nombreux essais. Nous avons essayé sans succès d'obtenir des échantillons de PLLA (avec un peu de PDLLA) fabriqué à partir de ressources renouvelables (végétaux) par Cargill. Aussi coûteux, le poly(DL-lactide) (PDLLA) que nous avons utilisé pour des mélanges PDLLA/PS permettait l'extraction sélective de chacune des phases. Le choix du poly(ε-caprolactone) (PCL) pour une des études suivantes s'est avérée judicieuse à plus d'un titre : d'une part, il n'est pas uniquement produit par les compagnies spécialisées dans les polymères biomédicaux, et peut donc être moins onéreux (il peut être différent d'un fournisseur à un autre, en raison du procédé de fabrication qui modifie la terminaison des chaînes). D'autre part, nous avons montré que les phases du système PCL/PS pouvaient être extraites sélectivement. Ainsi, il était possible d'obtenir la continuité de chacune des phases, ce que nous n'avions pu faire avec le système PLLA/PS. L'inconvénient majeur du PCL est son bas point de fusion, ce qui empêche l'extraction avec un appareil Soxhlet. Pour extraire le PCL, nous avons constaté que l'acide acétique entraînait un gonflement ou déformation du PS pour des températures supérieures à 50-60°C. Il a donc fallu effectuer les deux extractions à température ambiante, pour des durées entre un et deux mois, auxquelles il faut ajouter les étapes de séchage. Par ailleurs, pour le PCL et le PDLLA, le dépôt or-

palladium pour l'observation en microscopie à balayage de nos échantillons, même en « mode pulsé », faisait parfois fondre nos échantillons. Finalement, la manipulation des polymères à bas point de fusion est plus difficile pour la plupart des étapes expérimentales.

L'étude de Tsuji *et al.* (2000) sur les films poreux de PLLA/PEO avec extraction du PEO nous a conforté dans l'idée d'utiliser ce polymère soluble dans l'eau. Cependant, la masse molaire du PLLA acheté était trop élevée pour permettre des mélanges avec le PEO. Nous avons donc mélangé le PEO avec du poly(DL-lactide), et aussi avec du PCL. Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des substrats poreux avec ces systèmes (chapitre VI) mais n'avons pas poussé nos expériences plus loin en raison de la dégradation du PEO. Notre laboratoire était trop humide. À l'arrivée de l'échantillon de PEO, les essais ont été concluants. Ensuite, nous avons essayé de sécher le PEO mais avons remarqué que notre poudre ressortait plus humide et parfois même dégradée des fours sous vide de notre laboratoire! Nous avons eu le même problème pour conserver les pastilles de PEO pour les essais de rhéologie. Dans des conditions de laboratoire optimales, les mélanges avec du PEO devraient être privilégiés.

Le système polyglycolide (PGA) avec du PLLA a fournit les plus beaux clichés de microscopie. Cependant, la température de mixage (250°C due à la température de fusion du PGA autour de 230°C) entraînait une trop forte dégradation du PLLA. La continuité du PLLA restait quasi nulle jusqu'à 30%PLLA puis augmentait fortement jusqu'à la concentration de 60%PLLA, et continuait à augmenter au-delà de 100% pour les mélanges contenant encore plus de PLLA (annexe VII). Bref, pour ne pas dégrader le PLLA, il faudrait effectuer les mélanges à une température moindre, à proximité de 200°C – ce qui n'est pas impossible, en combinant certaines techniques.

Le copolymère à blocs PLLA-b-PS utilisé nous semble peu efficace, bien qu'il diminue de moitié le diamètre des phases pour le mélange PLLA/PS 50/50. Comme nous avions 4 autres copolymères avec des longueurs de blocs différentes pour une masse moléculaire semblable, nous avons réalisé les courbes d'émulsification pour ces

autres copolymères. Quasiment aucune différence n'a été trouvée. Pour une action plus efficace, peut-être faudrait-il utiliser un copolymère avec un poids moléculaire plus élevé, de l'ordre de celui des polymères utilisés.

7.2 Les méthodes d'analyse

Excepté le polystyrène, nous n'avions pas connaissance des densités de nos polymères à la température ambiante comme à l'état fondu et les fournisseurs semblaient aussi les ignorer. Nous avons donc utilisé le dilatomètre Gnomix PVT (pression-volume-température) de l'Institut des Matériaux Industriels du Conseil National de Recherche du Canada (CNRC, à Boucherville). Le principe de cette méthode repose sur la mesure de la variation du volume spécifique de l'échantillon situé dans une cellule de mercure en fonction de la température à une pression donnée, l'essai étant ensuite reconduit à deux autres pressions. On extrapole à la pression atmosphérique. On peut aussi, mais la méthode est bien plus longue, faire varier la pression tout en conservant la température constante, puis se déplacer sur toute une gamme de température. Bien que cette méthode ne soit pas la plus élémentaire, elle s'est révélée très reproductible. Nous avons vérifié sur des polymères dont nous connaissions la densité à certaines températures (par exemple le PS et le PMMA) la précision de cette méthode. Nous avons ensuite observé par des cycles selon les deux modes mentionnés précédemment et par le double essai sur un même échantillon que les polymères n'étaient pas dégradés. Nous possédons donc à présent la variation de la densité des polymères utilisés sur une large gamme de température. Les autres méthodes étudiées se sont révélées peu précises.

Les mesures rhéologiques ont été effectuées sur deux appareils différents du laboratoire. Excepté les problèmes de dégradation qui sont mentionnés dans le chapitre IV, nous avons observé que les valeurs des fonctions rhéologiques de polymères ne subissant pas de dégradation thermique n'étaient pas exactement les mêmes d'un

appareil à l'autre. La cause pourrait être la méthode de chauffage différente des deux appareils. Pour certains polymères, une légère différence de température entraînait de grandes variations. L'appareil AR2000 de TA Instruments (article de l'annexe IV) est sans doute plus performant que le Rheometric Scientific SR 5000 (chapitres IV et VI), mais les précautions d'usage sont à discuter. Notre mesure de N_1 a permis de considérer que le calcul par la relation de Laun (1986) était valable pour la plage des taux de cisaillement accessibles par l'expérience. Généralement, on observe dans la littérature l'utilisation de cette relation sans véritable vérification. Cependant, peut-on s'assurer que cette relation s'applique pour les taux de cisaillement plus élevés, en dehors de notre fenêtre d'étude, qui s'approchent des taux de cisaillement produits au cours du mixage?

Pour la mesure de la tension interfaciale, nous avons tout d'abord commencé par la méthode du fil cassant. Cette méthode n'était pas la plus judicieuse pour mesurer la tension interfaciale du système PLLA/PS en raison de la dégradation du PLLA, d'autant plus importante dans des conditions sans cisaillement. Pour cette méthode, nous avons besoin de la viscosité à taux de cisaillement nul η_0 des deux composants pour calculer le rapport de viscosité (voir l'article de Elemans *et al.* 1990 sur cette technique). Comme cette méthode est assez longue, la valeur de η_0 du PLLA diminuait au cours de l'essai, malgré la circulation d'azote. Nous avions une relation *a priori* fiable entre la valeur de η_0 et la masse molaire, mais nous ne disposions pas d'un équipement de chromatographie de perméation de gel (GPC) pour mesurer à loisir les masses molaires du PLLA. Nous avons donc mesuré M_v, la masse molaire moyenne en viscosité à partir de la viscosité intrinsèque et de sa relation avec M_v pour le polylactide, sur deux échantillons de PLLA pur qui subissaient la même dégradation que celui utilisé dans la méthode du fil cassant. L'un des échantillons était prélevé sur la plaque chauffante au moment de l'apparition des instabilités capillaires, le second à la fin de la prise de mesure sur le fil distordu. Ainsi nous avons évalué la tension interfaciale à une valeur proche de 9 mN/m. Nous avons utilisé ensuite une méthode plus précise décrite au chapitre IV.

Pour l'extraction, nous avons mis en place un protocole, décrit dans l'annexe II. Les durées d'extraction et de séchage ne doivent pas être choisies aléatoirement! Elles sont évidemment fonctions des polymères et des solvants utilisés, mais aussi de la composition des mélanges, de la taille des phases ainsi que de la forme et de la masse des spécimens (étant donné que les fours sous vide pour le séchage n'ont pas qu'un seul utilisateur, cette étape doit être très contrôlée). Pour la dissolution de la matrice PS dans du cyclohexane (les mélanges PCL/PS, à l'annexe IV), le PCL se trouvait sous forme d'agglomérats. Par diverses immersions du polymère (entre autres, dans de l'éthanol) et des essais dans un bain d'ultrasons, nous avons réussi à obtenir de très fines particules de PCL, mais l'analyse microscopique a révélée qu'elles étaient très déformées et donnaient toujours l'impression d'être collées les unes aux autres.

Le procédé de dégradation *in vitro* employé sur les substrats PLLA issus des mélanges PLLA/PS (chapitre V) a été bien amélioré depuis que nous avons optimisé la méthode de remplissage des pores par de l'eau ou par la solution tampon de phosphate (PBS). Comme les conditions accélérées ISO ne sont pas les plus convenables, une étude standard est actuellement en cours sur les cylindres poreux de PLLA tels qu'obtenus au chapitre VI à partir des mélanges PLLA/PCL.

7.3 Les résultats obtenus

Nos travaux sont en accord avec ceux de la littérature concernant l'effet de la compatibilisation et du recuit sur la taille des phases. Par rapport aux résultats de Li *et al.* (2002), nous observons tout de même une augmentation de la taille des phases en fonction de la concentration pour les mélanges compatibilisés. Cependant, Li *et al.* (2002) indiquent que leurs copolymères sont extraits en même temps que le PS dans leurs mélanges compatibilisés alors que notre copolymère n'était pas soluble. Par

rapport à d'autres études, nous n'observons pas de différence dans la continuité de la phase PS entre les mélanges binaires PLLA/PS et les mélanges compatibilisés avec le copolymère à blocs, lorsque le PS est la phase minoritaire. Nous avons relevé que dans la plupart des études antérieures, le rapport de viscosité est proche de 1 ou bien l'action du copolymère (par les courbes d'émulsification) est étudiée sur la taille de la phase du polymère le plus visqueux (polymère qui est alors extrait). Dans notre cas, le PS a la plus faible viscosité. L'efficacité du copolymère pourrait être reliée à sa mobilité variable dans l'une ou l'autre phase. Cependant, nous avons eu des problèmes techniques avec le mélangeur lors du mixage en deux étapes (PS et PS-b-PLLA, puis avec le PLLA ou PLLA et PS-b-PLLA, puis avec le PS). Ces essais n'ont pas permis de trouver des différences révélatrices dans la continuité et la taille de pore.

7.4 Avantages et inconvénients des structures poreuses obtenues

Nos structures poreuses se différencient particulièrement de celles existant déjà dans le domaine biomédical. On doit donc s'attendre à ce qu'elles remplissent des applications différentes. Notamment, nous sommes capables d'atteindre des tailles inférieures au micromètre.

Nous pensons que notre méthode possède les avantages suivants : large gamme de porosité (par exemple, d'environ 30 à 70% pour le système PCL/PS) où toutes les densités de porosité entre les deux limites peuvent être obtenues; large gamme de taille de pore (facilement entre 1 et 100 micromètres, elle aussi continue entre ces deux limites), résistance mécanique en compression élevée qui pourrait permettre à de tels substrats de remplacer des pièces non-poreuses actuellement. L'utilisation de procédés classiques de mise en forme des matières plastiques est un atout. Par exemple, des tubes peuvent être facilement fabriqués par l'extrusion à travers une filière annulaire. Par ailleurs, la forme du substrat comme le remplissage du substrat peuvent aussi être

déterminés après l'obtention du mélange (chapitres V et VI). Enfin, nous n'utilisons pas de solvant du polymère qui forme le substrat poreux.

Le principal facteur limitant vis-à-vis des autres méthodes est qu'il est pour l'instant difficile d'obtenir une porosité de plus de 75% dans les systèmes que nous avons étudié. Cependant, nos substrats permettent d'avoir une porosité continue même à faible densité de pore, ce qui, nous semble-t-il, n'était pas réalisable avec les méthodes conventionnelles. L'autre inconvénient majeur est que la mise en forme à l'état fondu ne permet pas d'incorporer des molécules bioactives à l'intérieur du polymère-substrat. Il faudrait pouvoir mélanger les polymères à plus basse température.

7.5 Avantages et inconvénients du protocole de fabrication

Évidemment, le mélangeur interne n'est pas l'appareil le plus efficace pour le mixage de polymères fondus. Cet appareil nécessitait la quantité la plus faible de polymères pour faire un mélange (20 à 25 cm^3, l'étude expérimentale sur une mini-extrudeuse aurait été encore plus avantageuse). Ce choix s'est donc révélé satisfaisant parmi le peu de mélangeur à notre disposition. D'autres solutions devraient être trouvées pour le développement d'un produit.

Notre mélangeur ne permet pas de figer immédiatement la morphologie lorsque le mixage est terminé. C'est un problème critique, lorsque l'on compare l'effet de différentes températures de mixage (mélanges PCL/PS à l'annexe IV). Malgré un bon entraînement sur l'appareil et toutes les précautions d'usage, on ne peut en pratique éviter la durée indispensable pour enlever les polymères du mélangeur.

7.6 Perspectives

De nombreuses idées pourraient germer à partir de notre méthode de fabrication. Avec deux polymères bioabsorbables mais ayant des vitesses de dégradation différente, il est possible d'implanter tout d'abord une pièce extrêmement résistante non-poreuse. Par exemple, le mélange PLLA/PGA 50/50 conduirait par biodégradation *in vivo* à un substrat poreux de PLLA, qui lui-même serait dégradé ensuite. Afin d'accroître la gamme de compositions co-continues, on pourrait mettre en œuvre des mélanges hors équilibre dynamique ou étudier l'effet de la viscosité des composants. Les mélanges ternaires co-continus pourraient être considérés, en conservant après dissolution uniquement le polymère situé préférentiellement à l'interface des deux autres et en contrôlant son épaisseur. On pourrait aussi combiner plusieurs méthodes. Par exemple, on pourrait obtenir un substrat poreux à partir d'un mélange de polymère, puis venir déposer des couches de polymère biodégradable sur la surface de ce substrat poreux. En faisant disparaître le substrat poreux par une deuxième extraction, on garderait ainsi le polymère biodégradable. En effectuant les mélanges tout en injectant du gaz, tel qu'utilisé pour la formation de mousse polymère, on obtiendrait à la fois une porosité continue (due à la co-continuité des phases et l'extraction de l'une d'entre elles) et une porosité fermée (due au gaz), et la porosité totale (continue et non continue) pourrait facilement atteindre les 90% du volume du matériau.

CHAPITRE VIII

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Notre recherche – l'étude bibliographique des biomatériaux biodégradables poreux et les expériences – s'est déroulée entre mars 2000 et juin 2003. Elle a donné lieu à quatre articles destinés à des revues avec comité de lecture, trois communications de conférence et un brevet provisoire enregistré à l'United States Patent and Trademark Office (Application number : 60/459,635). Nous avons aussi rédigé dans les règles de l'art l'essentiel du brevet final. Notre étude prouve que la morphologie co-continue pourrait être appliquée dans les domaines nécessitant des matériaux très structurés.

Nous avons étudié les mélanges avec des polymères biodégradables utilisés dans le domaine biomédical et avons montré que la morphologie co-continue pouvait servir à obtenir des structures poreuses. Pour un système binaire de polymères immiscibles, la porosité (sa densité et sa taille) a été contrôlée avec les paramètres suivants : conditions de mélange (température, vitesse des vis, durée, mélangeur), composition des mélanges (pourcentage volumique des phases), compatibilisation et recuit. Nous avons utilisé un mélangeur interne mais tout autre procédé de mise en œuvre des matières plastiques devrait convenir.

La formation de la structure co-continue reste encore peu expliquée et notre travail n'a pas permis une avancée significative dans la compréhension de cette morphologie. Cependant, à la lecture des articles s'y rapportant et après les nombreuses expériences que nous avons effectuées, on note que le domaine manque incroyablement d'uniformité, et qu'il est ardu de comparer les résultats des uns et des autres si on

attache de l'importance aux conditions expérimentales. Peut-être faudrait-il proposer une procédure expérimentale pour l'étude de la structure co-continue et l'utilisation des données de rhéologie – ce sont sur ces dernières que se basent la majorité des études fondamentales. Pour la compréhension fondamentale, il faudrait porter son attention sur un mélangeur unique et favoriser l'étude des systèmes pour lesquels l'extraction sélective des deux constituants est possible. Les mélanges devraient toujours être effectués en concentration volumique, avec la densité mesurée à la température de mixage. L'étape de mixage devrait être scrupuleusement examinée : évolution de la température au cours du mixage, évolution de la morphologie au cours du temps. Enfin, il faudrait tout d'abord répondre à la question : la structure co-continue est-elle une structure dynamiquement stable?

Pour la poursuite de notre projet, nous recommandons d'examiner plus précisément le chargement des substrats poreux, particulièrement ceux obtenus à partir de deux polymères biodégradables et d'évaluer leur performance au cours de la dégradation in vitro. Il faudrait évidemment étudier les applications potentielles qui ne requièrent pas un très haut volume de pore. Après l'étude du chargement d'un composé modèle, il faudrait considérer le mode de libération de celui-ci, qui dépendra particulièrement des interactions avec le polymère.

BIBLIOGRAPHIE

ABID, S., CHESTERS, A.K. 1994. "Drainage and rupture of partially-mobile films between colliding drops at constant approach velocity". *International Journal of Multiphase Flow*. 20:3. 613-629.

ADEDEJI, A., LYU, S., MACOSKO, W. 2001. "Block copolymers in homopolymer blends: Interface versus micelles". *Macromolecules*. 34:25. 8663-8668.

AGRAWAL, C.M., ATHANASIOU, K.A., HECKMAN, J.D. 1997. "Biodegradable PLA-PGA polymers for tissue engineering in orthopaedics". *Materials Science Forum*. 250:115-128.

AGRAWAL, C.M., BEST, J., HECKMAN, J.D., BOYAN, B.D. 1995. "Protein release kinetics of a biodegradable implant for fracture non-unions". *Biomaterials*. 16:16. 1255.

AGRAWAL, C.M., HAAS, K.F., LEOPOLD, D.A., CLARK, H.G. 1992. "Evaluation of poly[-Llactic acid] as a material for intravascular polymeric stents". *Biomaterials*. 13:3. 176.

AGRAWAL, C.M., KENNEDY, M.E., MICALLEF, D.M. 1994. "Effects of ultrasound irradiation on a biodegradable 50-50% copolymer of polylactic and polyglycolic acids". *Journal of Biomedical Materials Research*. 28:8. 851-859.

AGRAWAL, C.M., MCKINNEY, J.S., LANCTOT, D., ATHANASIOU, K.A. 2000. "Effects of fluid flow on the in vitro degradation kinetics of biodegradable scaffolds for tissue engineering". *Biomaterials*. 21:23. 2443-2452.

AGRAWAL, C.M., RAY, R.B. 2001. "Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering". *Journal of Biomedical Materials Research*. 55:2. 141-150.

AN, Y.H., WOOLF, S.K., FRIEDMAN, R.J. 2000. "Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices". *Biomaterials*. 21:24. 2635-2652.

ANDRADI, L.N., HELLMANN, G.P. 1995. "Morphologies of mechanically mixed amorphous blends before and after annealing". *Polymer Engineering and Science*. 35:8. 693-702.

ARASHIRO, E.Y., DEMARQUETTE, N.R. 1999. "Influence of temperature, molecular weight, and polydispersity of polystyrene on interfacial tension between low-density polyethylene and polystyrene". *Journal of Applied Polymer Science*. 74:10. 2423-2431.

ARNS, C.H., KNACKSTEDT, M.A., ROBERTS, A.P., PINCZEWSKI, V.W. 1999. "Morphology, cocontinuity, and conductive properties of anisotropic polymer blends". *Macromolecules*. 32:18. 5964-5966.

ASTRUC, M., NAVARD, P. 2000 . "Influence of the elasticity ratio on the point of phase inversion in an immiscible polymer blend". *Macromol. Symp.* 149:81-85.

ATALA, A., MOONEY, D.J., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1997. *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds*. Birkhäuser.

ATTAWIA, M.A., DEVIN, J.E., LAURENCIN, C.T. 1995. "Immunofluorescence and confocal laser scanning microscopy studies of osteoblast growth and phenotypic expression un three-dimensional degradable synthetic matrices". *Journal of Biomedical Materials Research.* 29:843-848.

AVGEROPOULOS, G.N., WEISSERT, F.C., BIDDISON, P.H., BOEHM, G.G.A. 1976. "Heterogeneous blends of polymers. Rheology and morphology". *Rubber Chemistry and Technology* . 49:1. 104-93.

BABENSEE, J.E., ANDERSON, J.M., MCINTIRE, L.V., MIKOS, A.G. 1998. "Host response to tissue engineered devices". *Advanced Drug Delivery Reviews.* 33:111-139.

BAZHLEKOV, I.B., CHESTERS, A.K., VAN DE VOSSE, F.N. 2000. "Effect of the

dispersed to continuous-phase viscosity ratio on film drainage between interacting drops". *International Journal of Multiphase Flow*. 26:3. 445-466.

BAZHLEKOV, I.B., VAN DE VOSSE, F.N., CHESTERS, A.K. 2000. "Drainage and rupture of a Newtonian film between two power-law liquid drops interacting under a constant force". *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 93:2. 181-201.

BECK TAN, N.C., TAI, S.-K., BRIBER, R.M. 1996. "Morphology control and interfacial reinforcement in reactive polystyrene/amorphous polyamide blends". *Polymer*. 37:16. 3509-3519.

BEHRAVESH, E., YASKO, A.W., ENGEL, P.S., MIKOS, A.G. 1999. "Synthetic biodegradable polymers for orthopeadic applications". *Clinical Orthopeadics and Related Research.* 367S. S118-S125.

BENDIX, D. 1998. "Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications". *Polymer Degradation and Stability: Proceedings of the 1997 European Materials Research Society Spring Meeting, Jun 16-20 1997.* 59:1-3. 129-135.

BIRESAW, G., CARRIERE, C.J. 2000. "Molecular weight and temperature dependence of the interfacial tension of PS/PDMS blends using imbedded fiber retraction method". *Washington,DC. Meeting, Aug 20-Aug 24 2000*. Washington, DC, USA : American Chemical Society, Washington, DC, USA. 41, 1346-1347.

BIRESAW, G., CARRIERE, C.J. 2001. "Correlation between mechanical adhesion and interfacial properties of starch/biodegradable polyester blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 39:9. 920-930.

BIRESAW, G., CARRIERE, C.J. 2002a. "Interfacial tension of poly(lactic acid)/polystyrene blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 40:19. 2248-2258.

BIRESAW, G., CARRIERE, C.J. 2002b. "Interfacial tension of polycaprolactone/polystyrene blends by the imbedded fiber retraction method".

Journal of Applied Polymer Science. 83:14. 3145-3151.

BLACHER, S., MAQUET, V., PIRARD, R., PIRARD, J.-P., JEROME, R. 2001. "Image analysis, impedance spectroscopy and mercury porosimetry characterisation of freeze-drying porous materials". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 187-188:383-375.

BOCCACCINI, A.R., NOTINGHER, I., MAQUET, V., JEROME, R. 2003. "Bioresorbable and bioactive composite materials based on polylactide foams filled with and coated by Bioglass ® particles for tissue engineering applications". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 14:5. 443-450.

BOURRY, D., FAVIS, B.D. 1998a. "Cocontinuity and phase inversion in HDPE/PS blends: Influence of interfacial modification and elasticity". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 36:11. 1889-1899.

BOURRY, D., FAVIS, B.D. 1998b. "Morphology development in a polyethylene/polystyrene binary blend during twin-screw extrusion". *Polymer*. 39:10. 1851-1856.

BOUSMINA, M., AIT-KADI, A., FAISANT, J.B. 1999. "Determination of shear rate and viscosity from batch mixer data". *Journal of Rheology*. 43:2. 415-433.

BOUSMINA, M., PALIERNE, J.F., UTRACKI, L.A. 1999. "Modeling of structured polyblend flow in a laminar shear field". *Polymer Engineering and Science*. 39:6. 1049-1059.

BRANNON-PEPPAS, L. 1997. "Polymers in controlled drug delivery". *Medical Plastics and Biomaterials Magazine, http://devicelink.com/mpb/*. November. (référence consultée en mai 2000)

BROZ, M.E., VANDERHART, D.L., WASHBURN, N.R. 2003. "Structure and mechanical properties of poly(D,L-lactic acid)/poly(ε-caprolactone) blends". *Biomaterials*. 24:23. 4181-4190.

BU, W., HE, J. 1996. "Effect of mixing time on the morphology of immiscible polymer blends". *Journal of Applied Polymer Science*. 62:9. 1445-1456.

BURG, K.J.L., HOLDER, W.D.Jr., CULBERSON, C.R., BEILER, R.J., GREENE, K.G., LOEBSACK, A.B., ROLAND, W.D., EISELT, P., MOONEY, D.J., HALBERSTADT, C.R. 2000. "Comparative study of seeding methods for three-dimensional polymeric scaffolds". *Journal of Biomedical Materials Research*. 51:4. 642-649.

BURKHART, B.E., GOPALKRISHNAN, P.V., HUDSON, S.D., JAMIESON, A.M., ROTHER, M.A., DAVIS, R.H. 2001. "Droplet growth by coalescence in binary fluid mixtures". *Physical Review Letters*. 87:9. 983041-983044.

CALBERG, C., BLACHER, S., GUBBELS, F., BROUERS, F., DELTOUR, R., JEROME, R. 1999. "Electrical and dielectric properties of carbon black filled co-continuous two-phase polymer blends". *Journal of Physics D: Applied Physics*. 32:13. 1517-1525.

CAM, D., MARUCCI, M. 1997. "Influence of residual monomers and metals on poly (L-lactide) thermal stability". *Polymer*. 38:8. 1879-1884.

CARLSON, D., DUBOIS, P., NIE, L., NARAYAN, R. 1998. "Free radical branching of polylactide by reactive extrusion". *Polymer Engineering and Science*. 38:2. 311-321.

CARLSON, D., NIE, L., NARAYAN, R., DUBOIS, P. 1999. "Maleation of polylactide (PLA) by reactive extrusion". *Journal of Applied Polymer Science*. 72:4. 477-485.

CARREAU, P.J., DE KEE, D.C.R., CHHABRA, R.P. 1997. *Rheology of Polymeric Systems. Principles and Applications*. Hanser Gardner.

CHAPLEAU, N., FAVIS, B.D., CARREAU, P.J. 1998. "Measuring the interfacial tension of polymers in the presence of an interfacial modifier: Migrating the modifier to the interface". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 36:11. 1947-1958.

CHAPLEAU, N., FAVIS, B.D., CARREAU, P.J. 2000. "Measuring the interfacial

tension of polyamide/polyethylene and polycarbonate/polypropylene blends: Effect of temperature". *Polymer*. 41:17. 6695-6698.

CHEN, C.C., WHITE, J.L. 1993. "Compatibilizing agents in polymer blends: interfacial tension, phase morphology, and mechanical properties". *Polymer Engineering and Science*. 33:14. 923-930.

CHEN, G., USHIDA, T., TATEISHI, T. 2001. "Preparation of poly(L-lactic acid) and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams by use of ice microparticulates". *Biomaterials*. 22:18. 2563-2567.

CHEN, T.H., SU, A.C. 1993. "Morphology of poly(p-phenylene sulfide)/polyethylene blends". *Polymer*. 34:23. 4826-4831.

CHESTERS, A.K. 1991. "Modelling of coalescence processes in fluid-liquid dispersions. A review of current understanding". *Chemical Engineering Research & Design*. 69:4. 259-27.

CHO, Y.G., KAMAL, M.R. 2002. "Effect of the dispersed phase fraction on particle size in blends with high viscosity ratio". *Polymer Engineering and Science*. 42:10. 2005-2015.

CHUAI, C.Z., ALMDAL, K., JOHANNSEN, I.B., LYNGAAE-JORGENSEN, J. 2002. "Dual-phase continuity and phase inversion in polycarbonate/ polystyrene blends during compounding". *Journal of Materials Science Letters*. 21:1. 89-91.

CHUAI, C.Z., ALMDAL, K., JOHANNSEN, Ib., LYNGAAE-JORGENSEN, J. 2001. "Morphology evolution of polycarbonate-polystyrene blends during compounding". *Polymer*. 42:19. 8217-8223.

CHUAI, C.Z., ALMDAL, K., LYNGAAE-JORGENSEN, J. 2003. "Phase continuity and inversion in polystyrene/poly(methyl methacrylate) blends". *Polymer*. 44:2. 481-493.

CIGANA, P., FAVIS, B.D., JEROME, R. 1996. "Diblock copolymers as emulsifying agents in polymer blends: influence of molecular weight, architecture, and chemical

composition". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 34:9. 1691-1700.

CIGANA, P., FAVIS, B.D. 1998. "Relative efficacy of diblock and triblock copolymers for a polystyrene/ethylene-propylene rubber interface". *Polymer*. 39:15. 3373-3378.

COOMBES, A.G.A., HECKMAN, J.D. 1992a. "Gel casting of resorbable polymers. 1. Processing and applications". *Biomaterials*. 13:4. 217.

COOMBES, A.G.A., HECKMAN, J.D. 1992b. "Gel casting of resorbable polymers. 2. In vitro degradation of bone graft substitutes". *Biomaterials*. 13:5. 297.

COOPER-WHITE, J.J., MACKAY, M.E. 1999. "Rheological properties of poly(lactides). Effect of molecular weight and temperature on the viscoelasticity of poly(l-lactic acid)". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 37:15. 1803-1814.

COX, W.P., MERZ, E.H. 1958. "Correlation of Dynamic and Steady Flow Viscosities". *Journal of Polymer Science*. 28:619-622.

DANESI, S., PORTER, R.S. 1978. "Blends of insotactic polypropylene and ethylene-propylene rubbers: rheology, morphology and mechanics". 19:4. 457-448.

DE ROOVER, B., DEVAUX, J., LEGRAS, R. 1997. "PAmXD,6/PP-g-MA blend. II. Rheology and phase inversion location". *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. 35:5. 917-925.

DEDECKER, K., GROENINCKX, G. 1998a. "Reactive compatibilization of A/(B/C) polymer blends. Part 1. Investigation of the phase morphology development and stabilization". *Polymer*. 39:21. 4985-4992.

DEDECKER, K., GROENINCKX, G. 1998b. "Reactive compatibilization of A/(B/C) polymer blends. Part 2. Analysis of the phase inversion region and the co-continuous phase morphology". *Polymer*. 39:21. 4993-5000.

DEDECKER, K., GROENINCKX, G., INOUE, T. 1998. "Reactive compatibilization of

A/(B/C) polymer blends. Part 3. Quantitative analysis of the interfacial thickness and the interfacial reaction". *Polymer*. 39:21. 5001-5010.

DEGEE, Ph., DUBOIS, Ph., JACOBSEN, S., FRITZ, H.-G., JEROME, R. 1999. "Beneficial effect of triphenylphosphine on the bulk polymerization of L,L-lactide promoted by 2-ethylhexanoic acid tin (II) salt". *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. 37:14. 2413-2420.

DELL'ERBA, R., GROENINCKX, G., MAGLIO, G., MALINCONICO, M., MIGLIOZZI, A. 2001. "Immiscible polymer blends of semicrystalline biocompatible components: Thermal properties and phase morphology analysis of PLLA/PCL blends". *Polymer*. 42:18. 7831-7840.

DENG, M., UHRICH, K.E. 2002. "Effects of in vitro degradation on properties of poly(DL-lactide-co-glycolide) pertinent to its biological performance". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 13:11. 1091-1096.

DORGAN, J.R., WILLIAMS, J.S., LEWIS, D.N. 1999. "Melt rheology of poly(lactic acid): Entanglement and chain architecture effects". *Journal of Rheology*. 43:5. 1141-1155.

DREHER, T.M., GLASS, J., O'CONNOR, A.J., STEVENS, G.W. 1999. "Effect of rheology on coalescence rates and emulsion stability". *AIChE Journal*. 45:6. 1182-1190.

DUNNE, M., CORRIGAN, O.I., RAMTOOLA, Z. 2000. "Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles". *Biomaterials*. 21:16. 1659-1668.

ELEMANS, P., JANSSEN, J. 1990. "Comment on: Estimation of interfacial tension using shape evolution of short fibers". *Journal of Rheology* . 34:5. 781-783.

ELEMANS, P.H.M., JANSSEN, J.M.H., MEIJER, H.E.H. 1990. "The measurement of interfacial tension in polymer/polymer systems: The breaking thread method". *Journal of Rheology* . 34:8. 1311-1325.

ELEMANS, P.H.M., VAN WUNNIK, J.M., VAN DAM, R.A. 1997. "Development of morphology in blends of immiscible polymers". *AIChE Journal*. 43:6. 1649-1651.

ELMENDORP, J.J. 1986. "Study on polymer blending microrheology". *Polymer Engineering and Science*. 26:6. 418-426.

ELMENDORP, J.J., DE VOS, G. 1986. "Measurement of interfacial tensions of molten polymer systems by means of the spinning drop method". *Polymer Engineering and Science*. 26:6. 415-417.

ELMENDORP, J.J., MAALCKE, R.J. 1985. "Study on polymer blending microrheology: part 1". *Polymer Engineering and Science*. 25:16. 1041-1047.

ELMENDORP, J.J., VAN DER VEGT, A.K. 1986. "Study on polymer blending microrheology: part IV. The influence of coalescence on blend morphology origination". *Polymer Engineering and Science*. 26:19. 1332-1338.

EVANS, G.R.D., BRANDT, K., KATZ, S., CHAUVIN, P., OTTO, L., BOGLE, M., WANG, B., MESZLENYI, R.K., LU, L., MIKOS, A.G., PATRICK C.W., Jr. 2002. "Bioactive poly(L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration". *Biomaterials*. 23:3. 841-848.

EVANS, G.R.D., BRANDT, K., WIDMER, M.S., LU, L., MESZLENYI, R.K., GUPTA, P.K., MIKOS, A.G., HODGES, J., WILLIAMS, J., GURLEK, A., NABAWI, A., LOHMAN, R., PATRICK, C.W.Jr. 1999. "In vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration". *Biomaterials*. 20:12. 1109-1115.

EVERAERT, V., AERTS, L., GROENINCKX, G. 1999. "Phase morphology development in immiscible PP/(PS/PPE) blends influence of the melt-viscosity ratio and blend composition". *Polymer*. 40:24. 6627-6644.

EVERAERT, V., GROENINCKX, G., AERTS, L. 2000. "Fractionated crystallization in immiscible POM/(PS/PPE) blends. Part 1: Effect of blend phase morphology and physical state of the amorphous matrix phase". *Polymer*. 41:4. 1409-1428.

FAVIS, B.D. 1990. "Effect of processing parameters on the morphology of an

immiscible binary blend". *Journal of Applied Polymer Science*. 39:2. 285-300.

FAVIS, B.D. 1992. "Processing, morphology, rheology relationships in polymer blends". *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* 56. 143-150.

FAVIS, B.D. 1994. "Phase size/interface relationships in polymer blends: The emulsification curve". *Polymer*. 35:7. 1552-1555.

FAVIS, B. D. 2000. "Factors influencing the morphology of immiscible polymer blends in melt processing". *Polymer Blends Volume 1: Formulation*. Sous la direction de D.R. Paul et C.B. Bucknall. New York : John Wiley and Sons. 501-538.

FAVIS, B.D., CHALIFOUX, J.P. 1987. "Effect of viscosity ratio on the morphology of polypropylene / polycarbonate blends during processing". *Polymer Engineering and Science*. 27:21. 1591-1600.

FAVIS, B.D., CHALIFOUX, J.P. 1988. "Influence of composition on the morphology of polypropylene/polycarbonate blends". *Polymer*. 29:10. 1761-1767.

FAVIS, B.D., THERRIEN, D. 1991. "Factors influencing structure formation and phase size in an immiscible polymer blend of polycarbonate and polypropylene prepared by twin-screw extrusion". *Polymer*. 32:8. 1474-1481.

