

THESE

Présentée à

L'Université Lille 1 – Sciences et Technologies

En vue de l'obtention du grade de

Docteur en Molécules et Matière Condensée

Spécialité : Science des Matériaux

Par

Nicolas DUJARDIN

Vitrification à l'état solide du glucose et maîtrise de la mutarotation

Soutenue publiquement le 8 décembre 2009 devant le jury composé de :

M. Jean-Yves CAVAILLE, Professeur, INSA Lyon, Président

Mme Perla RELKIN, Professeur, AgroParisTech, Rapporteur

M. Gérard Le CAER, Directeur de Recherches CNRS, Université de Rennes 1, Rapporteur

M. Marc DESCAMPS, Professeur, Université Lille 1, Examineur

Mme Emeline DUDOGNON, Maître de Conférences, Université Lille 1, Co-directrice de thèse

M. Jean-François WILLART, Chargé de Recherches CNRS, Université Lille 1, Directeur de thèse

Remerciements

Cette thèse s'est déroulée au sein du laboratoire de dynamique et structure des matériaux moléculaires (LDSMM) de l'Université Lille 1 – Sciences et Technologies.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance envers le Professeur Marc Descamps pour m'avoir accordé sa confiance et m'avoir permis d'intégrer cette équipe de recherche. La passion qui l'anime quotidiennement dans son travail constitue une source de motivation inépuisable.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à Monsieur Jean-François Willart, Chargé de Recherches CNRS, et Madame Emeline Dudognon, Maître de Conférences à l'université de Lille 1, qui ont accepté de diriger ce travail. Leurs cultures scientifiques, leurs conseils avisés, m'ont beaucoup apporté pour la réalisation de ce projet.

J'exprime ma reconnaissance envers Madame Perla Relkin, Professeur à AgroParisTech, et Monsieur Gérard Le Caër, Directeur de Recherches CNRS à l'Université de Rennes 1, qui ont accepté d'évaluer ce travail et d'en être les rapporteurs. Je remercie également Messieurs Jean-Yves Cavaillé, Professeur à l'INSA de Lyon et Marc Descamps, Professeur à l'Université de Lille 1, pour avoir accepté d'être membres du jury.

Je tiens à remercier tout particulièrement Alain Hédoux, Yannick Guinet et Laurent Paccou avec qui j'ai eu le plaisir de réaliser les expériences de spectroscopie Raman. Leur disponibilité, leur enthousiasme et leur qualité de pédagogues m'ont permis de réaliser ces expériences dans les meilleures conditions.

Je suis très reconnaissant envers Monsieur Patrick Derollez, Maître de conférences à l'université de Lille 1, pour sa patience et ses conseils avisés sur l'exploitation microstructurale des diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre.

Je tiens également à remercier Madame Florence Danède, Ingénieur d'études, pour la réalisation des expériences de diffraction des rayons X.

Enfin, je voudrais remercier les autres membres du laboratoire qui, par leur sympathie et leur gentillesse, ont contribué à rendre agréable ces quelques années passées au LDSMM.

Vitrification à l'état solide du glucose et maîtrise de la mutarotation

Introduction générale 1

I	Contexte général.....	3
II	Principaux objectifs.....	6
III	Organisation de la thèse	8

Partie I : Rappels théoriques, bibliographiques et présentation du glucose9

Chapitre I : Les états de la matière et leurs transformations par broyage mécanique .. 11

I	Dualité cristal / amorphe	13
	I.A Processus de cristallisation	13
	I.B Formation d'un verre	15
	I.C Caractère cinétique et relaxationnel de la transition vitreuse	15
	I.D Dynamique à l'approche de T_g	16
II	Transformations de phases sous broyage mécanique.....	17
	II.A Transformation polymorphique et amorphisation.....	18
	II.B L'hypothèse de fusion-trempe locale comme mécanisme d'amorphisation	19
III	Techniques expérimentales permettant l'obtention et la caractérisation des transformations de phases.....	21
	III.A Le broyage	21
	III.B La calorimétrie différentielle à balayage	23
	III.C L'analyse thermogravimétrique	24
	III.D La diffraction des rayons X	24
	III.E La spectroscopie Raman.....	27

<i>Chapitre II : Propriétés physiques et chimiques du glucose</i>	29
I Présentation des molécules de glucose.....	32
II Le phénomène de mutarotation	33
II.A La mutarotation du glucose : une découverte historique	33
II.B La réaction de mutarotation.....	34
II.C Le mécanisme de mutarotation.....	35
II.C.1 Mécanisme de mutarotation par protonation intramoléculaire	35
II.C.2 Mécanisme de mutarotation par protonation intermoléculaire	36
II.D Mutarotation et états physiques.....	37
III Caractérisations structurale et thermodynamique des formes cristallines du glucose	39
III.A Caractérisation structurale du glucose cristallin	39
III.A.1 Le α -D-glucopyranose :	39
III.A.2 Le β -D-glucopyranose :	40
III.A.3 Le α -D-glucose monohydrate :	41
III.A.4 Diffractogrammes du glucose cristallin.....	41
III.B Caractérisation thermodynamique du glucose cristallin	44
IV Propriétés du glucose vitreux	47
IV.A Caractérisation du verre de glucose.....	47
IV.B Stabilité du verre de glucose	48

Partie II : Transformation sous broyage des différentes formes cristallines du glucose	51
---	-----------

<i>Chapitre I : Influence de la température de broyage sur l'état physique du glucose</i>	53
I Influence de la température de broyage	56
I.A Broyage des formes cristallines anhydres du glucose	57
I.A.1 Broyage à température ambiante ($T_{br} = T_{amb}$).....	57
I.A.2 Broyage à -15°C ($T_{br} = -15^{\circ}\text{C}$).....	59

I.B Broyage de la forme cristalline monohydrate du glucose	63
I.C Détermination des conditions d'amorphisation par broyage mécanique.....	67
II Caractérisation de l'amorphe obtenu par broyage.....	70
II.A Composition anomérique de l'amorphe obtenu par broyage	70
II.B Mécanisme d'amorphisation par broyage	73
III Conclusion.....	75
 <i>Chapitre II : Evolutions structurales, microstructurales et thermodynamiques du</i>	
<i>glucose sous broyage.....</i>	
I Cinétique d'amorphisation du α -glucose cristallin sous broyage	79
I.A Etude par DSC	80
I.B Etude par diffraction des rayons X	85
I.C Etude par spectroscopie Raman.....	87
I.D Discussion.....	91
II Evolution microstructurale du α -glucose cristallin sous broyage en fonction de la	
température.....	97
II.A Résultats expérimentaux	98
II.A.1 Evolution temporelle du diagramme de diffraction des rayons X du	
α -glucose en fonction de la température de broyage	98
II.A.2 Evolution temporelle des thermogrammes du α -glucose cristallin en	
fonction de la température de broyage	101
II.B Analyse.....	103
II.B.1 Principe de l'analyse de la microstructure des poudres broyées en	
diffraction des rayons X	103
II.B.2 Analyse de la microstructure des poudres broyées	105
II.B.3 Analyse de la fusion des poudres broyées	107
II.C Discussion	109
III Conclusion.....	111

Partie III : Alliages moléculaires α -glucose / β -glucose 113

I	Transformation par co-broyage du mélange α -glucose / β -glucose (60/40).....	116
II	Formation de solutions solides amorphes α -glucose / β -glucose de compositions choisies 120	
III	Rupture de métastabilité au réchauffage des solutions solides amorphes α -glucose / β - glucose.....	124
IV	Diagramme de phases apparent du système binaire α -glucose / β -glucose	126
IV.A	Diagramme de phases à eutectique simple	126
IV.A.1	Variance d'un système thermodynamique	126
IV.A.2	Lecture d'un diagramme de phases température-composition.....	127
IV.B	Diagramme de phases apparent du système binaire α -glucose / β -glucose .	129
IV.B.1	Impossibilité de construire ce diagramme au refroidissement	130
IV.B.2	Construction du diagramme au réchauffage.....	132
IV.C	Influence du processus de mutarotation sur le diagramme apparent du système binaire α -glucose / β -glucose	134
IV.C.1	Lors de la fusion de l'eutectique	134
IV.C.2	Lors de la fusion de la phase solide.....	139
V	Conclusion.....	143

Partie IV : Etude de la mutarotation du glucose 145

I	Quantification de la mutarotation par spectroscopie Raman.....	148
I.A	Modes de vibration Raman connus des formes anomériques du glucose	148
I.B	Affinement des spectres Raman expérimentaux.....	151
I.C	Validation de la méthode de quantification anomérique par spectroscopie Raman ..	153
I.D	Discussion.....	156
II	Déclenchement de la mutarotation au réchauffage des différentes formes cristallines ...	157
II.A	Chauffage des formes cristallines anhydres	158

II.B Chauffage du glucose cristallin monohydrate	160
II.C Discussion	163
III Déclenchement de la mutarotation au réchauffage des verres de glucose anomériquement purs	165
III.A Protocole expérimental :	166
III.B Discussion	169
IV Tentative de stabilisation du glucose amorphe par formation d'alliages moléculaires avec un composé de haut T_g	170
IV.A Présentation et caractéristiques du tréhalose	170
IV.B Thermogrammes des mélanges cobroyés de β -glucose / tréhalose	173
V Etude quantitative de la mutarotation du glucose dans l'alliage équimassique β -glucose/tréhalose	176
V.A Etude au chauffage de l'alliage équimassique β -glucose / tréhalose.....	176
V.B Cinétiques de mutarotation	181
VI Analyse et Discussion	185
VII Conclusion.....	192

Conclusion générale.....	195
---------------------------------	------------

ANNEXES	201
----------------------	------------

Annexe A : La calorimétrie différentielle à balayage et modulée	205
Annexe B : Détermination de la fraction amorphe d'un matériau par DSC	211
Annexe C : Analyse microstructurale par diffraction des rayons X sur poudre	215
Annexe D : La spectroscopie Raman	227
Annexe E : Premiers résultats sur la mutarotation	235
Annexe F : Les paramètres de solubilité	205
Références bibliographiques	245

Introduction générale

I Contexte général

Les principaux constituants des médicaments (excipients et principes actifs) sont des molécules organiques de faible poids moléculaire, de l'ordre de quelques centaines de grammes par mole. Cette catégorie de molécules présente des spécificités à l'origine de propriétés physiques originales. Ce type de molécules se caractérise en particulier par un contraste fort entre des interactions intramoléculaires fortes (de type liaisons covalentes) et des interactions intermoléculaires faibles (de type liaisons de Van der Waals et liaisons hydrogènes) qui est généralement à l'origine d'un polymorphisme cristallin riche [1]. De plus, en raison de leurs formes complexes, ces molécules présentent souvent une faible mobilité moléculaire en phase liquide ce qui en fait de bons formateurs de verres. Cette variété d'états physiques accessibles rend complexe la stratégie de formulation des médicaments qui doit établir un compromis entre stabilité physique et efficacité thérapeutique du principe actif. Ces deux paramètres sont généralement antagonistes de sorte que les états les moins stables sont bien souvent ceux qui présentent les propriétés thérapeutiques les plus intéressantes comme une meilleure solubilité et une biodisponibilité accrue. Actuellement, et pour des raisons de sécurité sanitaire, les organismes de régulation de médicaments tels que l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA : Food and Drug Administration) privilégient une formulation des matériaux thérapeutiques dans leur état ultimement stable. Les formes métastables et amorphes peuvent en effet subir au cours de leur stockage des transformations inopinées vers des formes cristallines plus stables modifiant ainsi de manière non contrôlée les propriétés thérapeutiques des médicaments. Cependant les principes actifs développés actuellement sont de plus en plus complexes et donc de moins en moins solubles [2]. De ce point de vue, la formulation des médicaments à l'état amorphe constitue un véritable challenge qui nécessite de faire sauter un certain nombre de verrous technologiques [2, 3]. Il s'agit d'une part de contrôler et maîtriser parfaitement la stabilité de l'état amorphe qui est par essence l'état le moins stable, et d'autre part de développer des techniques innovantes permettant d'étendre sa durée de vie.

Une autre méthode fréquemment utilisée pour développer les performances thérapeutiques des médicaments consiste à réduire fortement la granulométrie par des opérations de broyage mécanique. Ces opérations augmentent fortement la surface spécifique des matériaux ce qui améliore sensiblement leur réactivité, leur solubilité et leur vitesse de solubilisation, c'est-à-dire de manière générale leur biodisponibilité. Cette méthode est aussi

fréquemment utilisée pour la réalisation de médicaments devant être administrés par inhalation et pour la mise en forme des comprimés. Cependant, le broyage mécanique ne modifie pas seulement l'état microstructural des poudres. Il peut aussi induire des modifications inattendues des structures cristallines elles-mêmes. On trouve par exemple dans la littérature de nombreux cas de matériaux pharmaceutiques présentant des transformations polymorphiques sous broyage mécanique : modafinil [4], indométhacine [5], chloramphenicol [6], cimetidine [7], sulfamerazine [8], phenylbutazone [9], sorbitol [10], mannitol [11, 12]... De nombreux cas d'amorphisation par broyage mécanique ont aussi été reportés : piroxicam [13], budesonide [14], sucrose [15], lactose [16], tréhalose [17]... Dans la plupart des cas les nouvelles formes physiques générées sont moins stables que les formes de départ. Les opérations de broyage peuvent donc engendrer des problèmes critiques de stabilité physique des médicaments, incompatibles avec les réglementations en vigueur. Contrôler et maîtriser les transformations induites par broyage mécanique apparaît donc comme un objectif majeur du développement pharmaceutique, indispensable pour sécuriser et optimiser les protocoles de formulations des médicaments. Jusqu'à présent, ces problèmes n'ont cependant été abordés dans l'industrie que de façon empirique, alors qu'ils relèvent clairement de thèmes de recherche fondamentale relevant de l'organisation et de la dynamique de la matière moléculaire. Les cinétiques de transformations de phases et la physique de la transition vitreuse sont particulièrement concernées.

