

## Research Papers

---

### ETUDE CONFORMATIONNELLE PAR TITRATION POTENTIOMETRIQUE D'UN HAUT POLYMERE D'ACIDE ACRYLIQUE UTILISE EN PHARMACIE

L. BARDET et M. ALAIN

*Laboratoire de Physique Industrielle Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Institute de Pharmacie Industrielle, Avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier cédex (France) et \* Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. A, Montréal, P.O. H3C 3J7 (Canada)*

(Received November 1st, 1979)

(Accepted December 18th, 1979)

---

#### SUMMARY

The potentiometric titration method is used to observe a conformational change in the poly-(acrylic acid) chain during the neutralization of different syndiotactic acrylic acid polymers in aqueous solution. The conformational transition is shown as the degree of neutralization,  $\alpha = 0.3$  and is the basis and the interpretation of the gelation mechanism of a high acrylic polymer, normally used in neutralized solution to obtain high viscous emulsions or uncoloured suspensions and perfectly translucent gels the consistency of which is not affected by significant temperature variations.

---

#### INTRODUCTION

L'acide polyacrylique par sa structure primaire simple  $[-CH_2-CH(COOH)-]_n$  ne contenant que des groupes carboxyles identiques et équidistants a été l'objet de plusieurs études en vue de mettre en évidence un éventuel changement conformationnel de la chaîne acrylique au cours de la neutralisation. Certains auteurs (Katchalsky, 1951; Arnold, 1957; Leyte et Mandel, 1964; Barone et al., 1965a, 1965b; Nekrasova et al., 1968; Muroga et al., 1969; Muresan et Zador, 1978) ont conclu à l'absence de changement conformationnel, d'autres (Combet 1962b; Sakurada et Ikada, 1963a, 1963b; Mathieson et McLaren, 1965; McLaren et al., 1967; Valeur et al., 1971; Monjol, 1972; Testa et Etter, 1972) à l'existence d'une transition conformationnelle. La titration potentiométrique a été une des méthodes les plus utilisées; la divergence de ces conclusions trouverait peut être son origine dans l'ignorance par les chercheurs de la tacticité du polymère étudié.

Nous avons donc fait une étude systématique par potentiométrie-pH, de trois acides polyacryliques homodispersés syndiotactiques A, B et C de masses moléculaires respec-

tives 24 500, 102 000 et 370 000 et d'un haut polymère d'acide acrylique <sup>1</sup> de masse moléculaire moyenne viscosimétrique de 2,4 millions (Alain, 1973; Bardet et Alain, 1975a, 1975b, 1975c) en vue de mettre en évidence un changement conformationnel de la chaîne acrylique. Ce changement conformationnel serait une explication intime du phénomène de gélification du haut polymère d'acide acrylique qui a déjà fait l'objet d'une publication (Bardet et Alain, 1975d).

#### RAPPELS THÉORIQUES SUR LE TITRAGE POTENTIOMÉTRIQUE DES POLYÉLECTROLYTES

L'acide polyacrylique en solution aqueuse se comporte comme un acide faible, à ce titre c'est un polyélectrolyte; la particularité de tout électrolyte provient de la multitude des charges portées par le même polyion et des valeurs élevées du champ électrostatique qui résulte de leur faible distance. Par ailleurs, l'association des polyélectrolytes avec des ions compensateurs limite la répulsion des charges identiques d'une même chaîne par un effet d'écran. Si les interactions électrostatiques devenaient négligeables, le compartement d'un polyacide serait fondamentalement semblable à celui d'un monoacide, à la même concentration et les divers sites pourraient être considérés comme indépendants au moment où leurs interactions seraient absentes, la dissociation des acides dicarboxyliques en fournit un intéressant et classique exemple.

Ce raisonnement a été généralisé aux polymères porteurs de  $n$  sites pouvant échanger des protons et quelques auteurs (Klotz, 1953; Tanford, 1961) ont exposé ce problème sous le terme des équilibres multiples dont Combet (1962a) a fait une excellente mise au point.