FAVIS, B.D., WILLIS, J.M. 1990. "Phase size/composition dependence in immiscible blends. Experimental and theoretical considerations". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 28:12. 2259-2269.

FAVIS, B.D. 1991. "Polymer alloys and blends. Recent advances". *Canadian Journal of Chemical Engineering*. 69:3. 619-625.

FAVIS, B.D., CIGANA, P., MATOS, M., TREMBLAY, A. 1997. "Factors influencing the efficacy of an interfacial modifier for the interface in an immiscible polymer blend". *Canadian Journal of Chemical Engineering*. 75:2. 273-281.

FERRY, J.D. 1980. *Viscoelastic Properties of Polymers*. New York: Wiley.

FLUMERFELT, R.W. 1972. "Drop breakup in simple shear fields of viscoelastic fluids".

Ind. Eng. Chem. Fundam. 11:312-318.

FORTELNY, I., KOVAR, J. 1988. "Theory of coalescence in immiscible polymer blends". *Polymer Composites*. 9:2. 119-124.

FORTELNY, I. 2000. "Breakup and coalescence of dispersed droplets in compatibilized polymer blends". *Journal of Macromolecular Science - Physics*. 39 (B):1. 67-78.

FORTELNY, I., KOVAR, J. 1989. "Droplet size of the minor component in the mixing of melts of immiscible polymers". *European Polymer Journal*. 25:3. 317-319.

FORTELNY, I., KOVAR, J. 1992. "Effect of the composition and properties of components on the phase structure of polymer blends". *European Polymer Journal*. 28:1. 85-90.

FORTELNY, I., KOVAR, J., STEPHAN, M. 1996. "Analysis of the phase structure development during the melt mixing of polymer blends ". *Journal of Elastomers and Plastics*. 28:2 . 106-139.

FRANZHEIM, O., RISCHE, T., STEPHAN, M., MACKNIGHT, W.J. 2000. "Blending of immiscible polymers in a mixing zone of a twin screw extruder - effects of compatibilization". *Polymer Engineering and Science*. 40:5. 1143-1156.

FREED, L.E., GRANDE, D.A., LINGBIN, Z., EMMANUAL, J., MARQUIS, J.C., LANGER, R. 1994. "Joint resurfacing using allograft chondrocytes and synthetic biodegradable polymer scaffolds". *Journal of Biomedical Materials Research*. 28:8. 891-899.

FREED, L.E., MARQUIS, J.C., NOHRIA, A., EMMANUAL, J., MIKOS, A.G., LANGER, R. 1993. "Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers". *Journal of Biomedical Materials Research*. 27:1. 11-23.

FRISCH, H.L., FRISCH, K.C., KLEMPNER, D. 1974. "Glass transitions of topologically interpenetrating polymer networks". *Polymer Engineering and Science*. 14:9. 646-650.

FRISCH, K.C., KLEMPNER, D., MIGDAL, S., FRISCH, H.L., GHIRADELLA, H. 1974. "Morphology of polyurethane-polyacrylate interpenetrating polymer network". *Polymer Engineering and Science*. 14:1. 78-76.

GALLOWAY, J.A., MONTMINY, M.D., MACOSKO, C.W. 2002. "Image analysis for interfacial area and cocontinuity detection in polymer blends". *Polymer*. 43:17. 4715-4722.

GERGEN, W. P., LUTZ, R.G., DAVISON, S. 1996. "Hydrogenated block copolymers in thermoplastic elastomer interpenetrating polymer networks". *Thermoplastic elastomers*. Sous la direction de G. Holden, N.R. Legge, R. Quirk et H.E. Schroeder. Munich : Hanser Publishers.

GEUSKENS, G. 1996. "Investigation of the morphology of polymer blends by nonconventional techniques". *Journal of Macromolecular Science - Physics: Proceedings of the 1995 Europhysics Conference on Macromolecular Physics, Jul 17-20 1995*. B35:3-4. 579-590.

GHODGAONKAR, P.G., SUNDARARAJ, U. 1996. "Prediction of dispersed phase drop diameter in polymer blends: the effect of elasticity". *Polymer Engineering and Science*. 36:12. 1656-1665.

GIORDANO, G.G., THOMSON, R.C., ISHAUG, S.L., MIKOS, A.G., CUMBER, S., GARCIA, C.A., LAHIRI-MUNIR, D. 1997. "Retinal pigment epithelium cells cultured on synthetic biodegradable polymers". *Journal of Biomedical Materials Research*. 34:1. 87-93.

GOGOLEWSKI, S., PENNINGS, A.J. 1983a. "Resorbable materials of poly(L-lactide) – 2. Fibers spun from solutions of poly(L-lactide) in good solvents". *Journal of Applied Polymer Science*. 28:3. 1045-1061.

GOGOLEWSKI, S., PENNINGS, A.J. 1983b. "Resorbable materials of poly(L-lactide). III. Porous materials for medical application". *Colloid and Polymer Science*. 261:6. 477-484.

GONZALEZ-NUNEZ, R., DE KEE, D., FAVIS, B.D. 1996. "Influence of coalescence on the morphology of the minor phase in melt-drawn polyamide-6/HDPE blends". *Polymer*. 37:21. 4689-4693.

GRACE, H.P. 1982. "Dispersion phenomena in high viscosity immiscible fluid systems and application of static mixers as dispersion devices in such systems". 14:3-6. 225-277.

GRIZZUTI, N., BIFULCO, O. 1997. "Effects of coalescence and breakup on the steady-state morphology of an immiscible polymer blend in shear flow". *Rheologica Acta*. 36:4. 406.

GUBBELS, F., BLACHER, S., VANLATHEM, E., JEROME, R., DELTOUR, R., BROUERS, F., TEYSSIE, Ph. 1995. "Design of electrical conductive composites: key role of the morphology on the electrical properties of carbon black filled polymer blends". *Macromolecules*. 28:5. 1559-1566.

GUO, H.F., PACKIRISAMY, S., GVOZDIC, N.V., MEIER, D.J. 1997. "Prediction and manipulation of the phase morphologies of multiphase polymer blends: 1. Ternary systems". *Polymer*. 38:4. 785-794.

GUO, H.F., PACKIRISAMY, S., MANI, R.S., ARONSON, C.L., GVOZDIC, N.V., MEIER, D.J. 1998 . "Compatibilizing effects of block copolymers in low-density polyethylene/polystyrene blends". *Polymer*. 39:12. 2495-2505.

HALTIA, A.-M., LAHTEENKORVA, K., TORMALA, P., HELMINEN, A., TUOMINEN, J., SEPPALA, J., VEITTOLA, S., AHVENLAMMI, J. 2002. "Self-reinforcement and hydrolytic degradation of amorphous lactic acid based poly(ester-amide), and of its composite with sol-gel derived fibers". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 13:10. 903-909.

HAN, C.D. 1981. *Multiphase Flow in Polymer Processing*. New York : Academic Press. 178 p.

HARRATS, C., BLACHER, S., FAYT, R., JEROME, R., TEYSSIE, Ph. 1995.

"Molecular design of multicomponent polymer systems XIX: stability of cocontinuous phase morphologies in low-density polyethylene-polystyrene blends emulsified by block copolymers". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 33:5. 801-811.

HARRATS, C., FAYT, R., JEROME, R. 2002. "Effect of block copolymers of various molecular architecture on the phase morphology and tensile properties of LDPE rich (LDPE/PS) blends". *Polymer*. 43:3. 863-873.

HARRATS, C., FAYT, R., JEROME, R., BLACHER, S. 2003. "Stabilization of a cocontinuous phase morphology by a tapered diblock or triblock copolymer in polystyrene-rich low-density polyethylene/polystyrene blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 41:2. 202-216.

HARRIS, L.D., KIM, B.-S., MOONEY, D.J. 1998. "Open pore biodegradable matrices formed with gas foaming". *Journal of Biomedical Materials Research*. 42:3. 396-402.

HE, J., BU, W., ZENG, J. 1997. "Co-phase continuity in immiscible binary polymer blends". *Polymer*. 38:26. 6347-6353.

HEDBERG, E.L., MIKOS, A.G. 2001. "Controlled release of bone growth factors from injectable, biodegradable polymer scaffolds for bone tissue engineering". *Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering, Nov 27-29 2000*. Boston, MA : Materials Research Society. 662, 3-7.

HEIKENS, D., BARENTSEN, W. 1977. "Particle dimensions in polystyrene/polyethylene blends as a function of their melt viscosity and of the concentration of added graft copolymer". *Polymer*. 18:1. 72-69.

HENCH, L.L. 1998. "Bioactive materials: the potential for tissue regeneration". *Journal of Biomedical Materials Research*. 41:4. 511-518.

HENCH, L.L. 1999. "Medical materials for the next millennium". *MRS Bulletin*. 24:5. 13-19.

HIETAOJA, P.T., HOLSTI-MIETTINEN, R.M., SEPPALA, J.V., IKKALA, O.T. 1994. "Effect of viscosity ratio on the phase inversion of polyamide 66/polypropylene blends". *Journal of Applied Polymer Science*. 54:11. 1613-1623.

HILJANEN-VAINIO, M., KARJALAINEN, T., SEPPALA, J. 1996. "Biodegradable lactone copolymers. I. Characterization and mechanical behavior of ε-caprolactone and lactide copolymers". *Journal of Applied Polymer Science*. 59:8. 1281-1288.

HILJANEN-VAINIO, M., VARPOMAA, P., SEPPALA, J., TORMALA, P. 1996. "Modification of poly(L-lactides) by blending: mechanical and hydrolytic behavior". *Macromol. Chem. Phys.* 197:1503-1523.

HO, R.M., WU, C.H., SU, A.C. 1990. "Morphology of plastic/rubber blends". *Polymer Engineering and Science*. 30:9. 511-518.

HOLLINGER, J.O. 1995. *Biomedical applications of synthetic biodegradable polymers*. CRC Press. 247 p.

HOLY, C.E., CHENG, C., DAVIES, J.E., SHOICHET, M.S. 2001. "Optimizing the sterilization of PLGA scaffolds for use in tissue engineering". *Biomaterials*. 22:1. 25-31.

HOLY, C.E., SHOICHET, M.S., DAVIES, J.E. 2000. "Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: Investigating initial cell-seeding density and culture period". *Journal of Biomedical Materials Research*. 51:3. 376-382.

HOU, Q., GRIJPMA, D.W., FEIJEN, J. 2003. "Porous polymeric structures for tissue engineering prepared by a coagulation, compression moulding and salt leaching technique". *Biomaterials*. 24:11. 1937-1947.

HSU, W.Y., WU, S. 1993. "Percolation behavior in morphology and modulus of polymer blends". *Polymer Engineering and Science*. 33:5. 293-302.

HU, G.-H., LI, H., FENG, L.-F. 2002. "A theoretical model for quiescent coarsening in

immiscible polymer blends". *AIChE Journal*. 48:11. 2620-2628.

HUA, F.J., PARK, T.G., LEE, D.S. 2003. "A facile preparation of highly interconnected macroporous poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) scaffolds by liquid-liquid phase separation of a PLGA-dioxane-water ternary system". *Polymer*. 44:6. 1911-1920.

HUITRIC, J., MEDERIC, P., MOAN, M., JARRIN, J. 1998. "Influence of composition and morphology on rheological properties of polyethylene/polyamide blends". *Polymer*. 39:20. 4849-4856.

HURRELL, S., CAMERON, R.E. 2001a. "Polyglycolide: Degradation and drug release. Part I: Changes in morphology during degradation". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 12:9. 811-816.

HURRELL, S., CAMERON, R.E. 2001b. "Polyglycolide: Degradation and drug release. Part II: Drug release". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 12:9. 817-820.

HURRELL, S., CAMERON, R.E. 2002. "The effect of initial polymer morphology on the degradation and drug release from polyglycolide". *Biomaterials*. 23:11. 2401-2409.

HURRELL, S., CAMERON, R.E. 2003. "The effect of buffer concentration, pH and buffer ions on the degradation and drug release from polyglycolide". *Polymer International*. 52:3. 358-366.

HURRELL, S., MILROY, G.E., CAMERON, R.E. 2003a. "The degradation of polyglycolide in water and deuterium oxide. Part I: The effect of reaction rate". *Polymer*. 44:5. 1421-1424.

HURRELL, S., MILROY, G.E., CAMERON, R.E. 2003b. "The distribution of water in degrading polyglycolide. Part I: Sample size and drug release". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 14:5. 457-464.

HUTMACHER, D.W. 2000. "Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage".

Biomaterials. 21:24. 2529-2543.

HYON, S.-H., JAMSHIDI, K., IKADA, Y. 1998. "Effects of residual monomer on the degradation of DL-lactide polymer". *Polymer International*. 46:3. 196-202.

IANNACE, S., MAFFEZZOLI, A., LEO, G., NICOLAIS, L. 2001. "Influence of crystal and amorphous phase morphology on hydrolytic degradation of PLLA subjected to different processing conditions". *Polymer*. 42:8. 3799-3807.

IGNJATOVIC, N., TOMIC, S., DAKIC, M., MIJIKOVIC, M., PLAVSIC, M., USKOKOVIC, D. 1999. "Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials". *Biomaterials.* 20:809-816.

ISHAUG-RILEY, S.L., CRANE-KRUGER, G.M., YASZEMSKI, M.J., MIKOS, A.G. 1998. "Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers". *Biomaterials*. 19:15. 1405-1412.

ISHAUG, S.L., PAYNE, R.G., YASZEMSKI, M.J., AUFDEMORTE, T.B., BIZIOS, R., MIKOS, A.G. 1996. "Osteoblast migration on poly(α-hydroxy esters)". *Journal of Engineering and Applied Science*. 50:4. 443-451.

ISHAUG, S.L., YASZEMSKI, M.J., BIZIOS, R., MIKOS, A.G. 1994. "Osteoblast function on synthetic biodegradable polymers". *Journal of Biomedical Materials Research*. 28:12. 1445-1453.

ITALA, A.I., YLANEN, H.O., EKHOLM, C., KARLSSON, K.H., ARO, H.T. 2001. "Pore diameter of more than 100 μm is not requisite for bone ingrowth in rabbits". *Journal of Biomedical Materials Research*. 58:6. 679-683.

JACOBSEN, S., DEGEE, Ph., FRITZ, H.G., DUBOIS, Ph., JEROME, R. 1999. "Polylactide (PLA) - a new way of production". *Polymer Engineering and Science*. 39:7. 1311-1319.

JACOBSEN, S., FRITZ, H.G. 1996. "Filling of poly(lactic acid) with native starch". *Polymer Engineering and Science*. 36:22. 2799-2804.

JACOBSEN, S., FRITZ, H.G. 1999. "Plasticizing polylactide - the effect of different plasticizers on the mechanical properties". *Polymer Engineering and Science*. 39:7. 1303-1310.

JACOBSEN, S., FRITZ, H.G., DEGEE, Ph., DUBOIS, Ph., JEROME, R. 2000. "Single-step reactive extrusion of PLLA in a corotating twin-screw extruder promoted by 2-ethylhexanoic acid tin(II) salt and triphenylphosphine". *Polymer*. 41:9. 3395-3403.

JAIN, R., SHAH, N.H., MALICK, A.W., RHODES, C.T. 1998. "Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative approaches". *Drug Develop. Ind. Pharm.* 24:703-727.

JAMSHIDI, K., HYON, S.-H., IKADA, Y. 1988. "Thermal characterization of polylactides". *Polymer*. 29:12. 2229-2234.

JANSSEN, J.M.H., MEIJER, H.E.H. 1993. "Droplet breakup mechanisms: Stepwise equilibrium versus transient dispersion". *Journal of Rheology*. 37:4. 597-608.

JANSSEN, J.M.H., MEIJER, H.E.H. 1995. "Dynamics of liquid-liquid mixing: A 2-zone model". *Polymer Engineering and Science*. 35:22. 1766-1780.

JANSSEUNE, T., MEWIS, J., MOLDENAERS, P., MINALE, M., MAFFETTONE, P.L. 2000. "Rheology and rheological morphology determination in immiscible two-phase polymer model blends". *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 93:1. 153-165.

JORDHAMO, G.M., MANSON, J.A., SPERLING, L.H. 1986. "Phase continuity and inversion in polymer blends and simultaneous interpenetrating networks". *Polymer Engineering and Science*. 26:8. 517-524.

KANG, J., SMITH, T.G., BIGIO, D.I. 1996. "Study of breakup mechanisms in cavity flow". *AIChE Journal*. 42:3. 649-659.

KARAM, H.J., BELLINGER, J.C. 1968. "Deformation and breakup of liquid droplets in a simple shear field". *I & EC Fund.* 7: 576-581. (non consultée)

KARGER-KOCSIS, J., KALLO, A., KULEZNEV, V.N. 1984. "Phase structure of impact-modified polypropylene blends". 25:2. 279-286.

KARJALAINEN, T., HILJANEN-VAINIO, M., MALIN, M., SEPPALA, J. 1996. "Biodegradable lactone copolymers. III. Mechanical properties of ε-caprolactone and lactide copolymers after hydrolysis in vitro ". *Journal of Applied Polymer Science*. 59:8. 1299-1304.

KELLOMAKI, M., NIIRANEN, H., PUUMANEN, K., ASHAMMAKHI, N., WARIS, T., TORMALA, P. 2000. "Bioabsorbable scaffolds for guided bone regeneration and generation". *Biomaterials*. 21:24. 2495-2505.

KIM, B.-S., MOONEY, D.J. 1998. "Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure". *Journal of Biomedical Materials Research*. 41:2. 322-332.

KITAYAMA, N., KESKKULA, H., PAUL, D.R. 2000a. "Reactive compatibilization of nylon 6/styrene-acrylonitrile copolymer blends: Part 1. Phase inversion behavior". *Polymer*. 41:22. 8041-8052.

KITAYAMA, N., KESKKULA, H., PAUL, D.R. 2000b. "Reactive compatibilization of nylon 6/styrene-acrylonitrile copolymer blends: Part 2. Dispersed phase particle size". *Polymer*. 41:22. 8053-8060.

KOLARIK, J., GEUSKENS, G. 1997. "Model for the permeability of binary polymer blends". *Polymer Networks & Blends*. 7:1. 13-18.

KONING, C., VAN DUIN, M., PAGNOULLE, C., JEROME, R. 1998. "Strategies for compatibilization of polymer blends". *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 23:4. 707-757.

KOPINKE, F.-D., REMMLER, M., MACKENZIE, K., MOEDER, M., WACHSEN, O. 1996. "Thermal decomposition of biodegradable polyesters - II. Poly(lactic acid)". *Polymer Degradation and Stability*. 53:3. 329-342.

KRESGE, E. N. 1978. "Rubbery thermoplastic blends". *Polymer blends*. Sous la

direction de D.R. Paul et S. Newman. New York : Academic Press. 293-318.

LAUN, H.M. 1986. "Prediction of Elastic Strains of Polymer Melts in Shear and Elongation". *Journal of Rheology.* 30:3. 459-501.

LAZO, N.D.B., SCOTT, C.E. 1999. "Morphology development during phase inversion of a PS/PE blend in isothermal, steady shear flow ". *Polymer*. 40:20. 5469-5478.

LEE, J.K., HAN, C.D. 1999b. "Evolution of a dispersed morphology from a co-continuous morphology in immiscible polymer blends". *Polymer*. 40:10. 2521-2536.

LEE, J.Y., NAM, S.H., IM, S.Y., PARK, Y.J., LEE, Y.M., SEOL, Y.J. et al. 2002. "Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials". *Journal of Controlled Release.* 78:1-3. 187-197.

LEE, J.K., HAN, C.D. 1999a. "Evolution of polymer blend morphology during compounding in an internal mixer". *Polymer*. 40:23. 6277-6296.

LEE, J.H., PARK, T.G., PARK, H.S., LEE, D.S., LEE, Y.K., YOON, S.C., NAM, J.-D. 2003. "Thermal and mechanical characteristics of poly(L-lactic acid) nanocomposite scaffold". *Biomaterials*. 24: 16. 2773-2778.

LEE, K.H., KIM, H.Y., KHIL, M.S., RA, Y.M., LEE, D.R. 2003. "Characterization of nano-structured poly(ε-caprolactone) nonwoven mats via electrospinning". *Polymer*. 44:4. 1287-1294.

LEHERMEIER, H.J., DORGAN, J.R., WAY, J.D. 2001. "Gas permeation properties of poly(lactic acid)". *Journal of Membrane Science*. 190:2. 243-251.

LEHERMEIER, H.J., DORGAN, J.R. 2001. "Melt rheology of poly(lactic acid): Consequences of blending chain architectures". *Polymer Engineering and Science*. 41:12. 2172-2184.

LEPERS, J.-C., FAVIS, B.D. 1999. "Interfacial tension reduction and coalescence suppression in compatibilized polymer blends ". *AIChE Journal*. 45:4. 887-895.

LEPERS, J.-C., FAVIS, B.D., LACROIX, C. 1999. "Influence of partial emulsification

on coalescence suppression and interfacial tension reduction in PP/PET blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 37:9. 939-951.

LEPERS, J.-C., FAVIS, B.D., TABAR, R.J. 1997. "Relative role of coalescence and interfacial tension in controlling dispersed phase size reduction during the compatibilization of polyethylene terephthalate/polypropylene blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 35:14. 2271-2280.

LERDWIJITJARUD, W., SIRIVAT, A., LARSON, R.G. 2002. "Influence of elasticity on dispersed-phase droplet size in immiscible polymer blends in simple shearing flow". *Polymer Engineering and Science*. 42:4. 798-809.

LEVITT, L., MACOSKO, C.W. 1999. "Shearing of polymer drops with interface modification". *Macromolecules*. 32:19. 6270-6277.

LEVITT, L., MACOSKO, C.W., PEARSON, S.D. 1996. "Influence of normal stress difference on polymer drop deformation". *Polymer Engineering and Science*. 36:12. 1647-1655.

LI, H., HU, G.-H. 2001b. "A two-zone melting model for polymer blends in a batch mixer". *Polymer Engineering and Science*. 41:5. 763-770.

LI, H., HU, G.-H. 2001a. "Early stage of the morphology development of immiscible polymer blends during melt blending: Compatibilized vs. uncompatibilized blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 39:5. 601-610.

LI, H., HU, G.-H., SOUSA, J.A. 1999. "Morphology development of immiscible polymer blends during melt blending: Effects of interfacial agents on the liquid-solid interfacial heat transfer". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 37:23. 3368-3384.

LI, J. 2001. *Co-continuous polymer blends*. Montréal: Thèse de Doctorat, École Polytechnique.

LI, J., FAVIS, B.D. 2002. "Strategies to measure and optimize the migration of the interfacial modifier to the interface in immiscible polymer blends". *Polymer*. 43:18.

4935-4945.

LI, J., MA, P.L., FAVIS, B.D. 2002. "The role of the blend interface type on morphology in cocontinuous polymer blends". *Macromolecules*. 35:6. 2005-2016.

LI, S., GARREAU, H., VERT, M. 1990a. "Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α-hydroxy acids) in aqueous media. Part 2 Degradation of lactide-glycolide copolymers. PLA37.5GA25 and PLA75GA25". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1:3. 131.

LI, S., GARREAU, H., VERT, M. 1990b. "Structure-property relationships in the case of the degradation of solid aliphatic poly(α-hydroxy acids) in aqueous media. Part 1 Poly(DL-lactic acid)". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1:3. 123.

LI, S., GARREAU, H., VERT, M. 1990c. "Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α-hydroxy acids) in aqueous media part 3 influence of the morphology of poly(L-lactic acid)". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1:4. 198-206.

LI, W.-J., LAURENCIN, C.T., CATERSON, E.J., TUAN, R.S., KO, F.K. 2002. "Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering". *Journal of Biomedical Materials Research*. 60:4. 613-621.

LIANG, H., FAVIS, B.D., YU, Y.S., EISENBERG, A. 1999. "Correlation between the interfacial tension and dispersed phase morphology in interfacially modified blends of LLDPE and PVC". *Macromolecules*. 32:5. 1637-1642.

LIM, D.W., PARK, T.G. 2000. "Stereocomplex formation between enantiomeric PLA-PEG-PLA triblock copolymers: characterization and use as protein-delivery microparticulate carriers". *Journal of Applied Polymer Science*. 75:13. 1615-1623.

LIN, J.S., CICERO, J.A., DORGAN, J.R., GARRETT, J., RUNT, J. 2002. "Effects of molecular architecture on two-step, melt-spun poly(lactic acid) fibers". *Journal of Applied Polymer Science*. 86:11. 2839-2846.

LINDT, J.T., GHOSH, A.K. 1992. "Fluid mechanics of the formation of polymer blends. Part I: formation of lamellar structures". *Polymer Engineering and Science.* 32:24. 1802-1813.

LO, H., KADIYALA, S., GUGGINO, S.E., LEONG, K.W. 1996. "Poly(L-lactic acid) foams with cell seeding and controlled-release capacity". *Journal of Biomedical Materials Research.* 30:4. 475-484.

LOMELLINI, P., MATOS, M., FAVIS, B.D. 1996. "Interfacial modification of polymer blends - the emulsification curve: 2. Predicting the critical concentration of interfacial modifier from geometrical considerations". *Polymer.* 37:25. 5689-5694.

LU, L., MIKOS, A.G. 1996. "Importance of new processing techniques in tissue engineering". *MRS Bulletin.* 21:11. 28-32.

LU, L., NYALAKONDA, K., KAM, L., BIZIOS, R., GOPFERICH, A., MIKOS, A.G. 2001. "Retinal pigment epithelial cell adhesion on novel micropatterned surfaces fabricated from synthetic biodegradable polymers". *Biomaterials.* 22:3. 291-297.

LU, L., PETER, S.J., LYMAN, M.D., LAI, H.-L., LEITE, S.M., TAMADA, J.A., UYAMA, S., VACANTI, J.P., LANGER, R., MIKOS, A.G. 2000. "In vitro and in vivo degradation of porous poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams". *Biomaterials.* 21:18. 1837-1845.

LU, L., PETER, S.J., LYMAN, M.D., LAI, H.-L., LEITE, S.M., TAMADA, J.A., VACANTI, J.P., LANGER, R., MIKOS, A.G. 2000. "In vitro degradation of porous poly(L-lactic acid) foams". *Biomaterials.* 21:15. 1595-1605.

LUCIANI, A., CHAMPAGNE, M.F., UTRACKI, L.A. 1996a. "Interfacial tension in polymer blends. Part 1: theory". *Polymer Networks & Blends.* 6:1. 41-50.

LUCIANI, A., CHAMPAGNE, M.F., UTRACKI, L.A. 1996b. "Interfacial tension in polymer blends. Part 2: measurements". *Polymer Networks & Blends.* 6:2. 51-62.

LUCIANI, A., CHAMPAGNE, M.F., UTRACKI, L.A. 1997. "Interfacial tension coefficient from the retraction of ellipsoidal drops". *Journal of Polymer Science,*

Part B: Polymer Physics. 35:9. 1393-1403.

LUCIANI, A., JARRIN, J. 1996. "Morphology development in immiscible polymer blends". *Polymer Engineering and Science*. 36:12. 1619-1626.

LUCIANO, R.M., ZAVAGLIA, C.A.C., DUEK, E.A.R., ALBERTO-RINCON, M.C. 2003. "Synthesis and characterization of poly(L-lactic acid) membranes: Studies in vivo and in vitro". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 14:1. 87-94.

LYNCH, S.E., GENCO, R.J., MARX, R.E. 1999. *Tissue Engineering, Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Quintessence Publishing Co. 297 p.

LYNGAAE-JORGENSEN, J. 1998. "Diblock copolymers and steric stabilization during flow". *Journal of Macromolecular Science - Physics*. B37:2. 239-253.

LYNGAAE-JORGENSEN, J., KUTA, A., SONDERGAARD, K., POULSEN, K.V. 1993. "Structure and properties of polymer blends with dual phase continuity". *Polymer Networks & Blends*. 3:1. 1-13.

LYNGAAE-JORGENSEN, J., LUNDE RASMUSSEN, K., CHTCHERBAKOVA, E.A., UTRACKI, L.A. 1999. "Flow induced deformation of dual-phase continuity in polymer blends and alloys. Part I". *Polymer Engineering and Science*. 39:6. 1060-1071.

LYNGAAE-JORGENSEN, J., SONDERGAARD, K., UTRACKI, L.A., VALENZA, A. 1993. "Formation of ellipsoidal drops in simple shear flow". *Polymer Networks & Blends*. 3:4. 167.

LYNGAAE-JORGENSEN, J., UTRACKI, L.A. 1991. "Dual phase continuity in polymer blends". *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* 48/49:189-209.

LYU, S., BATES, F.S., MACOSKO, C.W. 2002a. "Modeling of coalescence in polymer blends". *AIChE Journal.* 48:4715-4722.

LYU, S.-P., BATES, F.S., MACOSKO, C.W. 2000. "Coalescence in polymer blends

during shearing". *AIChE Journal*. 46:2. 229-238.

LYU, S.-P., CERNOHOUS, J.J., BATES, F.S., MACOSKO, C.W. 1999. "Interfacial reaction induced roughening in polymer blends". *Macromolecules*. 32:1. 106-110.

LYU, S., JONES, T.D., BATES, F.S., MACOSKO, C.W. 2002b. "Role of block copolymers on suppression of droplet coalescence". *Macromolecules*. 35:20. 7845-7855.

MA, P.X., CHOI, J.W. 2001. "Biodegradable polymer scaffolds with well-defined interconnected spherical pore network". *Tissue Engineering*. 7:1. 23-33.

MA, P.X., ZHANG, R. 2001. "Microtubular architecture of biodegradable polymer scaffolds". *Journal of Biomedical Materials Research*. 56:4. 469-477.

MA, P.X., ZHANG, R. 1999. "Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix". *Journal of Biomedical Materials Research*. 46:1. 60-72.

MA, P.X., ZHANG, R., XIAO, G., FRANCESCHI, R. 2001. "Engineering new bone tissue in vitro on highly porous poly(α-hydroxy acids)/hydroxyapatite composite scaffolds". *Journal of Biomedical Materials Research*. 54:2. 284-293.

MA, W., MCCARTHY, S.P. 1998. "Biodegradable polymer blends of polylactic acid (PLA) and polybutylene succinate". *Proceedings of the 1998 56th Annual Technical Conference, ANTEC. Part 2 (of 3), Apr 26-30 1998*. Atlanta, GA, USA : Soc Plast Eng, Brookfield, CT, USA. 2, 2542-2545.

MA, W., WANG, L., GROSS, R.A., MCCARTHY, S.P. 1997. "Preparation and characterization of poly(lactic acid) and maleic anhydride graft copolymer (PLA-g-MAH) and its blends with PEG". *Proceedings of the 1997 Spring ACS Meeting, Apr 13-17 1997*. San Francisco, CA, USA : ACS, Washington, DC, USA. 76, 527-528.

MACOSKO, C.W. 2000. "Morphology development and control in immiscible polymer blends". *Macromol. Symp.* 149:171-184.

MACOSKO, C.W., GUEGAN, P., KHANDPUR, A.K., NAKAYAMA, A.,

MARECHAL, P., INOUE, T. 1996. "Compatibilizers for melt blending: premade block copolymers". *Macromolecules*. 29:17. 5590-5598.

MALIN, M., HILJANEN-VAINIO, M., KARJALAINEN, T., SEPPALA, J. 1996. "Biodegradable lactone copolymers. II. Hydrolytic study of ε-caprolactone and lactide copolymers". *Journal of Applied Polymer Science*. 59:8. 1289-1298.

MAMAT, A., VU-KHANH, T., CIGANA, P., FAVIS, B.D. 1997. "Impact fracture behavior of nylon-6/ABS blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 35:16. 2583-2592.

MAQUET, V., BLACHER, S., PIRARD, R., PIRARD, J.-P., JEROME, R. 2000. "Characterization of porous polylactide foams by image analysis and impedance spectroscopy". *Langmuir*. 16:26. 10463-10470.

MAQUET, V., JEROME, R. 1997. "Design of macroporous biodegradable polymer scaffolds for cell transplantation". *Materials Science Forum*. 250:15-42.

MARGOLINA, A., WU, S. 1988. "Percolation model for brittle-tough transition in nylon/rubber blends". *Polymer*. 29:12. 2170-2173.

MARIC, M., MACOSKO, C.W. 2001. "Improving polymer blend dispersions in mini-mixers". *Polymer Engineering and Science*. 41:1. 118-130.

MARIC, M., MACOSKO, C.W. 2002. "Block copolymer compatibilizers for polystyrene/poly(dimethylsiloxane) blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 40:4 . 346-357.

MARIN, N., FAVIS, B.D. 2002. "Co-continuous morphology development in partially miscible PMMA/PC blends". *Polymer*. 43:17. 4723-4731.

MARQUEZ, A., QUIJANO, J., GAULIN, M. 1996. "Calibration technique to evaluate the power-law parameters of polymer melts using a torque-rheometer". *Polymer Engineering and Science*. 36:20. 2556-2563.

MARTIN, O., AVEROUS, L. 2001. "Poly(lactic acid): Plasticization and properties of

biodegradable multiphase systems". *Polymer*. 42:14. 6209-6219.

MARTIN, P., CARREAU, P.J., FAVIS, B.D., JEROME, R. 2000. "Investigating the morphology/rheology interrelationships in immiscible polymer blends". *Journal of Rheology*. 44:3. 569-583.

MATOS, M., FAVIS, B.D., LOMELLINI, P. 1995. "Interfacial modification of polymer blends - the emulsification curve: 1. Influence of molecular weight and chemical composition of the interfacial modifier". *Polymer*. 36:20. 3899.

MEINIG, R.P., RAHN, B., PERREN, S.M., GOGOLEWSKI, S. 1996. "Bone regeneration with resorbable polymeric membranes: treatment of diaphyseal bone defects in the rabbit radius with poly(L-lactide) membrane. A pilot study". *J. Orthop. Trauma.* 10:178-190.

MEKHILEF, N., CARREAU, P.J., FAVIS, B.D., MARTIN, P., OUHLAL, A. 2000. "Viscoelastic properties and interfacial tension of polystyrene-polyethylene blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 38:10. 1359-1368.

MEKHILEF, N., FAVIS, B.D., CARREAU, P.J. 1997. "Morphological stability, interfacial tension, and dual-phase continuity in polystyrene-polyethylene blends". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 35:2. 293-308.

MEKHILEF, N., VERHOOGT, H. 1996. "Phase inversion and dual-phase continuity in polymer blends: theoretical predictions and experimental results". *Polymer*. 37:18. 4069-4077.

METELKIN, V.I., BLEKHT, V.S. 1984. "Formation of a continuous phase in heterogeneous polymer mixtures". *Colloid Journal of the USSR (English Translation of Kolloidnyi Zhurnal)*. 46:3. 425-429.

MEZGHANI, Kh., SPRUIELL, J.E. 1998. "High speed melt spinning of poly(L-lactic acid) filaments". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 36:6. 1005-1012.

MIDDLETON, J.C., TIPTON, A.J. 2000. "Synthetic biodegradable polymers as

orthopedic devices". *Biomaterials*. 21:23. 2335-2346.

MIGHRI, F., AJJI, A., CARREAU, P.J. 1997. "Influence of elastic properties on drop deformation in elongational flow". *Journal of Rheology*. 41:5. 1183-1201.

MIGHRI, F., CARREAU, P.J., AJJI, A. 1998. "Influence of elastic properties on drop deformation and breakup in shear flow". *Journal of Rheology*. 42:6. 1477-1490.

MIGLIARESI, C., COHN, D., DE LOLLIS, A., FAMBRI, L. 1991. "Dynamic mechanical and calorimetric analysis of compression-molded PLLA of different molecular weights. Effect of thermal treatments". *Journal of Applied Polymer Science*. 43:1. 83-95.

MIKOS, A.G., LYMAN, M.D., FREED, L.E., LANGER, R. 1994a. "Wetting of poly(L-lactic acid) and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams for tissue culture". *Biomaterials*. 15:1. 55-58.

MIKOS, A.G., BAO, Y., CIMA, L.G., INGBER, D.E., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1993. "Preparation of poly(glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation". *Journal of Biomedical Materials Research*. 27:2. 183-189.