Les règles qui gouvernent la nature des transformations induites par broyage mécanique ne sont pas encore clairement établies même si un certain nombre de règles empiriques émerge d'études récentes. Il semble par exemple que les paramètres physiques qui gouvernent ces transformations soient l'intensité de broyage [7, 18] et la température de broyage [11, 19, 20]. Augmenter l'intensité de broyage semble amener les matériaux vers des états de plus en plus métastables. Un tel comportement a, par exemple, été clairement identifié pour la cimetidine [7] et l'indométhacine [18]. En ce qui concerne la température de broyage, il semble que les amorphisations se produisent lorsque le broyage est réalisé à des températures sensiblement inférieures à la température de transition vitreuse (T_g) du liquide correspondant. Les transformations polymorphiques surviennent, au contraire, préférentiellement lorsque le broyage est réalisé au-dessus de T_g [11, 20-22]. La rationalisation de cette règle empirique se heurte à la difficulté pratique de faire varier continûment la température de broyage de part et d'autre de T_g . Cette difficulté est due au fait qu'il n'existe pas actuellement de broyeurs commerciaux à température variable : les broyeurs

commerciaux n'opèrent qu'à température ambiante, et pour certains d'entre eux à la température de l'azote liquide.

Les mécanismes universels qui président aux transformations structurales sous broyage restent eux aussi fondamentalement mal compris. De ce point de vue, de nombreux modèles visant à rationaliser les effets du broyage ont déjà été proposés mais ils concernent essentiellement les matériaux métalliques. Ils s'appuient par exemple sur la généralisation du critère de Lindemann [23], ou sur des inversions de stabilité liées à l'introduction massive de défauts dans la structure cristalline [24, 25]. Récemment, Martin et al. [26] ont développé un concept de transformation dynamique hors équilibre qui conduirait les matériaux vers des états stationnaires dynamiques dont la nature ne dépendrait que de la température et de l'intensité de broyage. Toutefois, aucun de ces modèles n'est à ce jour capable de décrire l'ensemble des transformations (amorphisation et transformations polymorphiques) susceptibles de se produire sous contrainte mécanique. En ce qui concerne les amorphisations, même l'hypothèse très simple d'une succession de mécanismes de « fusions-trempe » locales dues à des élévations ponctuelles de température au cours des broyages n'a pu être complètement écartée en raison de la difficulté de déterminer la température exacte du matériau au cours du broyage lui-même [27]. En ce qui concerne les transformations polymorphiques le problème est de savoir si ces transformations sont directes ou si elles impliquent, au contraire, une étape intermédiaire d'amorphisation transitoire immédiatement suivie d'un processus de recristallisation rapide. Cette question est aussi difficile à résoudre puisque dans ce dernier scénario la fraction amorphe, si elle existe, serait à la fois faible et transitoire, donc difficile à détecter.

Par ailleurs, lorsqu'une amorphisation par broyage est réalisée en dessous de la température de transition vitreuse du liquide correspondant, il est possible d'observer, de manière tout à fait originale des transformations directes : cristal \rightarrow verre à l'état solide. Ces transformations soulèvent de nombreux problèmes fondamentaux. Il s'agit en particulier de déterminer si les états amorphes et vitreux obtenus à l'état solide ont les mêmes propriétés (durée de vie, fragilité [28], structure locale...) que ceux obtenus par la trempe de la phase liquide, ou s'ils sont susceptibles de produire de nouvelles situations de polyAmorphisme semblables à celles suspectées dans la glace amorphe [29, 30], le sélénium [31], et certains oxydes de germanium [32] et de silicium [33]. De nombreux matériaux amorphisés par broyage recristallisent par exemple au réchauffage alors que ce n'est pas le cas des formes

amorphes correspondantes obtenues par trempe du liquide. On peut donc se demander si cette tendance plus facile à la rupture de métastabilité est due à la présence de noyaux résiduels ayant « échappé » au broyage, ou à un ordre local structural véritablement différent de celui du liquide trempé. Une telle différence, même minime, pourrait avoir une répercussion directe sur les vitesses de nucléation et de croissance des formes cristallines sous-jacentes. Une recristallisation plus facile pourrait être aussi la conséquence d'une mobilité moléculaire différente suivant la voie d'amorphisation utilisée. Une telle différence a par exemple déjà été observée pour les relaxations β du tréhalose amorphe [22].

II Principaux objectifs

L'objectif général de cette thèse est associé à la maîtrise des états physiques des matériaux moléculaires de la pharmacie (substances actives et excipients) lorsqu'ils sont soumis à des contraintes de broyage mécanique. De nombreuses études ont déjà montré que ce type de sollicitation pouvait induire une grande variété de transformations structurales telles que : des amorphisations, des cristallisations ou des interconversions polymorphiques. En revanche, les lois et les paramètres physiques qui gouvernent ces transformations restent fondamentalement mal compris. Dans le cadre de la formulation pharmaceutique, ces transformations sont de nature à modifier fortement la stabilité et la biodisponibilité des médicaments. Leur contrôle et leur manipulation apparaissent donc un enjeu majeur du génie pharmaceutique, soit pour éviter des transformations indésirables qui amoindrieraient les performances du médicament soit, au contraire, pour atteindre des états physiques valorisant impossibles à obtenir par les voies classiques de formulation. De ce point de vue, nos objectifs spécifiques seront de :

- définir les paramètres physiques qui gouvernent la nature des transformations induites par broyage mécanique. Il s'agira en particulier d'identifier les transformations compétitives d'amorphisation et de recristallisation au cours des transformations sous broyage et de comprendre le rôle de la transition vitreuse dans cette dualité.

- de déterminer les chemins cinétiques suivis par les matériaux au cours de leurs transformations ainsi que les mécanismes nanoscopiques mis en jeu au cours de ces évolutions. Cela nécessitera de mettre en œuvre des techniques récentes de caractérisation des nanostructures cristallines par diffraction des rayons X sur poudre.

- de tester l'influence des transformations physiques induites par broyage sur la nature chimique des matériaux. Dans le domaine des composés moléculaires, les transformations chimiques potentielles sont essentiellement des dégradations chimiques ou des changements conformationnels des molécules. Ces modifications chimiques sont généralement inévitables lors d'une mise en solution ou lors d'une fusion. L'idée est ici de développer des voies de formulation pharmaceutique permettant de maîtriser à la fois les états physiques et chimiques des matériaux grâce à des manipulations effectuées intégralement à l'état solide.

Nos investigations seront essentiellement menées sur le glucose. Ce sucre est l'un des excipients les plus utilisés de la formulation pharmaceutique. Des études sur le glucose menées par Suga et al. [34, 35] ont déjà révélé que ce monosaccharide ne pouvait pas être amorphisé par broyage mécanique. Ce constat semble curieux puisque d'une part, le glucose est un très bon formateur de verre par fusion-trempe et que, d'autre part, il présente une transition vitreuse supérieure à la température ambiante usuelle (25°C). Dans un premier temps, nous chercherons donc les raisons de cette absence apparente d'amorphisation sous broyage. Puis, dans un deuxième temps nous chercherons des paramètres de broyage (température et intensité) permettant cette amorphisation.

Le glucose présente aussi l'avantage de pouvoir exister sous deux formes anomériques différentes pouvant passer de l'une à l'autre par un mécanisme de mutarotation [36]. Nous utiliserons cette propriété de mutarotation comme une sonde chimique locale permettant de contrôler la température réelle des échantillons au cours du broyage lui-même. Cela devrait permettre de déterminer si l'amorphisation sous broyage résulte d'une succession de fusions-trempes dues à des élévations locales fortes de la température au sein de l'échantillon broyé ou si, au contraire, elle s'opère véritablement à l'état solide.

La mutarotation dans les solides amorphes est un mécanisme encore très mal connu. Cette situation est clairement liée à l'impossibilité d'obtenir des états amorphes anomériquement purs par les voies d'amorphisations usuelles (trempe du liquide, lyophilisation, « spray-drying »...). Nous allons montrer ici que le broyage mécanique permet de générer des états amorphes de concentrations anomériques choisies et en particulier des états amorphes anomériquement purs. Cette possibilité exceptionnelle nous permettra ensuite d'étudier en détail les cinétiques de mutarotation à l'état solide. Nous nous attacherons en

particulier à déterminer s'il existe un couplage entre le mécanisme de mutarotation – processus chimique local – et la zone de transition vitreuse – où la dynamique est essentiellement coopérative – ainsi que la nature exacte de ce couplage.

III Organisation de la thèse

Ce mémoire est divisé en quatre parties :

La partie 1 présente les notions pré-requises de physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension de nos travaux. Elles concernent en particulier l'état cristallin, l'état amorphe, et la transformation cristal \rightarrow verre induite par fusion-trempe et par broyage mécanique. Cette partie présente également les différentes techniques d'investigations utilisées au cours de cette thèse ainsi que les propriétés physico-chimiques connues du composé étudié : le glucose.

La partie 2 est consacrée à l'étude des transformations sous broyage des différentes formes cristallines du glucose (α -glucose anhydre, β -glucose anhydre et α -glucose monohydrate). Nous déterminerons en particulier les conditions d'amorphisation et montrerons que le mécanisme d'amorphisation est ici fondamentalement différent d'un mécanisme classique de fusion-trempe. Nous suivrons aussi en détail l'évolution microstructurale des poudres cristallines en cours de broyage pour des conditions d'amorphisation et de non amorphisation. La comparaison des deux situations devrait permettre d'identifier les caractères microstructuraux qui conduisent à une véritable amorphisation plutôt qu'à une poudre cristalline finement divisée.

La partie 3 concerne la mécanosynthèse d'alliages moléculaires α -glucose / β -glucose. Nous montrerons que cette technique permet de maîtriser totalement la concentration anomérique du glucose. De plus, nous exploiterons cette possibilité pour esquisser le diagramme de phases de ce mélange anomérique.

La partie 4 est une étude de la mutarotation du glucose à l'état amorphe et dans ses différentes formes cristallines. Nous chercherons en particulier à déterminer s'il existe ou non un couplage entre la dynamique d'interconversion anomérique $\alpha \rightleftharpoons \beta$ et les relaxations structurales lentes caractéristiques de l'état vitreux [37].

Partie I :
Rappels théoriques, bibliographiques
et présentation du glucose

Chapitre I :
Les états de la matière et leurs
transformations par broyage mécanique

I Dualité cristal / amorphe

Un matériau à l'état solide peut se présenter sous deux formes, l'une cristalline et l'autre amorphe. Un cristal est un arrangement tridimensionnel ordonné et périodique de groupements d'atomes, d'ions ou de molécules, appelés motifs [38]. Ainsi, chaque motif occupe une position précise dans l'espace, non seulement par rapport à ses premiers voisins mais également par rapport à l'ensemble des autres motifs. Chaque motif possède donc un environnement tout à fait identique à celui des autres motifs. Un cristal est un système stable qui se caractérise donc par un ordre à longue distance. En revanche, un solide amorphe (ou verre) est un système désordonné instable caractérisé par un ordre à courte distance. La Figure I-1 illustre l'ordre qui caractérise le cristal et le désordre qui caractérise l'amorphe.

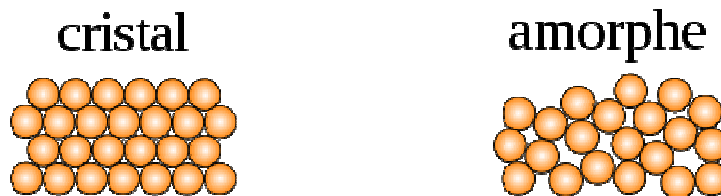


Figure I-1 : Représentation schématique en deux dimensions du caractère ordonné d'un cristal et du caractère désordonné d'un amorphe.

I.A Processus de cristallisation

Lorsqu'il y a cristallisation, le système passe d'une phase liquide à une phase solide par une étape intermédiaire où ces deux états coexistent. Il y a d'abord formation de germes (nucléation) puis grossissement de ces noyaux (croissance).

La nucléation (N) est conditionnée par la compétition entre deux phénomènes :

- le franchissement de la barrière de nucléation (qui tient compte des effets antagonistes de la diminution d'enthalpie libre liée à la création de la nouvelle phase, plus stable, et de l'augmentation de l'énergie liée à la création de l'interface solide / liquide) : la nucléation est facilitée quand, au refroidissement, la surfusion ΔT augmente ($\Delta T = T_f - T$)
- la mobilité des molécules (viscosité) qui doivent pouvoir accéder au germe pour en augmenter le rayon : la mobilité diminue quand la surfusion augmente.

La nucléation passe donc par un maximum (cf. Figure I-2).