Le mérite principal de ces développements est de décrire un polyacide au moyen d'une constante d'acidité unique. Ces auteurs ont démontré et vérifié expérimentalement que, si l'on suppose dans le cas d'un polyacide par exemple, les ionisations des diverses fonctions acides de la chaîne indépendantes les unes des autres, un polymère porteur de sites ionisables se comporte comme un acide simple. La courbe de neutralisation ne se trouve ni fonction de la masse moléculaire, ni de la polydispersité.

La détermination potentiométrique du pH permet une étude des électrolytes et de leur dissociation ionique dans la mesure où le pH est une fonction du degré de neutralisation.

$$\text{pH} = \text{pK} - \log \left( \frac{1 - \alpha}{\alpha} \right) \quad (1)$$

mais  $K$  n'est alors qu'une constante 'apparente' et le  $\text{pK}$  devient une fonction croissante de  $\alpha$ ; en effet, les fonctions carboxyliques s'ionisent avec une difficulté croissante lorsque  $\alpha$  s'élève puisque la densité de charge augmente et l'énergie d'ionisation nécessaire à la libération des protons se trouve de plus en plus importante. Ainsi dans le cas d'un acide polymérique, il faut faire intervenir deux termes pour caractériser la variation d'enthalpie libre  $\Delta G_v$  correspondant à l'ionisation d'un site donné, soit:

$$\Delta G_v = \Delta G^0 + \Delta G_{\text{élect}}^0 \quad (2)$$

<sup>1</sup> Carbopol 940 (B.F. Goodrich Chemicals, U.S.A.)

avec  $\Delta G^0 = -RT \log K_0$  ( $K_0$  = constante de dissociation 'intrinsèque') correspondant à l'ionisation du site.

$\Delta G_{\text{elec}}^0 = Ne\Psi$  ou 'énergie libre électrostatique d'excès' correspondant à l'énergie nécessaire pour extraire le proton hors du champ du polyion. N, nombre d'Avogadro et  $\Psi$ , potentiel électrostatique. On a donc en définitive:

$$pK = pK_0 + 0.43 \frac{\Delta G_{\text{elec}}^0}{RT} \quad (3)$$

$$pK = pK_0 + 0.43 \frac{Ne\Psi}{RT} \quad (4)$$

soit enfin

$$pK = pK_0 + 0.43 \frac{e\Psi}{kT} \quad (5)$$

$K_0$  est une constante dont la valeur peut souvent être prise égale à celle de la constante d'acidité de l'acide monomère, en l'occurrence l'acide acrylique bien qu'il n'y ait aucune raison à une telle identité; en fait, il faut la considérer comme un paramètre ajustable. Cependant la constante apparente K dépend du degré de neutralisation  $\alpha$  par l'intermédiaire du potentiel électrostatique  $\psi$ . En effet, dans le cas d'un polyélectrolyte, le potentiel électrostatique  $\psi$  ne peut être calculé que pour une configuration donnée du polymère. Pour les polyélectrolytes linéaires, il convient d'adopter un modèle tenant bien compte du caractère de chaîne du polymère, le plus simple est celui du bâtonnet. Nagasawa et al. (1961, 1964, 1965, 1969) ont montré que ce modèle convenait aux acides polyacryliques et calculé le potentiel électrostatique  $\psi$  pour un bâtonnet en montrant que  $\psi$  était fonction de la longueur  $l$  du motif monomère par l'intermédiaire de la densité superficielle de charge

$$\sigma = - \frac{e\alpha}{2\pi al} \quad (6)$$

avec  $e$ , charge élémentaire;  $a$ , rayon du cylindre;  $\alpha$ , degré d'ionisation.

Il est donc clair que le potentiel électrostatique est, par l'intermédiaire de  $\sigma$ , fonction du degré d'ionisation de la chaîne. Ainsi pour l'acide polyacrylique, le potentiel  $\psi$  va varier lors de la neutralisation et dès lors si l'on considère l'équation (4) la variation énergétique  $Ne\psi$  due aux interactions électrostatiques croît donc avec  $\alpha$ , ce qui explique l'augmentation de  $pK = pH + \log(1 - \alpha/\alpha)$  avec le degré de neutralisation. Toutefois l'augmentation de la force ionique du milieu par addition de sel à la solution amène une diminution du potentiel  $\psi$  du fait de l'action des ions compensateurs et une diminution de la corrélation du  $pK$ .