MIKOS, A.G., SARAKINO, G., LYMAN, M.D., INGBER, D.E., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1993. "Prevascularization of porous biodegradable polymers". *Biotechnology and Bioengineering*. 42:6. 716-723.

MIKOS, A.G., SARAKINOS, G., LEITE, S.M., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1993. "Laminated three-dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering". *Biomaterials*. 14:5. 323-330.

MIKOS, A.G., THORSEN, A.J., CZERWONKA, L.A., BAO, Y., LANGER, R., WINSLOW, D.N., VACANTI, J.P. 1994b. "Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) foams". *Polymer*. 35:5. 1068-1077.

MILES, I.S., ZUREK, A. 1988. "Preparation, structure, and properties of two-phase co-continuous polymers blends". *Polymer Engineering and Science*. 28:12. 796-814.

MILNER, S.T., XI, H. 1996. "How copolymers promote mixing of immiscible homopolymers". *Journal of Rheology*. 40: 4. 663-687.

MIN, K., WHITE, J.L., FELLERS, J.F. 1984a. "Development of phase morphology in incompatible polymer blends during mixing and its variation in extrusion". *Polymer Engineering and Science*. 24:17. 1327-1336.

MIN, K., WHITE, J.L., FELLERS, J.F. 1984b. "High density polyethylene / polystyrene blends: phase distribution morphology, rheological measurements, extrusion, and melt spinning behavior". 29:6. 2117-2142.

MINALE, M., MEWIS, J., MOLDENAERS, P. 1998. "Study of the morphological hysteresis in immiscible polymer blends". *AIChE Journal*. 44:4. 943-950.

MINALE, M., MOLDENAERS, P., MEWIS, J. 1997. "Effect of shear history on the morphology of immiscible polymer blends". *Macromolecules*. 30:18. 5470-5475.

MONTMINY, M.D., TANNENBAUM, A.R., MACOSKO, C.W. 2001. "New algorithms for 3-D imaging and analysis of open-celled foams". *Journal of Cellular Plastics*. 37:6. 501-515.

MOONEY, D.J., MAZZONI, C.L., BREUER, C., MCNAMARA, K., HERN, D., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1996. "Stabilized polyglycolic acid fibre-based tubes for tissue engineering". *Biomaterials*. 17: 2. 115.

MOONEY, D.J., PARK, S., KAUFMANN, P.M., SANO, K., MCNAMARA, K., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1995. "Biodegradable sponges for hepatocyte transplantation". *Journal of Biomedical Materials Research*. 29:8. 959-965.

MOONEY, D.J., MIKOS, A.G. 1999. "Growing new organs". *Scientific American*. 280:4. 60-65.

MOONEY, D.J., SANO, K., KAUFMANN, P.M., MAJAHOD, K., SCHLOO, B., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1997. "Long-term engraftment of hepatocytes transplanted on biodegradable polymer sponges". *Journal of Biomedical Materials Research*. 37:3. 413-420.

MOUSA, H., AGTEROF, W., MELLEMA, J. 2001. "Experimental investigation of the orthokinetic coalescence efficiency of droplets in simple shear flow". *Journal of Colloid and Interface Science*. 240:1. 340-348.

MURPHY, W.L., DENNIS, R.G., KILENY, J.L., MOONEY, D.J. 2002. "Salt fusion: An approach to improve pore interconnectivity within tissue engineering scaffolds". *Tissue Engineering.* 8:1. 43-52.

MURPHY, W.L., KOHN, D.H., MOONEY, D.J. 2000. "Growth of continuous bonelike mineral within porous poly(lactide-co-glycolide) scaffolds in vitro". *Journal of Biomedical Materials Research.* 50:1. 50-58.

MURPHY, W.L., PETERS, M.C., KOHN, D.H., MOONEY, D.J. 2000. "Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering". *Biomaterials*. 21:24. 2521-2527.

NA, Y.H., HE, Y., SHUAI, X., KIKKAWA, Y., DOI, Y., INOUE, Y. 2002. "Compatibilization effect of poly(ε-caprolactone)-b-poly(ethylene glycol) block copolymers and phase morphology analysis in immiscible poly(lactide)/poly(ε-caprolactone) blends". *Biomacromolecules.* 3:6. 1179-1186.

NAKAMURA, T., HITOMI, S., WATANABE, S., SHIMIZU, Y., JAMSHIDI, K., HYON, S.-H., IKADA, Y. 1989. "Bioabsorption of polylactides with different molecular properties". *Journal of Biomedical Materials Research.* 23:10. 1115-1130.

NAM, Y.S., PARK, T.G. 1999a. "Biodegradable polymeric microcellular foams by modified thermally induced phase separation method". *Biomaterials*. 20:19. 1783-1790.

NAM, Y.S., PARK, T.G. 1999b. "Porous biodegradable polymeric scaffolds prepared by thermally induced phase separation". *Journal of Biomedical Materials Research.* 47:1. 8-17.

NAM, Y.S., YOON, J.J., PARK, T.G. 2000. "Novel fabrication method of macroporous

biodegradable polymer scaffolds using gas foaming salt as a porogen additive". *Journal of Biomedical Materials Research.* 53:1. 1-7.

OKAMOTO, S., ISHIDA, H. 2001. "Nondestructive evaluation of the three-dimensional morphology of polyethylene/polystyrene blends by thermal conductivity". *Macromolecules.* 34:21. 7392-7402.

PALADE, L.-I., LEHERMEIER, H.J., DORGAN, J.R. 2001. "Melt rheology of high L-content poly(lactic acid)". *Macromolecules.* 34:5. 1384-1390.

PARK, A., WU, B., GRIFFITH, L.G. 1998. "Integration of surface modification and 3D fabrication techniques to prepare patterned poly(L-lactide) substrates allowing regionally selective cell adhesion". *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition.* 9:2. 89-110.

PARK, C.B., BEHRAVESH, A.H., VENTER, R.D. 1998. "Low density microcellular foam processing in extrusion using CO_2". *Polymer Engineering and Science.* 38:11. 1812-1823.

PARK, T.G., COHEN, S., LANGER, R. 1992. "Poly(L-lactic acid)/pluronic blends. Characterization of phase separation behavior, degradation, and morphology and use as protein-releasing matrices". *Macromolecules.* 25:1. 116-122.

PATRICK, C.W., MIKOS, A.G., MCINTIRE, L.V. 1998. *Frontiers in tissue engineering.* Pergamon. 700 p.

PAUL, D.R., BARLOW, J.W. 1980. "Polymer blends (or alloys)". C18:1. 109-168.

PETER, S.J., LU, L., KIM, D.J., MIKOS, A.G. 2000. "Marrow stromal osteoblast function on a poly(propylene fumarate)/β-tricalcium phosphate biodegradable orthopaedic composite". *Biomaterials.* 21:12. 1207-1213.

PETERS, M.C., MOONEY, D.J. 1997. "Synthetic extracellular matrices for cell transplantation". *Materials Science Forum.* 250:43-52.

PETERS, M.C., POLVERINI, P.J., MOONEY, D.J. 2002. "Engineering vascular

networks in porous polymer matrices". *Journal of Biomedical Materials Research.* 60:4. 668-678.

PINEDA, L.M., BUSING, M., MEINIG, R.P., GOGOLEWSKI, S. 1996. "Bone regeneration with resorbable polymeric membranes. III. Effect of poly(L-lactide) membrane pore size on the bone healing process in large defects". *Journal of Biomedical Materials Research.* 31:3. 385-394.

PLOCHOCKI, A.P., DAGLI, S.S., ANDREWS, R.D. 1990. "Interface in binary mixtures of polymers containing a corresponding block copolymer. Effects of industrial mixing processes and of coalescence". *Polymer Engineering and Science.* 30:12. 741-752.

POLIZU, S., FAVIS, B.D., VU-KHANH, T. 1999. "Morphology-interface-property relationships in polystyrene/ethylene-propylene rubber blends. 2. Influence of areal density and interfacial saturation of diblock and triblock copolymer interfacial modifiers". *Macromolecules.* 32:10. 3448-3456.

POTSCHKE, P., PAUL, D.R. 2003. "Formation of co-continuous structures in melt-mixed immiscible polymer blends". *Journal of Macromolecular Science - Polymer Reviews.* 43:1 . 87-141.

PRIORE, B.E., WALKER, L.M. 2001. "Coalescence analysis through small-angle light scattering". *AIChE Journal.* 47:12. 2644-2652.

PUIGGALI, J., IKADA, Y., TSUJI, H., CARTIER, L., OKIHARA, T., LOTZ, B. 2000. "Frustrated structure of poly(L-lactide)". *Polymer.* 41:25. 8921-8930.

QUINTENS, D., GROENINCKX, G., GUEST, M., AERTS, L. 1990b. "Mechanical behavior related to the phase morphology of PC/SAN polymer blends". *Polymer Engineering and Science.* 30:22. 1474-1483.

QUINTENS, D., GROENINCKX, G., GUEST, M., AERTS, L. 1990a. "Phase morphology coarsening and quantitative morphological characterization of a 60/40 blend of polycarbonate of bisphenol A (PC) and poly(styrene-co-acrylonitrile)

(SAN)". *Polymer Engineering and Science.* 30:22. 1484-1490.

QUINTENS, D., GROENINCKX, G., GUEST, M., AERTS, L. 1991. "Phase morphology characterization and ultimate mechanical properties of 60/40 PC/SAN blend: influence of the acrylonitrile content of SAN". *Polymer Engineering and Science.* 31:16. 1215-1221.

RAMIC, A.J., STEHLIN, J.C., HUDSON, S.D., JAMIESON, A.M., MANAS-ZLOCZOWER, I. 2000. "Influence of block copolymer on droplet breakup and coalescence in model immiscible polymer blends". *Macromolecules.* 33:2. 371-374.

RAMKUMAR, D.H.S., BHATTACHARYA, M. 1998. "Steady shear and dynamic properties of biodegradable polyesters". *Polymer Engineering and Science.* 38:9. 1426-1435.

RATNAGIRI, R., SCOTT, C.E. 1998. "Phase inversion during compounding with a low melting major component: Polycaprolactone/polyethylene blends". *Polymer Engineering and Science.* 38:10. 1751-1762.

RATNER, B.D., HOFFMAN, A.S., SCHOEN, F.J., LEMONS, J.E. 1996. *Biomaterials science: An introduction to Materials in Medicine* . Academic Press.

RECUM, A.F.V. 1999. *Handbook of Biomaterials Evaluation - Scientific, Technical and clinical Testing of Implant Materials.* Taylor & Francis.

REIGNIER, J. 2002. *Les morphologies de type goutte composite dans les mélanges de polymères immiscibles.* Montréal : Thèse de Doctorat, École Polytechnique.

REIGNIER, J., FAVIS, B.D., HEUZEY, M.-C. 2003. "Factors influencing encapsulation behavior in composite droplet-type polymer blends". *Polymer.* 44:1. 49-59.

ROETHER, J.A., BOCCACCINI, A.R., HENCH, L.L., MAQUET, V., GAUTIER, S., JEROME, R. 2002. "Development and in vitro characterization of novel bioresorbable and bioactive composite materials based on polylactide foams and Bioglass ® for tissue engineering applications". *Biomaterials.* 23:18. 3871-3878.

ROETHER, J.A., GOUGH, J.E., BOCCACCINI, A.R., HENCH, L.L., MAQUET, V., JEROME, R. 2002. "Novel bioresorbable and bioactive composites based on bioactive glass and polylactide foams for bone tissue engineering ". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 13:12. 1207-1214.

ROLAND, C.M., BOHM, G.G.A. 1984. "Shear-induced coalescence in two-phase polymeric systems. I. Determination from small-angle neutron scattering measurements". *Journal of Polymer Science, Polymer Physics Edition*. 22:1. 79-93.

ROSEN, S.L. 1993. *Fundamental principles of polymeric materials*. John Wiley and Sons. 419 p.

RUMSCHEIDT, F.D., MASON, S.G. 1961. "Particle motions in sheared suspensions. XII. Deformation and burst of fluid drops in shear and hyperbolic flow". *Journal of Colloid and Interface Science*. 16:238-261.

SALTIKOV, S.A. 1967. "The determination of the size distribution of particles in an opaque material from a measurement of the size distribution of their sections". *Proceedings of the Second International Congress for Stereology*. Berlin: Springer-Verlag. 163-173.

SARASUA, J.-R., PRUD'HOMME, R.E., WISNIEWSKI, M., LE BORGNE, A., SPASSKY, N. 1998. "Crystallization and melting behavior of polylactides". *Macromolecules*. 31:12. 3895-3905.

SARAZIN, P., FAVIS B.D., Structure co-continue dans les mélanges poly(L-lactide)/polystyrène. 2001. Poster présenté à la conférence GFP-SQP. Nancy.

SCHINDLER, A., HARPER, D. 1979. "Polylactide 2. Viscosity-molecular weight relationships and unperturbed chain dimensions". *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition*. 17:8. 2593-2599.

SCHMACK, G., TAENDLER, B., VOGEL, R., BEYREUTHER, R., JACOBSEN, S., FRITZ, H.-G. 1999. "Biodegradable fibers of poly(L-lactide) produced by high-speed melt spinning and spin drawing". *Journal of Applied Polymer Science*. 73:14.

2785-2797.

SCHOOLENBERG, G.E., DURING, F. 1998. "Coalescence and interfacial tension measurements for polymer melts: A technique using the spinning drop apparatus". *Polymer*. 39:4. 757-763.

SCHOOLENBERG, G.E., DURING, F., INGENBLEEK, G. 1998. "Coalescence and interfacial tension measurements for polymer melts: Experiments on a PS-PE model system". *Polymer*. 39:4. 765-772.

SCHUGENS, Ch., GRANDFILS, Ch., JEROME, R., TEYSSIE, Ph., DELREE, P., MARTIN, D., MALGRANGE, B., MOONEN, G. 1995. "Preparation of a macroporous biodegradable polylactide implant for neuronal transplantation". *Journal of Biomedical Materials Research*. 29:11. 1349-1362.

SCHUGENS, Ch., MAQUET, V., GRANDFILS, C., JEROME, R., TEYSSIE, Ph. 1996. "Biodegradable and macroporous polylactide implants for cell transplantation: 1. preparation of macroporous polylactide supports by solid-liquid phase separation". *Polymer*. 37:6. 1027.

SCHUGENS, Ch., MAQUET, V., GRANDFILS, Ch., JEROME, R., TEYSSIE, Ph. 1996. "Polylactide macroporous biodegradable implants for cell transplantation. II. Preparation of polylactide foams by liquid-liquid phase separation". *Journal of Biomedical Materials Research*. 30:4. 449-461.

SCHWACH, G., COUDANE, J., ENGEL, R., VERT, M. 2002. "Influence of polymerization conditions on the hydrolytic degradation of poly(DL-lactide) polymerized in the presence of stannous octoate or zinc-metal". *Biomaterials*. 23:4. 993-1002.

SCOTT, C.E., MACOSKO, C.W. 1991. "Model experiments concerning morphology development during the initial stages of polymer blending". *Polymer Bulletin (Berlin)*. 26:3. 341-348.

SCOTT, Ch.E., MACOSKO, Ch.W. 1995. "Processing and morphology of

polystyrene/ethylene-propylene rubber reactive and nonreactive blends". *Polymer Engineering and Science*. 35:24. 1938-1948.

SCOTT, C., MACOSKO, C. 1994. "Model experiments for the interfacial reaction between polymers during reactive polymer bending". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 32:2. 205-213.

SCOTT, C.E., JOUNG, S.K. 1996. "Viscosity ratio effects in the compounding of low viscosity, immiscible fluids into polymeric matrices". *Polymer Engineering and Science*. 36:12. 1666-1674.

SCOTT, C.E., MACOSKO, C.W. 1995. "Morphology development during the initial stages of polymer-polymer blending". *Polymer*. 36:3. 461-470.

SERPE, G., JARRIN, J., DAWANS, F. 1990. "Morphology-processing relationships in polyethlene-polyamide blends". *Polymer Engineering and Science*. 30:9. 553-565.

SHASTRI, V.P., MARTIN, I., LANGER, R. 2000. "Macroporous polymer foams by hydrocarbon templating". *PNAS*. 97:1970-1975.

SHERIDAN, M.H., SHEA, L.D., PETERS, M.C., MOONEY, D.J. 2000. "Bioadsorbable polymer scaffolds for tissue engineering capable of sustained growth factor delivery". *Journal of Controlled Release*. 64:1-3. 91-102.

SHETH, M., KUMAR, R.A., DAVE, V., GROSS, R.A., MCCARTHY, S.P. 1997. "Biodegradable polymer blends of poly(lactic acid) and poly(ethylene glycol)". *Journal of Applied Polymer Science*. 66:8. 1495-1505.

SHIH, C.-K. 1995. "Mixing and morphological transformations in the compounding process for polymer blends: the phase inversion mechanism". *Polymer Engineering and Science*. 35:21. 1688-1694.

SHIKINAMI, Y., OKUNO, M. 1999. "Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particules and poly-L-lactide (PLLA): Part I. Basic characteristics". *Biomaterials*. 20:859-877.

SHIN, H., JO, S., MIKOS, A.G. 2003. "Biomimetic materials for tissue engineering". *Biomaterials*. 24:24. 4353-4364.

SHOICHET, M.S., HUBBELL, J.A. 1998. *Polymers for Tissue Engineering*. VSP.

SIMSKE, S.J., AYERS, R.A., BATEMAN, T.A. 1997. "Porous materials for bone engineering". *Materials Science Forum*. 250:151-182.

SINGHAL, A.R., AGRAWAL, C.M., ATHANASIOU, K.A. 1996. "Salient degradation features of 50:50 PLA/PGA scaffold for tissue engineering". *Tissue Engineering*. 2:197-207.

SIPARSKY, G.L., VOORHEES, K.J., DORGAN, J.R., SCHILLING, K. 1997. "Water transport in polylactic acid (PLA), PLA/polycaprolactone copolymers, and PLA/polyethylene glycol blends". *Journal of Environmental Polymer Degradation*. 5:3. 125-136.

SLIVKA, M.A., LEATHERBURY, N.C., KIESWETTER, K., NIEDERAUER, G.G. 2001. "Porous, resorbable, fiber-reinforced scaffolds tailored for articular cartilage repair". *Tissue Engineering*. 7:6. 767-780.

SMOLUCHOWSKI, V. 1917. "Versuch einer Mathematischen Theorie der Koagulationskinetik Kollider Losungen". *Z. Phys. Chem.* 92:129 (non consultée)

SOARES, B.G., GUBBELS, F., JEROME, R., TEYSSIE, P., VANLATHEM, E., DELTOUR, R. 1995. "Electrical conductivity in carbon black-loaded polystyrene-polyisoprene blends. Selective localization of carbon black at the interface". *Polymer Bulletin (Berlin)*. 35:1-2. 223.

SODERGARD, A., NASMAN, J.H. 1994. "Stabilization of poly(L-lactide) in the melt". *Polymer Degradation and Stability*. 46:1. 25-30.

SODERGARD, A., NASMAN, J.H. 1996. "Melt stability study of various types of poly(l-lactide)". *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 35:3. 732.

SODERGARD, A., NIEMI, M., SELIN, J.-F., NASMAN, J.H. 1995. "Changes in

peroxide melt-modified poly(L-lactide)". *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 34:4. 1203-1207.

SODERGARD, A., SELIN, J.-F., NASMAN, J.H. 1996. "Hydrolytic degradation of peroxide modified poly(L-lactide)". *Polymer Degradation and Stability*. 51:3. 351-359.

SODERGARD, A., SELIN, J.-F., PANTKE, M. 1996. "Environmental degradation of peroxide modified poly(L-lactide)". *International Biodeterioration Biodegradation*. 38:2. 101-106.

SODERGARD, A., STOLT, M. 2002. "Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition". *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 27:6. 1123-1163.

SON, Y., MIGLER, K.B. 2002. "Interfacial tension measurement between immiscible polymers: Improved deformed drop retraction method". *Polymer*. 43:10. 3001-3006.

SONDERGAARD, K., LYNGAAE-JORGENSEN, J. 1996. "Coalescence in an interface-modified polymer blend as studied by light scattering measurements". *Polymer*. 37:3. 509.

SPERI, W.M., PATRICK, G.R. 1975. "Fiber reinforced rubber modified polypropylene". *Polymer Engineering and Science*. 15:9. 668-672.

SPERLING, L. H. 1994. "Interpenetrating Polymer Networks: an overview". *Interpenetrating Polymer Networks*. Sous la direction de D. Klempner, L.H. Sperling et L.A. Utracki. Washington, DC: American Chemical Society. 3-38.

STEINMANN, S., GRONSKI, W., FRIEDRICH, C. 2001. "Cocontinuous polymer blends: Influence of viscosity and elasticity ratios of the constituent polymers on phase inversion". *Polymer*. 42:15. 6619-6629.

STEINMANN, S., GRONSKI, W., FRIEDRICH, C. 2002. "Influence of selective filling on rheological properties and phase inversion of two-phase polymer blends". *Polymer*. 43:16. 4467-4477.

STEVELS, W.M., BERNARD, A., VAN DE WITTE, P., DIJKSTRA, P.J., FEIJEN, J. 1996. "Block copolymers of poly(L-lactide) and poly(ε-caprolactone) or poly(ethylene glycol) prepared by reactive extrusion". *Journal of Applied Polymer Science.* 62:1295-1301.

SUGGS, L.J., WEST, J.L., MIKOS, A.G. 1999. "Platelet adhesion on a bioresorbable poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) copolymer". *Biomaterials*. 20:7. 683-690.

SUNDARARAJ, U., DORI, Y., MACOSKO, C.W. 1995a. "Sheet formation in immiscible polymer blends: model experiments on initial blend morphology". *Polymer*. 36:10. 1957-1968.

SUNDARARAJ, U., MACOSKO, C.W. 1995. "Drop breakup and coalescence in polymer blends: the effects of concentration and compatibilization". *Macromolecules*. 28:8. 2647-2657.

SUNDARARAJ, U., MACOSKO, C.W., SHIH, C.-K. 1996. "Evidence for inversion of phase continuity during morphology development in polymer blending". *Polymer Engineering and Science*. 36:13. 1769-1781.

SUNDARARAJ, U., MACOSKO, C.W., NAKAYAMA, A., INOUE, T. 1995b. "Milligrams to kilograms: an evaluation of mixers for reactive polymer blending". *Polymer Engineering and Science*. 35:1. 100-114.

SUNDBACK, C., HADLOCK, T., CHENEY, M., VACANTI, J. 2003. "Manufacture of porous polymer nerve conduits by a novel low-pressure injection molding process". *Biomaterials*. 24:5. 819-830.

TAUBNER, V., SHISHOO, R. 2001. "Influence of processing parameters on the degradation of poly(L-lactide) during extrusion". *Journal of Applied Polymer Science.* 79:12. 2128-2135.

TAYLOR, G.I. 1932. "The viscosity of a fluid containing small drops of another fluid". *Proc. Roy. Soc., London.* A138:41-48.

TAYLOR, G.I. 1934. "The formation of emulsions in definable fields of flow". *Proc. Roy. Soc., London.* A146:501-523.

TEMENOFF, J.S., MIKOS, A.G. 2000. "Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage". *Biomaterials.* 21:5. 431-440.

TEMENOFF, J.S., MIKOS, A.G. 2000. "Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering". *Biomaterials.* 21:23. 2405-2412.

THOMSON, R.C., MIKOS, A.G., BEAHM, E., LEMON, J.C., SATTERFIELD, W.C., AUFDEMORTE, T.B., MILLER, M.J. 1999. "Guided tissue fabrication from periosteum using preformed biodegradable polymer scaffolds". *Biomaterials.* 20:21. 2007-2018.

THOMSON, R.C., YASZEMSKI, M.J., POWERS, J.M., MIKOS, A.G. 1995. "Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone". *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 7:23-38.

THOMSON, R.C., YASZEMSKI, M.J., POWERS, J.M., MIKOS, A.G. 1998. "Hydroxyapatite fiber reinforced poly(α-hydroxy ester) foams for bone regeneration". *Biomaterials* . 19:21. 1935-1943.

TJAHJADI, M., OTTINO, J.M. 1991. "Stretching and breakup of droplets in chaotic flows". *Journal of Fluid Mechanics.* 232:191-219.

TOKITA, N. 1977. "ANALYSIS OF MORPHOLOGY FORMATION IN ELASTOMER BLENDS.". *Rubber Chemistry and Technology* 50:2. 300-292.

TOMOTIKA, S. 1935. "On the instability of a cylindrical thread of a viscous liquid surrounded by another viscous fluid". *Proc. Roy. Soc. London A.* 150:322-337.

TORZA, S., COX, R.G., MASON, S.G. 1972. "Particle motions in sheared suspensions XXVII Transient and steady deformation and burst of liquid drops". *Journal of Colloid and Interface Science.* 38:395-411.

TSEBRENKO, M.V., YUDIN, A.V., ABLAZOVA, T.I., VINOGRADOV, G.V. 1976.

"Mechanism of fibrillation in the flow of molten polymer mixtures". *Polymer*. 17:9. 834-831.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1996. "Blends of isotactic and atactic poly(lactide)s: 2. Molecular-weight effects of atactic component on crystallization and morphology of equimolar blends from the melt". *Polymer*. 37:4. 595.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1999. "Physical properties of polylactides". *Current trends in polymer science*. 4:27-46.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1999. "Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. XI. Mechanical properties and morphology of solution-cast films". *Polymer* . 40:24. 6699-6708.

TSUJI, H., HYON, S.-H., IKADA, Y. 1991b. "Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. 4. Differential scanning calorimetric studies on precipitates from mixed solutions of poly(D-lactic acid) and poly(L-lactic acid)". *Macromolecules*. 24:20. 5657-5662.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1992. "Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. 6. Binary blends from copolymers". *Macromolecules*. 25:21. 5719-5723.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1994. "Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. X. Binary blends from poly(D-lactide-co-glycolide) and poly(L-lactide-co-glycolide)". *Journal of Applied Polymer Science*. 53:8. 1061-1071.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1995a. "Blends of isotactic and atactic poly(lactide). I. Effects of mixing ratio of isomers on crystallization of blends from melt". *Journal of Applied Polymer Science*. 58:10. 1793-1802.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1995b. "Properties and morphologies of poly(L-lactide): 1. Annealing condition effects on properties and morphologies of poly(L-lactide)". *Polymer*. 36:14. 2709-2716.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1996. "Blends of aliphatic polyesters. I. Physical properties and

morphologies of solution-cast blends from poly(DL-lactide) and poly(ε-caprolactone)". *Journal of Applied Polymer Science*. 60:13. 2367-2375.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1997. "Blends of crystalline and amorphous poly(lactide). III. Hydrolysis of solution-cast blend films". *Journal of Applied Polymer Science*. 63:7. 855-863.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1998a. "Blends of aliphatic polyesters. II. Hydrolysis of solution-cast blends from poly(L-lactide) and poly(ε-caprolactone) in phosphate-buffered solution". *Journal of Applied Polymer Science*. 67:3. 405-415.

TSUJI, H., IKADA, Y. 1998b. "Properties and morphology of poly(L-lactide). II. Hydrolysis in alkaline solution". *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* . 36:1. 59-66.

TSUJI, H., IKADA, Y. 2000. "Properties and morphology of poly(L-lactide) 4. Effects of structural parameters on long-term hydrolysis of poly(L-lactide) in phosphate-buffered solution". *Polymer Degradation and Stability*. 67:1. 179-189.

TSUJI, H., MIZUNO, A., IKADA, Y. 1998. "Blends of aliphatic polyesters. III. Biodegradation of solution-cast blends from poly(L-lactide) and poly(ε-caprolactone)". *Journal of Applied Polymer Science*. 70:11. 2259-2268.

TSUJI, H., MIZUNO, A., IKADA, Y. 2000a. "Enhanced crystallization of poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) during storage at room temperature". *Journal of Applied Polymer Science*. 76: 6. 947-953.

TSUJI, H., MIZUNO, A., IKADA, Y. 2000b. "Properties and morphology of poly(L-lactide). III. Effects of initial crystallinity on long-term in vitro hydrolysis of high molecular weight poly(L-lactide) film in phosphate-buffered solution". *Journal of Applied Polymer Science*. 77:7. 1452-1464.

TSUJI, H., SMITH, R., BONFIELD, W., IKADA, Y. 2000. "Porous biodegradable polyesters. I. Preparation of porous poly(L-lactide) films by extraction of poly(ethylene oxide) from their blends". *Journal of Applied Polymer Science*. 75:5.

629-637.

UTRACKI, L.A. 1989. *Polymer Alloys and Blends: Thermodynamics and Rheology.* New York : Hanser Publishers.

UTRACKI, L.A. 1991. "On the viscosity-concentration dependence of immiscible polymer blends". *Journal of Rheology.* 35:8. 1615-1637.

UTRACKI, L. A. 1994. "Thermodynamics and kinetics of phase separation". *Interpenetrating Polymer Networks*. Sous la direction de D. Klempner, L.H. Sperling et L.A. Utracki. Washington , DC : American Chemical Society. 77-123.

UTRACKI, L.A. 1998. "*Commercial Polymer Blends*". New York: Chapman & Hall. 658p.

UTRACKI, L. A., SHI, Z.H. 1992. "Development of polymer blend morphology during compounding in a twin-screw extruder. Part I: Droplet dispersion and coalescence – a review". *Polymer Engineering and Science*. 32:24. 1824-1833.

VAINIO, T.P., SEPPALA, J.V. 1993. "Effect of mixer type and processing conditions on the morphology of polyamide/polypropylene blend". *Polymers & Polymer Composites*. 1:6. 427-437.

VALENZA, A., LYNGAAE-JORGENSEN, J., UTRACKI, L.A., SAMMUT, P. 1991. "Rheological characterization of polystyrene/polymethylmethacrylate blends Part 2. Shear flow". *Polymer Networks & Blends*. 1:2. 79-92.

VAN OENE, H. 1972. "Mode of dispersions of viscoelastic fluids in flow". *Journal of Colloid Interface Science.* 40:448-467.

VARANASI, P.P., RYAN, M.E., STROEVE, P. 1994. "Experimental study on the breakup of model viscoelastic drops in uniform shear flow". *Industrial & Engineering Chemistry Research.* 33:7. 1858-1866.

VEENSTRA, H., NORDER, B., VAN DAM, J., DE BOER, A.P. 1999. "Stability of co-continuous polystyrene/poly(ether-ester) blends in shear flow". *Polymer.* 40:18.

5223-5226.

VEENSTRA, H., VAN DAM, J., DE BOER, A.P. 1999. "Formation and stability of co-continuous blends with a poly(ether-ester) block copolymer around its order-disorder temperature". *Polymer*. 40:5. 1119-1130.

VEENSTRA, H., VAN DAM, J., POSTHUMA DE BOER, A. 2000. "On the coarsening of co-continuous morphologies in polymer blends: Effect of interfacial tension, viscosity and physical cross-links". *Polymer*. 41:8. 3037-3045.

VEENSTRA, H., VAN LENT, B.J.J., VAN DAM, J., POSTHUMA DE BOER, A. 1999. "Co-continuous morphologies in polymer blends with SEBS block copolymers". *Polymer*. 40:24. 6661-6672.

VEENSTRA, H., VERKOOIJEN, P.C.J., VAN LENT, B.J.J., VAN DAM, J., DE BOER, A.P., NIJHOF, A.P.H.J. 2000. "On the mechanical properties of co-continuous polymer blends: Experimental and modelling". *Polymer*. 41:5. 1817-1826.

VERHOOGT, H., VAN DAM, J., DE BOER, A.P., DRAAIJER, A., HOUPT, P.M. 1993. "Confocal laser scanning microscopy: a new method for determination of the morphology of polymer blends". *Polymer*. 34:6. 1325-1329.

VERHOOGT, H., VAN DAM, J., POSTHUMA DE BOER, A. 1994. "Morphology-processing relationship in interpenetrating polymer blends". *Interpenetrating Polymer Networks*. Sous la direction de D. Klempner, L.H. Sperling et L.A. Utracki. Washington , DC: American Chemical Society.

VINCKIER, I., MOLDENAERS, P., MEWIS, J. 1996. "Relationship between rheology and morphology of model blends in steady shear flow". *Journal of Rheology*. 40:4. 613-631.

VINCKIER, I., MOLDENAERS, P., TERRACCIANO, A.M., GRIZZUTI, N. 1998. "Droplet size evolution during coalescence in semiconcentrated model blends". *AIChE Journal*. 44:4. 951-958.

VISSCHER, E.J., WILLEMSE, R.C. 1999. "Interfacial tension of polypropylene/polystyrene: degradation of polypropylene". *Polymer Engineering and Science*. 39:7. 1251-1256.

VON RECUM, A.F. 1999. *Handbook of Biomaterials Evaluation: Scientific, Technical and clinical Testing of Implant Materials*. New York: Taylor & Francis.

VON RECUM, A.F., SHANNON, C.E., LONG, K.J., VAN KOOTEN, T.G., MEYLE, J. 1996. "Surface Roughness, Porosity and Texture as Modifiers of Cellular Adhesion". *Tissue Engineering*. 2:4. 241-253.

VON RECUM, H.A., CLEEK, R.L., ESKIN, S.G., MIKOS, A.G. 1995. "Degradation of polydispersed poly(L-lactic acid) to modulate lactic acid release". *Biomaterials*. 16:6. 441-447.

WAKE, M.C., GUPTA, P.K., MIKOS, A.G. 1996. "Fabrication of pliable biodegradable polymer foams to engineer soft tissues". *Cell Transplant*. 5:465-473.

WAKE, M.C., GERECHT, P.D., LU, L., MIKOS, A.G. 1998. "Effects of biodegradable polymer particles on rat marrow-derived stromal osteoblasts in vitro". *Biomaterials*. 19:14. 1255-1268.

WALD, H.L., SARAKINOS, G., LYMAN, M.D., MIKOS, A.G., VACANTI, J.P., LANGER, R. 1993. "Cell seeding in porous transplantation devices". *Biomaterials*. 14:4. 270-278.

WALLHEINKE, K., POETSCHKE, P., MACOSKO, C.W., STUTZ, H. 1999. "Coalescence in blends of thermoplastic polyurethane with polyolefins". *Polymer Engineering and Science* . 39:6. 1022-1034.

WASHBURN, E.W. 1921a. "The dynamics of capillary flow". *Phys. Rev.* 17:273-283.

WASHBURN, E.W. 1921b. "Note on a Method of Determining the Distribution of Pore Sizes in a Porous Material". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 7, 115-116.

WASHBURN, N.R., SIMON JR., C.G., KARIM, A., AMIS, E.J. 2001. "Development of biodegradable polymer scaffolds using co-extrusion". *Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering, Nov 27-29 2000.* Boston, MA: Materials Research Society . 662, 1-6.

WASHBURN, N.R., SIMON JR., C.G., TONA, A., ELGENDY, H.M., KARIM, A., AMIS, E.J. 2002. "Co-extrusion of biocompatible polymers for scaffolds with co-continuous morphology". *Journal of Biomedical Materials Research.* 60:1. 20-29.

WHANG, K. 1997. *A novel bioabsorbable scaffold useful for controlled drug release and tissue regeneration.* 168 p. Doctor of Philosophy, Northwestern University.

WHANG, K., HEALY, K.E., ELENZ, D.R., NAM, E.K., TSAI, D.C., THOMAS, C.H. et al. 1999. "Engineering bone regeneration with bioabsorbable scaffolds with novel microarchitecture". *Tissue Engineering.* 5:1. 35-51.

WHANG, K., THOMAS, C.H., HEALY, K.E., NUBER, G. 1995. "Novel method to fabricate bioabsorbable scaffolds". *Polymer.* 36:4. 837-842.

WHANG, K., TSAI, D.C., NAM, E.K., AITKEN, M., SPRAGUE, S.M., PATEL, P.K., HEALY, K.E. 1998. "Ectopic bone formation via rhBMP-2 delivery from porous bioabsorbable polymer scaffolds". *Journal of Biomedical Materials Research.* 42:4. 491-499.

WHANG, K., GOLDSTICK, T.K., HEALY, K.E. 2000. "Biodegradable polymer scaffold for delivery of osteotropic factors". *Biomaterials.* 21:24. 2545-2551.