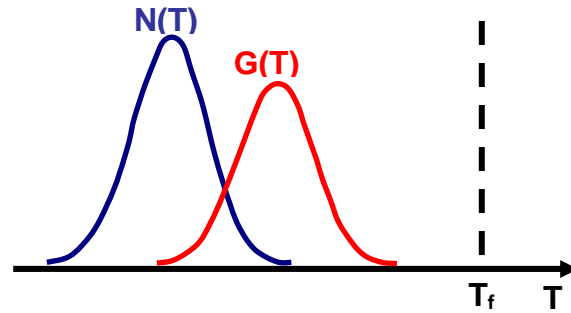


Figure I-2 : Schématisation des domaines de nucléation (N) et croissance (G) : la zone d'intersection est la zone la plus favorable pour la formation d'un cristal.

L'étape de croissance (G) est contrôlée par l'interface solide / liquide et présente également un maximum (cf. Figure I-2).

La zone d'intersection des deux courbes N et G est la zone la plus favorable pour la formation du cristal. La possibilité de former un cristal dépend donc de la position relative de ces deux courbes et de la loi cinétique globale de transformation qui en découle.

Le diagramme Temps-Température-Transformation (cf. Figure I-3) représente, en fonction de la température, le temps nécessaire à la cristallisation d'une certaine fraction du composé (X %). Il présente un « nez » correspondant à la vitesse maximale de transformation (zone où N et G ont leur maximum).

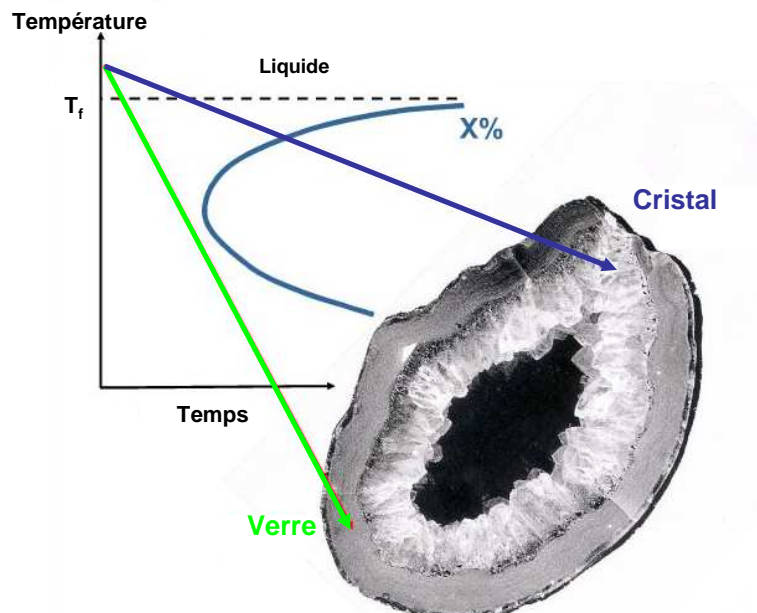


Figure I-3 : Diagramme Température – Temps – Taux de transformation (dit diagramme T.T.T.). La courbe représente en fonction de la température, le temps nécessaire à la cristallisation d'une certaine fraction du composé (X %). Les deux refroidissements représentés mènent soit à la formation d'un cristal dans le cas d'un refroidissement lent, soit à la formation d'un verre lorsque le refroidissement est tel que le « nez de cristallisation » est évité. Ces deux états sont illustrés par une image de géode. Ce diagramme est adapté de la référence [39].

I.B Formation d'un verre

Lorsque l'on refroidit un liquide à pression constante en dessous de la température de fusion, jusqu'au domaine de températures favorable à la formation du cristal, la cristallisation se produit (cf. Figure I-3). On observe alors une discontinuité du volume décrivant une contraction du système [40] (cf. Figure I-4).

Si le refroidissement est suffisamment rapide (en général, on trempe le liquide [41]) pour éviter le « nez » de cristallisation (cf. Figure I-3), il est possible d'éviter cette cristallisation. Le système reste dans un état de liquide surfondu. Cependant, lorsque la température diminue, la viscosité de ce liquide augmente : les molécules ont de plus en plus de difficulté à se déplacer. Cette diminution de la mobilité, de plus en plus dramatique, conduit même à partir d'une certaine température, notée T_g et appelée température de transition vitreuse, à un « figeage » des molécules. La pente de la courbe décrivant l'enthalpie ou le volume du système diminue (discontinuité de la chaleur spécifique et du coefficient de dilatation thermique) (cf. Figure I-4). Cette zone coudée marque le passage de l'état liquide surfondu à l'état, hors équilibre, de verre, définissant la transition vitreuse calorimétrique.

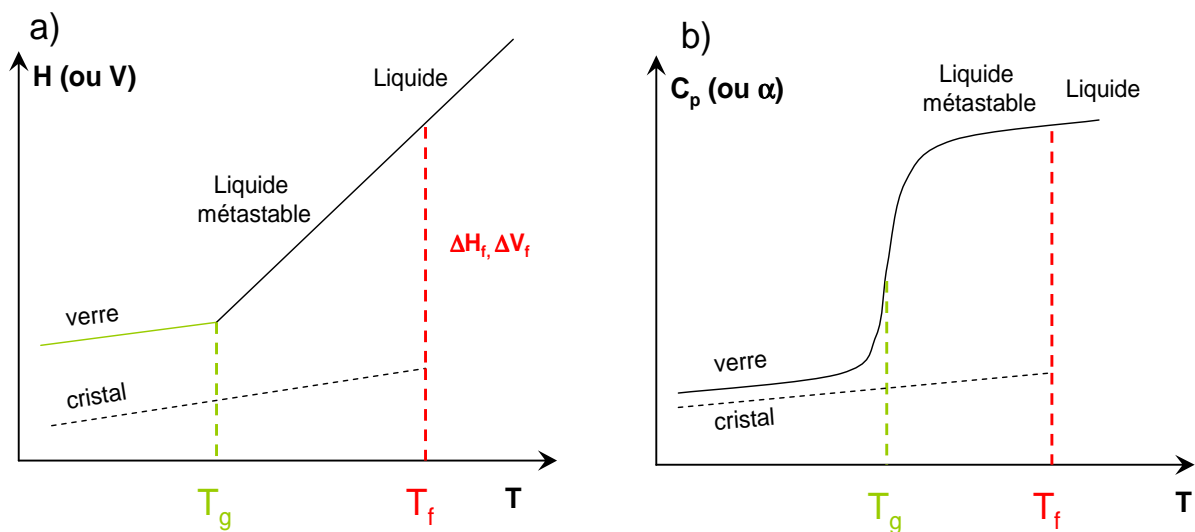


Figure I-4 : Caractérisation thermodynamique de la transition vitreuse. a) Variation de l'enthalpie H (ou du volume spécifique V) en fonction de la température. b) Variation des quantités dérivées : chaleur spécifique C_p (ou coefficient de dilatation isobare α).

I.C Caractère cinétique et relaxionnel de la transition vitreuse

Lorsque le liquide surfondu est refroidi, si les changements relatifs de position des atomes ou des molécules peuvent survenir rapidement, le système réagit à la perturbation extérieure imposée (diminution de la température) en minimisant son énergie libre. Si les perturbations extérieures sont trop importantes par rapport au temps nécessaire pour que le

système adopte une nouvelle configuration (temps de relaxation τ), l'équilibre n'est plus assuré et le système passe dans un état hors équilibre et devient vitreux.

Suivant la vitesse de refroidissement, les molécules ont plus ou moins de temps pour s'ordonner et par conséquent, le passage à l'état hors équilibre se fait plus ou moins vite (c'est-à-dire à plus ou moins basse température). La température de transition vitreuse dépend donc de la vitesse de refroidissement (elle est d'autant plus basse que la vitesse de refroidissement est lente). La transition vitreuse n'est donc pas une transition de phases au sens thermodynamique car elle possède un caractère cinétique et relaxationnel qui résulte de la compétition entre l'échelle de temps des expériences et l'échelle de temps de la relaxation structurale du composé étudié : un système passe dans un état hors équilibre lorsque son temps de relaxation (τ) est si long qu'il ne peut s'équilibrer dans le temps imparti [41].

I.D Dynamique à l'approche de T_g

En refroidissant le liquide, à l'approche de la transition vitreuse, la viscosité du liquide qui représente la résistance à l'écoulement augmente de manière extraordinaire ce qui traduit l'augmentation sévère des temps de relaxation à l'approche de T_g . En reportant la variation du logarithme de la viscosité η en fonction du rapport T/T_g où T_g est définie comme la température à laquelle la viscosité du liquide à l'équilibre vaut 10^{13} Poises [37] (cf. diagramme d'Angell, Figure I-5), on observe que les matériaux, suivant leur nature, n'ont pas le même comportement.

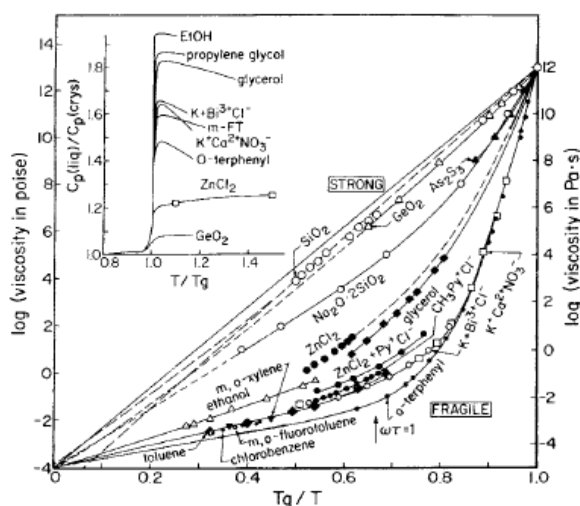


Figure I-5 : Diagramme d'Angell représentant l'évolution de la viscosité en fonction de l'inverse de la température normalisé à T_g . Un comportement arrhénius se traduit sur ce diagramme par une droite affine qui correspond au comportement « strong » (fort). En insert, sont représentés les sauts de chaleur spécifique des liquides correspondants lors de la transition vitreuse. Ce graphique est tiré de la référence [37].

Si, comme il est généralement supposé, la dynamique est pilotée par les barrières énergétiques que les fluctuations thermiques doivent surmonter, on peut s'attendre à ce que l'évolution de la viscosité (ou du temps de relaxation τ associé aux mouvements) suive une loi de type Arrhénius [42] :

$$\eta = A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) \quad (\text{eq. I.1})$$

où A est une constante, R est la constante des gaz parfaits et E_a est l'énergie d'activation (barrière énergétique).

Un tel comportement caractérise les liquides dits « forts ». Cependant, cette loi n'est valable que pour quelques liquides, notamment ceux à base d'oxyde (silice pure SiO_2 , ou P_2O_5). Pour certains liquides visqueux et en particulier les liquides organiques, le temps de relaxation chute de plus d'un ordre de grandeur quand T diminue de 1 % à l'approche de T_g . L'évolution du temps de relaxation présente donc un comportement non arrhénien qui correspond au comportement dit « fragile » (cf. Figure I-5). Le comportement de tels liquides est généralement ajusté par la loi de Vogel-Fulcher-Tamman (dite loi VFT) :

$$\eta = A \exp\left(\frac{B}{T - T_0}\right) \quad (\text{eq. I.2})$$

où A et B sont des constantes indépendantes de la température et T_0 est la température à laquelle les temps de relaxation deviennent infinis. Une prédiction qui ne peut être vérifiée car si elle est correcte, le système est destiné à être hors équilibre quand T_0 est approché. L'énergie d'activation de tels liquides déduite de la pente des courbes n'est plus constante en fonction de la température comme dans le cas d'un comportement arrhénien mais augmente lorsque la température diminue.

II Transformations de phases sous broyage mécanique

Le broyage à haute énergie est une technique qui permet notamment de réaliser à température ambiante des matériaux organisés à l'échelle nanométrique impossibles à obtenir par voie classique de fusion-trempe. Cette technique de synthèse a été développée en métallurgie dans les années 70 par J. Benjamin dans le but de disperser finement des particules d'oxydes au sein d'une matrice métallique pour en augmenter ses propriétés mécaniques [43]. Depuis l'essor de cette technique de synthèse qui s'est majoritairement

développée dans la métallurgie, le panel des matériaux étudiés s'étend. Ainsi, bien que les études demeurent encore rares par rapport à celles sur les métaux, quelques composés moléculaires ont été broyés [12, 44]. Il n'existe pas à ce jour de théorie unifiant l'ensemble des modifications structurales induites par broyage que sont par exemple : l'amorphisation [45], la mise en désordre d'alliage ordonné [46] ou encore les transformations polymorphiques [47]. Les résultats sont donc essentiellement empiriques.

II.A Transformation polymorphique et amorphisation

Le diagramme de stabilité de Gibbs, reporté sur la Figure I-6 permet de représenter les deux types de transformations de phases que le broyage mécanique peut induire. D'une part, le broyage mécanique peut engendrer des modifications structurales d'une phase cristalline initiale stable (cristal 1) et la transformer en une phase cristalline métastable (cristal 2). Cette transformation, appelée transformation polymorphique, se produit généralement lorsque le broyage d'un matériau est réalisé à une température supérieure à la température de transition vitreuse du liquide correspondant. C'est le cas notamment du mannitol [11, 12], du sorbitol [10] et de la fanansérine [21].