Il est souvent commode de considérer la relation dite d'Henderson-Hasselbach pour représenter empiriquement la neutralisation

$$pH = pK' + \eta \log \frac{\alpha}{1 - \alpha} \quad (7)$$

où  $pK'$  et  $\eta$  sont des données expérimentales. Si la courbe  $pH = f(\log(\alpha/1 - \alpha))$  présente une allure rectiligne, l'écart de  $\eta$  à l'unité doit être considéré comme une mesure des effets électrostatiques; à d'éventuelles ruptures de pente, il convient d'associer l'apparition de transitions conformationnelles lors de la neutralisation.

#### PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Le titrage est réalisé à l'aide d'un pH mètre E300 Metrohm permettant de mesurer les gammes de pH de 0 à 14 et de pH 5.6 à 8.4 avec une précision absolue respective de 0.05 à 0.01 pH/5 mV. L'électrode utilisée est du type EA - 121 V Metrohm AG - 9100 Herisan. L'étalonnage de l'appareil est fait à l'aide des solutions tampons phosphates de Sorenson.

La technique consiste à une simple lecture du pH des solutions d'acides polyacryliques A, B et C et du haut polymère 940 en milieu NaCl 0.5 M, préparées selon la méthode proposée par McLaren, Watts et Gilbert (1967). On réalise une gamme de solutions ayant même concentration en polymère, même force ionique et de degrés de neutralisation croissants sur laquelle on détermine le pH en prenant soin d'arrêter l'agitation au moment de la lecture de l'appareil.

#### RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET INTERPRÉTATION

Connaissant le degré de neutralisation de chaque solution et leur pH respectif, on établit dans un premier temps la courbe de titration des acides polyacryliques A, B, C et du polymère 940 en milieu chloruré sodique 0.5 M au moyen des valeurs expérimentales observées et présentées dans le Tableau 1, puis dans un deuxième temps on effectue le tracé des courbes d'Henderson-Hasselbach:  $pH = f(\log(\alpha/1 - \alpha))$  et finalement on réalise la représentation graphique  $pK = pH + \log(1 - \alpha/\alpha) = f(\alpha)$  afin de pouvoir conclure définitivement sur l'existence d'une transition conformationnelle au cours de la neutralisation.

Devant la similitude du comportement de ces quatre polymères, nous représenterons graphiquement les données expérimentales du polymère 940.

##### 1. Courbe de titration

La courbe de titration est illustrée par la Fig. 1. Le point remarquable de ce graphique est l'existence d'une irrégularité importante dans le titrage. Vers  $pH = 4$  commence une partie de courbe appelée 'branche anormale' et qui diverge nettement du tracé supposé obtenu par un 'lissage' hâtif des données expérimentales; il est certain que la petite échelle de cette figure no. 1 ne permet de bien apprécier le phénomène. Cependant le phénomène observé n'est pas accidentel car il a été obtenu dans les divers titrages effectués mais sa mise en évidence nécessite sur le plan technique, une minutie particulière. L'apparition de cette 'branche anormale' sur la courbe de titration laisserait donc présager de l'existence d'une transition conformationnelle.