WIDMER, M.S., GUPTA, P.K., LU, L., MESZLENYI, R.K., EVANS, G.R.D., BRANDT, K., SAVEL, T., GURLEK, A., PATRICK, C.W.J., MIKOS, A.G. 1998. "Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration". *Biomaterials.* 19:21. 1945-1955.

WILDES, G., KESKKULA, H., PAUL, D.R. 1999a. "Coalescence in PC/SAN blends: effect of reactive compatibilization and matrix phase viscosity". *Polymer.* 40:20. 5609-5621.

WILDES, G., KESKKULA, H., PAUL, D.R. 1999b. "Morphology of PC/SAN blends: Effect of reactive compatibilization, SAN concentration, processing, and viscosity ratio". *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*. 37:1. 71-82.

WILDES, G.S., HARADA, T., KESKKULA, H., PAUL, D.R., JANARTHANAN, V., PADWA, A.R. 1999. "Synthesis and characterization of an amine-functional SAN for the compatibilization of PC/ABS blends". *Polymer*. 40:11. 3069-3082.

WILLEMSE, R.C. 1999. "Co-continuous morphologies in polymer blends: Stability". *Polymer* . 40:8. 2175-2178.

WILLEMSE, R.C., DE BOER, A.P., VAN DAM, J., GOTSIS, A.D. 1998. "Co-continuous morphologies in polymer blends: A new model". *Polymer*. 39:24. 5879-5887.

WILLEMSE, R.C., POSTHUMA DE BOER, A., VAN DAM, J., GOTSIS, A.D. 1999a "Co-continuous morphologies in polymer blends: the influence of the interfacial tension". *Polymer*. 40: 827-834.

WILLEMSE, R.C., RAMAKER, E.J.J., VAN DAM, J., DE BOER, A.P. 1999b. "Coarsening in molten quiescent polymer blends: The role of the initial morphology". *Polymer Engineering and Science*. 39:9. 1717-1725.

WILLEMSE, R.C., RAMAKER, E.J.J., VAN DAM, J., POSTHUMA DE BOER, A. 1999c. "Morphology development in immiscible polymer blends: initial blend morphology and phase dimensions". *Polymer*. 40:24. 6651-6659.

WILLEMSE, R.C., SPEIJER, A., LANGERAAR, A.E., POSTHUMA DE BOER, A. 1999. "Tensile moduli of co-continuous polymer blends". *Polymer*. 40:24. 6645-6650.

WILLIS, J.M., CALDAS, V., FAVIS, B.D. 1991. "Processing-morphology relationships of compatibilized polyolefin / polyamide blends. Part II. The emulsifying effect of an ionomer compatibilizer as a function of blend composition and viscosity ratio". *Journal of Materials Science*. 26:17. 4742-4750.

WISE, D.L., TRANTOLO, D.J., ALTOBELLI, D.E., YASZEMSKI, M.J., GRESSER, J.D., SCHWARTZ, E.R. 1995. *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Engineering. Part A: Materials*. Marcel Dekker.

WITZKE, D.R. 1997. *Introduction to properties, engineering, and prospects of polylactide polymers.* 389 p. Doctor of Philosophy, Michigan State University.

WU, S. 1987. "Formation of dispersed phase in incompatible polymer blends: interfacial and rheological effects". *Polymer Engineering and Science*. 27:5. 335-343.

WU, S. 1990. "Chain structure, phase morphology, and toughness relationships in polymers and blends". *Polymer Engineering and Science*. 30:13. 753-761.

XI, H., MILNER, S.T. 1996. "Bicontinuous phase in diblock copolymer melts with added homopolymer". *Macromolecules*. 29:7. 2404-2411.

YANG, J.-M., CHEN, H.-L., YOU, J.-W., HWANG, J.C. 1997. "Miscibility and crystallization of poly(L-lactide)/poly(ethylene glycol) and poly(L-lactide)/poly(ε-caprolactone) blends". *Polymer Journal*. 29:8. 657-662.

YANG, K., LEE, S.-H., OH, J.-M. 1999. "Effects of viscosity ratio and compatibilizers on the morphology and mechanical properties of polycarbonate/acrylonitrile-butadiene-styrene blends". *Polymer Engineering and Science*. 39:9. 1667-1677.

YANG, L.-Y., BIGIO, D., SMITH, T.G. 1995a. "Melt blending of linear low-density polyethylene and polystyrene in a Haake internal mixer. II. Morphology-processing relationships". *Journal of Applied Polymer Science*. 58:1. 129-141.

YANG, L.-Y., SMITH, T.G., BIGIO, D. 1995b. "Melt blending of linear low-density polyethylene and polystyrene in a Haake internal mixer. I. Compatibilization and morphology development". *Journal of Applied Polymer Science*. 58:1. 117-127.

YASZEMSKI, M.J., MIKOS, A.G., PAYNE, R.G., HAYES, W.C. 1994. "Biodegradable polymer composites for temporary replacement of trabecular bone: the effect of polymer molecular weight on composite strength and modulus".

Proceedings of the Biomaterials for Drug and Cell Delivery, Nov 29-Dec 1 1993. Boston, MA, USA : Publ by Materials Research Society, Pittsburgh, PA, USA. 331, 251-255.

ZHANG, K., MA, Y., FRANCIS, L.F. 2002. "Porous polymer/bioactive glass composites for soft-to-hard tissue interfaces". *Journal of Biomedical Materials Research.* 61:4. 551-563.

ZHANG, R., MA, P.X. 1999a. "Poly(α-hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering. I. Preparation and morphology". *Journal of Biomedical Materials Research.* 44:4. 446-455.

ZHANG, R., MA, P.X. 1999b. "Porous poly(L-lactic acid)/apatite composites created by biomimetic process". *Journal of Biomedical Materials Research.* 45:4. 285-293.

ZHANG, R., MA, P.X. 2000. "Synthetic nano-fibrillar extracellular matrices with predesigned macroporous architectures". *Journal of Biomedical Materials Research.* 52:2. 430-438.

ZHANG, Z.L., ZHANG, H.D., YANG, Y.L., VINCKIER, I., LAUN, H.M. 2001. "Rheology and morphology of phase-separating polymer blends". *Macromolecules.* 34:5. 1416-1429.

ZONG, X.-H., WANG, Z.-G., HSIAO, B.S., CHU, B., ZHOU, J.J., JAMIOLKOWSKI, D.D., MUSE, E., DORMIER, E. 1999. "Structure and morphology changes in absorbable poly(glycolide) and poly(glycolide-co-lactide) during in vitro degradation". *Macromolecules* . 32:24. 8107-8114.

ANNEXE I
CISAILLEMENT SIMPLE ET CONTRAINTES NORMALES D'UN FLUIDE VISCOÉLASTIQUE

Les rappels ci-dessous sont tirés des ouvrages de Ferry (1980) et de Carreau *et al.* (1997).

Le taux de cisaillement est constant pour un écoulement en cisaillement simple :

$$\dot{\gamma}_{ij} = \frac{dV_j}{dx_i} = \dot{\gamma} \qquad \text{(A.1.1)}$$

définit un écoulement dans la direction *j*, pour lequel les vitesses variant suivant *i*.

La viscosité est donnée par le rapport entre la contrainte de cisaillement $\tau = \sigma_{ij} (i \neq j)$

$$\eta(\dot{\gamma}) = -\frac{\sigma_{ij}}{\dot{\gamma}_{ij}} \qquad \text{(A.1.2)}$$

Le tenseur du taux de cisaillement est défini par :

$$\dot{\gamma}_{ij} = \begin{pmatrix} 0 & \dot{\gamma}_{21} & 0 \\ \dot{\gamma}_{12} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \qquad \text{(A.1.3)}$$

Le tenseur de contrainte pour des déformations finies est donné par:

$$\sigma_{ij} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & 0 \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{pmatrix} \qquad \text{(A.1.4)}$$

Où chaque contrainte normale σ_{ii} contient la pression isotropique P.

Les contraintes normales décrivent la distribution de la pression qui apparaît sous l'écoulement en raison des propriétés élastiques (ou la déformabilité) du fluide.

Le premier et le second coefficient des contraintes normales, $\psi_1(\dot{\gamma})$ et $\psi_2(\dot{\gamma})$, sont définis par la différence des contraintes normales :

$$\psi_1(\dot{\gamma}) = -\left(\frac{\sigma_{11} - \sigma_{22}}{\dot{\gamma}^2}\right) = \frac{N_1}{\dot{\gamma}^2} \qquad \text{(A.1.5)}$$

$$\psi_2(\dot{\gamma}) = -\left(\frac{\sigma_{22} - \sigma_{33}}{\dot{\gamma}^2}\right) = \frac{N_2}{\dot{\gamma}^2} \qquad \text{(A.1.6)}$$

avec N_1 et N_2 qui représentent respectivement la première et la seconde différence des contraintes normales.

La relation entre ψ_1 et ψ_2 est souvent prise pour ψ_2 = - 0.1 ψ_1. Dans la majorité des situations d'écoulement, le coefficient ψ_2 est très faible. La différence entre les différences des contraintes normales $N_1(\dot{\gamma}) - N_2(\dot{\gamma})$ peut être obtenu simplement par un essai en cisaillement simple utilisant une géométrie de plaques parallèles, et en considérant que N_2 est négligeable par rapport à N_1 (N_2 = 0 dans l'hypothèse de Weissenberg). Cependant, il est difficile par cette méthode d'atteindre des taux de cisaillement élevés.

La viscosité en cisaillement peut être estimée à partir des essais dynamiques si la relation de Cox-Merz (1958) s'applique :

$$\eta_s(\dot{\gamma})\big|_{\dot{\gamma}=\omega} = \left|\eta^*(\omega)\right| = \sqrt{\eta'^2(\omega) + \eta''^2(\omega)} \qquad \text{(A.1.7)}$$

Pour les mélanges de polymères, les viscosités ou tout autre fonction rhéologique sont mesurées par des essais dynamiques, pour lesquelles on devrait préalablement s'assurer de la validité de la relation de Cox-Merz (1958) en effectuant des essais en cisaillement simple.

La relation empirique de Laun (1986) est souvent employée pour obtenir le premier coefficient des contraintes normales pour un écoulement en cisaillement simple à partir des données dynamiques :

$$\psi_1(\dot{\gamma}) = \frac{2\eta''(\omega)}{\omega}\left[1+\left(\frac{\eta''}{\eta'}\right)^2\right]^{0.7} = 2\frac{G'}{\omega^2}\left[1+\left(\frac{G'}{G''}\right)^2\right]^{0.7} \quad \text{pour } \omega = \dot{\gamma} \qquad \text{(A.1.8)}$$

Avec G' et G'', les modules de conservation et de perte.

ANNEXE II
TECHNIQUES DE BASES
POUR L'ANALYSE DE LA CO-CONTINUITÉ

Cette courte annexe nous a semblé importante : en relisant les articles qui analysent la taille de pore et la position en composition de la co-continuité, on remarque que de nombreuses hypothèses découlent d'analyses expérimentales peu fiables. Outre la subjectivité (!), la précision et l'appréciation de la structure dépendent particulièrement des méthodes d'analyse.

Les essais mécaniques ou rhéologiques sur les mélanges n'ont pas donné jusqu'à présent des résultats convaincants pour trouver la composition d'inversion de phase ou la région de co-continuité.

A.2.1 Analyse d'image

L'analyse d'image est devenue beaucoup plus facile à utiliser, mais il faut toujours être prudent lors de l'interprétation! Quelque soit le type de morphologie, on constate que les valeurs des tailles dispersées mesurées aujourd'hui apparaissent beaucoup plus faibles qu'autrefois.

Les méthodes microscopiques donnent très souvent des résultats qualitatifs indispensables (microscopie optique, microscopie électronique en balayage ou en transmission, microscopie à force atomique, microscopie confocale), mais il reste à développer des techniques d'analyse. Arns *et al.* (1999) montrent que l'interprétation de la co-continuité via des images en deux dimensions n'est pas valable à haute concentration (Figure A.2.1). Les phases y sont très continues, voire co-continues, mais l'analyse d'image 2D donnera le plus souvent l'idée d'une phase dispersée dans une matrice.

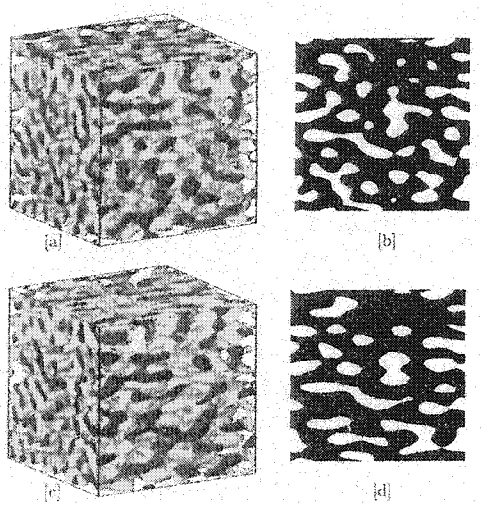


Figure A.2.1 Mélanges 30/70 (%vol.) avec une certaine anisotropie dont les phases sont co-continues. La vue en deux dimensions ne permet pas de dire que la phase mineure est entièrement continue (Arns *et al.* 1999).

Cependant, Galloway *et al.* (2002) ont présenté des résultats intéressants de mesure de l'aire interfaciale par l'analyse d'image 2D. Une méthode semblable était déjà utilisée pour les mélanges phase dispersée/matrice (entre autres, Dedecker et Groeninckx 1998[a]).

A.2.2 Extraction de phase

L'extraction sélective est semble-t-il l'une des méthodes la plus précise pour obtenir la continuité d'une phase. Elle consiste à dissoudre l'une des phases avec un solvant. Connaissant la masse extraite, on peut ainsi évaluer la continuité de la phase. C'est cette méthode que nous utiliserons pour décrire les structures de nos mélanges (continuité et dimension des phases) et c'est aussi cette méthode qui nous permettra d'obtenir nos substrats poreux.

Pour de nombreux systèmes, il est impossible de trouver un solvant pour extraire sélectivement chacune des phases, ce qui limite la portée de l'analyse. Il serait idéal de pouvoir effectuer une double extraction, ce qui malheureusement rarement mis en œuvre. Cependant, Gubbels *et al.* (1995) obtiennent par l'extraction sélective d'une phase (PS dans PE/PS) la continuité des deux phases : la continuité du PS par l'extraction du PS; la continuité du PE en considérant les gros morceaux de la structure désintégrée (quand les phases ne sont plus entièrement co-continues, dans une matrice de PS).

Pour certains systèmes, on n'obtient jamais une continuité de 100%. Miles et Zurek (1988) sur les mélanges polybutadiène/polystyrène ont constaté que seulement 90% du PS était accessible lorsque co-continu, tandis que 100%PBD pouvait être dissout. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat : formation de gouttes composites et l'action du solvant. On doit alors s'attendre à obtenir des continuités supérieures à 100% dans certains cas.

Expérimentalement, nous avons pris les précautions suivantes :

1- Vérification que la température d'extraction ne modifiait pas le polymère à conserver;
2- Environ 10 spécimens pour chaque échantillon; de forme et de taille variable. À la fin de l'extraction, on devrait obtenir une continuité égale quelque soit le spécimen. La masse de chaque spécimen est mesurée et non la masse globale de tous les échantillons (comme cela est généralement fait en pratique);
3- La durée de l'extraction n'est pas fixe. L'extraction est terminée lorsque la masse du spécimen ne varie plus après une nouvelle extraction et le séchage. Suivant la taille de la porosité, la quantité de phase à extraire, la forme et la masse du spécimen, la durée de l'extraction doit varier.
4- Le séchage est terminé lorsque la masse du spécimen devient constante en fonction de la durée de séchage.

Une telle procédure peut sembler banale, mais elle est rarement mise en œuvre. Ainsi, on peut examiner les compositions pour lesquelles l'écart-type entre les spécimens est maximal. Il s'agit habituellement de la zone de compositions pour laquelle la continuité augmente fortement entre deux compositions voisines. Pour ces compositions, une légère variation de la concentration ou bien une légère hétérogénéité du mélange peut conduire à une variation importante de la continuité de la phase extraite.

A.2.3 Dimensions des phases

Comme nous travaillerons principalement sur des échantillons poreux, nous utiliseront les techniques disponibles au laboratoire.

Li et Favis (2001) ont utilisé la technique d'adsorption d'azote BET (du nom des inventeurs Brunauer-Emmett-Teller) après extraction de l'une des phases (PS pour les mélanges HDPE/PS). On mesure ainsi la surface interne de l'échantillon. En connaissant la continuité de la phase extraite, on peut évaluer le diamètre moyen en considérant que la phase extraite est constituée de cylindres interconnectés. Pour les mélanges compatibilisés, Li et Favis montrent que l'aire de surface spécifique (par gramme de HDPE) augmente par rapport aux mêmes mélanges non-compatibilisés : on obtient donc un diamètre plus faible. Notons que cette méthode devrait permettre de mesurer l'aire interfaciale des mélanges dans la région de co-continuité. En effet, après extraction totale de l'une des phases, la surface mesurée correspond à un volume de mélange avant extraction. Excepté les domaines de l'une ou l'autre phase qui se retrouvent dispersés (il en existe toujours), on peut obtenir l'aire interfaciale spécifique (m^2/g de mélange, et aussi en m^2/m^3 de mélange) de la structure co-continue. D'après Li et Favis, la porosimétrie par intrusion de mercure a aussi été expérimentée sur des échantillons extraits, mais n'a pas donné de résultats concluants (taille de pore beaucoup plus faible que celle observée par analyse d'image et par BET). Cependant, cette méthode mérite d'être mieux étudiée car elle permet d'obtenir aussi le diamètre moyen en volume.

ANNEXE III
NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES BIOMATÉRIAUX BIODÉGRADABLES POREUX

A.3.1 Le génie tissulaire

Initialement, la locution *génie tissulaire* a été inventée pour définir la construction en laboratoire d'un dispositif contenant des cellules viables et des médiateurs biologiques (i.e. des facteurs de croissance) dans une matrice synthétique ou biologique, qui pourrait être implanté dans l'organisme des patients afin de faciliter la régénération de tissus particuliers. Plus récemment, cette définition a été élargie à n'importe quelle régénération de tissus dans le corps, aussi bien effectuée en laboratoire que directement sur le patient, qui utilise l'ajout de médiateurs biologiques à des matrices appropriées. Par définition, le génie tissulaire (Lynch *et al.* 1999) combine trois éléments clés pour permettre la régénération des tissus : molécules « messagères » (facteurs de croissance), cellules, et matrice « échafaudage » (substrat). De nombreuses applications du génie tissulaire commencent à inclure l'utilisation de polymères synthétiques pour orienter ou faciliter les procédés de guérison initiaux. Dans la plupart des cas, ces polymères sont destinés à être bioabsorbés et remplacés par des tissus naturels, physiologiques au cours du temps.

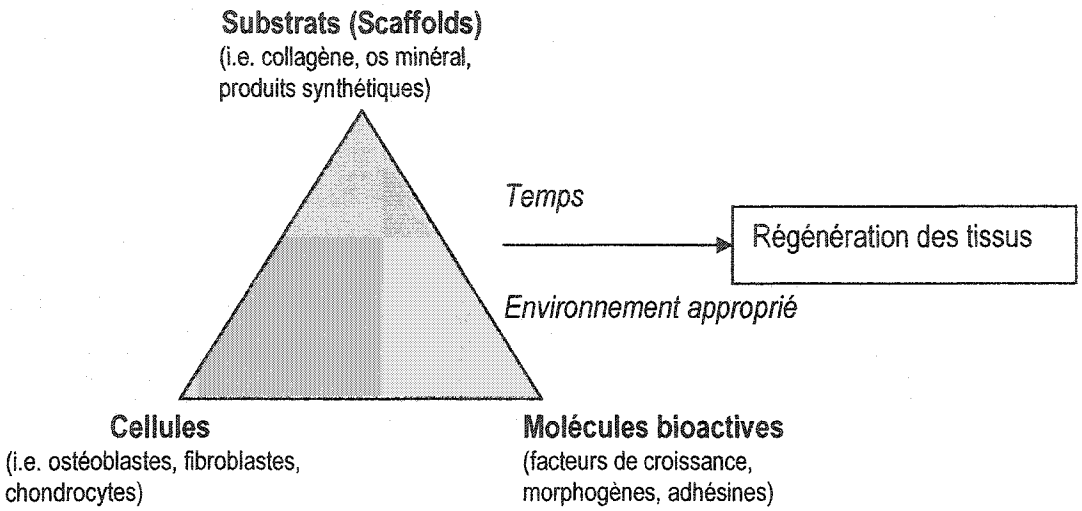


Figure A.1.1 Définition du génie tissulaire (Lynch *et al.* 1999)

A.3.2 Interactions cellule-polymère

Les interactions cellule-polymère à long terme peuvent être étudiées in vitro par la culture de cellules en présence du substrat polymère et ensuite en suivant les modifications dans la mobilité, la croissance, la fonction différenciée des cellules. L'alternative est d'implanter le substrat polymère à l'intérieur d'un modèle animal et de l'enlever ensuite pour une évaluation histologique. Bien que les méthodes *in vitro* sont plus faciles à utiliser pour examiner les interactions des cellules avec les biomatériaux, il y a un manque de méthodes expérimentales pour visualiser et caractériser adéquatement la croissance cellulaire à l'intérieur d'une matrice polymère tridimensionnel et opaque. La microscopie électronique à balayage (SEM) restreint l'observation à la surface et surtout nécessite la déshydratation préalable de l'échantillon. Les techniques immunofluorescentes et la microscopie par laser confocal (CLM) semblent être des outils performants pour évaluer la distribution cellulaire à travers ces substrats, et pour

contrôler l'adhésion, la croissance et le phénotype des cellules (Maquet et Jerôme 1997; Attawia *et al.* 1995). Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter de coupes minces et permet d'observer *in situ* les cellules dans le substrat en son entier.

L'influence des biomatériaux synthétiques sur l'adhésion des cellules, la longévité et la persistance des fonctions différentiées est un problème difficile, dû à la complexité des interactions des cellules avec la surface du polymère. La texture, la rugosité, l'hydrophobicité, la charge et la composition chimique de la surface du polymère sont les principales propriétés physiques et chimiques connues pour affecter fortement l'adhésion de la cellule et le comportement cellulaire subséquent sur la surface du polymère. C'est pourquoi il est très efficace de modifier et de fonctionnaliser les surfaces des polymères, leur fournissant ainsi des bioperformances spécifiques. Parmi ces méthodes, notons : le couplage de protéines (par exemple, des séquences bioactives peptides) avec des polymères ; les techniques de microlitographie permettant un contrôle fin de la texture de surface ; les polymères hybrides dans lesquels l'un des polymères contribue à la résistance mécanique tandis que l'autre est localisé en surface pour l'obtention des propriétés de surface désirées (Maquet et Jerome 1997).

A.3.3 Substrats poreux pour l'os

A.3.3.1 La porosité de l'os

La porosité de l'os peut être perçue à divers niveaux (Simske *et al.* 1997) Des petites porosités (*canaliculi* et les plus faibles *lacunae*, 1 à 5 microns) aux plus grands ostéons (canaux haversiens, 50 à 100 microns de diamètre), la taille des porosités dans un os cortical sain est prédominante dans la gamme de 1-100 microns. Des porosités de cette taille sont suffisantes pour la migration et l'attachement des ostéoclastes et des ostéoblastes à travers les canaux haversiens.

A.3.3.2 Propriétés souhaitées pour le substrat polymère

Les exigences physiques et chimiques des *'templates'* pour la croissance tissulaire sont (Mikos *et al.* 1994) :
(i) la biocompatibilité, (ii) la promotion de l'adhésion cellulaire, (iii) l'augmentation de la croissance cellulaire, (iv) la rétention des fonctions des cellules différentiées, (v) une grande surface/volume, (vi) une porosité élevée pour fournir l'espace adéquat pour la germination des cellules, croissance et production de matrice extracellulaire et (vii) une structure poreuse uniformément distribuée et interconnectée.

La forme, le taux de déformation et différents niveaux de porosité affectent la conception de l'implant (Tableau A.3.1.). Pour des fractures, étant habituellement relativement petites en volume, il est possible d'utiliser des matériaux « non-rigides » si on s'attend à la formation d'un cal avant un chargement subséquent. En effet, les polymères synthétiques biodégradables tels que les poly(L-lactide) (PLLA) et polyglycolide (PGA) ont un module d'Young de l'ordre de 10GPa, soit environ la moitié de celui de l'os, et le substrat poreux fabriqué a un module d'Young dix fois plus

faible que celui de l'os. Avec un ciment adapté (organoapatite), ces polymères poreux doivent cependant pouvoir fournir le transfert de contraintes optimal entre l'os et l'implant.

Tableau A.3.1 Porosité de l'os et de l'implant d'après Simske *et al.* (1997)

Type de porosité	*Ordre de grandeur de la porosité*	*Dépendance du matériau ?*
Porosité physiologique de l'os	1-100 microns	Non
Porosité optimale permettant la croissance	100-350 microns	Non
Porosité limitant l'effet de bouclier aux contraintes pour l'os	350-1000 microns	Oui
Porosité permettant l'attachement – fixation mécanique de l'implant à l'os	350-3500 microns	Improbable

Les poly(α-hydroxy acides) sont utilisés pour la prolifération des cellules et la régénération osseuse (Babensee *et al.* 1998), tels que le PLLA, PGA, PDLLA-co-PGA. D'autres composites sont aussi utilisés, comme le poly(propylène fumarate)/β-tricalcium phosphates (PPF/β-TCP). D'après Simske *et al.* (1997), il faut aussi que la dimension moyenne de la porosité d'un implant puisse permettre la croissance osseuse sans que l'implant prenne la plupart du chargement mécanique de la combinaison os/implant et ainsi servir de bouclier aux contraintes (*stress shielding*) pour l'os environnant. Idéalement aux extrémités de l'implant, la porosité doit être différente pour

permettre l'attachement de l'implant à l'os environnant, là où la contribution relative du matériau de l'implant aux propriétés mécaniques est minimale, sans trop affecter les propriétés morphologiques et métaboliques de l'os. Finalement, l'implant devrait avoir un gradient de porosité : maximale au niveau de l'interface os/implant, et diminuant ensuite jusqu'à atteindre un matériau sans porosité si l'implant doit supporter des charges élevées ; ou bien une porosité optimale de 100-350 microns pour la régénération de défauts osseux.

A.3.4 Méthodes classiques pour la fabrication de substrats poreux appliqués au domaine biomédical

Nous présentons succinctement les méthodes les plus courantes ci-dessous. Les autres méthodes sont évoquées dans le troisième article (Chapitre VI).

A.3.4.1 Matériaux textiles

Il s'agit de fibres tissées ou tricotées pour donner un produit tridimensionnel, généralement en PGA et PLGA. L'avantage est d'accéder à une large surface pour l'attachement des cellules, mais souvent avec une faible stabilité structurelle.
La méthode la plus connue a été développée par Freed *et al.* (1993; 1994), appelée « *fiber bonding technique* », qui implique le *casting* d'une solution de PLLA sur un non-tissé de fibres de PGA. Après l'évaporation du solvant, on obtient un matériau composite de fibres PGA non liées imprégnées à l'intérieur d'une matrice PLLA. Les fibres sont ensuite liées au cours d'un traitement à une température au-dessus de la température de fusion du PGA. Finalement, la matrice PLLA est enlevée par dissolution sélective avec un non-solvant du PGA, qui permet de libérer un réseau de fibres PGA.

A.3.4.2 Particulate-leaching

Cette méthode porogène consiste en la dispersion de particules minérales (par exemple, NaCl) (100-500 microns, Agrawal *et al.* 1997) ou organiques (par exemple, du saccharose) dans une solution polymère. La porosité résulte de l'extraction sélective de particules du composite polymère/sel, bien que la séparation de phase de la solution polymère participe aussi à la formation de la structure poreuse. Le laminage de membranes hautement poreuses de PLLA et PLGA, préparées antérieurement par *solvent casting* et *salt-leaching*, permet d'obtenir des mousses biodégradables tridimensionnelles. Les membranes ayant la forme appropriée sont imprégnées de solvant, et empilées dans un assemblage tridimensionnel, avec une morphologie continue des pores (Agrawal *et al.* 1997, Maquet et Jerome 1997).

A.3.4.3 Séparation de phase de solutions polymères

La séparation de phase est une méthode porogène directe pour la production de supports polymères bidimensionnels (membranes) et tridimensionnels (mousses).
La séparation de phase de solutions polymères peut être induite par différentes façons :

- thermiquement, étant donné que la qualité du solvant diminue avec la température ;
- par *dry-casting* d'une solution polymère ;
- par précipitation à partir de la phase vapeur ;
- par immersion-précipitation.

Les méthodes induites thermiquement (TIPS pour *thermally induced phase separation*) sont souvent utilisées pour préparer des substrats polymères poreux tridimensionnels, notamment par séchage à froid (*freeze-drying*). Une séparation de phase apparaît quand la température de la solution de polymère homogène, préalablement mis dans un moule, est diminuée. Une fois que le système est stabilisé, la phase riche en solvant est éliminée par sublimation sous vide, laissant le polymère sous

la forme d'une mousse. La morphologie de la mousse est contrôlée par chaque transition de phase apparue durant l'étape de refroidissement, telle que la démixtion liquide-liquide (donnant des mousses isotropes avec des pores petits interconnectés de 1 à 10 microns de diamètre) (Schugens *et al.* 1996[a]) ou solide-liquide (mousses anisotropes avec une morphologie de feuille) (Schugens *et al.* 1996[b]) et par la vitesse du refroidissement. La dimension moyenne des pores dépend de la composition en solvant, du taux de refroidissement et du poids moléculaire du polymère. La densité de la mousse est contrôlée par la concentration initiale de la solution de polymère. D'après Maquet et Jerome, les caractéristiques importantes à contrôler de la mousse sont la porosité, la densité, les résidus du solvant et les propriétés mécaniques. Ces caractéristiques sont fonctions des paramètres du procédé et de la formulation, c'est-à-dire la vitesse de la trempe, la concentration du polymère, la masse molaire et la stéréorégularité.

Wang *et al.* (1995) ont produit une émulsion eau dans l'huile de solution de PLGA dans du chlorure de méthylène suivi par sublimation (*freeze-drying*) afin de produire un matériau poreux, dont la taille des pore et l'aire spécifique dépendent des conditions expérimentales, telles que la fraction volumique de la phase dispersée, la concentration du polymère et la masse moléculaire. Cette méthode a aussi été utilisée avec des collagènes. Ce procédé permet d'obtenir une porosité supérieure à 90%, de taille entre 20 et 200 microns, pour un 85:15 poly(DL-lactide-co-glycolide). Le polymère est dissout dans du chlorure de méthylène et mélangé avec de l'eau ultra-pure (non-miscible avec le PLGA), homogénéisé, moulé, trempé dans l'azote liquide, puis séché à froid sous pression (-55°C) (pour enlever l'eau) puis 7 jours au dessicateur à température ambiante (pour enlever le solvant). Zhang et Ma (1999) ont obtenu des composites poly(α-hydroxyl acides)/hydroxyapatite (HAP) par *TIPS*, ayant une porosité allant jusqu'à 95%, avec des dimensions de quelques microns à quelques centaine de microns, en fonction de différentes conditions (concentration de la solution de polymère, taux de refroidissement, quantité de HAP, les polymères et solvants utilisés). Le *freeze-drying* a permis d'obtenir une structure co-continue de pores interconnectés et un

squelette polymère/HAP. Ma et Zhang (1999) ont aussi obtenu des matrices fibreuses de nano-dimensions : pores entre 50-500 nm (ordre de grandeur des fibres de collagènes) et une densité de 81 à 98.5%, fabriquées typiquement en 5 étapes : dissolution du polymère, séparation de phase et gélation, extraction du solvant hors du gel avec de l'eau déionisée, congélation, et ensuite séchage cryogénique (ou sublimation) sous vide.

A.3.5 Mécanismes des systèmes de libération

A.3.5.1 Systèmes contrôlés par la diffusion

C'est le mécanisme le plus courant : le médicament diffuse de la surface du polymère et ensuite du fluide environnant. Ce sont les mécanismes de transport qui contrôlent la libération du médicament, dépendant de la matrice. Il existe deux systèmes (Attala *et al.* 1997) :

- Réservoir, dans lequel l'agent bioactif (le médicament) forme un noyau entouré par une barrière inerte de diffusion, microporeuse ou non (cas des membranes, des capsules, microcapsules, fibres creuses). Le taux de libération est constant (cinétique d'ordre zéro : $dC/dt = kC^0$, la vitesse de libération ne dépend pas de la concentration en médicament).
- Dispositif monolithique, dans lequel l'agent actif est dispersé ou dissout dans une matrice inerte, de manière uniforme. Le taux de libération diminue avec le temps (cinétique d'ordre 1, $dC/dt = kC$).

A.3.5.2 Systèmes contrôlés chimiquement

Appelés aussi systèmes contrôlés par dégradation, ils libèrent les médicaments soit par biodégradation du polymère, soit par clivage chimique du médicament de la macromolécule du polymère, sur lequel il constituait une chaîne pendante (conjugués polymère-médicament). Dans le premier cas, le médicament est distribué uniformément à travers la matrice. Par bioérosion, c'est à dire par conversion d'un matériau qui est insoluble en un matériau soluble (par exemple, les hydrogels réticulés deviennent solubles lorsque la réticulation est détruite), la matrice entourant le médicament est érodée et ensuite le médicament peut s'échapper. En réalité, il y a aussi diffusion du médicament à travers la matrice, surtout s'il est hydrophile. La cinétique est intermédiaire entre l'ordre zéro et un. Pour les conjugués, le taux de libération diminue avec le temps, avec la décroissance de la concentration en médicament. L'avantage potentiel de ce système est le haut niveau de chargement en médicament possible (i.e. > 20% du polymère). C'est le seul système qui peut fournir la libération soutenue (plusieurs semaines) pour les médicaments fortement hydrophiles. L'inconvénient majeur est le développement chimique nécessaire pour chaque médicament, pour permettre la conjugaison, l'optimisation du taux de libération et l'assurance de l'intégrité du médicament libéré (Shoichet et Hubbell 1998).

A.3.5.3 Systèmes contrôlés par gonflement/diffusion

Dans ces systèmes (Shoichet et Hubbel 1998; Wise *et al.* 1995), le médicament est chargé uniformément dans le polymère, qui est habituellement à l'état vitreux. Le médicament n'est pas capable de diffuser à l'extérieur de la matrice. Quand le polymère entre en contact avec les fluides environnants (par exemple, de l'eau), il gonfle et sa température de transition vitreuse s'abaisse en dessous de la température de

l'environnement. Ainsi, le polymère gonflé est à l'état caoutchoutique et permet la libération du médicament. Ce procédé est contrôlé par la diffusion du médicament, la dissolution du polymère ou par la structure morphologique du polymère (par exemple, sa cristallinité). Dans les systèmes osmotiques, le fluide pénètre à un taux contrôlé à l'intérieur du polymère chargé de médicament à cause de la pression osmotique. Il conduit à la dissolution du médicament qui est forcé graduellement à sortir, grâce à l'ouverture de pores.

A.3.6 Polymères biodégradables biocompatibles approuvés par la FDA

Nous présentons ci-dessous les polymères acceptés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour un usage biomédical (Middleton et Tipton 2000), notamment pour la fabrication de sutures biodégradables.

A.3.6.1 Le polyglycolide

Le polyglycolide (PGA) est le plus simple des polyesters aliphatiques linéaires. La polymérisation par ouverture du cycle conduit à des matériaux de haute masse moléculaire, avec approximativement 1 à 3 % de monomère résiduel. En raison de sa haute cristallinité (45 à 55%), il n'est pas soluble dans la plupart des solvants organiques, excepté ceux qui sont fortement fluorés, tel que l'hexafluoroisopropanol. Sa température de fusion se situe vers 230°C, tandis que sa transition vitreuse est évaluée à 35-40°C. Mécaniquement, les fibres de PGA ont une résistance et un module élevés, les rendant en général trop rigides pour les sutures.