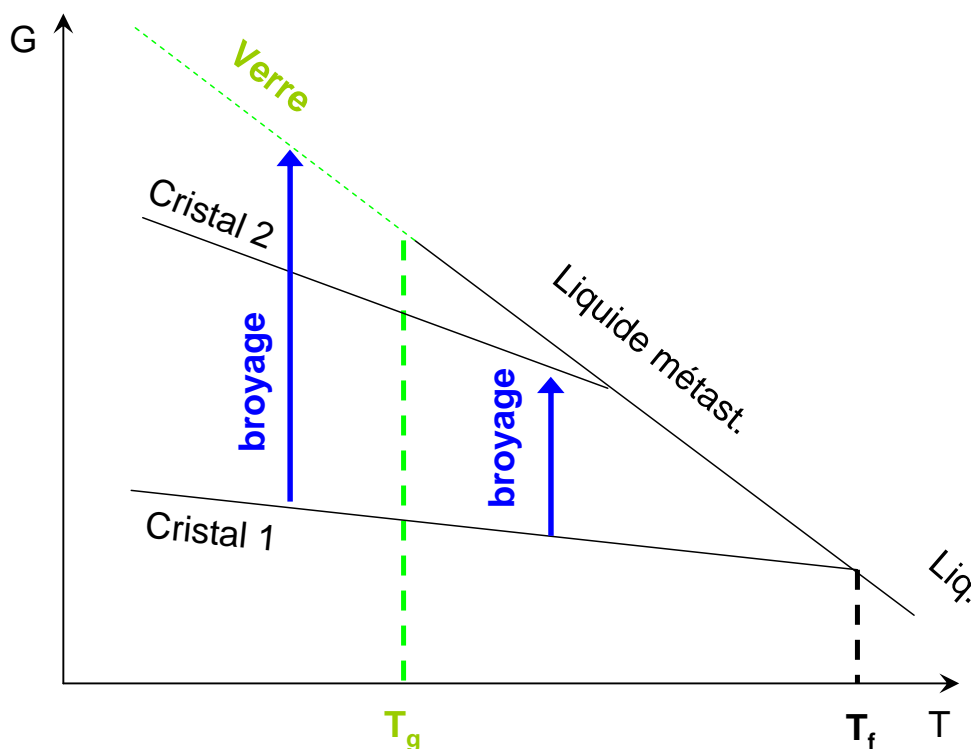


Figure I-6 : Diagramme de stabilité de Gibbs représentant l'évolution de l'enthalpie libre G en fonction de la température. Les flèches représentent les différentes catégories de transformations rencontrées sous broyage mécanique.

D'autre part, le broyage mécanique peut également engendrer des transformations du cristal vers le verre. Comme l'illustre la Figure I-6, l'amorphisation d'un matériau sous broyage est généralement observée lorsque le broyage mécanique est réalisé à une température inférieure à la température de transition vitreuse du liquide correspondant. C'est le cas notamment du lactose [16] et du tréhalose [17].

De plus, il est également possible de réaliser par broyage des alliages amorphes. Deux voies sont possibles :

- soit en partant du composé initialement cristallin ayant la composition souhaitée. On parle alors de « Mechanical milling ». Chen et al. ont montré que l'alliage $\text{Ni}_{10}\text{Zr}_7$ s'amorphise par broyage à T_{amb} [48]. La propension de l'alliage à s'amorphiser augmente avec l'intensité de broyage et diminue avec la température [49].
- soit en partant d'un mélange de poudres cristallines que l'on cotype. On parle alors de « mechanical alloying » ou mécanosynthèse. Koch et al. ont ainsi montré qu'il était possible d'obtenir l'alliage amorphe $\text{Ni}_{60}\text{Nb}_{40}$ par mécanosynthèse [50]. Ils expliquent ce résultat par la présence de défauts et de déformations plastiques lors du broyage qui élèvent l'énergie libre du système cristallin au-dessus de celle de l'amorphe. Schwarz et al. ont montré que la mécanosynthèse requiert une diffusion rapide d'un des composants et une importante enthalpie négative du mélange du système [51].

II.B L'hypothèse de fusion-trempe locale comme mécanisme d'amorphisation

Bien que de nombreux systèmes aient été amorphisés par broyage mécanique, la rationalisation de l'amorphisation par broyage n'est pas encore résolue à l'heure actuelle. Plusieurs théories ont été développées [25, 26, 38, 52] dont l'hypothèse de « fusion-trempe » locale que nous nous proposons de développer.

L'effet du broyage résulte de chocs et / ou de frottements des billes de broyage sur la poudre, selon le type de broyeur utilisé. Ceci contribue à augmenter la température moyenne du broyeur, mais ceci est également susceptible d'augmenter la température

localement. Lors d'un cisaillement prononcé, un grain de poudre est susceptible d'être sujet à une élévation locale et temporaire de température. Expérimentalement, il est très difficile, voire impossible de mesurer directement cette élévation de température générée lors des contacts bille-poudre. Il a été suggéré dans la littérature que cette élévation de température peut être un facteur critique lors du processus de broyage [53]. Ainsi, au cours du broyage, l'élévation de température engendrée localement au niveau de l'impact bille-poudre, est susceptible de provoquer la fusion locale du composé broyé. Cet argument a notamment été utilisé pour expliquer la recristallisation d'alliages amorphes [54].

Schwarz et al. ont proposé un modèle simple pour estimer cette élévation locale de température [51]. Selon ce modèle, un grain déformé par cisaillement lors d'un choc est soumis à une élévation locale de température ΔT donnée par :

$$\Delta T = F \cdot \sqrt{\frac{\Delta t}{\pi K_0 \rho_p C_p}} \quad (\text{eq. I.3})$$

Où F est l'énergie dissipée dans le plan du glissement au niveau des cisaillements

Δt est la durée de la déformation

K_0 est la conductivité thermique des grains

C_p est la chaleur spécifique des grains

ρ_p : est la densité de la poudre

En utilisant ce modèle, Eckert et al. ont suggéré que l'élévation de température peut atteindre des valeurs si élevées qu'elle peut provoquer une recristallisation [55]. Le Tableau I-1 rassemble leurs résultats obtenus sur un broyeur planétaire, la Pulvérisette P5.

Broyeur planétaire	Vitesse des billes (m.s ⁻¹)	Température moyenne de la jarre (°C)	Élévation de température maximale (ΔT)
	2.5 – 4.7	50 - 120	287

Tableau I-1 : Quelques caractéristiques du broyeur planétaire utilisé par Eckert et al [55].

L'hypothèse de fusion-trempe locale repose sur un principe simple que nous serons amenés à confronter à nos résultats expérimentaux au cours de ce mémoire.

III Techniques expérimentales permettant l'obtention et la caractérisation des transformations de phases

Cette section introduit le dispositif de broyage utilisé ainsi que les techniques expérimentales de caractérisation employées pour étudier les transformations de phases sous broyage.

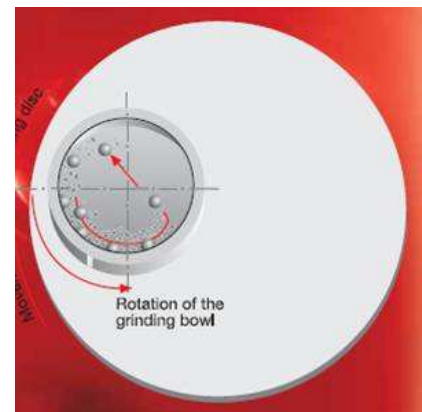
III.A Le broyage

Les opérations de broyage ont été effectuées avec un **broyeur planétaire, la « Pulvérisette 7 »** commercialisée par Fritsch (Figure I-7). Celui-ci est constitué d'un disque sur lequel sont fixées deux jarres de broyage d'une contenance de 45mL chacune et pouvant accueillir jusqu'à 7 billes de broyage de 15 mm de diamètre. Les jarres et les billes de broyage sont en oxyde de zirconium, matériau réputé pour sa très grande résistance aux chocs et à l'usure autorisant ainsi des broyages d'une durée prolongée.

Le fonctionnement du système de broyage est explicité par les Figure I-8 et Figure I-9 :



**Figure I-7 : Broyeur planétaire,
« La Pulvérisette 7 »**



**Figure I-8 : Illustration du mouvement relatif
des jarres et billes au cours du broyage**

Le disque porteur et les jarres sont animés d'un mouvement de rotation autour de leur axe propre (Figure I-9). La vitesse de rotation est identique pour le plateau et les jarres, pouvant varier de 100 tr/min à 800 tr/min, par pas de 10 tr/min. En revanche, les sens de rotation sont opposés de façon à générer des forces centrifuges antagonistes. Ainsi, l'effet de

broyage que subit une poudre disposée au sein des jarres résulte de deux phénomènes simultanés (Figure I-8) :

- Les chocs des billes entre elles et sur la paroi intérieure de la jarre
- Les frictions induites par le roulement des billes de broyage sur la paroi

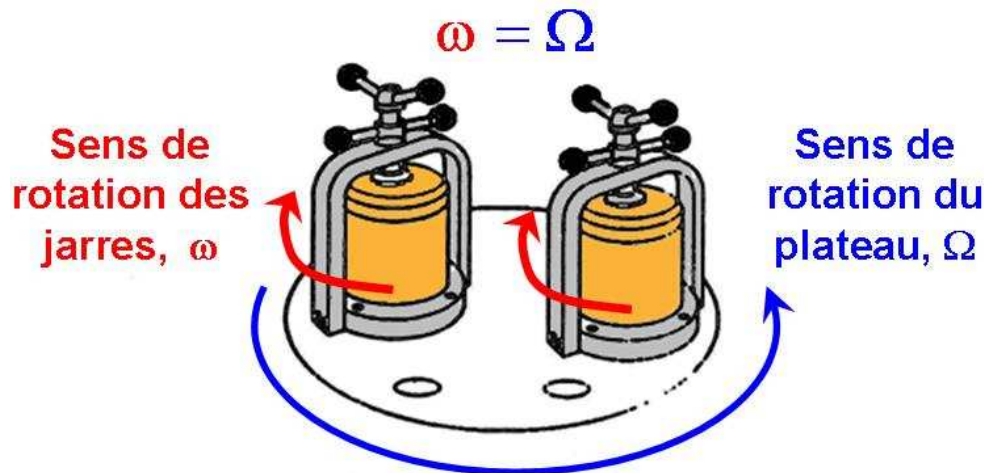


Figure I-9 : Représentation des rotations relatives des jarres de broyage et du plateau solaire

La possibilité de programmer l'alternance des périodes de broyage avec des périodes de repos permet d'éviter le phénomène d'échauffement de la poudre au sein des jarres. Enfin, pour assurer une reproductibilité optimale des opérations de broyage, les mêmes paramètres de broyage ont été utilisés pour l'ensemble de nos travaux :

- 1 gramme de poudre et 7 billes de broyage par jarre, soit un ratio masse billes / échantillon de 75/1.
- La vitesse de rotation de l'ensemble est fixée à 300 tr/min
- Alternance des périodes de broyage effectif (20 minutes) avec des périodes de pause (10 minutes).

➤ **Broyage en température**

Il n'existe pas de broyeur commercial équipé de système de régulation en température. Toutefois, il est possible d'effectuer des broyages à différentes températures :

- à température ambiante, en plaçant le broyeur planétaire dans une pièce à T_{amb} ,
- à 0°C , en plaçant le broyeur dans un réfrigérateur,
- à -15°C , en plaçant le broyeur dans une chambre froide maintenue à -15°C et en absence d'humidité relative.

III.B La calorimétrie différentielle à balayage

➤ Principe de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une technique expérimentale basée sur la mesure du flux de chaleur échangé entre un échantillon et une référence, qui permet principalement d'étudier les principales transitions thermodynamiques d'un composé soumis à des traitements thermiques, notamment les phénomènes de transition vitreuse, de cristallisation et de fusion (cf. annexe A). Les appareils de DSC que nous avons utilisés sont :

- la **DSC 2920 de TA Instruments**. Cet appareil est équipé d'un compresseur réfrigérant (Refrigerated Cooling System ou RCS) qui permet d'étendre la gamme des températures accessibles de - 60°C à 400°C.
- la **DSC Q1000** dont le dispositif réfrigérant offre la possibilité de réaliser des balayages sur un domaine plus étendu de températures entre -80°C et 550°C.

Ces appareils fonctionnent suivant le principe de l'analyseur thermique différentiel, c'est-à-dire que l'échantillon et la référence sont placés dans le même four (pour plus de précision cf. annexe A). La cellule de mesure de la DSC 2920 est schématisée sur la Figure I-10. Seuls quelques milligrammes (3 à 10 mg) d'échantillons suffisent pour mener à bien une expérience de DSC. Cette faible masse assure à la totalité de l'échantillon le suivi parfait du traitement thermique imposé. Les échantillons sont placés dans un creuset en aluminium sans couvercle pour favoriser l'éventuelle évacuation des molécules libres captées par l'échantillon lors des opérations de broyage. Un creuset vide (également en aluminium), de même masse que le creuset « échantillon », tient lieu de référence. La cellule de mesure est balayée par de l'azote gazeux ce qui permet d'améliorer les transferts thermiques et de travailler sous atmosphère inerte.