##### 2. Courbe d'Henderson-Hasselbach

Nous avons vérifié (Fig. 2) que pour des valeurs de  $\alpha$  comprises entre 0.1 et 0.7

**DÉTERMINATION POTENTIOMÉTRIQUE DES SOLUTIONS AQUEUSES DES ACIDES POLYACRYLIQUES A, B, C ET DU POLYMÈRE 940 EN MILIEU NaCl 0.5 M À DIVERS DEGRÉS DE NEUTRALISATION**

a	Acide polyacrylique A			Acide polyacrylique B			Acide polyacrylique C			Polymère 940		
	pH	$\text{pH} + \log \frac{1-\alpha}{\alpha}$		pH	$\text{pH} + \log \frac{1-\alpha}{\alpha}$		pH	$\text{pH} + \log \frac{1-\alpha}{\alpha}$		pH	$\text{pH} + \log \frac{1-\alpha}{\alpha}$	
0.00	2.8			2.7			2.5			2.67 (S)		4.465
0.02	2.9	4.590		2.8	4.590		2.6	4.290		2.77 (S)		4.255
0.04	3.0	4.380		2.9	4.280		2.75	4.130		2.87 (S)		4.195
0.06	3.1	4.295		3.05	4.245		2.85	4.045		3.0		4.161
0.06	3.2	4.260		3.17 (S)	4.236		2.97 (S)	4.036		3.1		4.154
0.10	3.3	4.254		3.27 (S)	4.230		3.1	4.054		3.2		4.165
0.12	3.4	4.265		3.35	4.215		3.22 (S)	4.090		3.3		4.188
0.14	3.5	4.288		3.45	4.238		3.35	4.138		3.4		4.220
0.16	3.6	4.320		3.55	4.270		3.45	4.170		3.5		4.243
0.18	3.67 (S)	4.358		3.65	4.308		3.55	4.208		3.57 (S)		4.277
0.20	3.75	4.400		3.75	4.352		3.65	4.252		3.72 (S)		4.275
0.22	3.82 (S)	4.375		3.80	4.350		3.7	4.250		3.77 (S)		4.275
0.24	3.88 (2)	4.382		3.82 (S)	4.325		3.75	4.250		3.82 (S)		4.285
0.26	3.95	4.404		3.9	4.332		3.8	4.254		3.87 (S)		4.293
0.28	4.0	4.410		3.92 (S)	4.335		3.87 (S)	4.285		4.0		4.327
0.30	4.07 (S)	4.440		4.0	4.368		3.95	4.318		4.07 (S)		4.363
0.32	4.15	4.447		4.05	4.380		4.0	4.327		4.15		4.400
0.34	4.2	4.488		4.12 (S)	4.438		4.07 (S)	4.363		4.22 (S)		4.435
0.36	4.25	4.500		4.2	4.500		4.15	4.400		4.3		4.476
0.38	4.32 (S)	4.540		4.3	4.560		4.2	4.410		4.37 (S)		4.515
0.40	4.38 (S)	4.563		4.4	4.580		4.3	4.476		4.45		4.555
0.42	4.45	4.590		4.5	4.665		4.4	4.540		4.5		4.570
0.44	4.5	4.605		4.57 (S)	4.692		4.5	4.605		4.55		4.585
0.46	4.58 (7)	4.670		4.62 (S)	4.710		4.55	4.630		4.6		4.600
0.48	4.62 (S)	4.685		4.7	4.735		4.62 (S)	4.660		4.6		4.724
0.50	4.7	4.700		4.75	4.750		4.7	4.700		4.9		4.932
0.60	5.0	4.824		5.1	4.924		5.0	4.824		5.3		5.407
0.70	5.4	4.982		5.5	5.132		5.4	5.032		6.0		7.405
0.80	5.8	5.188		6.0	5.407		5.88	5.287		8.4		
0.90	6.3	5.445		6.8	5.846		6.6	5.706		9.65		
1.00	8.24			9.8			9.8					