A.3.6.2 Les polylactides

La famille des polylactides (PLA) est de loin la plus utilisée comme biomatériaux résorbables, incluant les DDS et les implants orthopédiques et de reconstruction. Ces polymères ont été très souvent utilisés pour la fabrication de matrices résorbables, et dans la transplantation de nombreuses cellules (ostéoblastes, chondrocytes, hépatocytes et fibroblastes). Les PLA sont aussi copolymérisés avec de l'ε-caprolactone, du glycolide, ou du triméthylcarbonate (Maquet et Jerôme 1997). La copolymérisation peut être une voie facile pour moduler l'équilibre hydrophile/hydrophobe sur une large étendue, par exemple avec des copolymères à blocs polyéthylène oxyde (PEO) / polylactide.

Dans la famille des PLA, on distingue :

- Les poly(acides lactiques), obtenus par une réaction de polycondensation de l'acide lactique, qui sont généralement de basse masse moléculaire ;
- Les polylactides, obtenus par polymérisation par ouverture du cycle du lactide (dimère de l'acide lactique) qui sont de poids moléculaire élevé. La polymérisation du lactide par ouverture du cycle est habituellement catalysée par des composés organo-métalliques (Jacobsen *et al.* 1999) :
    - catalyseurs acides de Lewis: Sn(Ph)4, SnBr4, Sn(Oct)2, Zn(Ac)2, Sb2O5;
    - métal-alkoxydes: Al(OR)3, R3SnOR', Ti(OR)4.

Pour la production des polymères pour applications médicales (Bendix 1998), seulement deux sels d'étain sont utilisés comme catalyseurs, le chlorure stanneux (II) et le 2-éthyl hexanoate stanneux (II) (souvent appelé octoate d'étain ou octoate stanneux), qui sont approuvés comme additifs alimentaires.

Étant donné que l'acide lactique possède un carbone asymétrique, les stéréoisomères permettent de générer trois types de lactide : le L(-)-lactide (S,S), D(+)-lactide (R,R) et le méso-lactide (R,S) inactif optiquement (Bendix 1998, Jacobsen *et al.* 1999). Le mélange racémique (1:1) de L et de D est appelé D,L-lactide. Ainsi, le polyester obtenu peut être D, L ou (D, L), ce qui change profondément les propriétés de base (Witzke 1997). Un composant fait à partir de L,L- ou de D,D- sera semi-cristallin, tandis qu'un mélange des deux ou un ajout du composé méso conduira à un polymère amorphe. Le L-lactide, optiquement actif, est la seule forme du polymère métabolisée par le corps. Ainsi, les L et D,L-lactides sont presque utilisés exclusivement (Tableau A.3.2).

Tableau A.3.2 Avantages et inconvénients des polylactides en biomédical (d'après Middleton et Tipton 2000).

Polymères	**Avantages**	**Inconvénients**
PLLA	• L-lactide est métabolisé par le corps • Applications demandant de la résistance : Force en tension élevée, faible allongement, haut module • Choisi pour les dispositifs orthopédiques	• Semi-cristallin : les parties cristallines ne sont pas bien biodégradables et persistent dans le corps. • Dégradation lente : plus de 2 années avant une absorption complète
PDLLA (amorphe, avec distribution aléatoire des deux isomères)	• Temps de dégradation rapide : attractif comme DDS	• Faible force en tension, allongement élevé
Copolymères L, DL	• Diminue ou élimine la cristallinité par rapport au PLLA • Accélère le procédé de dégradation par rapport au PLLA • Améliore les propriétés mécaniques par rapport au PDLLA	

A.3.6.2.1 Le poly(L-lactide)

C'est un polymère semi-cristallin (T_m = 180°C, X_c = 70%). Il présente une forte rotation optique sous la lumière polarisée et possède de très bonnes propriétés mécaniques. Pour les applications osseuses, les dernières avancées se tournent vers des composites de substrats poreux de PLLA avec des particules de hydroxyapatite (Ignjatovic *et al.* 1999; Shikinami et Okuno 1999). Le PLLA peut être mis en oeuvre par des procédés thermiques, tels que le moulage par injection et l'extrusion (Bendix 1998). La cristallinité élevée est la raison principale pour laquelle ce polymère présente le plus lent taux de dégradation de tous les polylactides résorbables.

Dépendant des conditions de réaction, le L-lactide résiduel peut être trouvé jusqu'à une quantité de 15% (Bendix 1998). On peut diminuer sa quantité à moins de 0.1% (Park *et al.* 1998). Le monomère a une influence négative sur la stabilité totale, parce qu'il est facilement hydrolysé en acide lactique et en acide 'lactoyllactique', qui catalyse la dégradation de la chaîne principale des polyesters. Le monomère conduit aussi à une dégradation sévère pendant la mise en oeuvre à l'état fondu, particulièrement si le polymère n'a pas été efficacement séché avant d'être utilisé. De plus, pour les produits chimiques utilisés dans les applications médicales, une haute pureté est demandée et le monomère peut être considéré comme une impureté. Par conséquent, le monomère résiduel est souvent enlevé par extractions avec divers solvants, des systèmes de solvants, ou encore par des étapes de dissolution/précipitation, par exemple chlorure de méthylène/n-hexane. Cependant, les solvants semblent être difficiles à enlever du L-PLA, et par conséquent, la biocompatibilité et l'acceptabilité d'un solvant particulier dans un dispositif médical sont essentielles. Mais on peut, expérimentalement s'attendre à avoir, par exemple pour le chlorure de méthylène, des quantités inférieures à 11 ppm (Bendix 1998).

A.3.6.2.2 Le poly(D,L-lactide)

Ce polymère racémique ne présente pas d'activité optique. La distribution aléatoire d'unités L- et D- empêche la cristallisation et rend ainsi le polymère amorphe (T_g de 50 à 60°C). Les propriétés mécaniques sont beaucoup plus faibles que celles du PLLA. En raison de sa structure amorphe, l'eau peut s'introduire facilement à l'intérieur du polymère et la dégradation est beaucoup plus rapide qu'avec le PLLA. Cependant, l'élimination des monomères résiduels est difficile. Le traitement sous vide est possible, mais peu efficace. L'extraction par solvant apparaît plus difficile car les solvants capables de dissoudre le monomère dissolvent aussi le polymère ou entraîne son gonflement. En raison de l'équilibre thermodynamique entre polymère et monomère, même avec des conditions de réaction optimisées, il reste encore plus de 1% de monomère. En utilisant des procédés de dissolution/précipitation, il est possible de minimiser la quantité de monomère résiduel. Les applications typiques sont des vis (chirurgie du genou) et des membranes dans le domaine dentaire (régénération guidée).

A.3.6.2.3 Les copolymères poly(L-lactide-co-D,L-lactide)

Ils sont disponibles jusqu'à une proportion de D,L-lactide de 30 mol.%. L'ajout de stéréoisomère D- dans une chaîne de L- (i.e. 5% pour le copolymère PLLA-co-PDLLA 90:10) entraîne une importante baisse du taux de cristallinité. Cela améliore la biocompatibilité du matériau. Ces copolymères peuvent être obtenus avec des masses moléculaires moyennes très élevées et présentent de bonnes propriétés mécaniques avec une excellente mise en oeuvre dans les procédés thermiques. Les principales applications sont les épingles et plaques pour les applications orthopédiques.

A.3.6.3 Les poly(D,L-lactides-co-glycolides)

Les poly(lactides-co-glycolides) ou PLGA sont amorphes jusqu'à 70% de glycolide (T_g de 40 à 50°C). Le glycolide étant plus réactif que le D,L-lactide, on obtient un copolymère à bloc. Alors que le polyglycolide pur n'est soluble dans aucun solvant organique commun, les structures blocs de glycolide sont partiellement solubles. Ces composés sont presque exclusivement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour la production de microparticules ou de tiges courtes chargées de médicaments, à l'exception du copolymère PDLLA-co-PGA (85/15) utilisé aussi pour les sutures d'ancrage. Pour avoir une solubilité dans le chlorure de méthylène ou l'acétone, il est nécessaire de contrôler la dimension des blocs.

Tableau A.3.3 Propriétés des copolymères de lactide et glycolide (d'après Agrawal *et al.* 1997; Middleton et Tipton 2000)

Polymères	**Avantages**
Poly(L-lactide-co-glycolide) 25-70 % glycolide : polymère amorphe	• Utilisation comme substrat et DDS • 90/10 : matériau de suture, absorbable en 3-4 mois, avec une longue durée de rétention de la résistance
Poly(DL-lactide-co-glycolide) 50/50 : dégradation plus rapide que les homopolymères	• Utilisation comme substrat et DDS

A.3.6.4 Le poly(ε-caprolactone)

Le poly(ε-caprolactone) (PCL, Figure A.3.2) est un polyester semi-cristallin avec une température de fusion vers 59-64°C et une transition vitreuse de - 60°C. Il est dégradé par hydrolyse en masse, bien que certains clivages enzymatiques puissent apparaître. Le poly(ε-caprolactone) a des propriétés caoutchoutique similaires à celles du PGA, et subit aussi une autocatalyse similaire dépendante du pH. Sa vitesse de dégradation est trois fois plus lente que celle du PGA. Par rapport aux PGA et PLLA, qui sont des thermoplastiques assez rigides, avec un faible allongement à la rupture, le PCL est un thermoplastique élastomère (Wise et al. 1995).

On peut copolymériser le L-lactique et le caprolactone (copolymérisation aléatoire) pour former des copolymères semi-cristallins (Tableau A.3.3). Un copolymère à bloc de caprolactone et de glycolide donne un produit moins rigide comparé au PGA pur, tandis qu'un copolymère caprolactone avec du DL-lactide donne des produits ayant une vitesse de dégradation plus rapide.

L'avantage majeur du PCL est sa facilité à être mis en œuvre à l'état fondu (Stevels *et al.* 1996), par extrusion par exemple, sans dépolymérisation ou diminution de M_n.

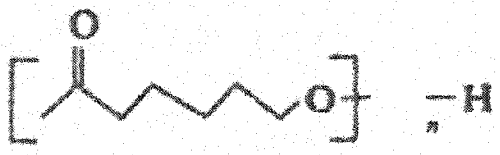


Figure A.3.2 Le poly(ε-caprolactone)

Tableau A.3.3 Propriétés des polycaprolactones et de ses copolymères

Matériaux	Tg (°C)	Tm (°C)	Avantages	Dégradation
PCL	- 60, -70	58-63	- Perméabilité aux médicaments lipophiles. - Haute perméabilité, qui permet la biodégradation après la libération des médicaments	Moins biodégradable que PLA (moins convenable pour les DDS)
PLLA-PCL 5/95	- 60	54		Du premier ordre (la vitesse augmente avec la quantité de lactide)
PLLA-PCL 25/75	- 32	47		
PLLA-PCL 40/60	- 16	42		

A.3.6.5 Le poly(dioxanone)

Ce polyéther-ester est le produit de la polymérisation par ouverture du cycle du p-dioxanone, qui a donné le premier monofilament de suture synthétique testé cliniquement. Cristallin à environ 55%, avec une Tg entre –10 et 0°C, ce polymère doit être mis en oeuvre à la température la plus basse possible, afin d'éviter la dépolymérisation et un retour au monomère. Le poly(dioxanone) perd la moitié de sa résistance initiale à la rupture après 3 semaines et est absorbé en moins de 6 mois.

A.3.6.6 Le polyglyconate

Le polyglyconate est obtenu par copolymérisation du glycolide avec du triméthylène carbonate (TMC), qui est utilisé comme sutures, clous et vis. Typiquement,

le poly(glycolide-co-triméthylène carbonate) est un copolymère bloc A-B-A, avec un rapport glycolide/TMC de deux, constitué d'un bloc central de glycolide-TMC (B) et de deux blocs terminaux de glycolide (A). Ce matériau offre une meilleure flexibilité que le PGA pur et est absorbé en environ 7 mois.

Il existe aussi une suture terpolymère, composée de glycolide, TMC et p-dioxanone, qui offre une rigidité plus faible que le PGA pur et est absorbée en 3-4 mois.

A.3.7 Polymères biodégradables en développement comme DDS

A.3.7.1 Le polyanhydrides

Les polyanhydrides (Figure A.3.3) sont synthétisés via la déshydratation de molécules de diacides par polycondensation à l'état fondu. Ils sont surtout développés comme matrices pour la livraison de médicaments (von Recum 1999) et ont des caractéristiques de dégradation bien définies qui peuvent être contrôlées en variant la quantité de monomères hydrophobes ou hydrophiles. À l'opposé des polyesters qui subissent une dégradation en masse, les polyanhydrides se dégradent par un mode contrôlé d'érosion de la surface. Ils possèdent une compatibilité in vivo excellente. Le problème limitant leur utilisation est leur faible résistance mécanique : ils sont très fragiles. Un moyen d'augmenter la rigidité est de les copolymériser avec des imides, malheureusement non dégradables. Malgré une bonne biocompatibilité, ils sont extrêmement réactifs, spécialement en présence de groupes nucléophiles. Ces polymères peuvent être aliphatique ou aromatique, et suivant le degré d'hydrophobicité, cela permet d'obtenir une large gamme de vitesses de dégradation (de quelques jours à des années).

Les polyanhydrides ont reçu l'approbation de la FDA pour l'utilisation dans les essais cliniques (von Recum 1999), et pour leur commercialisation dans la libération d'agent thérapeutique chimique dans le cerveau (Middleton et Tipton 2000).

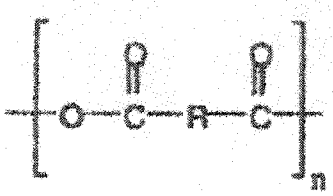


Figure A.3.3 Les polyanhydrides

A.3.7.2 Le polypropylène fumarate

Afin d'améliorer la solubilité des polyanhydrides fortement cristallins, tel que l'acide polyfumarique, les monomères anhydrides sont copolymérisés avec des diols aliphatiques. Avec l'acide polyfumarique et le propylène glycol, on obtient le polypropylène fumarate (PPF) (Figure A.3.4). Une application possible est un substrat biodégradable injectable pour les défauts osseux, parce que le polymère est capable de réticuler en utilisant les liaisons C=C et qu'il contient des groupes esters intéressants (Behravesh *et al.* 1999).

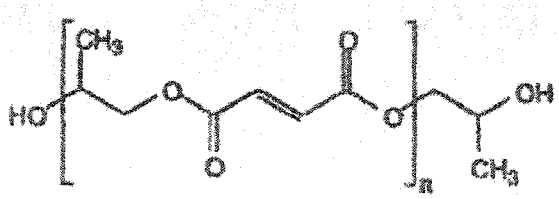


Figure A.3.4 Le polypropylène fumarate

A.3.7.3 Les poly(orthoesters)

Étudiés dès les années 1970 pour les applications de DDS, ils sont aujourd'hui polymérisés à la température ambiante sans former de sous-produits de condensation. Ce sont des polymères hydrophobes amorphes, qui ne conduisent pas à l'hydrolyse, sauf pour de faibles pH. Les POE (T_g vers 55°C) sont exploités pour leur aversion vis-à-vis de l'eau. Leur groupe hydrophobe favorise l'érosion par hydrolyse de la surface (cinétique d'ordre zéro, i.e. vitesse constante), produisant un profil de dégradation plus graduel. Ces polymères ont été jusqu'ici considérés comme non-toxiques et devraient avoir un grand potentiel d'utilisation, entre autres limité actuellement en raison de leur résistance mécanique variable (von Recum 1999).

A.3.8 Autres polymères biodégradables en développement

A.3.8.1 Copolymères de poly(3-hydroxybutyrate)

Les poly-β-hydroxy acides, comme le poly-β-hydroxybutyrate (PHB) et le polyhydroxyvalérate (PHV) sont commercialement disponibles sous la forme de copolymères (Attala *et al.* 1997). Une méthode consiste à biosynthétiser ces polyesters en utilisant des micro-organismes (bactéries). L'homopolymère PHB est semi-cristallin et fragile, alors que les copolymères de PHB avec PHV sont moins cristallins, donc plus flexibles et plus faciles à mettre en oeuvre. Ces polymères nécessitent la présence d'enzymes pour la biodégradation mais peuvent aussi se dégrader dans des environnements particuliers. Parmi ces copolymères, le plus connu est le cohydroxyvalerate. Les copolymères de poly(β-hydroxybutyrate) sont naturellement présents comme forme d'énergie de stockage de certaines bactéries et leur dégradation

constitue des composés naturels trouvés dans le sang. Les propriétés mécaniques et de dégradation sont limitées, elles sont cependant ajustables en changeant la quantité de copolymères. Plus on ajoute de l'hydroxyvalerate amorphe, plus l'élasticité augmente.

A.3.8.2 Poly(acides aminés)

Étant donné leur large présence dans la nature, l'utilisation des poly(acides aminés) synthétiques comme polymères pour des applications biomédicales semblerait un choix logique. En pratique, les purs poly(acides aminés) ont cependant une faible utilité en raison de leur cristallinité élevé, les rendant difficile à mettre en oeuvre et se dégradant relativement lentement. De plus, l'antigénicité (*antigenicity*) des polymères avec plus de trois polymères dans la chaîne en font des produits inappropriés pour une utilisation *in vivo*. Pour résoudre ces problèmes, un « pseudo » poly(acides aminés) a été synthétisé en utilisant un dérivé de la tyrosine. Ainsi, par exemple, les polycarbonates dérivés de la tyrosine sont des polymères hydrophiles ayant une résistance semblable à celle des polylactides. Il est aussi possible de copolymériser les poly(acides aminés) pour modifier leurs propriétés (ils existent des études approfondies sur les polyesteramides).

A.3.8.3 Les polyphosphazènes biodégradables

Ils constituent une classe unique de polymères qui contiennent alternativement un atome d'azote et un atome de phosphore dans la chaîne principale, sans atome de carbone (Figure A.3.5). Ceux qui sont dégradables produisent des dérivés phosphate et ammonium, qui ont hélas un effet sur l'équilibre d'azote dans le sang. Les PPHOS dégradables contiennent des groupes latéraux esters acides aminés. Les PPHOS et PLGA ont été montrés miscibles l'un dans l'autre (Behravesh *et al.* 1999). Des matrices poreuses de poly ((50% éthyl glycinato) (50% p-méthylphénoxy) phosphazène) avec des

pores de 150 à 250 microns semblent permettre l'attachement et la croissance des cellules de type ostéoblaste (Behravesh *et al.* 1999; Patrick *et al.* 1998).

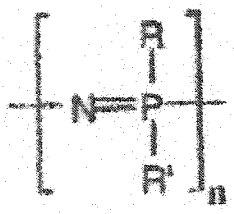


Figure A.3.5 Les polyphosphazènes

A.3.9 Biodégradation

La dégradation de ces polymères dépend de la composition en copolymère, du poids moléculaire, de la cristallinité, de l'histoire thermique, la géométrie et la porosité (Agrawal *et al.* 1995; Behravesh *et al.* 1999; von Recum 1999). Les facteurs influençant la vitesse de dégradation sont la prise en eau, le pH, et le type de liaison. La cristallinité et l'encombrement stérique peuvent aussi affecter le taux de dégradation. Les poly α-hydroxy acides subissent principalement une hydrolyse non-enzymatique, provoquant une dégradation en masse qui conduit à une soudaine diminution des propriétés mécaniques sans changement dans les dimensions du polymère. La scission hydrolytique non-spécifique du polylactide a lieu tout d'abord lorsque l'eau diffuse dans les régions amorphes, et permet l'hydrolyse des groupes esters (Whang 1997). On obtient alors des monomères acides, qui peuvent être absorbés par les cellules. Ces monomères subissent alors une déshydrogénation en pyruvate et ensuite en acétyl coenzyme A pour être incorporé dans le cycle de l'acide citrique (Whang 1997). Le polyglycolide donne des monomères d'acide glycolique, qui sont ensuite évacués par l'urine ou subissent des altérations enzymatiques supplémentaires, finalement convertis

en pyruvate. La dégradation en masse suit une cinétique de premier ordre et est seulement dépendante de l'eau entrant dans la matrice (plus facile dans les régions amorphes). Une accumulation locale d'acides monomères conduit à une baisse du pH qui, additionné au tissu endommagé, cause l'autocatalyse, étant donné que l'hydrolyse est dépendante du pH.

Bien que des résultats prometteurs soient rapportés, il existe des problèmes majeurs : la dégradation hydrolytique n'est pas uniquement contrôlée par la diffusion de l'eau à l'intérieur de la matrice polymère, mais aussi par la libération de sous-produits oligomériques acides solubles dans l'eau. En conséquence, le profil de dégradation dépend ainsi de paramètres peu évalués, telles que la porosité, les dimensions et la forme du dispositif. Par exemple, la dégradation de dispositifs de dimensions assez importantes de PLA et de poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) est plus rapide en masse qu'à la surface, en raison d'un effet autocatalytique dû aux oligomères acides formés par dégradation et bloqués à l'intérieur de la matrice (plus le biomatériau est épais, plus la dégradation est rapide). Par ailleurs, des complications post-opératoires sont reportées dans le cas de hautes masses moléculaires ou pour des dispositifs de PLLA utilisés comme fixation de fracture, dont la résorption est lente. La dégradation des produits incluant de nombreuses particules stables et hautement cristallines semblent être responsables d'inflammation sur le site de l'implantation trois ans après (Maquet et Jerome 1997).

Pour résoudre ces problèmes, diverses approches sont envisagées :

- Augmenter la dégradation en réduisant la cristallinité du produit sans affecter les propriétés mécaniques, en effectuant une copolymérisation ;
- Améliorer la résistance à l'impact des copolymères lactides amorphes ;
- Utiliser un polymère ayant une large distribution de longueur de chaîne ;
- Augmenter l'absorption d'eau, et ainsi le taux d'échange entre le cœur du biomatériau et l'environnement aqueux (l'avantage supplémentaire de la séquence soluble dans l'eau est aussi de réduire l'adsorption des protéines sur le biomatériau).

ANNEXE IV
EFFET DE LA TEMPÉRATURE DE MIXAGE SUR LA MORPHOLOGIE CO-CONTINUE DES MÉLANGES POLY(ε-CAPROLACTONE)/POLYSTYRÈNE

Cet article avait pour objectif d'aider à comprendre la formation de la structure co-continue. Le résultat est tout autre... Nous avons remplacé le poly(L-lactide) par un autre polyester aliphatique, le poly(ε-caprolactone) (PCL). Ce polymère semi-cristallin a pour inconvénient d'avoir une biodégradation très lente : bien qu'il soit accepté, il n'est pas le plus indiqué pour une application biomédicale. Pour nos expériences, ce polymère présente deux caractéristiques non négligeables sur le plan pratique. Le PCL commercial utilisé possède tout d'abord une bonne stabilité thermique et n'est pas dégradé pendant le mixage à des températures raisonnables. De plus, le système PCL/PS permet de dissoudre sélectivement chacune des phases : ainsi la continuité de chaque composant du mélange a pu être évaluée de la manière la plus précise. Nous avons effectué les mélanges sur toute la gamme de composition à quatre températures. Ainsi, nous avons pu faire varier les propriétés rhéologiques et interfaciales des mélanges sans en changer les constituants.

Article en préparation pour : *Polymer*

Effect of the temperature of mixing on co-continuous morphology in Poly(ε-caprolactone)/polystyrene blends

Pierre Sarazin and Basil D. Favis
Center for Applied Research on Polymers, CRASP, Department of Chemical Engineering, Ecole Polytechnique, P.O. Box 6079 Station Centre-Ville,
Montréal, Qc, Canada H3C 3A7

Abstract

A detailed study on the effect of temperature of blending on the morphology of immiscible poly(ε–caprolactone) / polystyrene blends is presented. Polycaprolactone (PCL) and polystyrene (PS) are blended in a batch mixer at various temperatures, at 50 rpm. Continuity of the phases is obtained by selective extraction of each phase. The microstructure is analyzed using image analysis on SEM micrographs and mercury intrusion porosimetry. It is observed that the blending temperature has only a small effect on the morphology up to a PS or PCL composition of about 20 or 30%. However beyond that composition the effect is dramatic. The microstructure of the 50/50 blend demonstrates a phase size (dv) of 8-9 μm at 230°C and 0.9-1.3 μm at 155°C. Furthermore, the concentration range of co-continuity is broadened from 50-65%PS at 230°C to 30-70%PS at 155°C. These results indicate that the temperature has little effect on the overall deformation/disintegration processes at lower concentrations which appears to be due to compensating effects (for example for PS in PCL, shear stress increases significantly at lower temperatures, but is counterbalanced by an increase in the viscosity ratio, elasticity of the phases and an increase in interfacial tension). Beyond a volume fraction of 0.30, the effect of temperature on coalescence plays a dominant role. The asymmetric effect of temperature on the concentration range of co-continuity is attributed to dynamic interfacial tension effects.

These results practically allow for a separation of the effects of deformation/disintegration processes and coalescence on continuous and co-continuous morphology development. Coalescence phenomena for Type II systems (systems which possess a spherical morphology at low concentration of dispersed phase) such as the PS in PCL case is clearly the dominant parameter controlling phase size at higher compositions. These results underline the requirement of co-continuity models to include parameters related to coalescence effects as well as the absolute viscosities. The data indicate the significant potential of mixing temperature as a tool for the morphology control of co-continuous polymer blends.

A.4.1 Introduction

The development of new multiphase polymer blend materials is dependent mainly on the control of the interfacial chemistry and the control of the microstructure. In a binary immiscible polymer blend (Polizu *et al.* 1999), at low concentration of the dispersed phase, the microstructure is characterized by the dispersed droplet/matrix type morphology. Increasing the concentration of the minor phase leads to the co-continuity region where both phases are fully continuous in the bulk for a certain range of compositions, after which the previous dispersed phase becomes the matrix and vice-versa. When the limits in concentration of the co-continuous region are known, the phase inversion is defined as the middle composition of the co-continuous region (Utracki 1991). Most previous studies on co-continuity were carried out to determine the position of the phase inversion as a function of the viscosity ratio using various empirical models presented elsewhere (Pötschke and Paul 2003). The concept of a relatively narrow phase inversion region seems to originate from works on emulsions, and relates to percolation theory (Lyngaae-Jorgensen and Utracki 1991). However, most studies on polymer blends indicate that a co-continuous morphology is found for a certain range of blend composition. The main disadvantage of these models based on viscosity is that none of the effects of melt elasticity, the absolute viscosities or

interfacial tension are included. The elasticity ratio was thus proposed as a simple approach to take into account the elasticity of the components of the blends on the position of the phase inversion (Bourry and Favis 1998), but that still led to a single phase inversion point.

Li *et al.* (2002) examined the role of the interface on the formation of the co-continuous structure for three categories of immiscible blends interface based on HDPE, PS, SEBS and SEB components. Using the technique of solvent extraction of the dispersed phase, the limits of the co-continuity of the extracted phase was defined by the region for which the continuity of the extracted phase becomes higher than 90-95% and remains nearly constant until the point of the disintegration, i.e. the composition at which the mechanical integrity of the extracted blend cannot be assured. In the same way, the size of the extracted phase was assessed by the pore size of the porous structure obtained. The Type I interface was defined as that for compatible binary blends (i.e. HDPE blended with one of its copolymers), the Type II corresponded to the interface of the incompatible binary blends (HDPE/PS system), and the Type III to the interface of the compatibilized ternary systems (i.e. HDPE/PS system compatibilized by copolymers). The mechanisms proposed for the development of the continuity of the dispersed phase were based on the deformation of the droplets of the dispersed phase into threads and their stability compared to the initial droplets, according to their respective lifetime. This conceptual mechanism of continuity development indicates that the morphology of the system studied can be predicted and controlled, i.e. the relative width of the high continuity of the phases and the size of the phases, according to variation of the interfacial tension. The development of PS continuity in HDPE/PS blends is related to droplet-droplet coalescence, because in this blend, characterized by a high interfacial tension, the droplet lifetime is much greater than the thread lifetime at low PS volume fraction. It is the interfacial properties that predominate. A low interfacial tension for a binary polymer blends would increase the stability of elongated structures and a wider co-continuity range could be expected. However, it was difficult to describe the

development of continuity for HDPE dispersed phase in a PS matrix because the extraction of the HDPE dispersed phase in the PS matrix was not possible.

The objective of this work is to study the influence of processing temperature on co-continuity formation for poly(ε-caprolactone)/polystyrene. The interfacial tension for the PCL/PS system was found to be 7.6±1.8 mN/m for the range of 160 to 200°C (Biresaw and Carriere 2002). This system is clearly a Type II interface. Blends were prepared at four temperatures between 140 and 230°C to modify rheological and interfacial properties.

A.4.2 Experimental procedure

A.4.2.1 Materials

A polystyrene from Dow (PS), and a poly(ε-caprolactone) from Solvay-Interox (PCL) were used. Some of the characteristics of the resins used are reported in Table A.4.1. The densities of the polymers at various temperatures were needed in order to mix the polymers on a volume fraction basis.

Table A.4.1. Characteristic properties of materials

	Mw	Mn	Density 20°C (g/cm^3)	Glass temperature (°C)	Melting point (°C)	Supplier
PCL	120,000	69,000	1.14	- 60	60-62	Solvay Interox
PS	192,000	-	1.04	100-105	-	Dow

The densities at room temperature were measured via a hydrostatic balance, using the weight of a polymer sample in air and in ethanol.

ECOLE POLYTECHNIQUE DE MONTREAL

$$\rho = \frac{W_{air}}{W_{air} - W_{ethanol}} \rho_{ethanol} \qquad \text{(A.4.1)}$$

where ρ is the density of the polymer, $\rho_{ethanol}$ is the density of ethanol at test temperature measured before the test, W_{air} and $W_{ethanol}$ are the weight of the polymer specimen measured in air and in ethanol respectively. Three specimens of each polymer were used.

The densities in the melt state were determined via dilatometry using a fully automated Gnomix PVT (pressure-volume-temperature) high-pressure dilatometer (heating at 2.5°C/min.). The densities at atmospheric pressure were obtained from the plan equation (ie. specific volume, pressure, temperature) fitted from data obtained at 100, 600 and 1200 bars.

A.4.2.2 Rheological analysis

Rheological characterization was carried out using a parallel-plate geometry rheometer AR2000 from TA Instruments, equipped with a controlled convection-radiant heating chamber (ETC). The disk-shaped samples used were compression molded at 140 and 200°C for PCL and PS respectively. An oscillation mode at a frequency of 0.01 rad/s was used to study the stability of the raw materials at testing temperatures. Stress sweeps were performed to define the region of linear viscoelasticity. The experiments were then performed in the dynamic mode at 140, 155, 170, 185, 200, 210, and 230°C under a nitrogen atmosphere and in the range of 0.01 to 150 rad/s. Steady shear flow tests were also carried out at 140, 170 and 200°C. It was possible to measure the shear viscosities from 0.01 s^{-1}. The normal force needed to be higher than 0.1 N to be measured. Loss of viscosity and normal force values appeared around 1 to 2 s^{-1}, due to the onset of the expulsion of the specimen out of the parallel plate. The difference between the primary and secondary normal stress difference $N_1(\dot{\gamma}) - N_2(\dot{\gamma})$ was obtained by steady shear flow measurements using concentric disk geometry, and $N_2(\dot{\gamma})$ was considered to be negligible compared to the primary normal stress difference

($N_2 = 0$ in the Weissenberg hypothesis). Other than the stability and stress sweeps tests, all experiments were carried out at least in duplicate.

A.4.2.3 Blend preparation

Binary blends of polystyrene and polycaprolactone were prepared by melt mixing under a flow of dry nitrogen in a Haake Rheomix 600 batch mixer equipped with a Haake System 90, operating at 50 rpm. Using the technique described by Bousmina *et al.* (1999), the average shear rate in the mixer was estimated to about 25 s^{-1}. The mixing temperatures were 230, 200, 170 and 140°C. Based on the densities at mixing temperature, the mass of material charged into the mixer was chosen so that a constant volume of 50 cm^3 was achieved for each sample. The mixing torque data and the temperature in the melt of the blends were collected during the blending process. After feeding the components, the blends were mixed for 5 min. After the specified time of mixing, the roller blades were stopped and the blends were rapidly pulled out from the chamber and quenched in liquid nitrogen to freeze-in the morphology. All the blend concentrations are reported as volume fraction. The maximum error for the weight of materials was measured at ±0.1%.

Various times of mixing were previously applied to find the time to reach a steady-state initial morphology. At 140°C, tests for PS/PCL 10/90 and 50/50 done at 4, 5, 6, and 7 min. of mixing did not indicate a great change of morphology and pore size. However at this set temperature, the torque decreases slightly with mixing time and the temperature continues to increase with time.

The main disadvantage of such a study is the time needed to remove the sample from the mixer because we cannot freeze the entire mixer after the required mixing time. Quiescent annealing is thus likely to appear, and this effect is expected to be more dramatic at high temperatures of mixing. As mentioned by Guo *et al.* (1998), the coalescence rate can be very fast, especially in the early stages of annealing. Less than 15 s was needed to access the mixing chamber In less than 45 s, all the material in the

mixing chamber was quickly removed and quenched in liquid nitrogen) The time for which the blend remains at the mixing temperature is assumed to be about 15 s.

A.4.2.4 Solvent extraction and continuity of PS and PCL phases

Extractions were performed in bottles at room temperature. Cyclohexane and acetic acid were used to extract PS and PCL respectively. The specimens were then dried in a vacuum oven. The extraction time for each composition was determined as the time at which the weight of the specimens did not change after drying. Shorter times for extraction and drying were found for compositions with high continuity of the removed phase. Shorter times for extraction were also found when the size of the extracted phase is greater. A gravimetric method was used to calculate the extent of continuity of the PS and PCL phase using this simple equation

$$\%Continuity\ of\ P = \left(\frac{Weight\ P_{initial} - Weight\ P_{final}}{Weight\ P_{initial}} \right) \times 100\% \qquad (A.4.2)$$

where P corresponds to the removed phase.

Ten specimens of various weights and shapes were used for each blend composition. Standard deviation was found to be less than 0.5 in the co-continuous region and around 2 at low concentration of the dispersed phase. However, at intermediate concentrations of dispersed phase, the standard deviation can reach as high as 5. It is found at the rising of co-continuity for the extracted phase. At these concentrations, small variations of blend composition can significantly modify the continuity percent of the dispersed phase. The point of disintegration is defined as the composition at which the specimen collapses after extraction or obtains a continuity higher than 100% (as observed for specimens with low content of PS after extraction of PCL). In the latter case, we assume that the continuity curve obtained is more accurate than the one with disintegration

compositions because several problems can affect their determination (brittleness and erosion of the specimens, coherent structure of the dispersed phase).

Dissolution of the matrix (PS with cyclohexane and PCL with acetic acid) was also performed to observe the shape of the dispersed phase. It was ensured that the dispersed PS phase, glassy at room temperature, retained its shape after dissolution of the matrix. When the PCL is the dispersed phase, very small agglomerates are formed after the matrix dissolution, and a number of methods to attempt to separate them were unsuccessful. Thus only tests after PCL matrix dissolution gave interpretable results.

A.4.2.5 Microtomy and Scanning Electron Microscopy (SEM)

The specimens were microtomed to create a perfect plane face using a Reichert Jung 2050 Supercut Microtome with a glass knife and equipped with the Liquid Nitrogen Freezing Device LN20. After selective solvent extraction and coating with a gold-palladium alloy, the microtomed specimens were observed under a Jeol JSM 840 scanning electron microscope at a voltage of 10 kV. The PS dispersed phase after matrix dissolution was also observed by SEM.

A.4.2.6 Image analysis and mercury porosimetry

A semi-automatic image analysis using a Wacom digitalization table and SigmaScan Pro software was used to measure the diameters of the dispersed phase for the matrix/dispersed phase morphology type. SEM micrographs were analyzed for each sample to estimate the number average diameter, d_n, and volume average diameter, d_v. Since the microtome does not necessarily cut the dispersed phase at the equator and since it is necessary to correct for the dispersity, a correction factor (Saltikov, 1967) was applied to the diameters determined from the SEM micrographs. About 200 to 500 diameters were measured per sample. For a fixed magnification, the error for the average diameter measurements was about ± 10%.

The porosity of 50/50 blend specimens was estimated by mercury intrusion porosimetry using a Micromeritics Poresizer 9320. The experimental data treatment is based on the Washburn equation (Washburn 1921)

$$P = -\frac{2\sigma\cos\theta}{r} \qquad \text{(A.4.3)}$$

where P is the applied pressure, r is the radius of the pore, σ is the surface tension of the mercury and θ is the contact angle between polymer and mercury (480 mN/m and 140° respectively were used for all measurements). This method can provide the number-average diameter (by the volume/surface ratio), the volume-average diameter, and the pore size distribution.