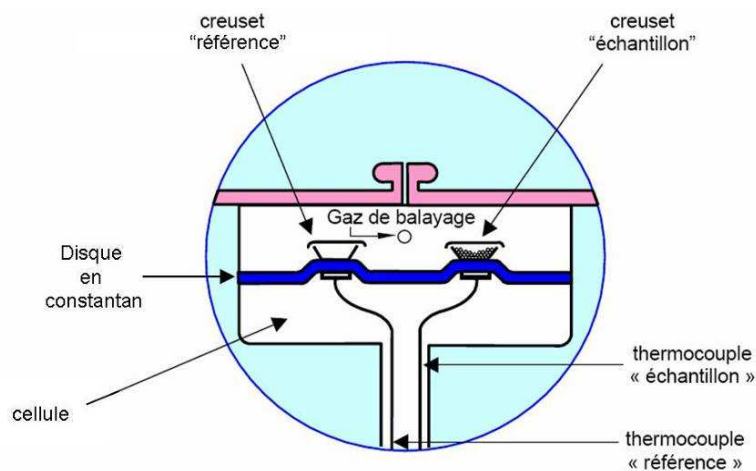


Figure I-10 : Schéma synoptique du principe du four de la DSC

Avant chaque série de mesures, l'appareil est calibré. Pour cela, une ligne de base est effectuée à four vide, avec une vitesse de chauffe identique à celle de l'expérience. La température et l'enthalpie sont corrigées par le biais d'un échantillon étalon d'Indium dont les températures et enthalpies de fusion sont connues. Les résultats sont analysés à l'aide du logiciel Universal Analysis 2000 version 4.2E de TA Instruments.

Ces deux appareils peuvent aussi fonctionner en calorimétrie à modulation de température. Cela consiste à ajouter une pulsation sinusoïdale à la rampe thermique linéaire. L'utilisation spécifique des appareils de DSC en mode modulé requiert une étape de calibration supplémentaire, dont la fonction est de corriger la valeur de la chaleur spécifique C_p . Cette étape s'effectue en mesurant la valeur du C_p du saphir sur la gamme de température de l'expérience. Le principe de la DSC à modulation est détaillé en annexe A.

III.C L'analyse thermogravimétrique

L'analyse thermogravimétrique (ATG) mesure l'évolution de la masse d'un échantillon en fonction du temps ou de la température. Elle permet de détecter d'éventuelles désolvatations ou dégradations chimiques et contribue ainsi à l'interprétation des thermogrammes obtenus par calorimétrie différentielle à balayage.

L'appareil utilisé est la **TGA 7 de Perkin Elmer**. Les échantillons (entre 5 et 10 mg) sont positionnés dans une nacelle balayée par un flux d'azote sec. La calibration de l'appareil est assurée à l'aide de masses étalons fournies par Perkin Elmer. La température est calibrée avec les points de Curie de l'alumel et du nickel.

III.D La diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X repose sur le principe suivant. Un cristal est considéré comme un réseau d'atomes formant des plans (hkl) parallèles équidistants de la distance d_{hkl} . Lorsqu'on envoie sur ce cristal un faisceau incident de longueur d'onde λ , le rayonnement X est diffracté par ce cristal à condition que l'angle θ_{hkl} entre les plans atomiques (hkl) et le faisceau incident satisfasse à la loi de Bragg : $2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = \lambda$, on parle alors d'interférences constructives (Figure I-11).

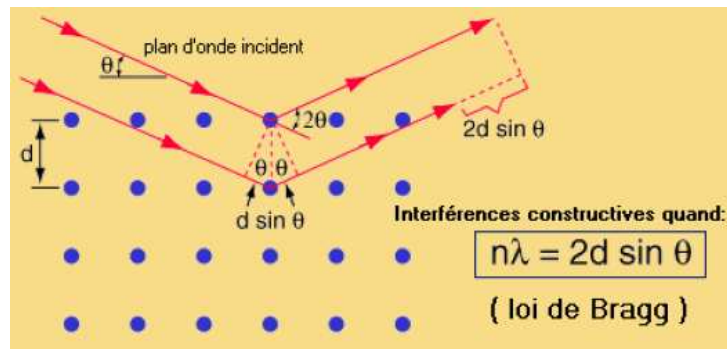


Figure I-11 : Schéma illustrant la loi de Bragg (tiré de la référence [56])

La diffraction des rayons X sur poudre a été utilisée à plus d'un titre, notamment pour :

- Identifier les différentes phases cristallines présentes dans les échantillons
- Quantifier le taux de matériau amorphe dans un échantillon
- Suivre les évolutions structurales et microstructurales des échantillons soumis à des perturbations extérieures (variations de température et broyage).

➤ **Difficultés spécifiques des matériaux moléculaires**

Les matériaux moléculaires, qui constituent nos systèmes d'études, présentent des difficultés spécifiques pour la diffraction des rayons X. Les dimensions de ces matériaux sont relativement élevées, ce qui implique des grands paramètres de maille. La symétrie de ces systèmes est généralement basse (monoclinique, triclinique), ce qui conduit à un nombre important de raies de Bragg, et donc à des situations très fréquentes de chevauchement des raies. Ainsi, l'analyse des profils de raies est plus délicate, et les intensités intégrées sont plus difficilement évaluées. Enfin, les atomes d'hydrogène présents en quantité dans les matériaux moléculaires, sont invisibles aux rayons X. Leur positionnement, en relation directe avec l'existence de liaisons hydrogène qui influent sur la stabilité des phases, se déduit soit par des considérations géométriques lorsque cela est possible, soit par calculs de minimisation d'énergie.

➤ **Dispositif expérimental**

Les résultats cristallographiques présentés dans cette thèse ont été obtenus sur deux types de diffractomètres différents :

- Un **diffractomètre Panalytical XPert Pro**, muni d'un détecteur Xcelerator. Le rayonnement provient d'une anticathode de cuivre de longueur d'onde

$\lambda(\text{Cu}_{K\alpha 1}) = 1.5405 \text{ \AA}$, $\lambda(\text{Cu}_{K\alpha 2}) = 1.5444 \text{ \AA}$. Le diffractomètre est équipé d'un four Huber qui permet de suivre les évolutions structurales au cours de traitements thermiques.

- Un **diffractomètre INEL** représenté sur la Figure I-12. Il est équipé d'un monochromateur en quartz qui permet de sélectionner la raie $K_{\alpha 1}$ ($\lambda(\text{Cu}_{K\alpha 1}) = 1.5405 \text{ \AA}$) et de focaliser le faisceau. Un détecteur courbe multicanal enregistre simultanément le diffractogramme sur un domaine angulaire de 120° . Sa courbure est telle que les rayons X diffractés arrivent perpendiculairement à l'anode du détecteur, ce qui permet de s'affranchir des erreurs de parallaxe habituellement rencontrées aux limites des détecteurs courbes. Le diffractomètre est équipé d'une chambre basse température à flux gazeux Oxford Cryostream Plus qui permet d'effectuer des traitements thermiques allant de 80 K à 500 K (-193°C à 227°C).

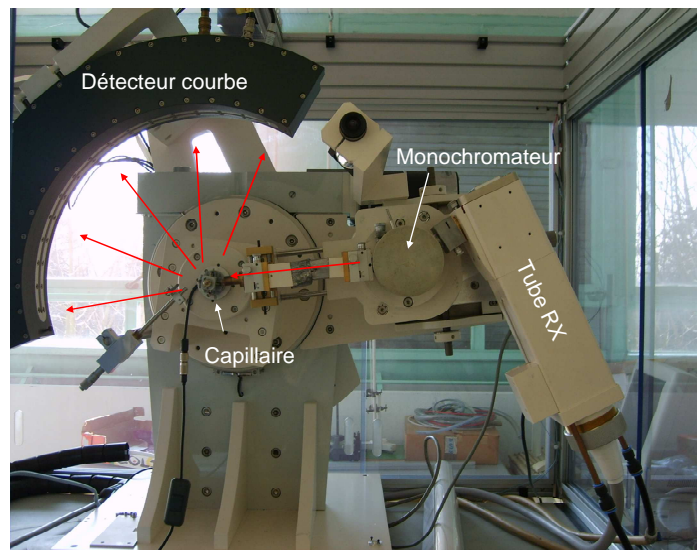


Figure I-12 : Photographie du diffractomètre INEL CPS 120.

Les analyses radiocristallographiques menées sur ces deux diffractomètres ont été obtenues en montage de type Debye-Scherrer en transmission (typiquement celui de la Figure I-12). L'échantillon étudié est placé dans un capillaire en verre de Lindemann de 0.7 mm de diamètre qui est animé d'un mouvement de rotation afin de limiter les effets d'orientations préférentielles. Avant toute expérience, les détecteurs sont étalonnés en passant un échantillon standard de $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$ (NAC) qui est un composé caractérisé par des raies de diffraction fines et isolées sur le domaine angulaire $12-102^\circ$ en échelle 2θ .

III.E La spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est une technique expérimentale basée sur l'étude de la diffusion inélastique de la lumière qui reflète les vibrations inter et intramoléculaires d'un matériau (cf. annexe D). Au cours de nos études, nous avons utilisé la spectroscopie Raman afin de :

- Caractériser et identifier les anomères du glucose avant et après broyage, ainsi que soumis à différents traitements thermiques
- Quantifier le taux d'amorphe lors de la cinétique d'amorphisation du glucose par broyage mécanique
- Quantifier le taux d'anomères de glucose lors des expériences de cinétique de mutarotation

➤ Dispositif expérimental

Le spectromètre utilisé pour les expériences de diffusion Raman est le modèle Dilor XY 1800 représenté sur la Figure I-13.

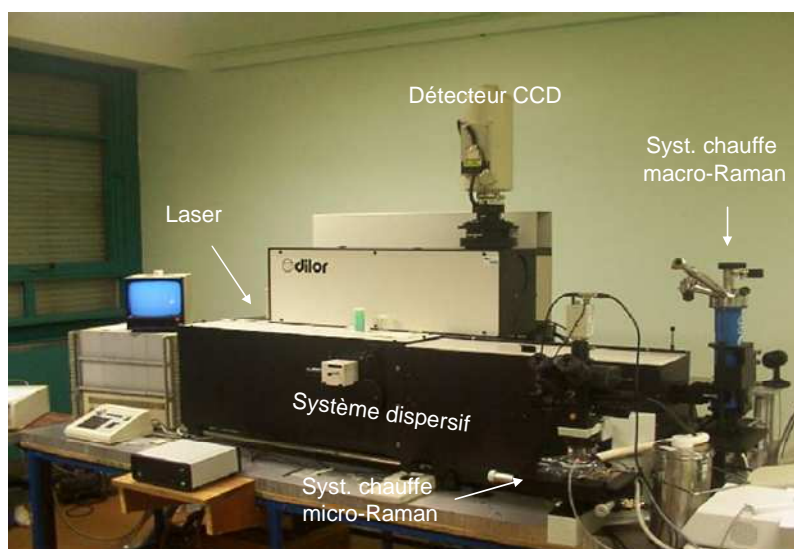


Figure I-13 : Spectromètre Dilor XY utilisé lors des expériences Raman

Il est équipé d'une source laser, de systèmes d'analyse spectrale, de détection et d'acquisition. La source utilisée est un laser à mélange d'Argon-Krypton qui permet d'explorer le domaine de longueur d'onde compris entre 488 et 647 nm. Un système dispersif permet l'analyse en fréquence de la lumière diffusée. Ce système de dispersion est constitué d'un triple monochromateur composé notamment de trois réseaux de diffraction gravés ici à 1800 traits/mm. La rotation des réseaux dans le plan permet de faire défiler les faisceaux

diffusés correspondants aux différentes fréquences de vibrations. La détection du signal Raman s'effectue via un dispositif de transfert de charges (caméra CCD, « Charge Coupled Device ») composé d'une barrette de 1024 photodiodes refroidie en permanence à l'azote liquide. L'acquisition des expériences est assurée par le logiciel LABSPEC. Le schéma synoptique (Figure I-14) permet de représenter une expérience de spectroscopie Raman dans son ensemble.

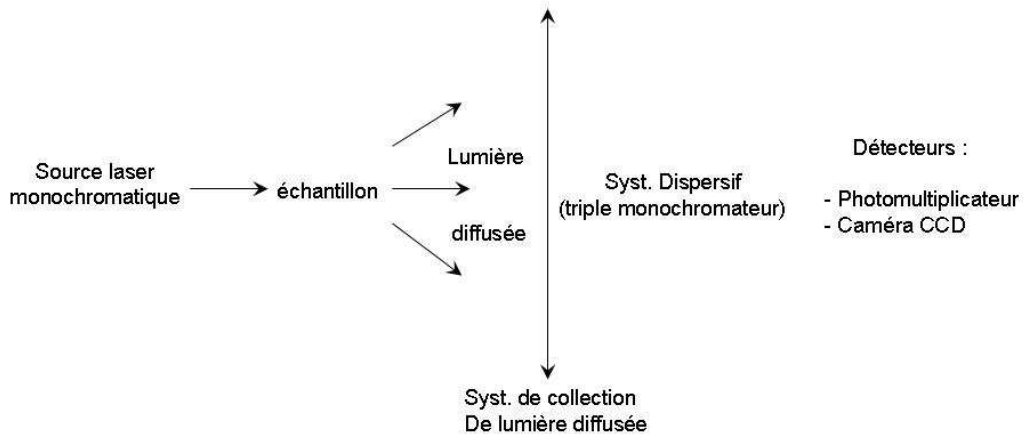


Figure I-14 : Schéma synoptique d'une expérience de spectroscopie Raman

Suivant le type d'échantillon, deux dispositifs de chauffe seront utilisés :

- les échantillons non broyés (sous forme de poudre) seront disposés sur un système de chauffe Linkham dont est équipé le spectromètre afin de réaliser des expériences en température (expériences dites en micro-Raman).
- les échantillons broyés seront placés dans une cellule fermée hermétiquement pour éviter toute contamination par l'humidité ambiante. Cette cellule Raman est ensuite insérée dans un dispositif de chauffe programmable en température (expériences dites en macro-Raman).