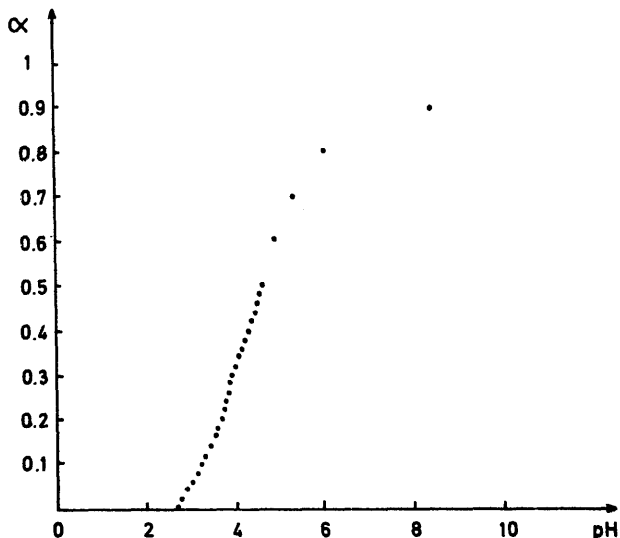


Fig. 1. Courbe de titrage du polymère 940 0.1% en milieu NaCl 0.5 M.

environ, le titrage du polymère 940 ainsi que ceux des acides polyacryliques A, B et C suit une loi linéaire du type:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \eta \log \frac{\alpha}{1 - \alpha} \quad (7)$$

Cependant il faut noter que, quelle que soit la solution macromoléculaire envisagée, la courbe d'Henderson-Hasselbach présente en fait deux positions linéaires, avec un point de transition, T, correspondant à un degré de neutralisation de l'ordre de 0.3. Nous donnons dans le Tableau 2 les valeurs de pentes  $\eta_a$  et  $\eta_b$  des deux segments linéaires des courbes d'Henderson-Hasselbach.

Quel que soit le polymère acrylique étudié, il est important de noter que les pentes  $\eta_a$  et  $\eta_b$  sont significativement différentes, ce qui est en faveur de l'existence effective d'une cassure sur les courbes d'Henderson-Hasselbach.

Autre point important, la valeur des pentes  $\eta$  dépend, on le sait, de la concentration en polymère de la solution et de la force ionique du milieu. Toutes les mesures ayant été faites en milieu chloruré sodique 0.5 M, on constate que les valeurs des  $\eta_a$  et  $\eta_b$  trouvées pour le polymère 940 et l'acide polyacrylique A d'une part et d'autre part pour les acides polyacryliques B et C sont significativement semblables et si on compare les deux groupes de valeurs, on retrouve l'influence de la concentration de la solution en polymère sur les valeurs de  $\eta_a$  et  $\eta_b$ . Cependant, il est important de constater que quels que soient le polymère et la concentration en solution, le rapport  $\eta_b/\eta_a$  est quasi constant de l'ordre de 1.57. Ce fait est en réalité fondamental car toutes les mesures ayant été effectuées à même force ionique, on peut penser que les divergences de pente ne sont compatibles qu'avec une transition conformationnelle montrant que les polymères acryliques sont susceptibles d'exister sous deux formes conformationnelles distinctes 'a' et 'b' de part et

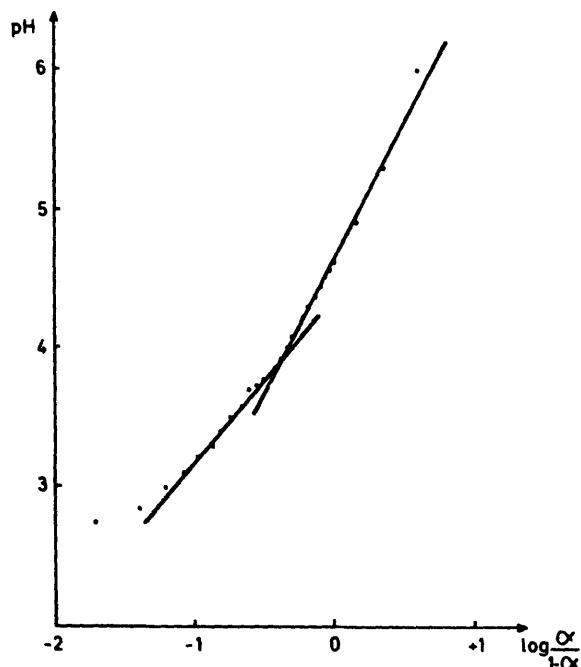


Fig. 2. Courbe d' Henderson-Hasselbach du polymère 940 0.1% en milieu NaCl 0.5 M.

d'autre du point de transition T correspondant à un degré de neutralisation de l'ordre de 0.3.