A.4.3 Results and discussion

A.4.3.1 Rheology data and comments on the experimental methods

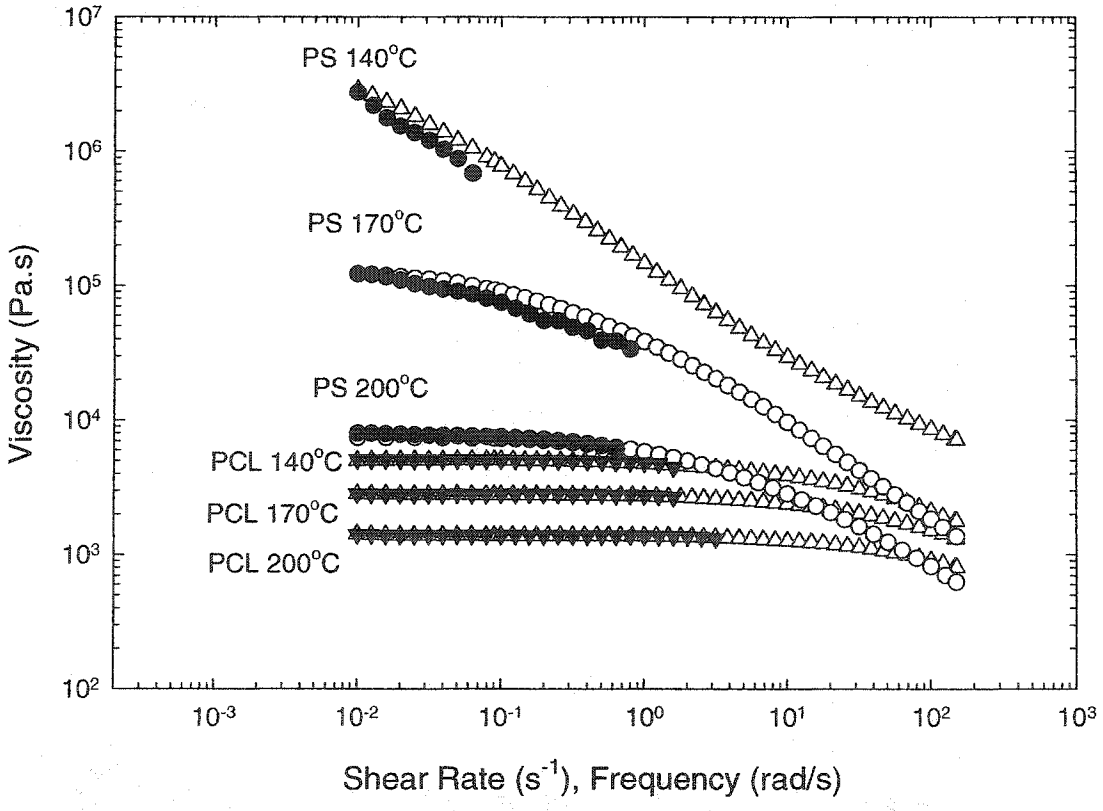
In order to relate the rheological functions measured by a rheometer with a melt mixing operation, we verified: 1) the 'equivalence' between the rotor speed value and the shear rate; 2) the validity of the Cox-Merz relation and other empirical relations used; 3) identical temperatures were used in the rheological data and during mixing. We also compared the properties of the blend components, taking the shear stress of the matrix or the shear rate as reference.

The Cox-Merz s relation was found to be valid for our polymers as illustrated by Figure A.4.1a, with some difference at 140°C for PS. Figure A.4.1b shows the viscosity for the raw materials used as a function of shear stress.

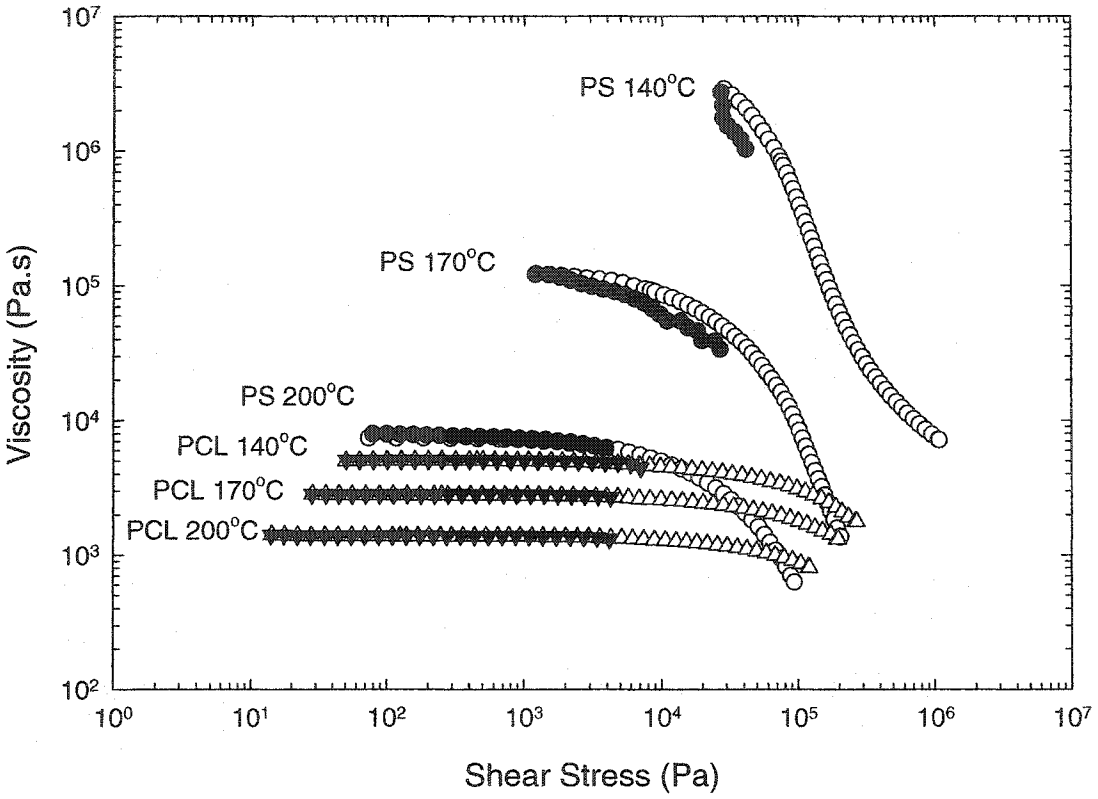
The Laun empirical relation (Laun 1986), which relates the steady-state primary normal stress coefficient in steady shear flow to the dynamic moduli, was applied for the dynamic data of the pure components.

$$\frac{N_1}{\dot{\gamma}^2}=\frac{2\eta''(\omega)}{\omega}\left[1+\left(\frac{\eta''}{\eta'}\right)^2\right]^{0.7}=2\frac{G'}{\omega^2}\left[1+\left(\frac{G'}{G''}\right)^2\right]^{0.7} \quad \text{for } \omega=\dot{\gamma} \qquad \text{(A.4.4)}$$

The difference between the normal stresses $N_1(\dot{\gamma})-N_2(\dot{\gamma})$ was obtained by steady shear flow measurements using concentric disk geometry. N_2 was considered to be negligible compared to the primary normal difference. The primary normal stress difference from steady shear flow measurements and calculated by the Laun relation are plotted as functions of shear rate and shear stress in Figure A.4.2. The relation was found to be valid for the range of shear rate experimentally used.



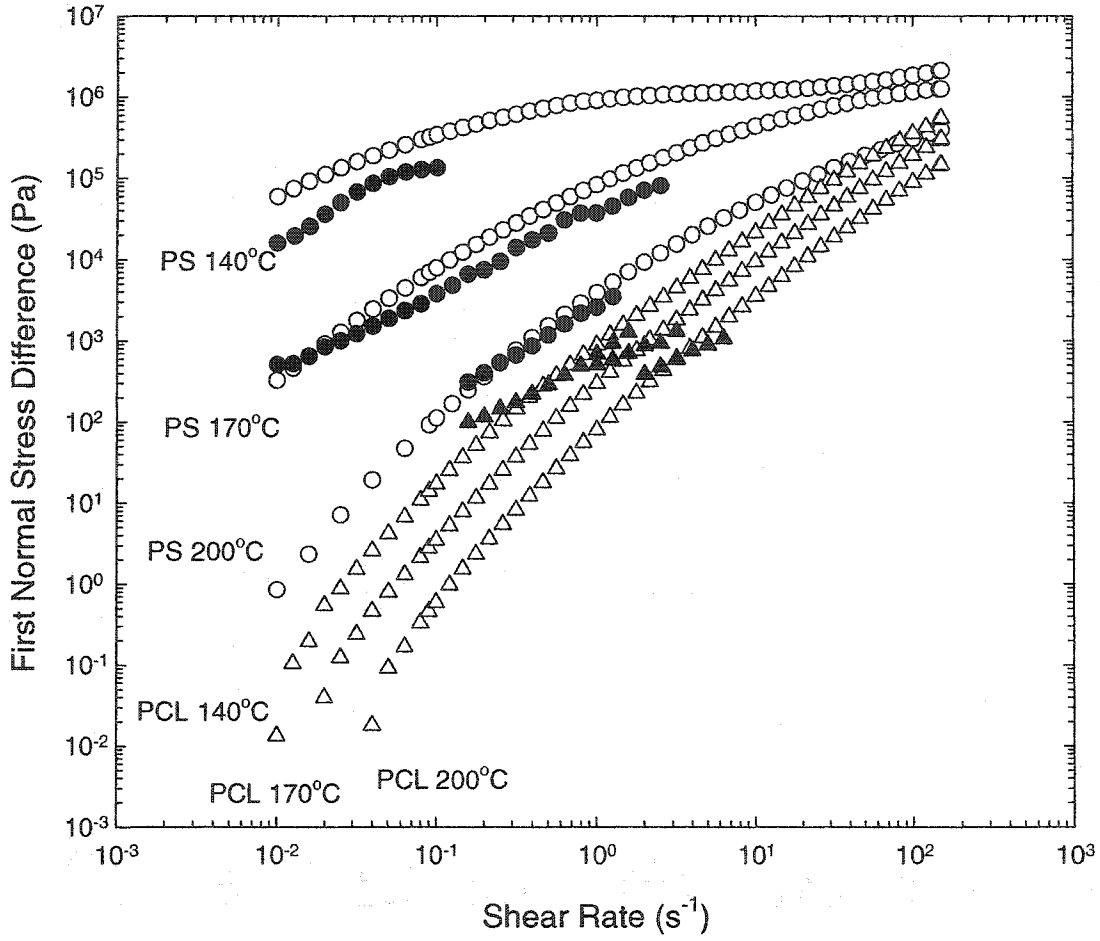
1a



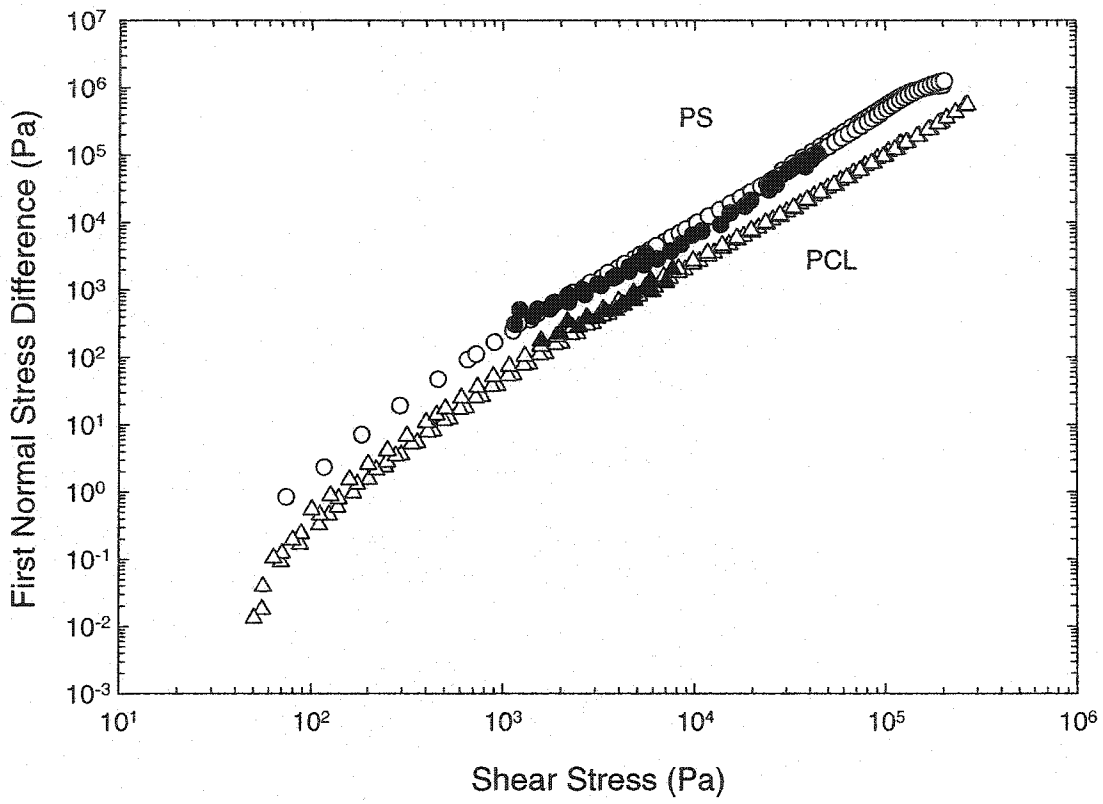
1b

Figure A.4.1 a) Viscosity as a function of shear rate or frequency, for three temperatures; b) Viscosity as a function of shear stress or estimated shear stress for three temperatures (white symbols: dynamic measurements, black symbols: steady shear flow measurements)

measurements)



2a)



2b)

Figure A.4.2 a) First normal stress difference as a function of the shear rate for three temperatures; b) First normal stress difference as a function of the shear stress for three temperatures (white symbols: dynamic measurements, black symbols: steady shear flow measurements).

During mixing, we observed that the melt temperature increases even if the temperature in the heating plates was well controlled. Table A.4.2 indicates the variation between the set temperature and the average temperature in the melt after 5 min. of mixing. At 230°C, there was no difference between the set and measured temperatures. This variation by viscous dissipation increases when the temperature of mixing decreases. For a specific condition of mixing and especially for the conditions with low temperatures (140 and 170°C), each blend can reach a different melt temperature after 5 min. of mixing. Taking notice of these temperature variations, the rheological data were also measured at the average melt temperature for blends of each studied condition of temperature. We found an accurate correlation for pure components when we compare the measured viscosities at 26.1 rad/s at these new temperatures with those calculated from the torque data. Thus the rheological data of the pure components presented in Table A.4.3 and A.4.4 at 230, 210, 185 and155°C are approximate values for the mixing conditions. In all cases, the viscosity of PS is higher than that of PCL except at 230°C, while $N_{1,\,PS}$ is always higher than $N_{1,\,PCL}$. From 230°C to 155°C, the PS viscosity at 26.1 rad/s has increased by 10 times, while the PCL viscosity tripled. The viscosity ratio η^*_{PS}/η^*_{PCL} at constant shear rate and constant shear stress increases from 0.8 to 2.8 and 0.6 to 42.3 respectively. The difference between $N_{1,PS}$ and $N_{1,PCL}$, taken at constant shear stress increases when the temperature decreases (Table A.4.5).

Biresaw and Carriere (2002) found that the interfacial tension is 7.6±1.8 mN/m for the PCL/PS system and remains constant for the range of the measurements (160, 180 and 200°C). However, their results clearly indicate a decrease in the interfacial tension when increasing the temperature. By extrapolating their data, it provides an interfacial tension varying from 4.8 to 9.1 mN/m at 230 to 155°C, respectively ($\sigma = a - bT$, T is the temperature, a = 18.02 mN/m and b = 0.057 mN/m/°C). These coefficients are the possible maximums obtained by fitting the results of Biresaw and Carriere and it is expected that the variation of the interfacial tension with temperature is actually less.

Table A.4.2 Internal mixer data

Blending Conditions	Fixed Heating Temperature (°C)	Melt Temperature Measured in the Mixer (°C)	Torque ratios T_{PS}/T_{PCL} At 50 rpm
1	230	229-231 (230)	0.74
2	200	209-211 (210)	1.05
3	170	180-185 (182)	1.68
4	140	153-160 (156)	2.72

Table A.4.3 Viscosities and estimated shear stresses for pure PS and PCL samples, at 26.1 rad/s

T (°C)	η^*_{PS} x 10^{-3} (Pa.s)	$\tau_{PS} = \dot{\gamma}.\eta_{PS}$ x 10^{-3}(Pa)	η^*_{PCL} x 10^{-3} (Pa.s)	$\tau_{PCL} = \dot{\gamma}.\eta_{PCL}$ x 10^{-3}(Pa)
230	0.6	16	0.8	22
210	1.2	30	1.0	26
200	1.8	47	1.2	30
185	2.7	71	1.5	39
170	4.8	126	2.1	55
155	6.8	178	2.4	63
140	16.8	439	3.3	85

Table A.4.4 Viscosity and elasticity ratios

PS Matrix						
T (°C)	η^*_{PCL}/η^*_{PS}	G'_{PCL}/G'_{PS}	$\tan\delta_{PCL}/\tan\delta_{PS}$	$N_{1\,PCL}/N_{1\,PS}$	η_{PCL}/η_{PS}	$N_{1\,PCL}/N_{1\,PS}$
	At 26.1 rad/s			At 26.1 s^{-1}	At Shear Stress	
230	1.30	0.41	3.65	0.34	1.20	
210	0.85	0.26	4.22	0.18	0.84	0.23±0.02
185	0.55	0.18	5.48	0.08	0.49	
155	0.35	0.14	5.87	0.04	0.23	

PCL Matrix						
T (°C)	η^*_{PS}/η^*_{PCL}	G'_{PS}/G'_{PCL}	$\tan\delta_{PS}/\tan\delta_{PCL}$	$N_{1\,PS}/N_{1\,PCL}$	η_{PS}/η_{PCL}	$N_{1\,PS}/N_{1\,PCL}$
	At 26.1 rad/s			At 26.1 s^{-1}	At Shear Stress	
230	0.77	2.42	0.27	2.98	0.65	
210	1.17	3.80	0.24	5.51	1.33	4.45±0.24
185	1.80	5.68	0.18	12.31	4.18	
155	2.82	7.35	0.17	22.89	42.31	

Table A.4.5 N_1 difference as a function of the temperature and the matrix

Temperature (^{0}C)	N_1^{PS}-N_1^{PCL} At constant shear rate (x10^{-3} Pa)	N_1^{PS}-N_1^{PCL} (PS Matrix) at shear stress (x10^{-3} Pa)	N_1^{PS}-N_1^{PCL} (PCL Matrix) at shear stress (x10^{-3} Pa)
(1) 230	14.4	16.2	26.3
(2) 210	48.9	47.2	35.2
(3) 185	246.1	210.9	70.8
(4) 155	1,054.3	826.0	178.6

The shape of a droplet in flow may be influenced by both the viscosity as well as the elasticity of the fluids. It has been suggested by Van Oene (1972) that a droplet of higher elasticity than the matrix is stabilized against deformation and breakup during flow, expressed as an apparent increase of interfacial tension, while the elasticity of the matrix conversely destabilizes the droplets. Van Oene derives an equation to illustrate these trends by defining an apparent interfacial tension.

$$\sigma_{dm} = \sigma_{dm}^{0} + \frac{Rd}{6}(N_{1,d} - N_{1,m}) \qquad \text{(A.4.5)}$$

where σ_{dm}^{0} is the static interfacial tension, Rd the radius of the dispersed phase, $N_{1,d}$ and $N_{1,m}$ the first normal stress differences of the dispersed phase and the matrix phase respectively.

The difference between $N_{1,PS}$ and $N_{1,PCL}$ increases when the temperature decreases. The interfacial tension increases when the mixing temperature decreases, but also increases significantly with the effect of the elasticity (Table A.4.6)

Table A.4.6 Interfacial tension, calculated with the Van Oene equation at 5 % of dispersed phase

	σ_{dm}^{0} [1]	σ_{dm} [2] PCL Matrix	σ_{dm} [3] PCL Matrix	σ_{dm} [2] PS Matrix	σ_{dm} [3] PS Matrix
Condition 1	7.6	7.9	8.1	7.4	7.4
(230°C)	4.8	5.1	5.3	4.6	4.6
Condition 4	7.6	28.8	11.2	~ 0 (-1.7)	0.3
(155°C)	9.1	30.3	12.7	~ 0 (-0.2)	1.8

R_d from the equation is taken at **5%** of dispersed phase

[1] Two values were used for each condition, following the temperature-dependence.

[2] Van Oene's equation at constant shear rate

[3] Van Oene's equation at constant shear stress

A.4.3.2 Effect of temperature on morphology at 5% dispersed phase

The minor phase morphology demonstrates little effect of temperature at 5%PS. Figure A.4.3 shows the morphology of blends for volume fraction of PS from 5 to 30%, for 155°C and 230°C. The morphology of the PS phase after dissolution of the matrix consists of droplets for all the mixing temperature (Figure A.4.4). No thread formation was found and this clearly establishes that PS in a PCL matrix is a Type II interface system. From 230 to 155°C, the shear stress increases significantly, but is counterbalanced by an increase in the elasticity of the phases and in interfacial tension. These results indicate that the temperature has little effect on the overall deformation/disintegration processes at lower concentrations which appears to be due to compensating effects. At 5% of dispersed phase, the size of the PS phase in the PCL matrix is twice that of PCL in the PS matrix (Figures A.4.5 and A.4.6). The sizes measured for 5%PCL are similar for the various mixing conditions. However the PCL in PS matrix could not be analyzed by matrix dissolution.

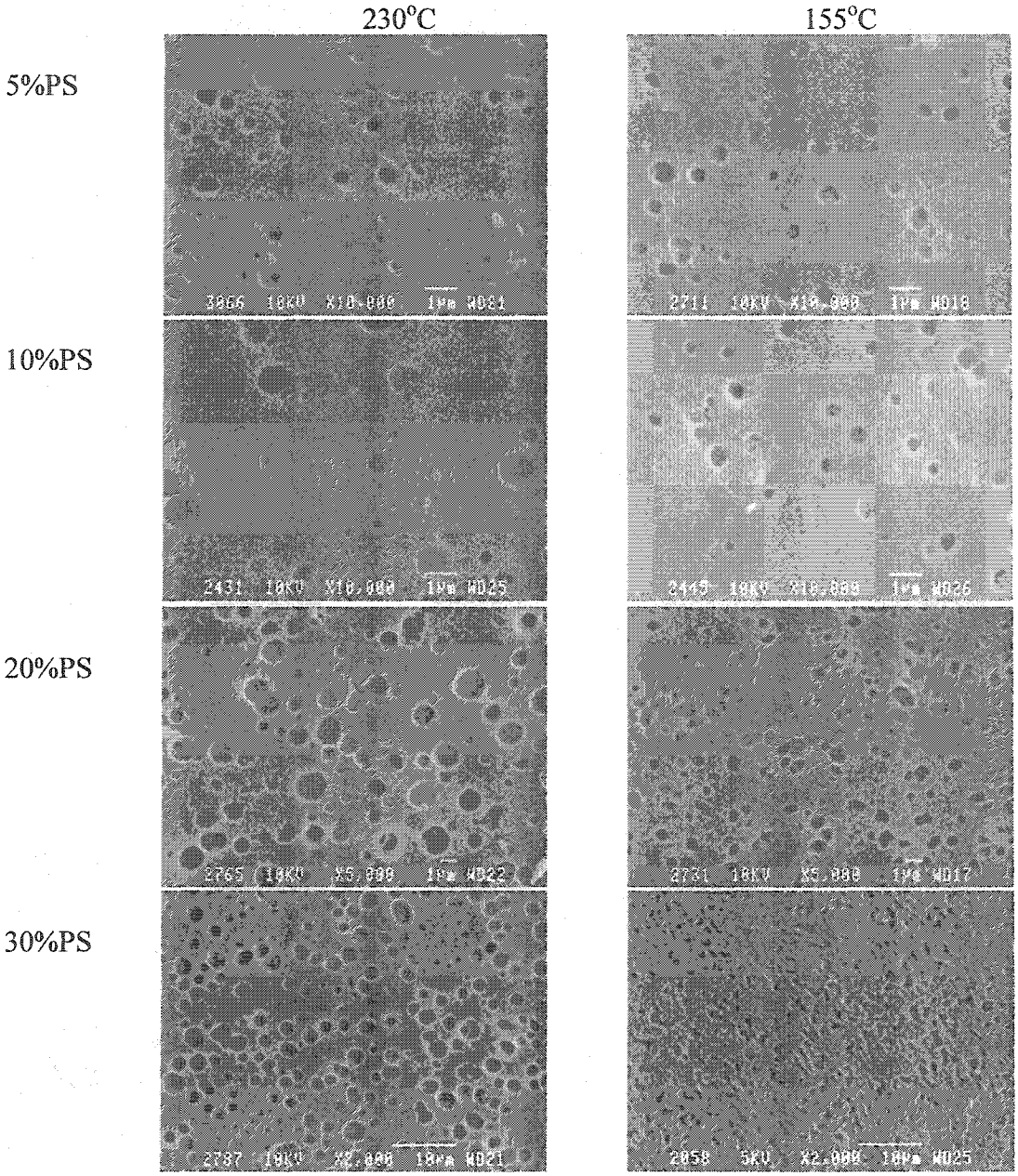


Figure A.4.3 Morphology of blends for volume fraction of PS from 5 to 30%. The white bar indicate 1 μm from 5 to 20%PS and 10 μm at 30%PS.

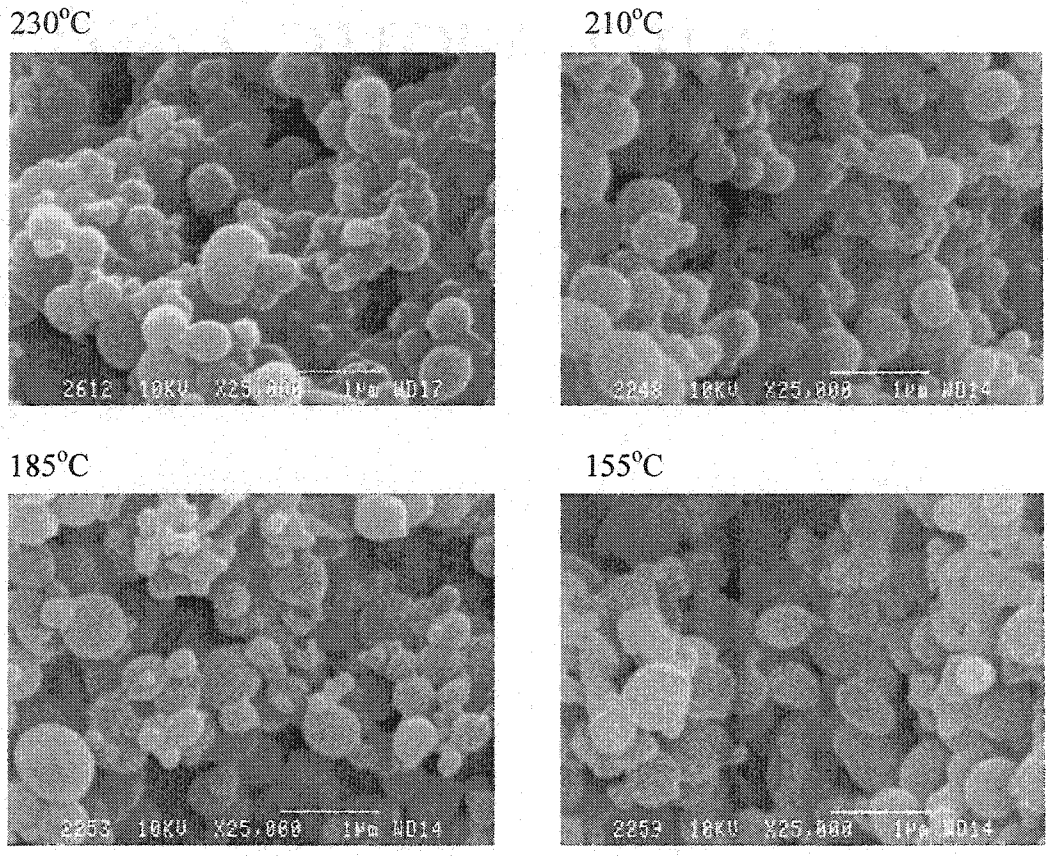
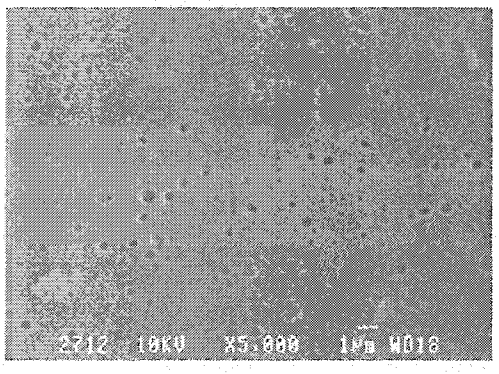
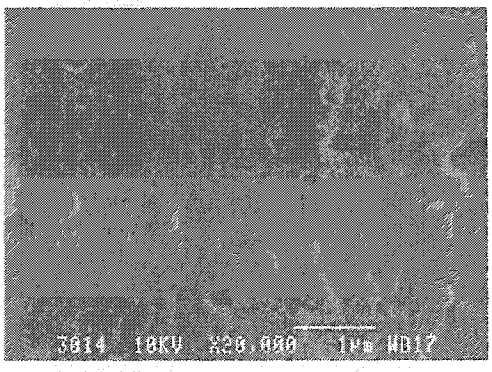


Figure A.4.4 Matrix dissolution technique for the blends with 5%PS. The white bar denote 1 μm

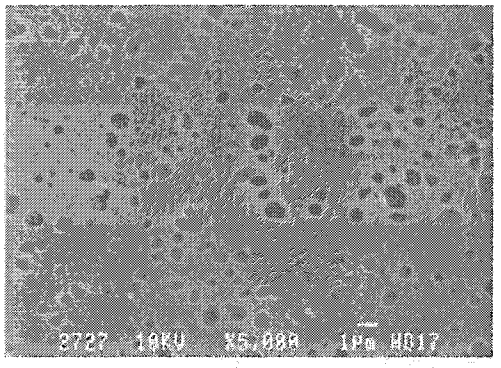
5%PS



5%PCL



20%PS



20%PCL

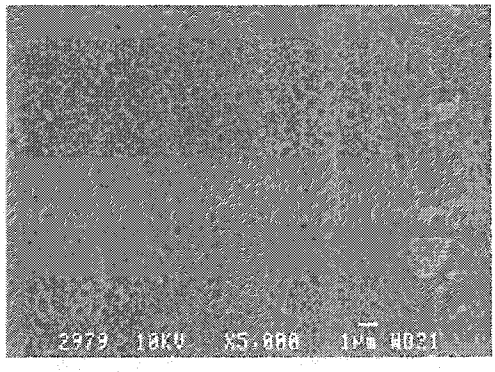


Figure A.4.5 Morphology of PCL/PS blends at 155°C for volume fraction of dispersed phase between 5 and 20%. The white bars indicate 1 μm.

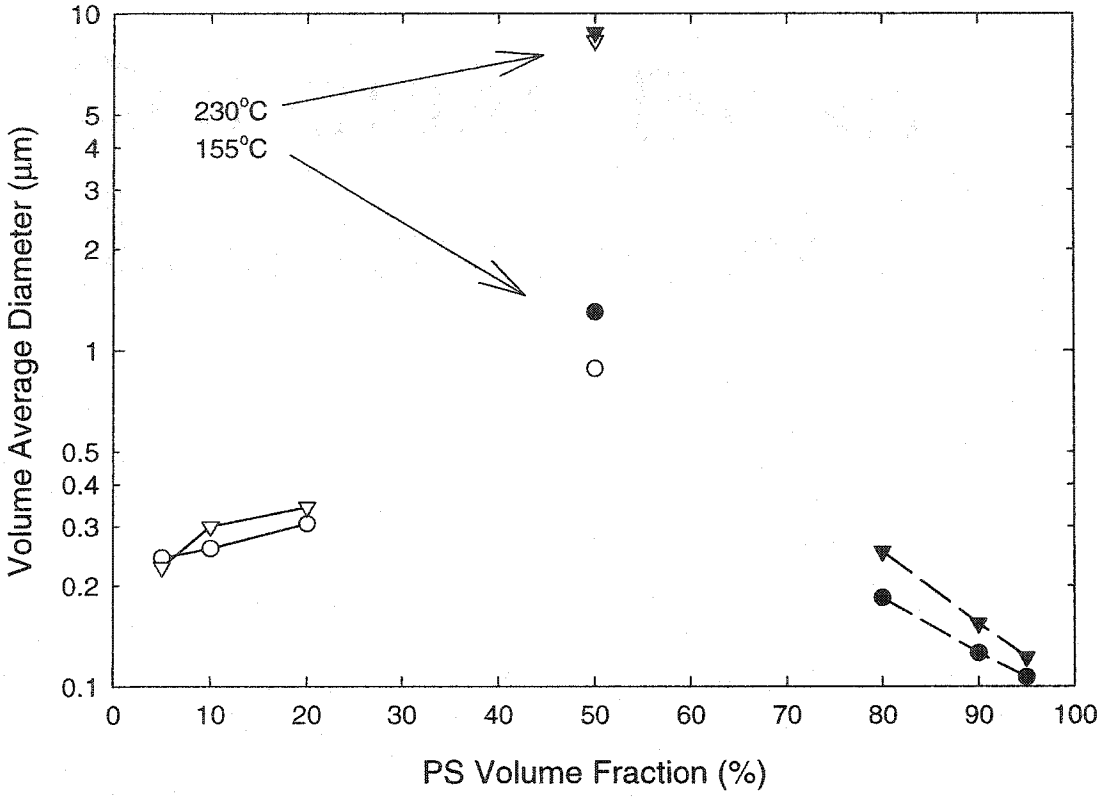


Figure A.4.6 Average diameters of dispersed phase for PCL/PS blends, as measured by image analysis and mercury intrusion porosimetry. White symbols denote the studied blend compositions for PS extraction, while black symbols denote the studied blend compositions for PCL extraction.

A.4.3.3 Effect of temperature on microstructure at high concentration of dispersed phase

Beyond a concentration of 20%PS, smaller phase sizes are observed at lower mixing temperatures. Some differences are shown in Figure A.4.3 at 20 and 30%PS. The same effect is also observed for 20 and 30%PCL. However dramatic effects are observed at 50%, as indicated in Figures A.4.6 and A.4.7. The phase sizes are 1.1 μm at 155°C, 2.2 μm at 185°C, 5.6 μm at 210°C and 8.5 μm at 230°C as measured by mercury intrusion porosimetry. It is interesting to note that the sizes of both phases are quite similar at 50% concentration. Figure A.4.8 presents the micrographs of blends with co-continuous phases for mixing at 155°C. The size of the PCL phase increases as the PCL content increases (micrographs in the left column), while the size of the PS phase increases as the PS content increases (micrographs in the right column). The phase size measured on the extracted samples clearly indicates its dependence on the composition. This is a clear indication of flow driven coalescence during mixing. Coalescence increases with the concentration of the dispersed phase, but this coalescence is limited at 155°C and the diameters of co-continuous phases are found between 0.5 and 1.5 μm. The rate of coalescence is enhanced when the temperature of the mixing increases. As seen before, it appears that the coalescence rate increases when the absolute viscosity of the phases is diminished. Such observations were made by Serpe *et al.* (1990) and by Lee and Han (1999). For immiscible newtonian fluids and polymer blends, the coalescence efficiency increases (and the coalescence time decreases) as the viscosity of the matrix decreases (Dreher *et al.* 1999; Mousa *et al.* 2001; Wildes *et al.* 1999; Roland and Bohm 1984). It appears also that coalescence is greatly favored by low dispersed-phase viscosity (Chesters 1991; Schoolenberg *et al.* 1998). Moreover the elasticity (higher at low mixing temperature) could also diminish coalescence: the greater is the elasticity of the dispersed phase, the more the elastic recoil will separate the drops during the initial collision step (Sundararaj and Macosko 1995) and the more the deformed drop will be stabilized.