Chapitre II :
Propriétés physiques et chimiques du
glucose

Certainement le sucre le plus connu, le glucose est aussi probablement le composé organique le plus abondant dans la nature, en tant que composant majeur de divers oligosaccharides, comme le saccharose, et de polysaccharides, en particulier l'amidon, la cellulose et le glycogène [57]. Le glucose se trouve notamment dans des aliments divers et variés comme le miel ou encore de nombreux fruits [58]. Principal sucre de l'organisme humain, le glucose occupe une position centrale dans la nutrition puisque c'est lui qui apporte l'énergie à la plupart des cellules. Il est notamment présent dans le sang, la lymphe, le fluide cérébrospinal...

Le glucose présente un intérêt croissant depuis de nombreuses années dans l'agrochimie et l'industrie pharmaceutique :

- Dans l'industrie agroalimentaire, notamment en confiserie, il est économiquement plus avantageux de remplacer le saccharose par du glucose. De surcroît, la qualité du produit final ne se trouve pas altérée. En outre, le glucose possède des propriétés remarquables qui ouvrent sur d'intéressantes possibilités d'utilisation (stabilité à la chaleur, stabilité plus importante des cristaux de glucose en milieu humide par rapport à ceux du saccharose) [59].
- Dans le milieu pharmaceutique, le glucose est très largement utilisé en tant qu'excipient [60, 61] où il se présente sous forme de comprimés ou de sirop [62]. En tant que principe actif, le glucose aurait pour effet d'améliorer la mémoire. Des études sont menées dans ce sens chez l'animal et l'être humain depuis une vingtaine d'années [63]. Ainsi, il a été établi chez l'être humain qu'une faible tolérance au glucose est associée à une altération de la pensée, en particulier une diminution de la mémoire verbale [64]. Ce qui explique que la régulation du glucose soit impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer [65]. Le glucose améliorerait la mémoire en facilitant la synthèse d'acétylcholine, neurotransmetteur jouant un rôle important dans les systèmes nerveux central et périphérique où il est impliqué dans la mémoire et l'apprentissage [63, 65].

Ce chapitre est consacré aux propriétés physiques et chimiques du glucose. Dans un premier temps, les différentes molécules de glucose sont présentées (section I). Puis, le chapitre aborde le phénomène de mutarotation du glucose (section II). La section III est consacrée à la caractérisation structurale et thermodynamique des différentes formes de glucose cristallin. La section IV détaille les propriétés du glucose vitreux.

I Présentation des molécules de glucose

Le glucose est un monosaccharide qui appartient à la famille des aldohexoses. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche et possède une saveur sucrée. De formule brute $C_6H_{12}O_6$, il possède une masse moléculaire de 181.2 g/mol [66]. La Figure I-15 représente la molécule de glucose, dont la structure principale consiste en un cycle pyronique, c'est-à-dire un cycle composé de cinq atomes de carbone (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5) et d'un atome d'oxygène (O_5), reliés par des liaisons simples.

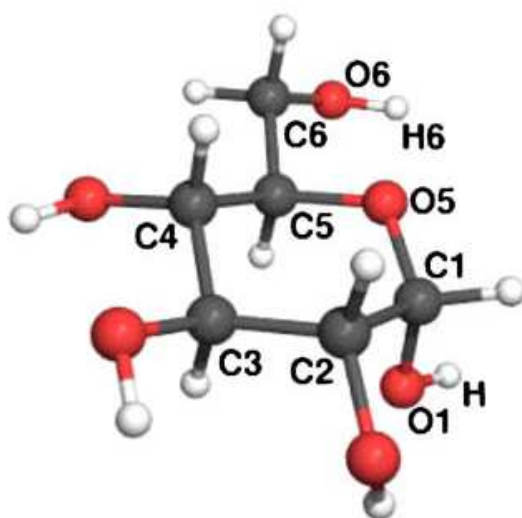


Figure I-15 : Représentation de la molécule de α -glucose. Les atomes sont numérotés de façon conventionnelle, ainsi le carbone anomérique est noté 1 et le carbone exocyclique est noté 6, la numérotation s'effectuant dans le sens horaire [67].

Un groupement hydroxyméthyle CH_2OH est attaché au carbone C_5 , voisin de l'oxygène O_5 du cycle, tandis que les autres carbones du cycle pyronique portent à la fois un groupement hydroxyle et un atome d'hydrogène. Selon la position du groupement hydroxyle attaché au carbone C_1 , nous distinguons les deux anomères du glucose : le α -glucose s'il est en position axiale, et le β -glucose s'il est en position équatoriale. Ces deux anomères existent sous diverses appellations, ainsi selon la nomenclature de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) les anomères α et β du glucose s'appellent respectivement : (2S,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxyméthyl)oxane-2,3,4,5-tetrol et (2R,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxyméthyl)oxane-2,3,4,5-tetrol. Ils se rencontrent plus fréquemment dans la littérature respectivement sous les noms suivants : α -D-glucopyranose ou α -glucose, et β -D-glucopyranose ou β -glucose. Ces deux espèces sont dextrogyres ($\sim +106^\circ$ pour le α -glucose et $\sim +22.5^\circ$ pour le β -glucose) et se retrouvent encore indifféremment sous l'appellation dextrose. La conversion d'un anomère vers l'autre est possible. Un tel processus se nomme mutarotation.

II Le phénomène de mutarotation

II.A La mutarotation du glucose : une découverte historique

Le 6 juillet 1846, Dubrunfaut présente à l'Académie des sciences des travaux portant sur les féculs et les sucres [68]. S'étant procuré trois semaines auparavant un « appareil de polarisation », mis au point par le célèbre Biot et permettant de reconnaître et analyser des mélanges de sucres, il fit la première observation de ce qui deviendra la mutarotation :

« Si l'on dissout rapidement dans l'eau à une température de 12 à 15°C le glucose, et qu'on observe de suite son action sur un faisceau polarisé, on trouve qu'il possède un pouvoir rotatoire presque double de celui qui a été assigné par Biot à cette substance. Si l'on chauffe le tube, on voit le plan de polarisation tourner rapidement vers le zéro pour se fixer définitivement au pouvoir du glucose dissous qui diffère peu du nombre donné par M. Biot. Cet effet se produit aussi à la température ordinaire ; mais il faut alors plusieurs heures pour qu'il soit complet. »

C'est ainsi qu'il vit chuter la rotation spécifique d'une solution de glucose cristallin préparée à froid d'une valeur initiale de 110° à une valeur de 52°. Cette « rotation rétrograde », comme il l'a nommée, est très sensible à température ambiante lors des premiers instants de l'expérience, avant de se stabiliser pour atteindre une valeur constante [69]. Successivement, Pasteur [70, 71], Erdmann [72] et Urech [73-75] ont aussi observé cette diminution de la rotation optique de solutions fraîchement préparées. Ce phénomène, auquel aucune explication n'était encore apportée, reçut tour à tour le nom de birotation, multirotation et polyrotation [76]. Le terme mutarotation, introduit par Lowry en 1899 en vue de dénoter un changement dans la rotation optique d'une solution indépendamment du caractère et de l'amplitude de ce changement [77], fut jugé plus approprié et leur fut substitué. Celui-ci possédait alors un sens plus large qu'aujourd'hui en désignant toute réaction qui s'accompagnait d'une modification du pouvoir rotatoire.

En plus du glucose, de nombreux autres sucres présentent le phénomène de mutarotation notamment : le lactose [78], la galactose [79], l'arabinose [80], le maltose [81], le xylose [82], le fructose [83], le fucose [84], le rhamnose [80], le mannose [85], le rhodose [86], le gentiobiose [87], le melibiose [88], le perséulose [89]. Cette propriété est liée au caractère réducteur de ces sucres, assuré par la présence de la fonction carbonyle. En revanche, lorsque ces groupements sont bloqués, ce qui est le cas pour les sucres non réducteurs comme le saccharose, le gentianose, et des polysaccharides tels que l'amidon, les composés sont plus stables et ne peuvent subir d'isomérisation [57, 90].

II.B La réaction de mutarotation

La réaction de mutarotation est assimilée à une pseudo-réaction d'ordre 1 réversible représentée sur la Figure I-16.

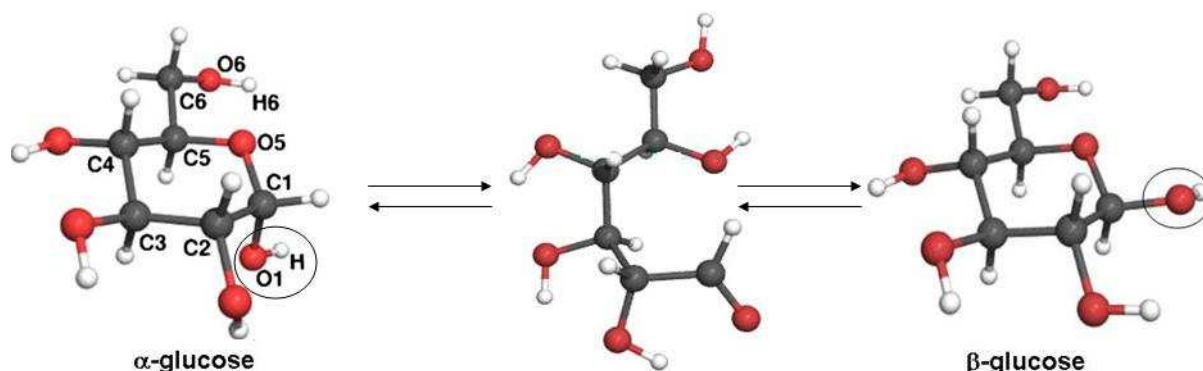


Figure I-16 : Mécanisme de mutarotation du glucose impliquant le passage par une forme aldéhyde intermédiaire entre les deux formes cycliques anomériques.

Le passage d'une forme anomérique vers l'autre s'effectue par l'intermédiaire d'une forme aldéhyde. Cette forme aldéhyde intermédiaire peut, comme c'est le cas pour le glucose, générer en plus des formes pyroniques, des furanoses comme l'illustre la Figure I-17. Néanmoins, à chaque fois que ces derniers ont été identifiés, leur proportion était extrêmement faible, souvent en dessous du seuil de détection [91, 92].

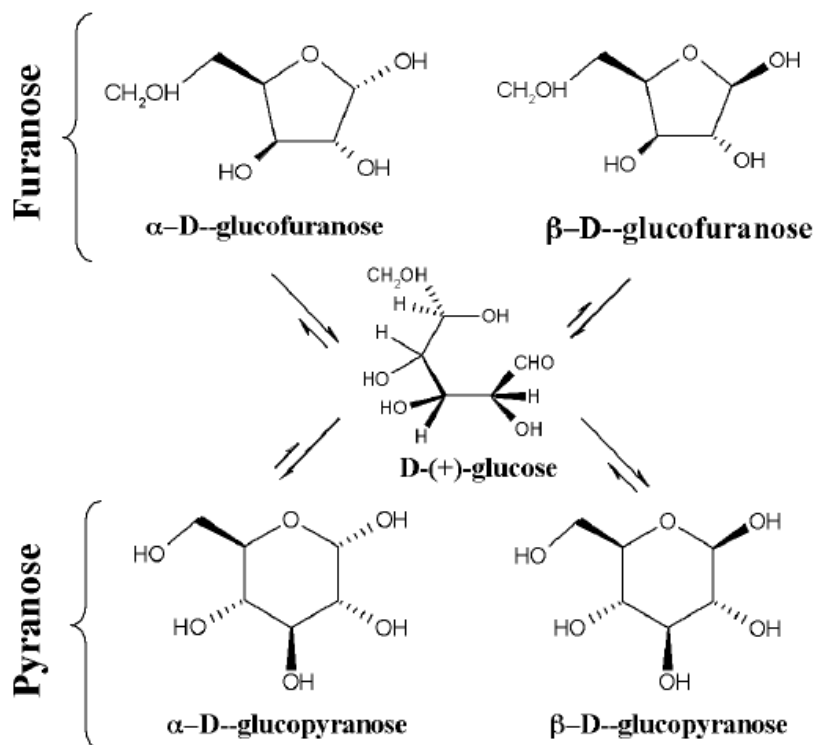


Figure I-17 : Formes présentes à l'équilibre du glucose en solution. Les furanoses représentent moins de 1 % des espèces présentes et la forme ouverte du glucose moins de 0.1%. Schéma tiré de la référence [91].

II.C Le mécanisme de mutarotation

Plus de 160 ans après sa découverte et malgré bon nombre d'études, il n'y a pas d'accord concernant le mécanisme selon lequel la mutarotation survient. Le scénario le plus communément admis requiert le passage par la forme aldéhyde intermédiaire [93]. L'existence de cette forme intermédiaire est d'ailleurs confirmée par des études de polarimétrie et par le fait que le glucose subisse les réactions caractéristiques des aldéhydes [93-95]. Des mécanismes alternatifs à ce scénario sont reportés en annexe E.