### 3. Courbe expérimentale $pH + \log(1 - \alpha/\alpha) = f(\alpha)$

La courbe est déduite des données expérimentales de titrage  $pH = f(\alpha)$  exprimées au Tableau 1 où nous trouvons le relevé des valeurs  $pK = pH + \log(1 - \alpha/\alpha)$  correspondant à chaque degré de neutralisation. Compte tenu des rappels théoriques, la fonction  $pK = f(\alpha)$  devrait être linéaire. Or, si l'on considère la représentation de cette fonction pour les quatre polymères, on constate que  $pK = f(\alpha)$  n'est pas représentée par une droite. La Fig. 3 donne l'allure de cette variation pour le polymère 940, le segment BC correspondant à la branche anormale de la courbe de titration.

TABLEAU 2

EVALUATION DES PENTES DES SEGMENTS LINÉAIRES DES COURBES D'HENDERSON-HASSELBACH

Echantillon	M	conc. solution (c en g%)	$\mu$	$\eta_a$	$\eta_b$	$\eta_b/\eta_a$
Polymère 940	$2.4 \cdot 10^6$	0.1	0.5	1.33	2.09	1.57
APA (A)	24,500	0.1	0.5	1.31	2.08	1.58
APA (B)	102,000	0.2	0.5	1.42	2.22	1.56
APA (C)	370,000	0.2	0.5	1.42	2.11	1.54

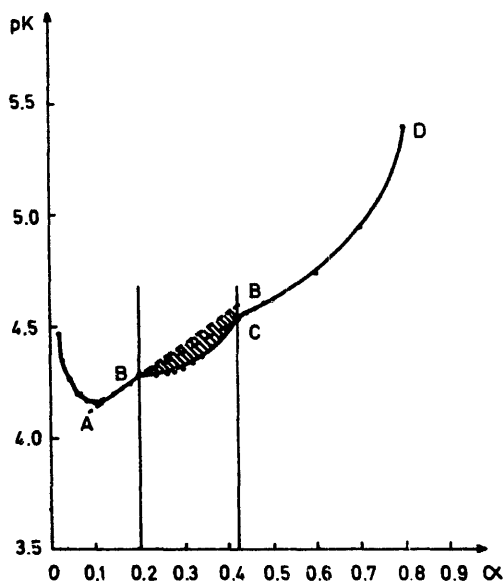


Fig. 3. Variation du pK du polymère 940 0.1% en milieu NaCl 0.5 M en fonction de  $\alpha$ .

L'interprétation de cette courbe  $pK = f(\alpha)$  se base en fait sur l'analyse conformationnelle du polyacide acrylique. En supposant que l'attaque pour l'ion  $\text{OH}^-$  d'une molécule déjà partiellement ionisée soit guidée par la distribution du potentiel le long de la chaîne, l'état le plus probable à chaque étape est l'espacement maximum des  $\text{COO}^-$ . Pour  $\alpha = 0.25$ , deux  $\text{COO}^-$  sont en moyenne séparés par 3  $\text{COOH}$ . L'ionisation de nouveau groupe a sans doute lieu sur des groupements marginaux puisque nous avons affaire à ces acides syndiotactiques. La variation d'enthalpie libre est minimisée par transposition de configuration locale. Pour  $\alpha = 0.37$ , la chaîne se présente sous la forme d'une suite de séquences de configuration alternativement 'ionisée' et 'non-ionisée' et une dernière transposition peut conduire spontanément à la forme totalement ionisée. Sur la Fig. 3, une branche anormale apparaît pour des degrés de neutralisation  $\alpha$  compris entre 0.20 et 0.42; on peut donc dire que pratiquement le segment AB sur cette figure correspond au titrage d'un acide à configuration 'non ionisée', et le segment CD à un acide à configuration ionisée, électrochimiquement différent, à interaction des groupes plus faible comme il ressort de la valeur plus faible de la pente.