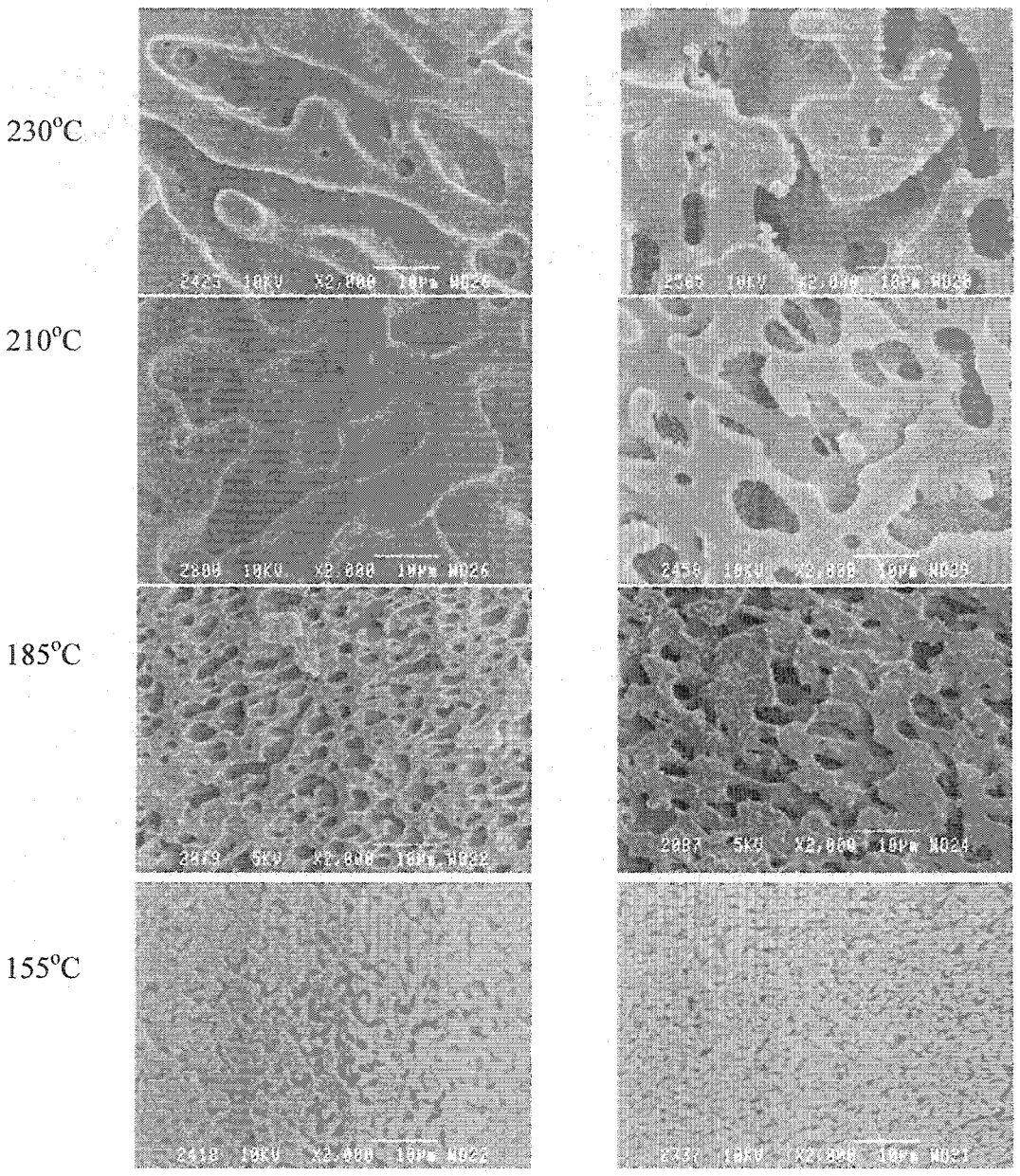


Figure A.4.7 SEM micrographies for PCL/PS 50/50 after the extraction of PS or PCL phase. The white bars indicate 10 μm.

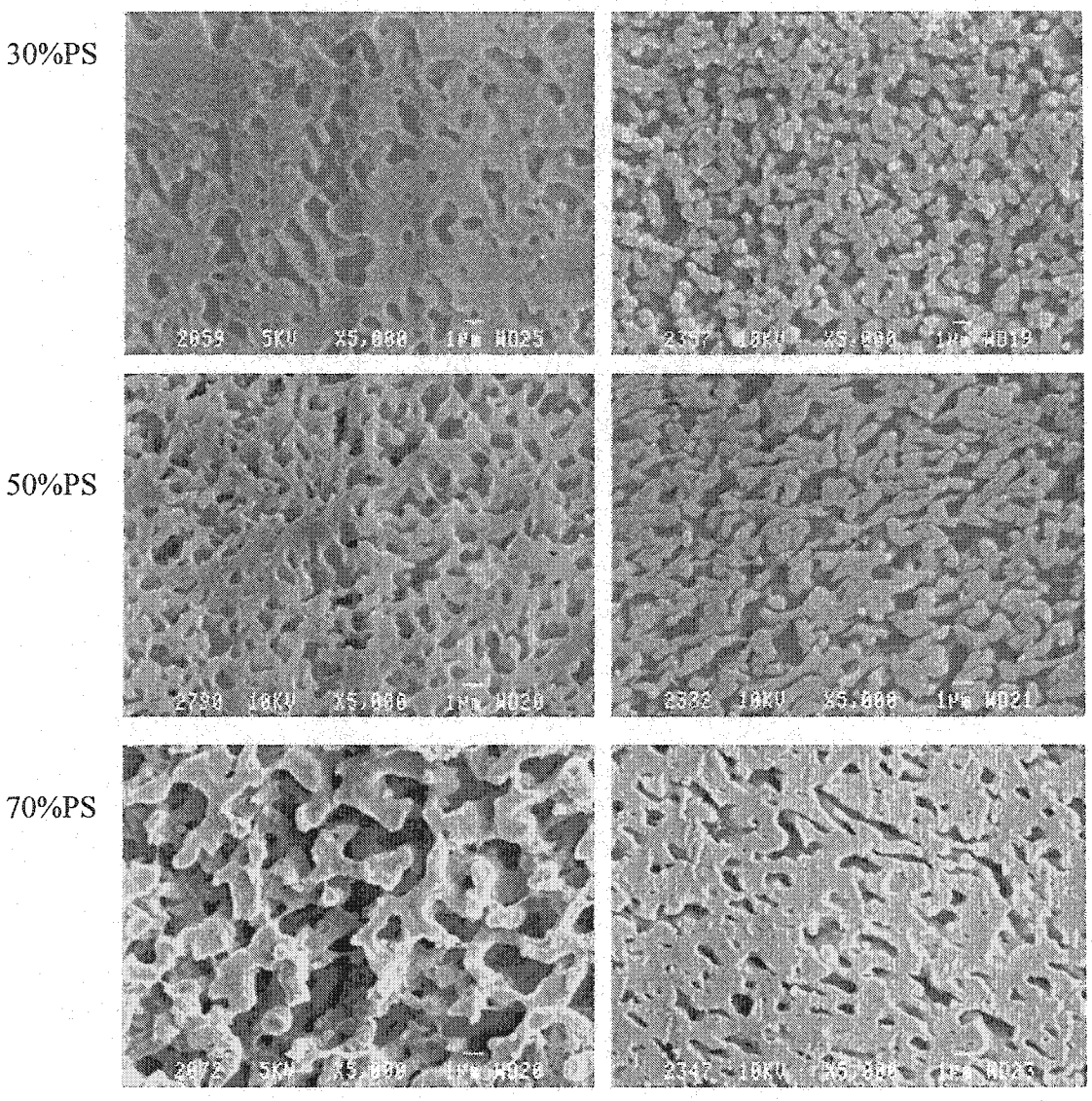


Figure A.4.8 SEM micrographies of blends with co-continuous phases mixed at 155°C. The white bars indicate 1 μm.

It is difficult to evaluate if the coalescence is more important for the PS in PCL matrix or the PCL in PS matrix. It appears that the size of PCL as dispersed phase increases more with concentration and temperature. Assuming a spherical droplet geometry, at 20% of either PS or PCL, their dispersed phase sizes are similar. At 30%, the size of PCL is higher than the size of the complementary blend, at all mixing temperatures.

A.4.3.4 Effect of temperature on continuity development

Figure A.4.9 shows the percent continuity of PS and PCL as a function of blend composition obtained after solvent extraction, while Figure A.4.10 shows the range of co-continuity defined by the disintegration composition as explained in the experimental section. The co-continuity range given by continuity percents and by the disintegration compositions is quite different. In the following discussion, we will only use the continuity percents as an index of co-continuity.

It is found that the range of co-continuity increases when the temperature of mixing decreases. Based on the continuity curves, this effect is observed mainly for the continuity of the PS phase in a PCL matrix, but also for the continuity of PCL phase in a PS matrix.

For a blend with the PCL dispersed in a PS matrix, interfacial tension is reduced under shear and this reduction is more important as the temperature of mixing is reduced since larger differences of elasticity result (see Table A.4.6). Favis and Chalifoux (1988) indicated that an elastic material could tend to encapsulate one of low elasticity in order to lower the overall surface free energy. By calculating the interfacial tension using the Van Oene equation, it can be seen that it is preferable to have a PS matrix to minimise the overall surface free energy, and mainly at low mixing temperature.

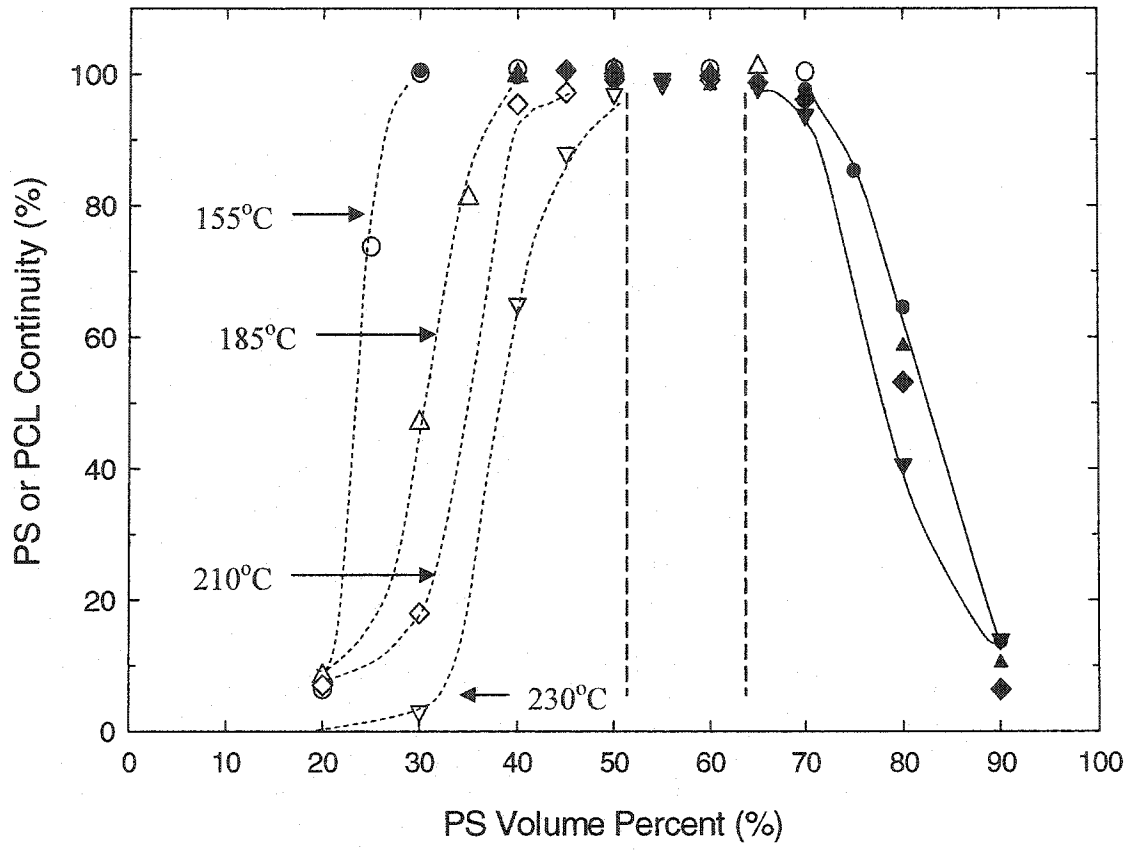


Figure A.4.9 Continuity of PS and PCL phase as a function of the volume fraction of PS in blends, for the mixing conditions. The dotted and solid lines are shown as only a guide for the eye.

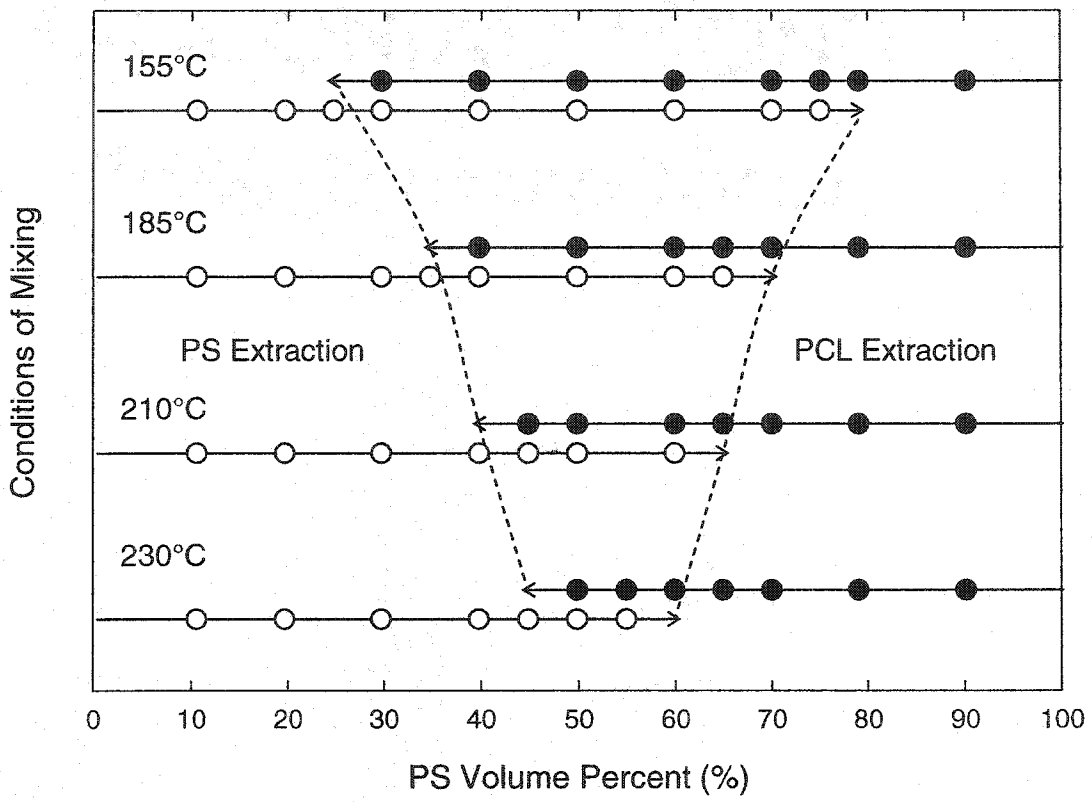


Figure A.4.10 Continuity as described by the 'desintegration points'. White circles denote the studied blend compositions for PS extraction, while black circles denote the studied blend compositions for PCL extraction. The arrows give the compositions identified as the disintegration points.

Blends of PS dispersed in a PCL matrix are characterized by high interfacial tension (Type II, as described by Li *et al.* 2002). When the temperature decreases: the viscosity and elasticity of the phases increase, as well as the viscosity ratio and the first normal stress difference at constant shear stress (also the elasticity ratio taken at constant shear rate). The matrix shear stress also increases by a factor of 3. At sufficient concentration, the PS continuity increases by encapsulating and thus deforming the PCL phase. The encapsulation effect was expected to be very efficient at low temperature, for conditions at 155 and 185°C.

For PCL in a PS matrix, the shear stresses are transferred efficiently by a highly viscous matrix and are higher at low temperature. This system also demonstrates a high elasticity of the matrix at low mixing temperature. We have already seen that the large elasticity of PS can reduce the apparent interfacial tension. As shown in Table A.4.6, one can assume that the dynamic interfacial tension is very low at 155°C (and also at 185°C), but the elasticity has less effect at high mixing temperature on the dynamic interfacial tension. In this case, one could suppose that the dispersed phase (PCL) would develop as stable threads or elongated structures. Except at 155°C, the continuity of the dispersed phase at 20 and 30% of PCL is higher than at 20 and 30% of PS, due to the lower dynamic interfacial tension.

A.4.3.5 Interfacial energy of the blends

Figure A.4.11 shows the interfacial area growth by concentration unit from IA and MIP measurements for blends mixed at 155°C. By image analysis, we calculated the interfacial area (unit is $\mu m^2/\mu m^3$ of blend) for the dispersed phase as spherical droplets. This figure indicates that the interfacial area increases substantially with concentration for dispersed morphology, while the interfacial area is quite constant in the co-continuity range.

At low concentration, *dv* increases with the concentration, but not enough to prevent interfacial area growth. Considering the phase diameter of 50/50 blends at various

temperatures, a general trend can be brought out showing that the interfacial area decreases with increasing temperature. The interfacial energy (J = N.m) of the blends thus decreases if estimated as the product of the interfacial tension with the interfacial area. For the PS in PCL matrix, it is obvious that the interfacial energy increases more at low mixing temperature. At 30% of PS, the action of coalescence is present clearly to limit the increase of the interfacial area, and this coalescence is more efficient at high temperatures. At this same concentration at 155°C, the PS phase is fully continuous. The interfacial area is reduced by interconnection of dispersed domains and hence the free energy of the system is minimized. The co-continuous morphology appears consequently as a means to limit the increase of the energy, by limiting the increase of the interfacial area by the encapsulation process.

Considering a system with a high interfacial tension, we can suggest the following hypothesis. At a specific volume fraction of dispersed phase, the system tries to minimize the increase of fresh interfacial area during the time where the dispersed phase melts and is dispersed by breakup. One opportunity consists of enlarging the size of dispersed phase until this size reaches the critical size for breakup. If coalescence is prevented, for example by a low interfacial tension or by the high viscosity of the components of the blends, the system acquires a great interfacial area (and a high interfacial energy). The system can then maintain the dispersed phase geometry (in drop, ellipsoid or thread shaped) or can interconnect the dispersed phase, reducing thus the interfacial area at the point of coalescence. When the phase is fully continuous or highly continuous, the diameter of the phase increases but the interfacial area of the system increases less in this type of morphology than in the droplet morphology.

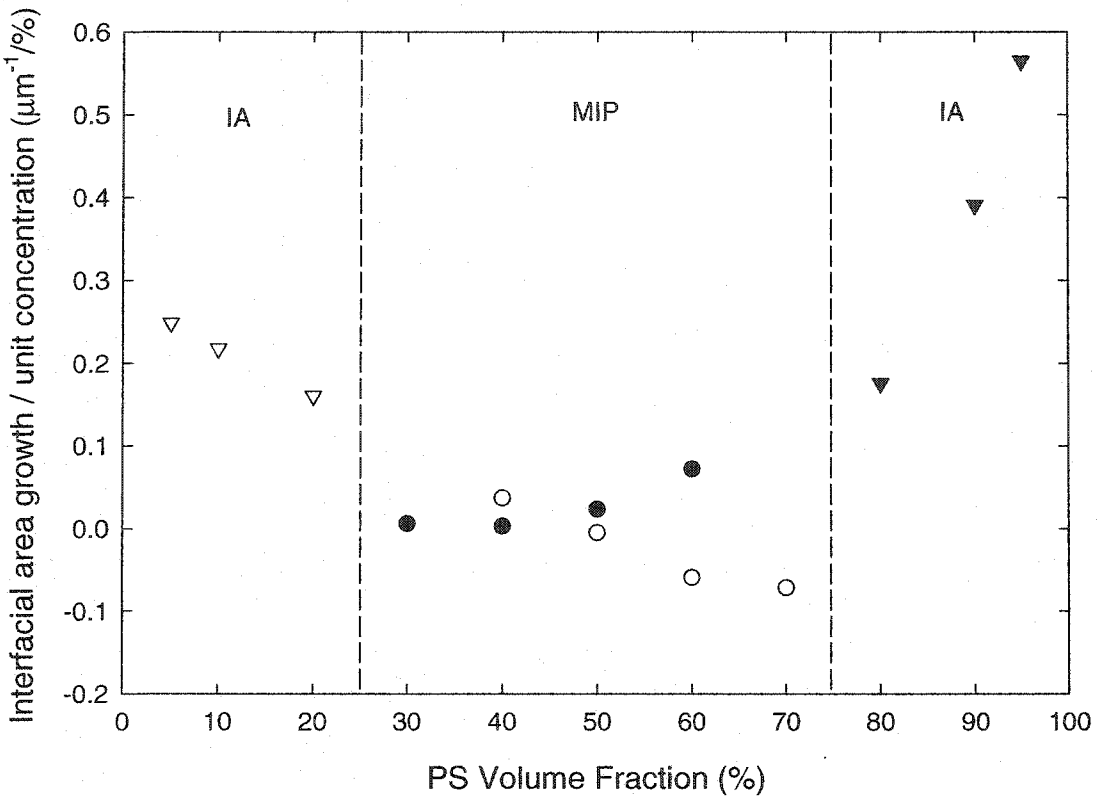


Figure A.4.11 Interfacial area growth by unit of concentration for blends mixed at 155°C

A.4.5 Conclusions

PCL and PS were blended in a batch mixer by only varying the mixing temperature. It is observed that the blending temperature has only a small effect on the morphology up to a PS or PCL composition of about 20 or 30%. However beyond that composition the

effect is dramatic, due to flow driven coalescence. The microstructure of the 50/50 blend demonstrates a phase size (dv) of 8-9 μm at 230°C and 0.9-1.3 μm at 155°C. The range of co-continuous structures can be thus extended from 50-65%PS at 230°C to 30-70%PS at 155°C. The asymmetric effect of temperature on the concentration range of co-continuity is attributed to dynamic interfacial tension effects. The approach of the elastic encapsulating process is found to be the only one able to describe the formation of the co-continuity structure for PS in PCL matrix. The data indicate the significant potential of mixing temperature as a tool for the morphology control of co-continuous polymer blends.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) for sponsoring this research through a strategic grant. P. Sarazin expresses appreciation to the Province of Quebec for a NATEQ (formerly FCAR) postgraduate scholarship. The authors also thank Dr. Johanne Denault and Ghislain Chouinard from IMI-NRCC for their help in measuring the polymer densities by PVT dilatometry.

ANNEXE V
MESURES DE LA TAILLE DES PHASES POUR LE SYSTÈME PCL/PS

Concernant l'analyse de la taille des phases, une bonne corrélation avait été obtenue entre les mesures d'adsorption d'azote BET et de porosimétrie au mercure (MIP) pour les structures poreuses de poly(L-lactide). De grandes différences ont été trouvées sur les structures PCL et PS. Alors que les résultats de MIP pour les structures co-continues donnent des aires interfaciales semblables si on extrait le PS ou le PCL, il n'en est pas de même pour les résultats de BET, dont les valeurs sont soit plus faible ou plus élevées, selon le polymère extrait, que les résultats obtenus par MIP. Il semble donc que la mesure BET, méthode originale développée par Li et Favis (2001), ne convienne pas à tous les polymères, peut-être parce que la mesure d'adsorption s'effectue à la température de l'azote liquide. La porosimétrie au mercure a le désavantage d'utiliser de fortes pressions, qui peuvent jouer sur la mesure de la taille de pore. Dans notre cas, les mêmes valeurs d'aire interfaciale étaient mesurées pour les deux polymères poreux. Les mesures de BET n'ont donc pas été prises en compte dans l'article (annexe IV), mais sont présentées ci-dessous : la taille de la phase augmente avec la concentration et avec la température de mixage.

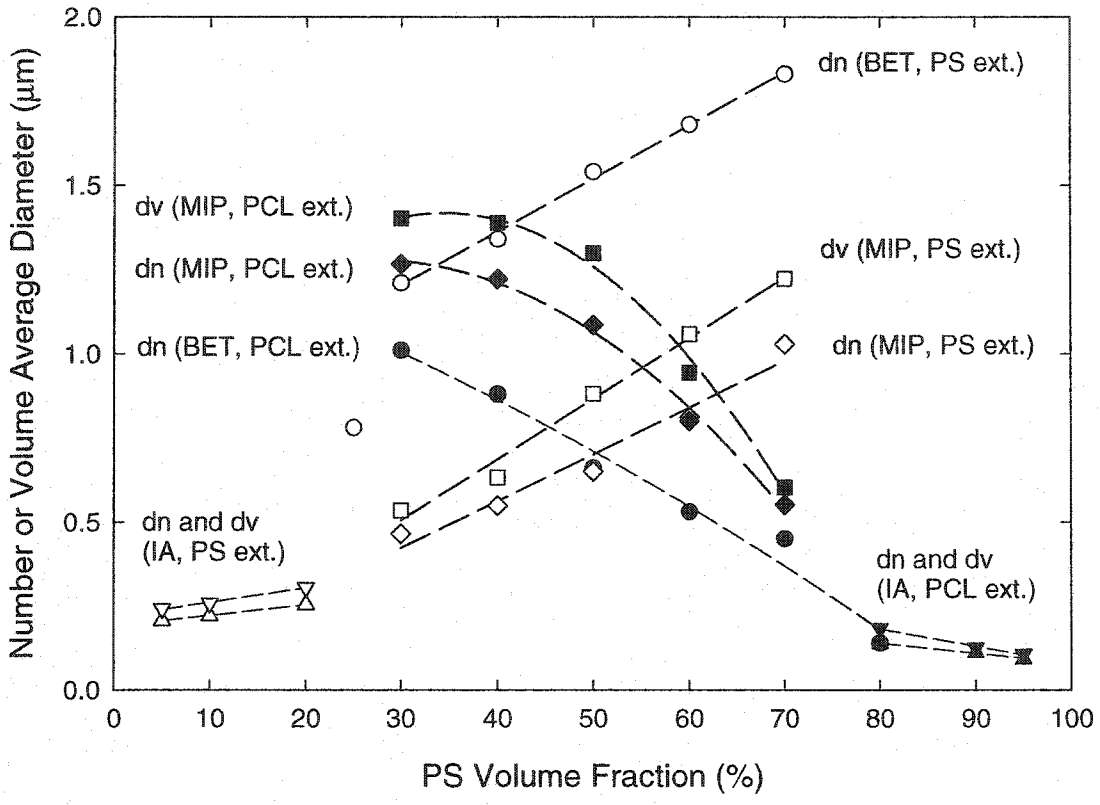
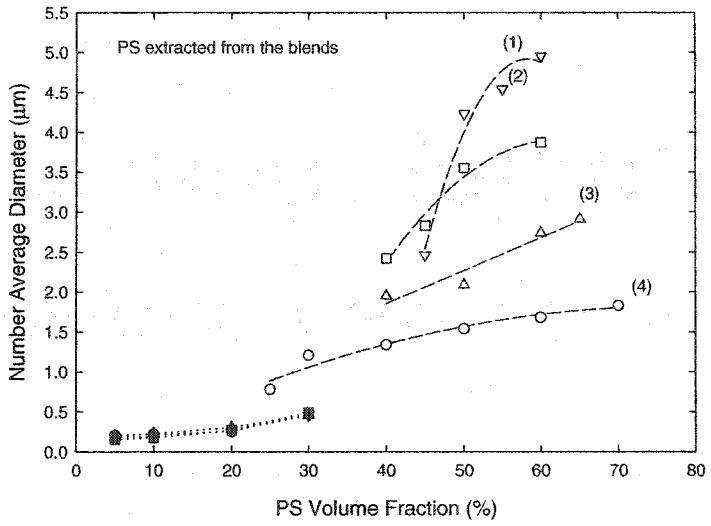
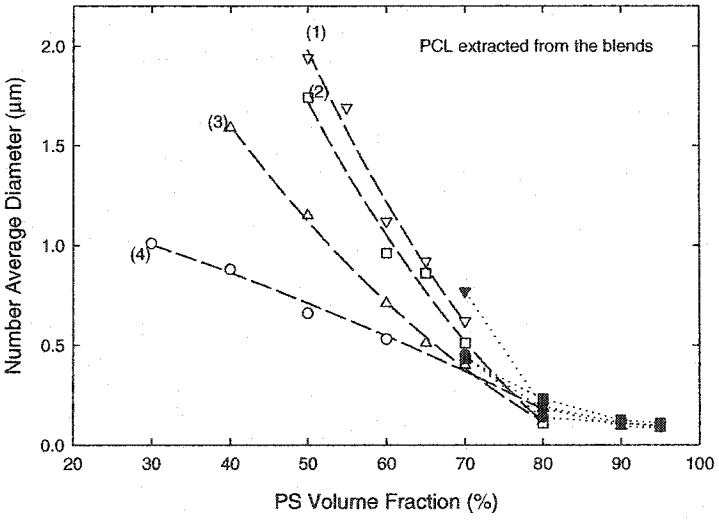


Figure A.5.1 Diamètre de la phase PS (symboles blancs) et de la phase PCL (symboles noirs) pour les mélanges effectués à 155°C, mesurés par analyse d'image (IA), la méthode BET (BET) et par porosimétrie par intrusion de mercure (MIP) sur les échantillons après extraction de la phase PS ou de la phase PCL.



a)



b)

Figure A.5.2 Diamètre moyen en nombre mesuré par BET (symboles blancs) et par analyse d'image (symboles noirs) pour les 4 températures de mixage (1 : 230°C à 4 : 155°C)

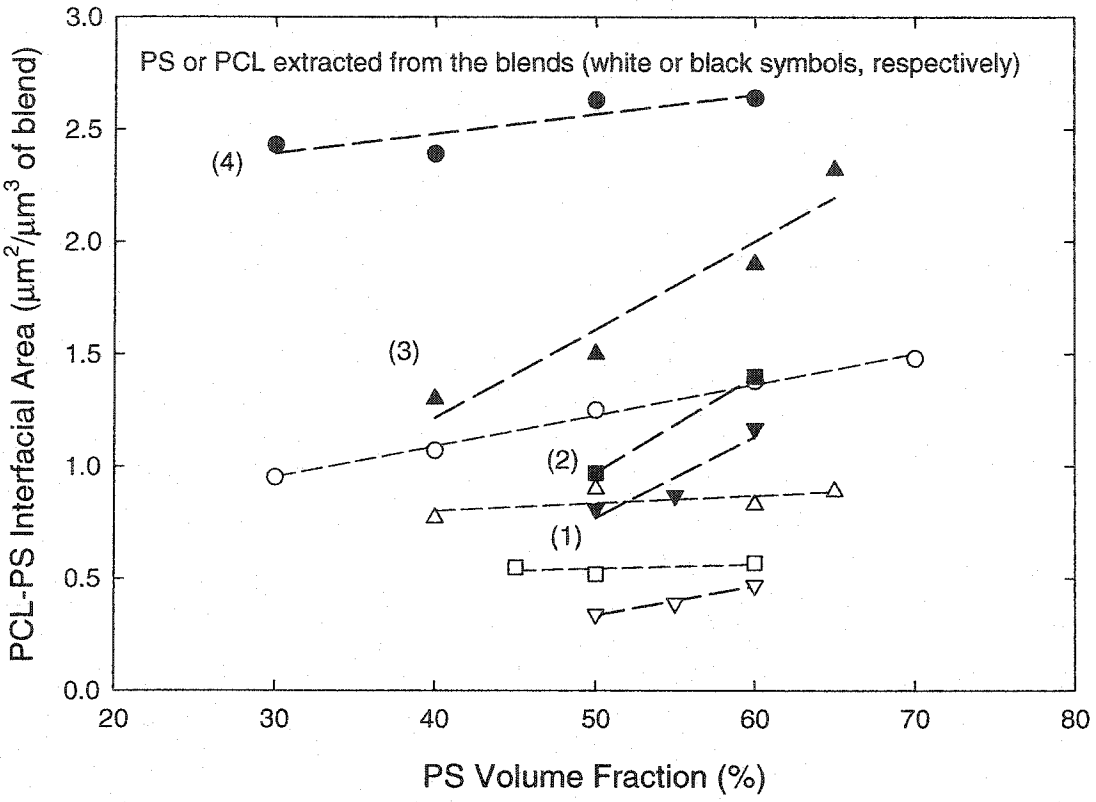


Figure A.5.3 Aire interfaciale entre les phases co-continues des mélanges pour les 4 conditions de mixage (1: 230°C, 4: 155°C) suivant l'extraction: le PS extrait (symboles blancs), le PCL extrait (symboles noirs).

ANNEXE VI
CO-CONTINUITÉ ET MORPHOLOGIE DES MÉLANGES POLY(MÉTHYL MÉTHACRYLATE) / POLYSTYRÈNE

Nous avons adopté les mêmes protocoles que pour les mélanges PCL/PS (annexe IV). Le poly(méthyl métacrylate) (PMMA) et le polystyrène (PS) (Tableau A.6.1) ont été mélangés à 3 températures : 230 (1), 200 (2) et 170°C (3). Après 5 minutes de mixage, la température était proche de 180°C pour le mélange (3) (Tableau A.6.2). Le PMMA reste toujours le composant le plus visqueux (Tableaux A.6.3 et A.6.4, Figures A.6.1 et A.6.2). Il est plus difficile de déterminer le composant le plus élastique, car les valeurs des premières différences des contraintes normales à taux de cisaillement constant et à contrainte de cisaillement constante donnent des tendances opposées. Le rapport de viscosité est plus accentué pour la condition (2).

Comme pour le système PCL/PS, nous remarquons une large augmentation de la taille de la phase dispersée à partir d'une certaine concentration, entre 20 et 30%PMMA et entre 30 et 40%PS (Figures A.6.3, A.6.4 et A.6.5). À 50%, la taille de la phase PS est supérieure à celle du PMMA pour la condition (1), tandis qu'elle est inférieure pour les conditions (2) et (3) (Tableau A.6.5).

La continuité augmente toujours plus rapidement à basse température (Figure A.6.6). Cependant, la phase PS devient co-continue pour une concentration similaire, aux alentours de 40%PS. La phase PCL devient co-continue pour 35%PCL à la plus basse température de mixage, et cette concentration augmente à plus haute température pour atteindre 45%PCL. La comparaison avec la courbe de continuité montre clairement l'ambiguïté d'utiliser les points de désintégration comme composition limite de la région de co-continuité : à 30%PS pour la condition (3), la continuité du PS est de 30%. Pourtant, l'extraction de la phase PCL permet d'obtenir une structure solide (non-désintégrée) – avec peu de déformation des échantillons. Les particules de PS restent

collés ensembles, comme pour le système PS/PCL (le PMMA et le PCL sont tous les deux dissout avec de l'acide acétique).

Il reste donc à exploiter ces résultats! Nous souhaitons ajouter des mesures de porosimétrie au mercure pour les mélanges 40 et 60%PS et des essais de recuit statique sur toute la gamme de composition pour des températures identiques.