Ce mécanisme suit quatre étapes :

- 1) Protonation de l'atome d'oxygène O₅
- 2) Rupture de la liaison O₁-H
- 3) Rupture de la liaison O₅-C₁
- 4) Reformation du cycle

La première étape est préalable aux deux suivantes qui se produisent de manière concertée. La protonation de l'oxygène O₅ du cycle peut s'effectuer de deux manières qui influencent grandement le mécanisme et les énergies d'activation impliquées dans le processus. La protonation peut avoir lieu suite à un transfert de proton par voie intramoléculaire (Figure I-18) ou par voie intermoléculaire (Figure I-19).

II.C.1 Mécanisme de mutarotation par protonation intramoléculaire

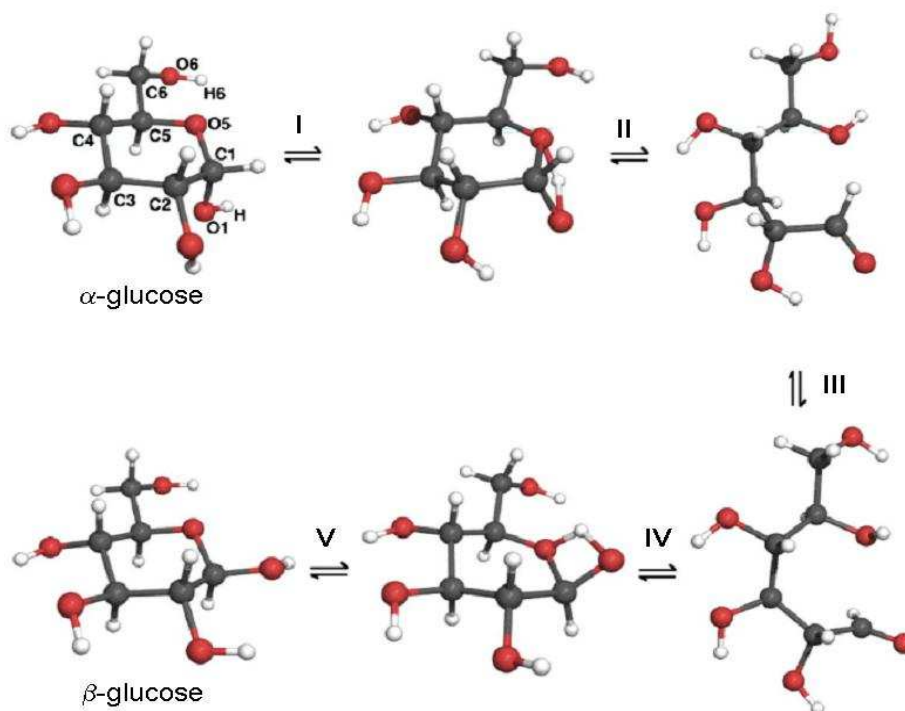


Figure I-18 : Mécanisme de mutarotation appliqué au glucose dans le cas d'un transfert de proton intramoléculaire, adapté de la référence [67]. Les atomes sont numérotés par convention.

Ainsi, l'atome d'hydrogène situé sur l'atome d'oxygène O₁ de la molécule de α -glucose est transféré à l'atome d'oxygène O₅ (I). Les liaisons O₁-H et O₅-C₁ sont ensuite rompues pour donner place à la forme aldéhyde intermédiaire (II et III). Le cycle se reforme et la molécule de β -glucose est formée (IV et V).

II.C.2 Mécanisme de mutarotation par protonation intermoléculaire

Le transfert de proton peut aussi s'effectuer de manière intermoléculaire, par exemple assisté d'une molécule d'eau, comme l'illustre la Figure I-19 :

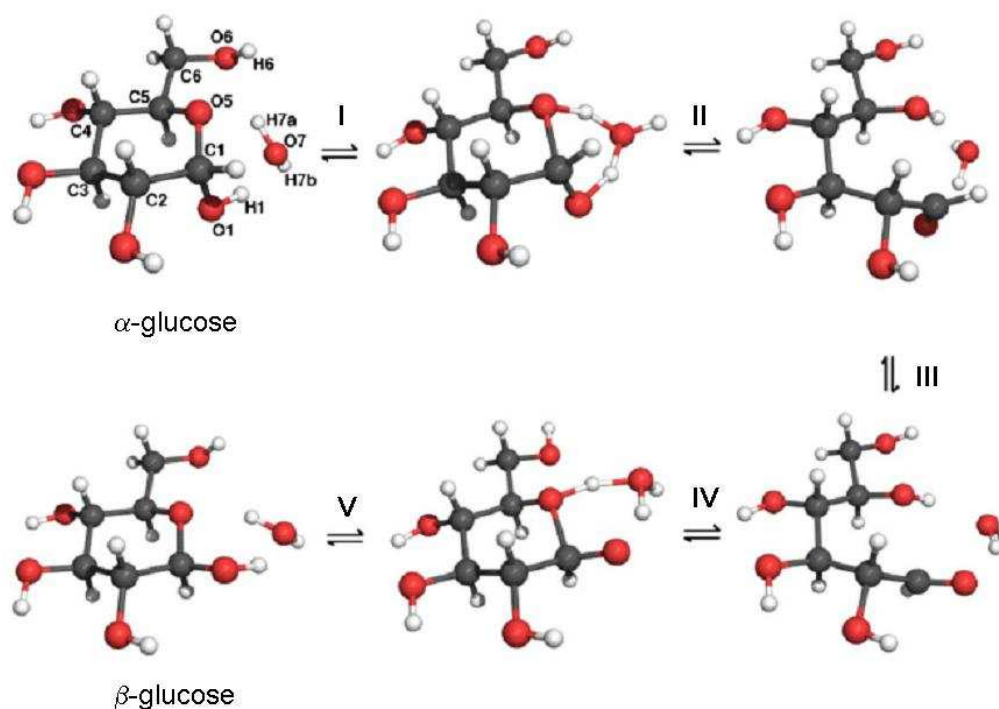


Figure I-19 : Mécanisme de mutarotation appliqué au glucose dans le cas d'un transfert de proton intermoléculaire par le biais d'une molécule d'eau, adapté de la référence [67]. Les atomes sont numérotés par convention.

Cette fois, un atome d'hydrogène de la molécule d'eau (H_{7a} sur la Figure I-19) vient sur l'atome d'oxygène O₅ du cycle (I). La molécule d'eau se reforme en prenant l'hydrogène H₁ de la molécule de glucose et la forme aldéhyde intermédiaire est créée (II, III). Le cycle se reforme et la molécule de β -glucose est obtenue (IV, V).

II.D Mutarotation et états physiques

➤ Mutarotation en solution

Depuis sa découverte, le phénomène de mutarotation a été étudié à foison. Dans une très large majorité des cas, les études ont été menées en solution [96-99]. A ce titre la bibliographie présentée ici est non exhaustive, et le lecteur trouvera une étude détaillée complète portant sur la mutarotation des sucres en solution dans les travaux de Isbell et Pigman [99, 100]. La gamme de solvants utilisée pour l'étude de la mutarotation en solution est très riche, ainsi on recense aussi bien des solvants aqueux [96, 101], des solvants benzéniques [98, 102, 103], que du 2-pyridone [98], du formamidine [104], ou même des solvants mixtes (benzene / méthanol [105], diméthylsulfoxyde / eau [106], phénol/pyridine [98]). En revanche, peu d'études traitant du phénomène de mutarotation ont été effectuées sur des systèmes sans solvant.

En solution, les anomères d'un sucre se retrouvent en équilibre [107] et systématiquement l'un prédomine sur l'autre. La forme minoritaire peut être aussi bien la configuration axiale comme pour le D-galactose que la configuration équatoriale comme pour le D-mannose :

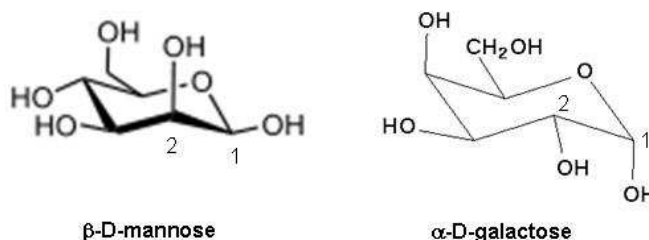


Figure I-20 : Molécule de β-mannose et α-galactose, anomères minoritaires en solution à l'équilibre.

Ceci s'explique par la stabilité conformationnelle des molécules mises en jeu. Reeves a étudié la stabilité conformationnelle des cycles pyroniques en fonction des effets des substituants [108]. Il ressort de ses travaux que tout substituant orienté préférentiellement perpendiculairement au cycle pyronique autre que l'hydrogène introduit une instabilité conformationnelle dont la forme prédominante pour chaque paire anomérique α-β peut être déduite. En particulier, la *cis*-interaction de deux groupements hydroxyle sur C₁ et C₂ induit une instabilité dans la conformation. Ainsi, l'orientation du groupement OH sur le carbone C₂ d'un cycle pyronique joue un rôle majeur dans la détermination de la forme préférée de la paire anomérique.

Lorsque le **glucose** est dissous dans une **solution aqueuse** faiblement concentrée (10%) et à 20°C, l'équilibre anomérique s'établit entre les formes α et β du glucose dans les proportions **36% (α), 64% (β)**. L'anomère β dont le groupement hydroxyle anomérique est sujet à moins d'encombrement stérique est effectivement majoritaire. La composition des solutions de glucose à l'équilibre a été beaucoup étudiée, que ce soit par résonance magnétique nucléaire, polarographie, ou chromatographie en phase vapeur [109-113]. Ainsi, il est établi que le taux d'anomères à l'équilibre ne dépend pas de la forme dissoute mais de la nature du solvant et dans une faible mesure de la température [91]. En revanche, très peu d'articles portent sur l'étude de la cinétique de mutarotation [114, 115]. Récemment, Le Barc'h et al. ont montré d'une part, que la vitesse de mutarotation est indépendante de la concentration mais pas de la température, et d'autre part, que la proportion d'anomère α augmente avec la concentration et la température [101].

Des études théoriques portant sur la mutarotation en solution aqueuse ont montré que quelques molécules d'eau peuvent assister la réaction en facilitant le transfert de proton [67, 116]. Ainsi, la barrière énergétique nécessaire à l'ouverture de la forme cyclique se trouve fortement réduite, en chutant d'un facteur deux entre un transfert intramoléculaire, et un transfert assisté par trois molécules d'eau [116]. Cette barrière diminue également lorsque la réaction s'effectue en présence d'un catalyseur acide [106].

➤ **Mutarotation à la fusion**

Le phénomène de mutarotation peut également se produire lors de la fusion d'un sucre. Broido et al. [36] ont étudié la mutarotation du α et β glucose à proximité de leur point de fusion et ont trouvé que le processus de mutarotation devient très rapide lorsque le matériau fond. Les proportions des anomères à l'équilibre dans le **glucose fondu** sont estimées à **44 % pour le α -glucose et à 56 % pour le β -glucose**, quelles que soient la forme cristalline initiale et la température du liquide venant de fondre [36].

➤ **Mutarotation à l'état solide**

Le phénomène de mutarotation à l'état solide a pendant longtemps été suspecté [36]. Récemment, il a été rapporté que la mutarotation peut aussi se produire à l'état solide amorphe mais les conditions d'apparition ne sont pas encore clairement établies [117, 118].

III Caractérisations structurale et thermodynamique des formes cristallines du glucose

III.A Caractérisation structurale du glucose cristallin

Le glucose cristallise sous forme anhydre en α -D-glucopyranose ou β -D-glucopyranose et sous forme hydratée en α -D-glucose monohydrate. Comme nous l'avons noté précédemment, les molécules α et β du glucose se différencient par l'orientation d'un groupement OH. Comme il s'agit de molécules différentes, les formes cristallines associées ne sont pas considérées comme des polymorphes. Ainsi, à ce jour et à notre connaissance, il n'existe pas de polymorphe du glucose. De plus, contrairement au lactose [119], aucun composé défini faisant intervenir les deux espèces anomériques n'a été identifié jusqu'à présent.

III.A.1 Le α -D-glucopyranose :

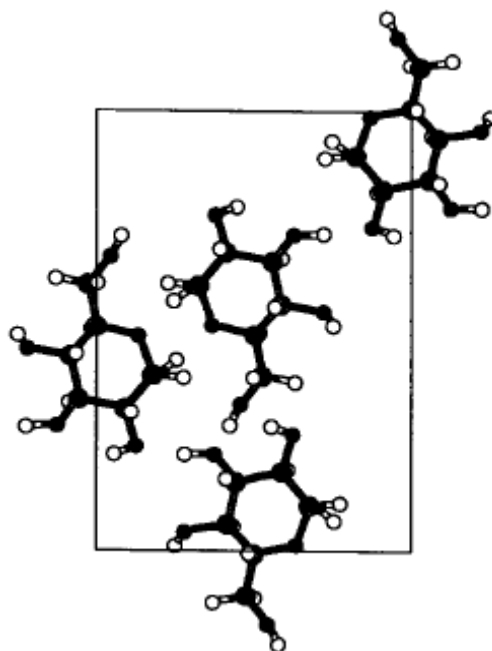


Figure I-21 : Représentation de la structure orthorhombique du α -D-glucose, qui comporte quatre molécules par maille [120]

La Figure I-21 représente la maille du α -glucose cristallin, forme cristalline la plus courante. C'est sous cette forme que le glucose cristallise toujours à froid dans l'eau et sous certaines conditions dans l'alcool [121, 122]. La structure cristalline du α -glucose a été déterminée en 1950 et 1952 par McDonald et Beevers [123, 124].