Pour interpréter la branche 'anormale', il convient de se souvenir de l'équation

$$pK = pK_0 + \frac{0.43e\Psi}{kT} \quad (5)$$

où  $e\Psi$  représente l'enthalpie libre électrostatique partielle par groupe carboxylate. Conformément à cette équation, la valeur de l'aire  $S$  de la surface hachurée de la Fig. 3 est évaluée par

$$S = \frac{0.43}{kT} \left[ \int_{\alpha_b}^{\alpha_c} e\Psi' d\alpha - \int_{\alpha_b}^{\alpha_c} e\Psi d\alpha \right] \quad (8)$$



où  $e\psi'$  et  $e\psi$  concernant respectivement les conformations 'ionisée et nonionisée'. Les groupements qui s'ionisent quant  $\alpha$  varie de 0.25 à 0.37 étant thermodynamiquement identiques,  $e\psi'$  et  $e\psi$  sont constants et l'équation (8) donne:

$$S = \frac{0.43}{kT} (\alpha_c - \alpha_b)(e\psi' - e\psi) \quad (9)$$

Comme  $(e\psi' - e\psi)$  est négatif, la surface  $S$  est négative et la branche BC est bien située au-dessous du prolongement de AB. L'aire de la surface  $S$  comprise entre le prolongement de AB et BC est proportionnelle à la variation d'enthalpie libre due à la transposition.

Ainsi on retrouve par analyse de la courbe  $pK = f(\alpha)$  l'existence des chaînes acryliques sous deux conformations différentes suivant le degré de neutralisation. De A and B, il y a ionisation progressive d'un polyacide à configuration 'non ionisée' (forme conformationnelle 'a' mise en évidence sur la courbe Henderson-Hasselbach) et de C en D, ionisation d'un polyacide à configuration 'ionisée' (forme conformationnelle 'b'). Une transition conformationnelle se produit donc bien pour un degré de neutralisation  $\alpha$  de l'ordre de 0.3.

En conclusion, l'exploitation poussée des courbes de titrations potentiométriques des acides polyacryliques syndiotactiques de différentes masses moléculaires nous a permis de déceler la présence d'une transition conformationnelle, qui se produit dans une zone voisine du degré de neutralisation  $\alpha = 0.3$ . Cette observation vient corroborer étroitement les résultats obtenus à partir de notre étude par spectrométrie de vibration (Bardet et al., 1975e) et ces faits expérimentaux contribuent à l'interprétation du comportement physico-chimique et au mécanisme de gélification du polymère 940, haut polymère acrylique syndiotactique (Bardet et al., 1975d). En effet, au cours de la neutralisation de la solution aqueuse de ce polymère, il se produit un déroulement de la chaîne polyacrylique, depuis la forme pelote à l'état non ionisé jusqu' à la forme chaîne dont l'étirement est étroitement lié à son degré d'ionisation; le déroulement de la chaîne provoque un encombrement spatial de plus en plus important et favorise ainsi la constitution d'un réseau tridimensionnel assurant la formation du gel.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Alain, M., Le Cabopol 940. Caractérisation physicochimique et processus de gélification. Thèse Doct. Pharm. (Etat) Montpellier, 100, 1973.
- Arnold, R., Titration of polymeric acids. *J. Colloid Sci.* 12 (1957) 549-556.
- Bardet, L. et Alain, M., Caractérisation physicochimique d'un haut polymère d'acid acrylique utilisé en pharmacie. I - Détermination de la tacticité. *Trav. Soc. Pharm. (Montpellier)*, 35 (1975a) 257-262.
- II - Détermination de la masse moléculaire. *Trav. Soc. Pharm. (Montpellier)*, 35 (1975b) 263-272.
- III - La polydispersité. *Trav. Soc. Pharm. (Montpellier)*, 35 (1975c) 273-282.
- Bardet, L. et Alain, M., La gélification d'un haut polymère d'acide acrylique utilisé en pharmacie. *Ann. Pharm. Fr.* 33 (1975d) 651-661.
- Bardet, L., Cassanas-Fabre, G. et Alain, M., Etude de la transition conformationnelle de l'acide poly-