Table A.6.1 Characteristic properties of materials

	Mw	Mn	Density 20°C (g/cm^3)	Supplier
PMMA	76,500	46,800	1.19	Rohm & Hass
PS	192,000	-	1.04	Dow

Table A.6.2 Internal mixer data

Blending Conditions	Fixed Heating Temperature (°C)	Melt Temperature Measured in the Mixer (°C)	Torque ratios T_{PS}/T_{PCL} At 50 rpm
1	230	229-237 (232)	1.92
2	200	203-210 (205)	2.32
3	170	178-188 (182)	1.75

Table A.6.3 Viscosities and estimated shear stresses for pure PS and PMMA samples, at 25 rad/s

T (°C)	η^*_{PS} x 10^{-3} (Pa.s)	$\tau_{PS} = \dot{\gamma}.\eta_{PS}$ x 10^{-3}(Pa)	η^*_{PMMA} x 10^{-3} (Pa.s)	$\tau_{PMMA} = \dot{\gamma}.\eta_{PMMA}$ x 10^{-3}(Pa)
(1) 230	0.76	19.0	2.24	56.2
(2) 200	1.89	47.5	8.50	213.4
(3) 180	3.35	84.2	10.70	268.8

Table A.6.4 Viscosity and elasticity ratios

PS Matrix

T (°C)	$\eta^*_{PMMA}/\eta^*_{PS}$	G'_{PMMA}/G'_{PS}	$\tan\delta_{PMMA}/\tan\delta_{PS}$	$N_{1\,PMMA}/N_{1\,PS}$	η_{PMMA}/η_{PS}	$N_{1\,PMMA}/N_{1\,PS}$
		At 25 rad/s		At 25 s^{-1}	At Shear Stress	
230	2.96	2.97	0.99	2.98	4.48	0.49
200	4.50	4.88	0.81	5.83	17.84	0.43
180	3.19	3.34	0.81	4.20	25.07	0.51

PMMA Matrix

T (°C)	$\eta^*_{PS}/\eta^*_{PMMA}$	G'_{PS}/G'_{PMMA}	$\tan\delta_{PS}/\tan\delta_{PMMA}$	$N_{1\,PS}/N_{1\,PMMA}$	η_{PS}/η_{PMMA}	$N_{1\,PS}/N_{1\,PMMA}$
		At 25 rad/s		At 25 s^{-1}	At Shear Stress	
230	0.34	0.34	1.01	0.34	0.15	1.73
200	0.22	0.21	1.23	0.17	-	-
180	0.31	0.30	1.23	0.24	-	-

Table A.6.5 Size of the phases for the blends PMMA/PS 50/50, by mercury intrusion porosimetry

Conditions of mixing	Diameter of PMMA phase (μm)		Diameter of PS phase (μm)	
	d_n	d_v	d_n	d_v
1	1.16	1.92	2.47	3.27
2	1.12	1.40	1.03	1.29
3	0.33	0.43	0.37	0.40

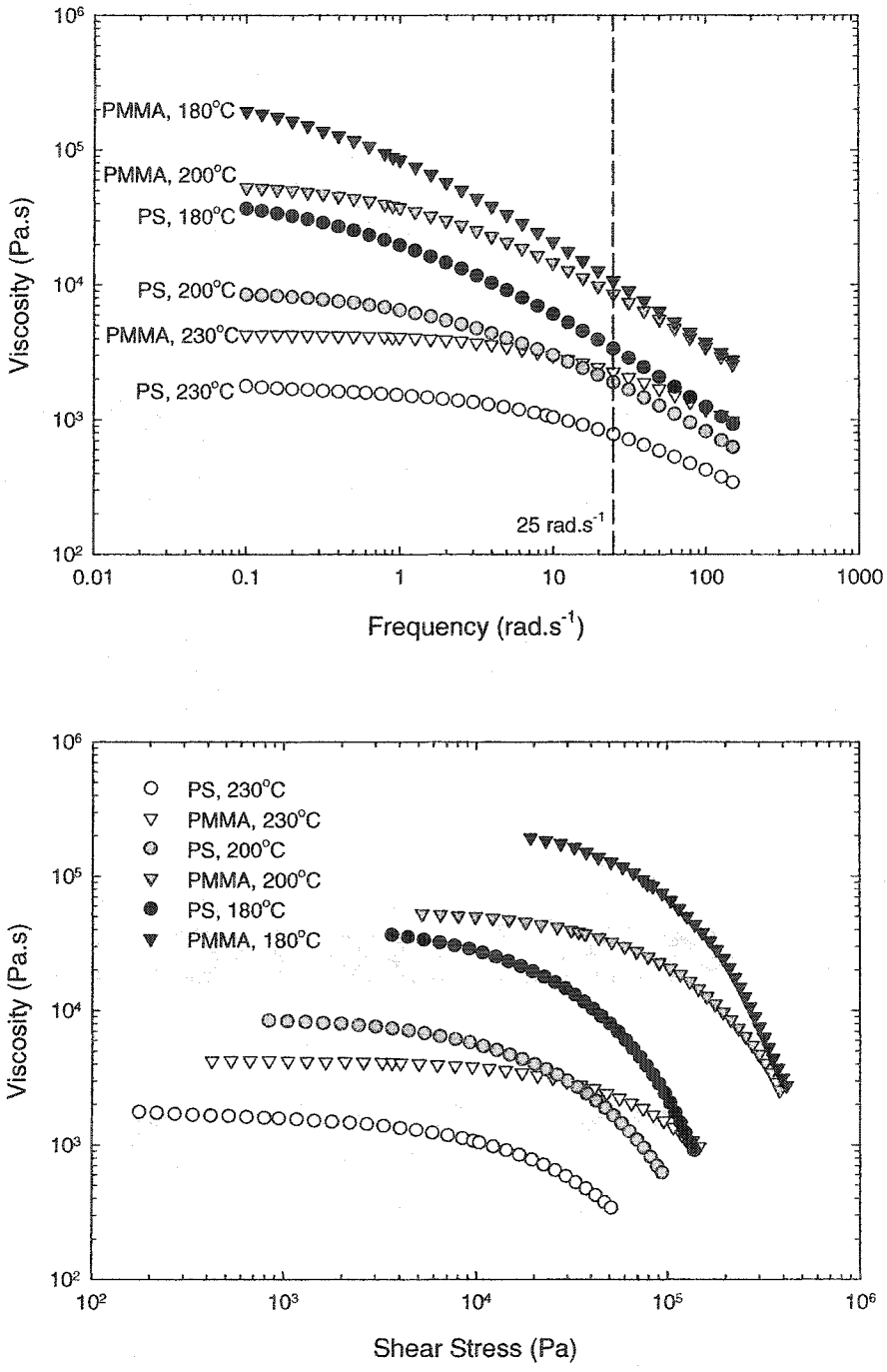


Figure A.6.1 Viscosity as a function of frequency and estimated shear stress

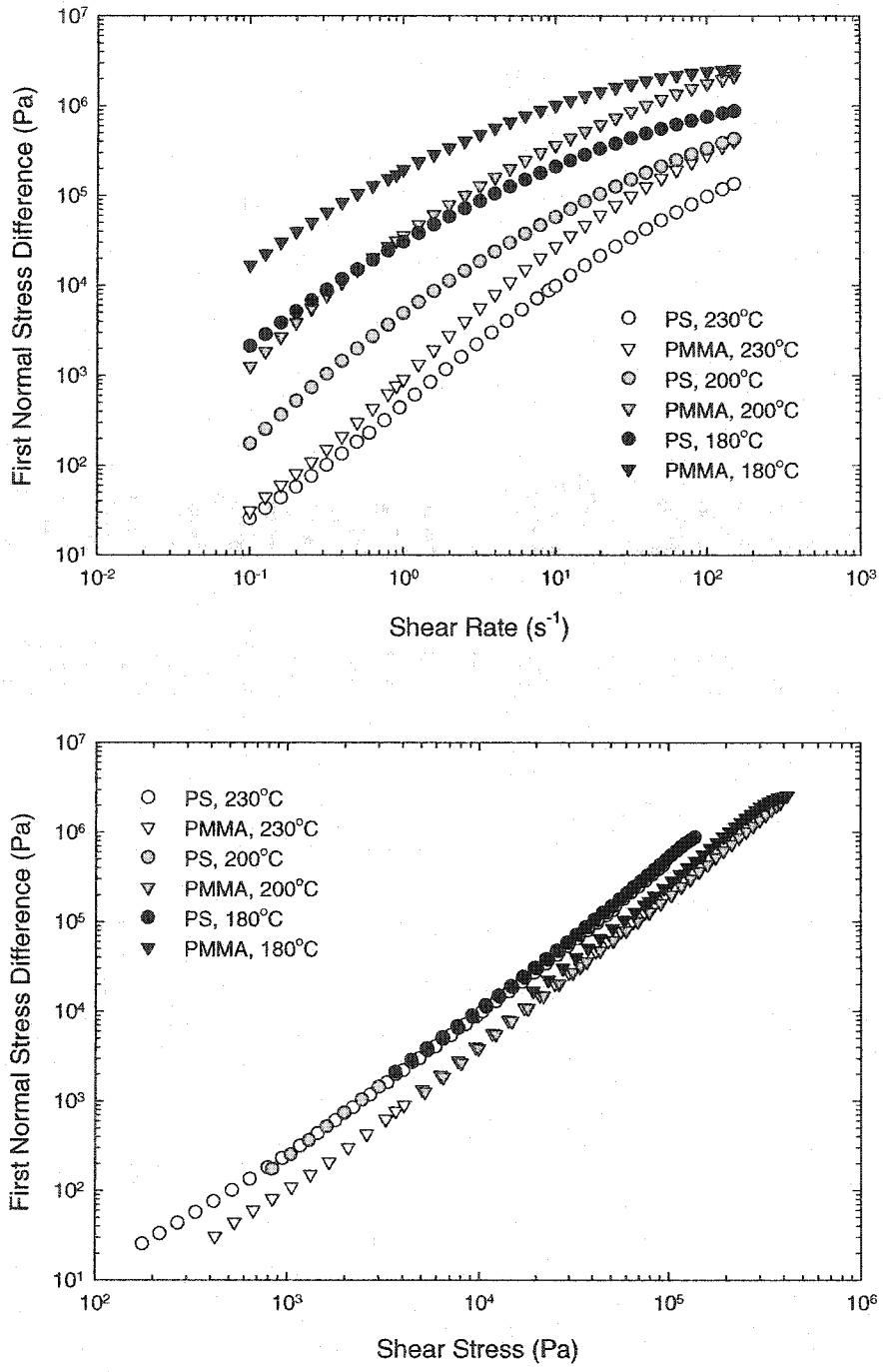


Figure A.6.2. Estimated first normal stress as a function of shear rate and estimated shear stress

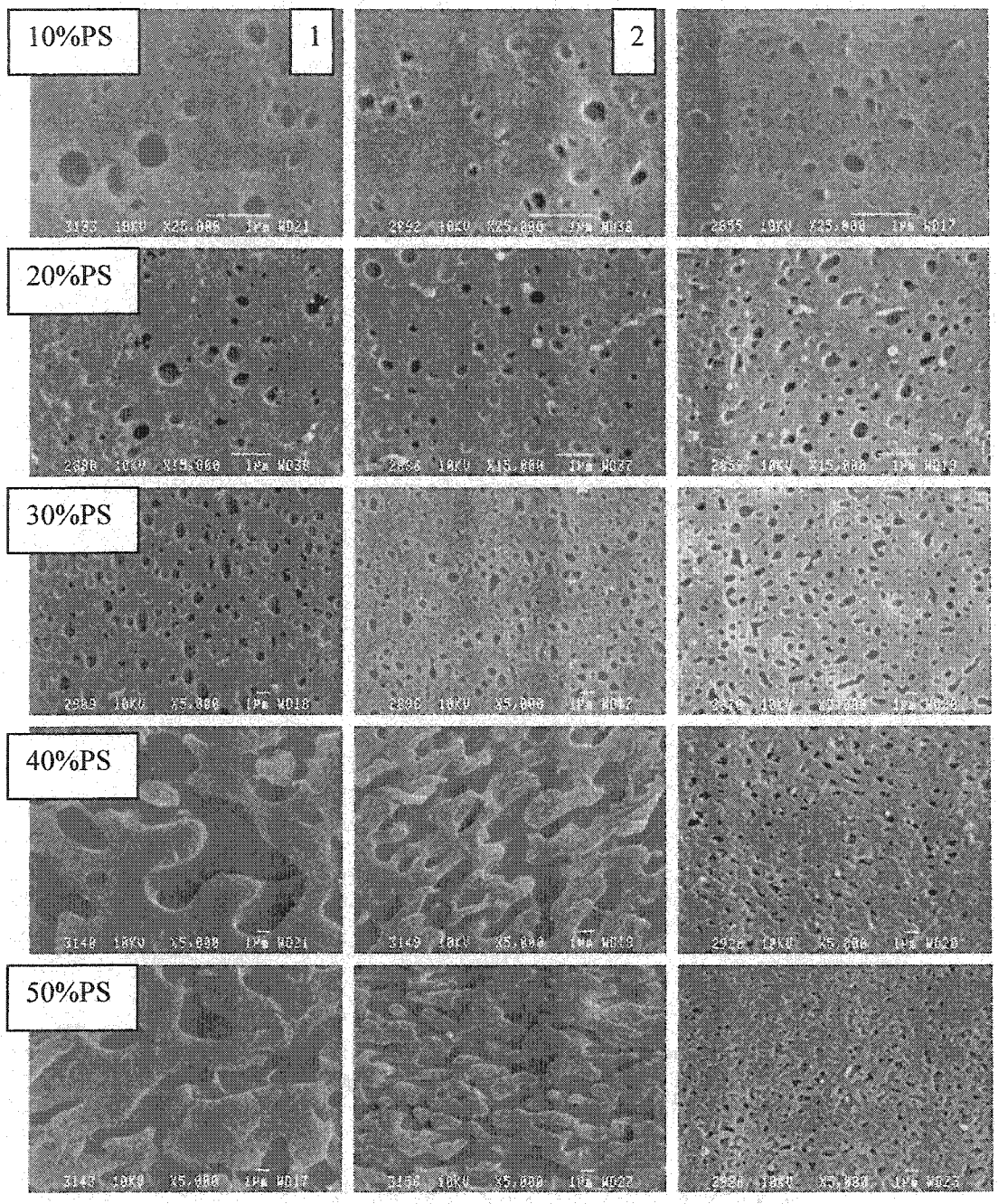


Figure A.6.3. SEM micrographs for samples with PS extracted from the blends, for the three conditions of mixing

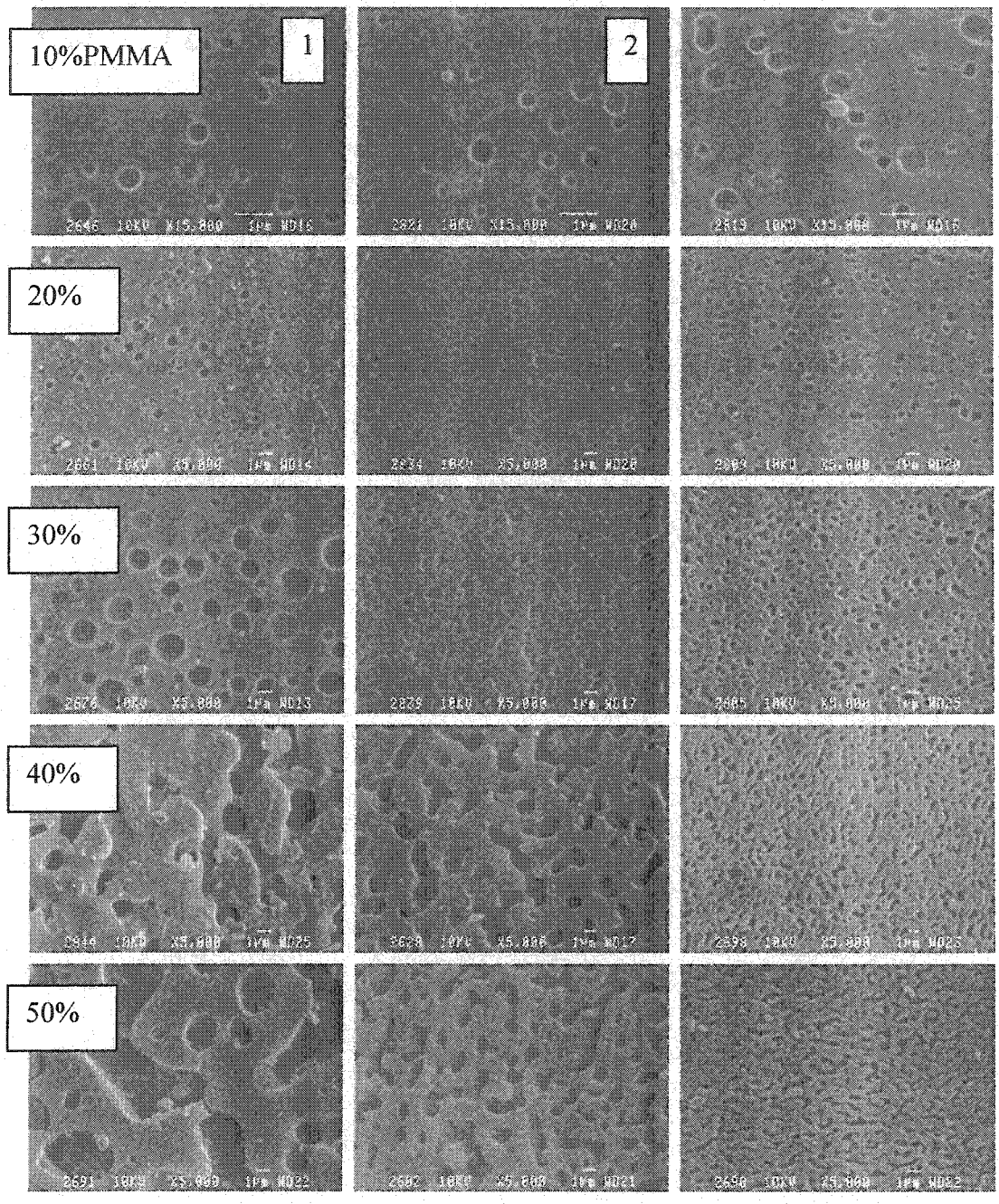


Figure A.6.4 SEM micrographs for samples with PMMA extracted from the blends, for the three conditions of mixing

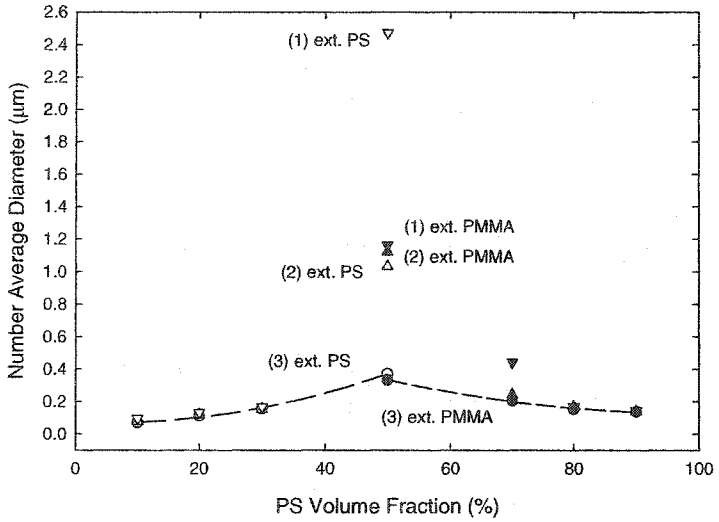


Figure A.6.5 Diameter of the phase by image analysis (10, 20, 30% of dispersed phase) and mercury porosimetry measurements (blends 50/50)

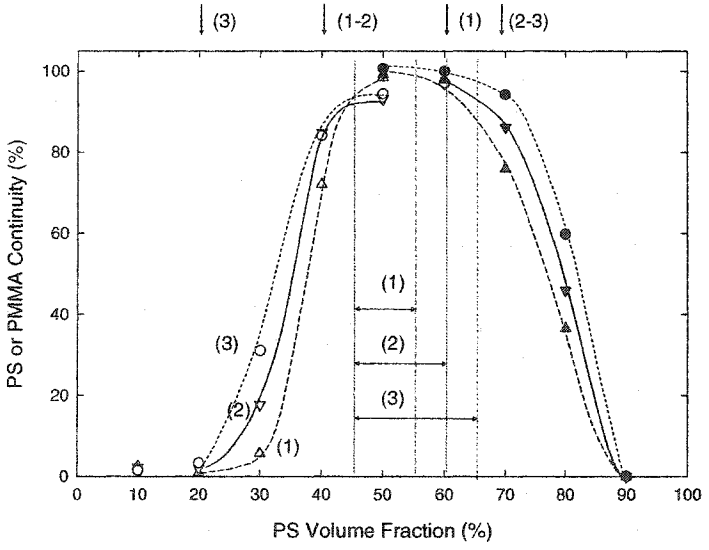


Figure A.6.6 Continuity of PS (white symbols) and PMMA (black symbols) from the selective extraction of the blends as a function of PS volume fraction. Lines are a guide for the eye. Vertical arrows denote the disintegration composition.

ANNEXE VII
SUBSTRATS POREUX DE POLYGLYCOLIDE À PARTIR DES PHASES CO-CONTINUES DU SYSTÈME POLYGLYCOLIDE/POLY(L-LACTIDE)

Les mélanges polyglycolide/poly(L-lactide) PGA/PLLA ont été effectués dans un mélangeur interne à 250°C, 50 tours par minute (rpm), pour une durée de 2 ou 5 minutes. Cette fois-ci, le PLLA constitue la phase porogène. À cette température, nous observons une dégradation thermique importance du PLLA. La Figure A.7.1 présente la courbe de continuité du PLLA. Celle-ci est nulle avant 40% de PLLA, ce qui signifie que soit le PLLA est partiellement miscible avec le PGA, soit la dégradation est trop inportante. Lorsqu'on augmente la durée du mixage, la continuité du PLLA diminue – signe d'une intense dégradation. Pour les mélanges plus concentrés, la continuité calculée atteint 120%. La Figure A.7.2 montre la morphologie du substrat poreux PGA après dissolution du PLLA dans du chloroforme, à partir du mélange PGA/PLLA 50/50 mixé pendant 2 minutes. La continuité du PLLA a été estimée à 99%.

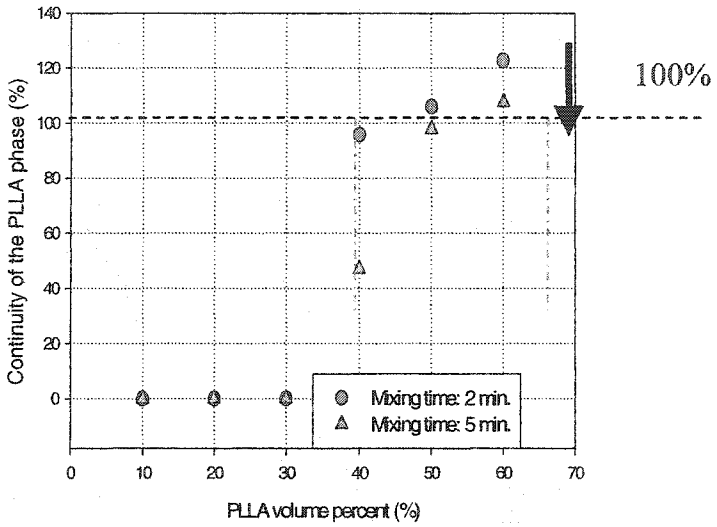


Figure A.7.1 Continuité du PLLA en fonction de la composition volumique du PLLA dans les mélanges PGA/PLLA, pour 2 et 5 minutes de mixage. La flèche indique le composition pour laquelle la structure de PGA poreuse perd son intégrité physique (point de désintégration) de la structure en PGA.

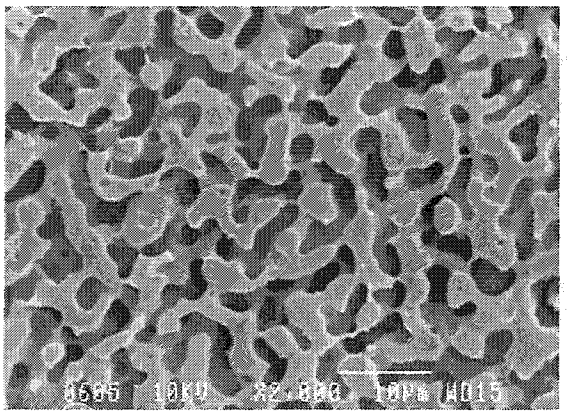


Figure A.7.2 Micrographie de microscopie électronique à balayage de la structure poreuse de PGA, obtenue à partir du mélange PGA/PLLA 50/50 pour 2 minutes de mixage.

ANNEXE VII
CROISEMENTS DE FILS POUR L'ÉTUDE DE LA COALESCENCE DES STRUCTURES ÉTENDUES

En 1997, Elemans *et al.* ont publié un joli travail exploratoire. Ils ont disposé dans une matrice de PS des fils de polyamide-6 (PA) tous parallèles. En utilisant la procédure utilisée dans la méthode du fil cassant pour mesurer la tension interfaciale, on peut observer l'influence des distorsions sinusoïdales d'un fil sur les autres lorsque la distance entre deux fils était celles du diamètre des fils (Figure A.7.1). Nous avons souhaité partir de son analyse et effectuer des croisements de fils. L'objectif qui n'a pas été atteint, était de disposer orthogonalement l'une sur l'autre deux séries de fils parallèles, en utilisant des fils de même diamètre ou de diamètre différent, et d'observer de quelle manière la continuité des fils allait être perturbée. Cela revenait finalement à effectuer un recuit sur une structure co-continue pour laquelle l'une des phases est largement majoritaire.

Nous avons utilisé le système PCL/PS (fils de PS dans une matrice de PCL), à 170°C. Le diamètre des fils variait entre 50 et 200 micromètres. Nous avons observé quelques évidences (les fils les plus fins sont plus rapidement détruits par instabilités capillaires). Nous avons aussi visualisé « l'absorption » de fils minces dans les plus épais.

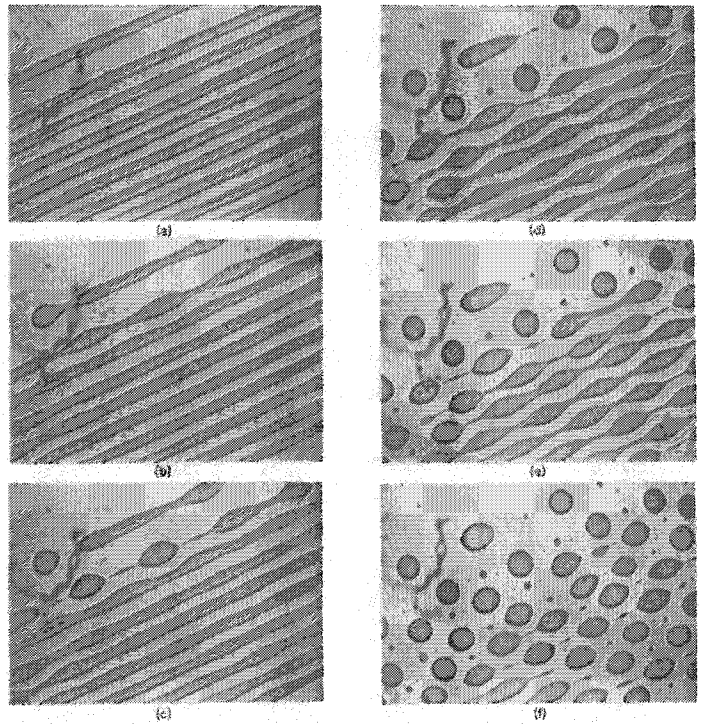


Figure A.8.1 Fils parallèles de PA dans une matrice de PS. Développement des instabilités capillaires en fonction du temps de recuit (Elemans *et al.*1997)

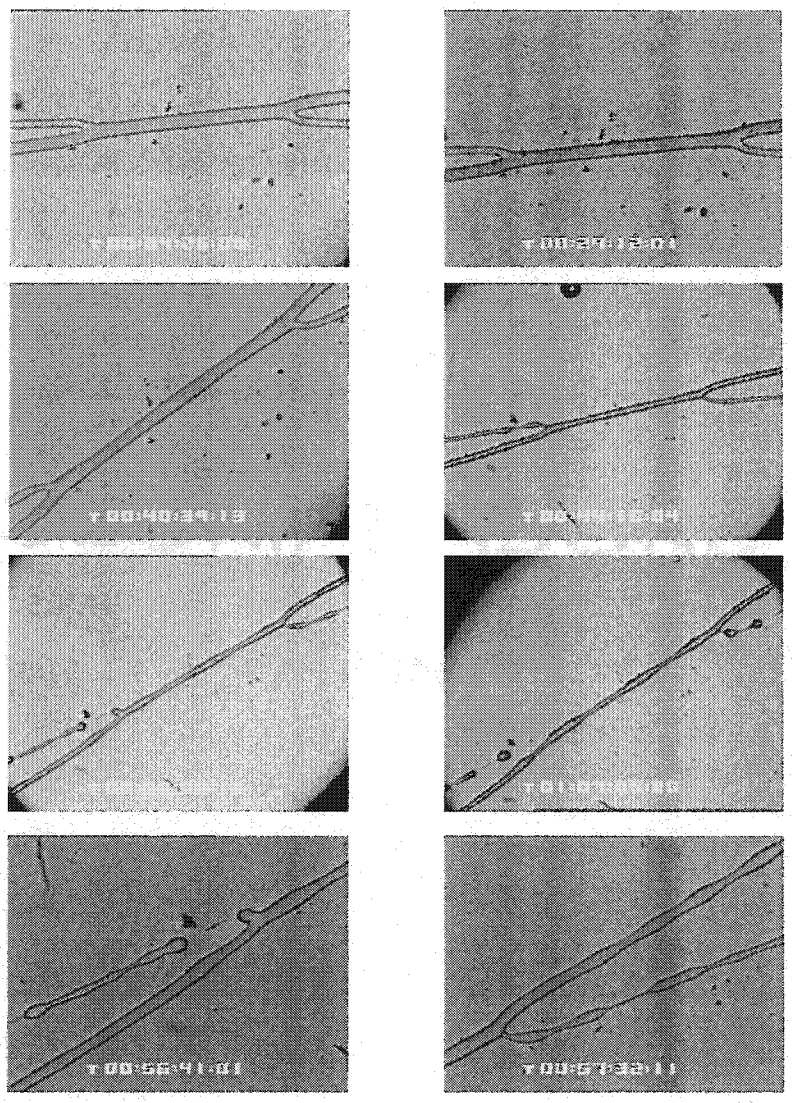


Figure A.8.2 Croisement de deux fils (microscopie optique, grossissements variables)

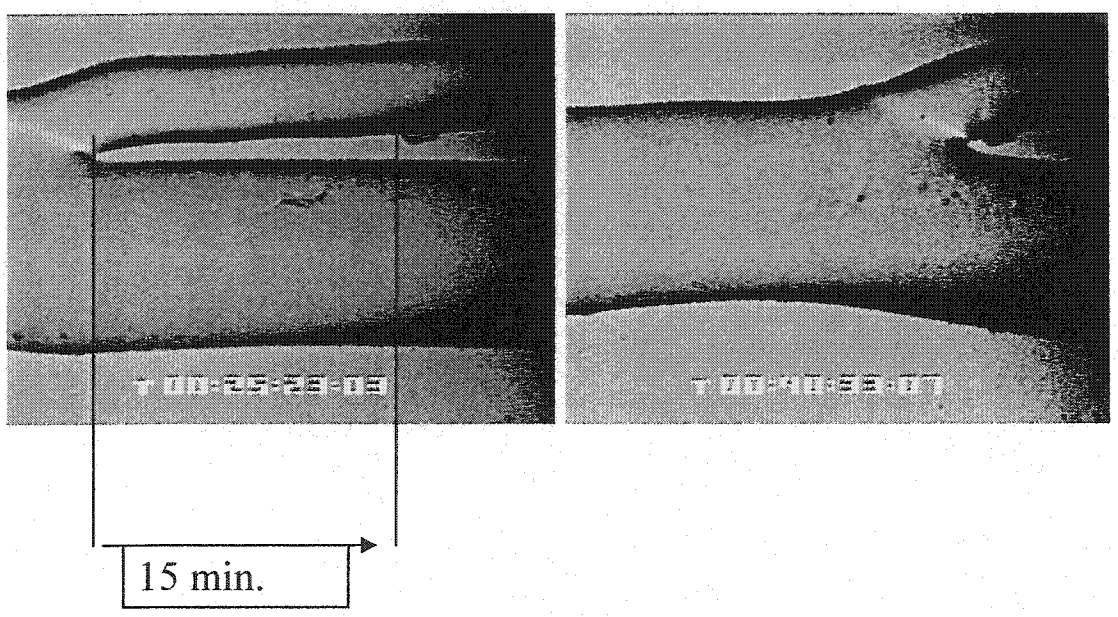


Figure A.8.3 Absorption d'un fil mince par un plus gros (microscopie optique)

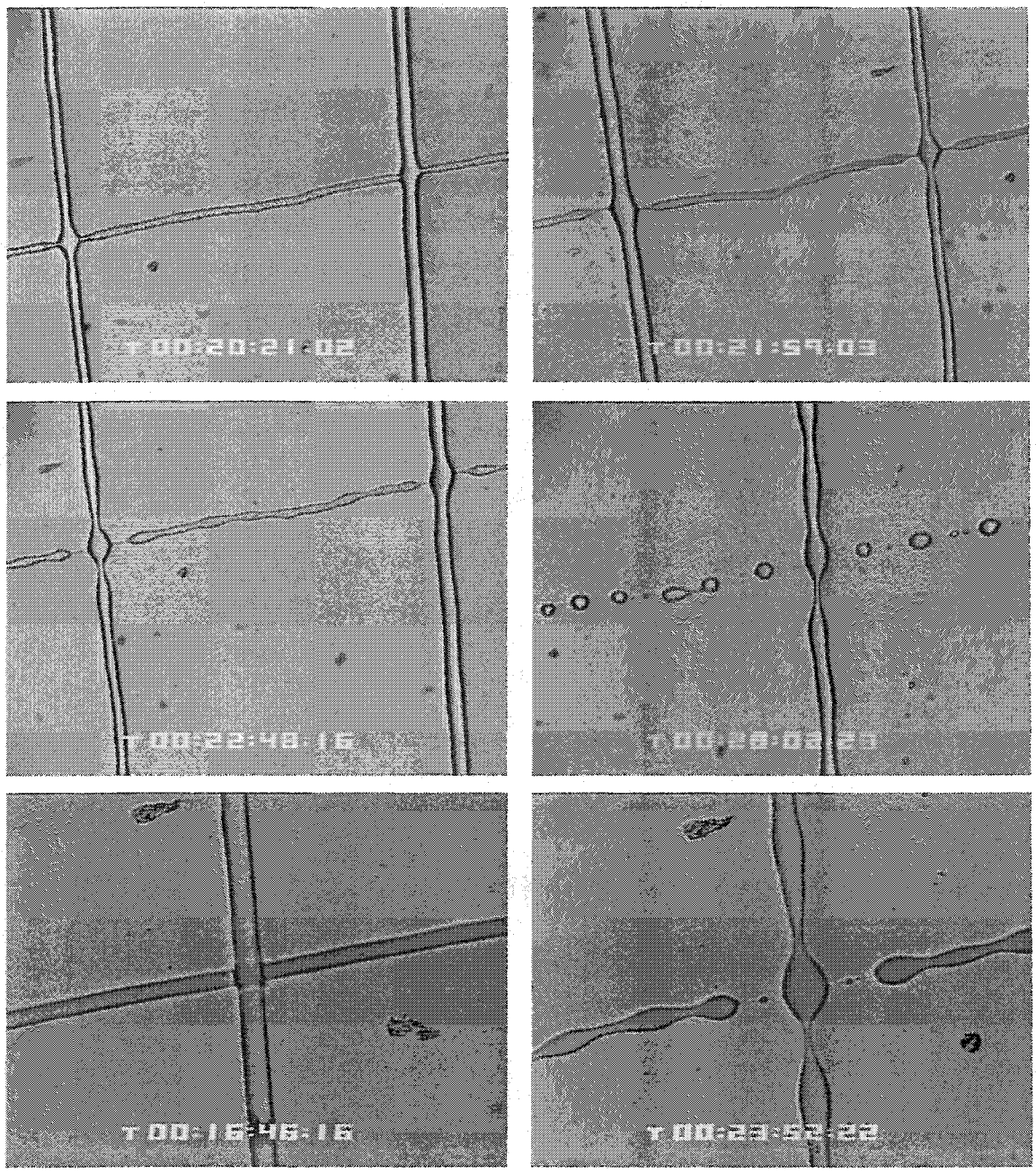


Figure A.8.4 Fil mince relié à deux fils plus épais