- acrylique syndiotactique en solution aqueuse par spectroscopie de vibration. *J. Mol. Struct.*, 24, (1975e) 153–164.
- Barone, G., Crescenzi, V. et Quadrifoglio, F., pH-Induced transition in aqueous solutions of poly-(methacrylic) acid. Note I: Conventional polyacid. *Rie. Sci.*, 35 (II-A) (1965a) 393–401.  
Note II: Stereoregular polyacid. *Rie. Sci.*, 35 (II-A) (1965b) 1069–1081.
- Combet, S., Etude de la fonction acide de la gélatine. Thèse Doctorat (Sciences) Montpellier, 264, 1962a.
- Combet, S., Interprétation structurale des titrages d'acides polyacryliques. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 254 (1962b) 2961–2963.
- Katchalsky, A., Solutions of polyelectrolytes and mechanochemical systems. *J. Polym. Sci.*, 7 (1951) 393–412.
- Kotin, K. et Nagasawa, M., Chain mode for polyelectrodes. VII-Potentiometric titration and ion binding in solutions of linear polyelectrolytes. *J. Chem. Phys.* 3b (1961) 873–879.
- Leyte, J.C. et Mandel, M., Potentiometric behavior of poly (methacrylic) acid. *J. Polym. Sci.*, A-2 (1964) 1879–1891.
- Mathieson, A.R. et McLaren, J.V., Potentiometry study of the conformational transition in poly (acrylic acid). *J. Polym. Sci.*, A-3 (7) (1965) 2555–2565.
- McLaren, J.V., Watts, J.D. et Gilbert, A., Interaction of Ni (II) and Cu (II) with poly (acrylic acid). *J. Polym. Sci.*, C-16 (1967) 1903–1915.
- Monjol, P., Comportement polyelectrolytique des acides polyacryliques stéréoréguliers I – Etude de la conformation de chaîne par titrage potentiométrique. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2 (1972) 1313–1319.
- Muresan, I. et Zador, L., Studiul interferometric si viscozometric al poliacidulin acrilic. *Stud. Univ. Bates-Bolyai Chimia*, 23 (1978) 29–34.
- Muroga, Y., Noda, I. et Nagasawa, M., Nuclear magnetic resonance investigation of conformations of isotactic polyelectrolytes in aqueous solution. *J. Phys. Chem.*, 73 (1969) 667–672.
- Nagasawa, M. et Holtzer, A., The use of the Debye–Huckel approximation in the analysis of protein potentiometric titration data. *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 531–538.
- Nagasawa, M., Murase, T. et Kondo, K., Potentiometric titration of stereoregular polyelectrolytes. *J. Phys. Chem.*, 69 (1965) 4005–4012.
- Nekrasova, T.N., Sabrielyan, A.G. et Pitsyn, O.B., Determination of thermodynamic characteristic of conformational transition in poly (methacrylic acid) from potentiometric titration curves. *Vysokomol. Sozd. Ser. A-10* (2) (1968) 297–302.
- Sakurada, I. et Ikada, Y., Effects of  $\gamma$ -radiation on polymers in solution. IV – Crosslinking and degradation of poly (acrylic acid) in aqueous solution. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, 41 (1963) 103–113.  
V – Intramolecular crosslinking of poly (acrylic acid) in dilute aqueous solution. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 41 (1963b) 114–122.
- Scatchard, G., The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51 (1949) 660–672.
- Tanford, Ch., Physical chemistry of macromolecules. J. Wiley, N.Y., 1961.
- Testa, B. et Etter, J.C., 'Constantes' de dissociation et coefficients d'activité des Carbopol au cours de leur titrage potentiométrique. *Pharm. Acta Helv.* 47 (1972) 438–448.
- Valeur, B., Noel, C., Monjol, P. et Mounerie, L., Etude par polarisation de fluorescence de la plexibilité et des transitions conformationnelles des acides polyacryliques et polyméthacryliques atactiques et stéréoréguliers. *J. Chim. Phys.* 68 (1971) 97–104.