Le α -D-glucose présente une symétrie orthorhombique dont le groupe d'espace est $P2_12_12_1$. Les coordonnées atomiques ainsi que les paramètres structuraux (taille des liaisons,

angle de torsion...) ont été affinés par diffraction neutronique par Brown et Lévy en 1965 [125], puis en 1979 [126]. Les paramètres de maille sont reportés dans le Tableau I-2.

III.A.2 Le β -D-glucofuranose :

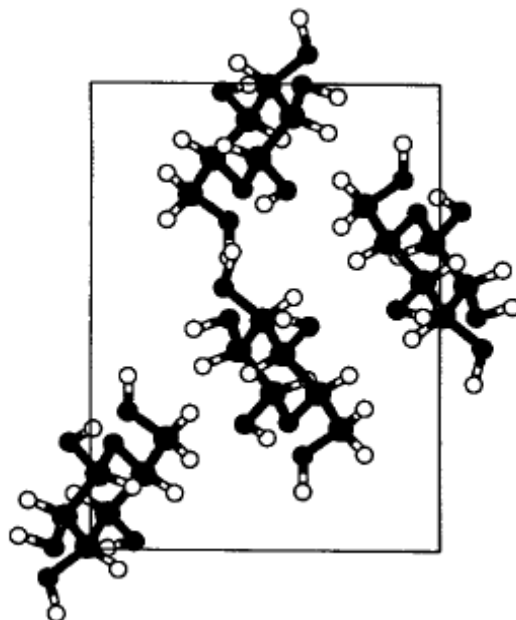


Figure I-22 : Représentation de la structure orthorhombique du β -D-glucose qui comporte quatre molécules par maille [120]

La molécule de β -D-glucose a été découverte et isolée pour la première fois par Tanret en 1895 [121]. A partir de mesures polarimétriques, il trouve que le α -glucose cristallin dissous dans l'eau possède un pouvoir rotatoire ($+ 106^\circ$) qui est environ le double de celui atteint définitivement après quelques heures ($+ 52.5^\circ$). Ces pouvoirs rotatoires correspondent respectivement à ceux du α -D-glucose et du mélange des deux anomères α/β . Tanret a également réussi à produire une forme cristallisée du glucose moins dextrogyre ($+ 22.50^\circ$), correspondant au β -D-glucose. Cette forme est obtenue lorsque l'on place quelques temps en étuve chauffée à 110°C , 85% de glucose en solution.

Le β -D-glucose cristallise dans un réseau orthorhombique qui comporte quatre molécules par maille (Figure I-22). Il peut être obtenu à partir de cristallisation dans différents solvants, par exemple en employant de l'acide acétique [122], de la pyridine [127], de l'éthanol ammoniacé [128], ou encore par cristallisation fractionnée à partir de l'eau [129]. La structure cristalline du β -D-glucose a été résolue par Ferrier en 1960 [130] puis affinée par Chu et Jeffrey en 1968 [131]. La structure correspond au groupe d'espace $P2_12_12_1$, et les dimensions de la maille sont : $a = 9.205 (4) \text{ \AA}$, $b = 12.640 (5) \text{ \AA}$, $c = 6.654 (3) \text{ \AA}$.

III.A.3 Le α -D-glucose monohydrate :

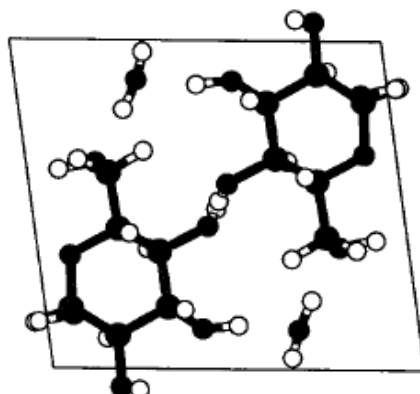


Figure I-23 : Représentation de la structure monoclinique du α -D-glucose monohydrate qui comporte deux molécules par maille [120]

La forme cristalline de α -D-glucose monohydrate avec laquelle nous avons travaillé est celle étudiée par Killean et al. [132] en 1962. Ces auteurs ne précisent pas le mode d'obtention de l'hydrate, mais seulement que le α -D-glucose cristallise facilement en tant que monohydrate. Le α -D-glucose monohydrate présente une symétrie monoclinique, dont le groupe d'espace est $P2_1$. A partir cette fois d'une expérience de diffraction des rayons X sur monocristal, Hough et al. [133] ont pu affiner les positions atomiques. Ils trouvent les paramètres de maille suivants : $a = 8.803$ (1) Å, $b = 5.085$ (1) Å, $c = 9.708$ (2) Å, $\beta = 97,67$ (1)°.

III.A.4 Diffractogrammes du glucose cristallin

Les paramètres cristallographiques respectifs des trois phases cristallines du glucose (α -glucose, β -glucose, α -glucose monohydrate) sont rassemblés dans le Tableau I-2. Ces données seront utilisées dans les chapitres suivants pour l'analyse des figures de diffraction.

Caractéristiques	G_α	G_β	$G_{\alpha M}$
Groupe d'espace	$P2_12_12_1$ (orthorhombique)	$P2_12_12_1$ (orthorhombique)	$P2_1$ (monoclinique)
a (Å)	10.3662	9.205	8.803
b (Å)	14.8506	12.640	5.085
c (Å)	4.9753	6.654	9.708
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	97.67
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	767.2	787.7	437.1
Molécules / Maille	4	4	2

Tableau I-2 : Paramètres cristallographiques des formes cristallines anhydres α , β , et de la forme cristalline monohydrate du D-glucose.

La Figure I-24 présente les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à température ambiante des formes cristallines du glucose : α -glucose (G_α), β -glucose (G_β), α -glucose monohydrate ($G_{\alpha M}$) avant et après déshydratation.

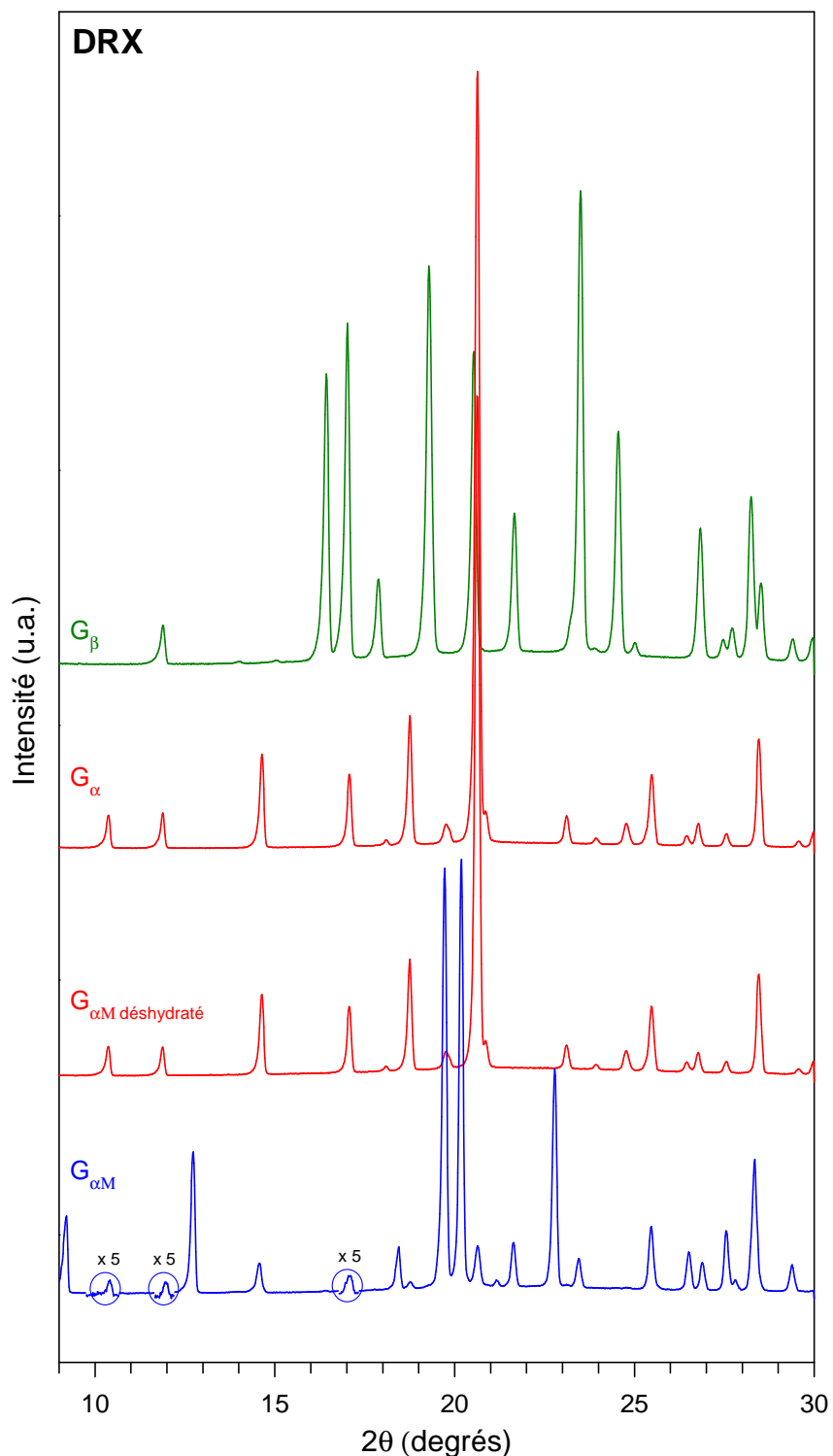


Figure I-24 : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre des formes cristallines du glucose enregistrés à T_{amb}

G_α : alpha glucose commercial

G_β : beta glucose commercial

$G_{\alpha M}$: alpha glucose monohydrate commercial, et $G_{\alpha M}$ après déshydratation à 100°C.

Ces diagrammes de diffraction sont caractérisés par des pics de Bragg fins qui attestent de la parfaite cristallinité des échantillons. L'indexation des raies de Bragg respectives de chaque forme cristalline anhydre est compatible avec les groupes d'espace rappelés précédemment [126, 131].

Les formes anomériques du glucose cristallin possèdent une signature par diffraction des rayons X qui permet de les différencier facilement. En particulier, le α -glucose cristallin possède une raie très intense à 20.64° et plusieurs autres raies spécifiques, notamment à 10.1° et 14.6° , qui ne se retrouvent pas dans le diffractogramme de la forme cristalline de l'anomère β . De manière similaire, plusieurs raies de Bragg du β -glucose cristallin, notamment celle située à 21.6° et 23.6° , ne se retrouvent pas dans le diffractogramme de la phase cristalline du α -glucose.

Le diagramme de diffraction du α -glucose monohydrate présente certes des raies spécifiques, comme à 12.7° , mais aussi superposées à celles-ci, des raies de Bragg de faible intensité du α -glucose cristallin (certaines sont entourées et amplifiées d'un facteur 5 sur le diffractogramme). Par conséquent, le α -glucose monohydrate cristallin n'est pas pur. La Figure I-24 présente également le diagramme de diffraction des rayons X enregistré à température ambiante du α -glucose monohydrate cristallin deshydraté après une rampe à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ jusque 100°C . Le diffractogramme ainsi obtenu est caractéristique du α -glucose anhydre. La forme monohydratée du glucose s'est ainsi déshydratée lors de la chauffe à 100°C et semble redonner la forme anhydre.

En diffraction des rayons X, l'intensité intégrée est directement proportionnelle à la quantité de matière qui diffracte (cf. annexe C, eq. C.I). Par conséquent, la détermination de la proportion de α -glucose anhydre présent initialement dans la forme monohydratée repose sur la connaissance de l'intensité intégrée de raies de Bragg, judicieusement choisies. Choisir une raie ou un ensemble de raies isolées permet de s'affranchir d'éventuels problèmes de recouvrement entre raies et d'améliorer de ce fait l'estimation effectuée. A ce titre, nous avons choisi de nous focaliser sur trois raies isolées du α -glucose cristallin, qui ne présentent pas d'épaulement sur le diagramme de diffraction du α -glucose monohydrate. Celles-ci sont situées à 10.1° , 11.7° et 17.1° en 2θ . Le rapport entre l'intensité intégrée de ces raies dans l'échantillon de α -glucose monohydrate cristallin et l'intensité intégrée de ces mêmes raies

dans l'échantillon du α -glucose monohydrate déshydraté (supposé totalement constitué de α -glucose anhydre) permet de remonter à la fraction de α -glucose anhydre présente dans le monohydrate. Les taux de remplissage d'un capillaire ne sont pas identiques et peuvent varier d'un échantillon à l'autre. Cette différence de taux de remplissage est susceptible d'altérer fortement les estimations effectuées. En procédant aux expériences sur le même capillaire, nous limitons fortement ce biais.

Le Tableau I-3 recense les intensités intégrées des trois raies choisies du α -glucose anhydre cristallin présentes dans le diffractogramme de l'échantillon de α -glucose monohydrate, avant et après déshydratation. Les intensités intégrées ont été calculées à l'aide du logiciel WinPoltR.

Position de la raie (2θ)	10.1°	11.7°	17.1°
$I_{G_{\alpha M}}$	92 ± 13	85 ± 13	249 ± 22
$I_{G_{\alpha M}}$ déshydraté	1784 ± 26	1698 ± 35	4005 ± 50
% α anhydre dans $G_{\alpha M}$	5.1 ± 0.8	5.0 ± 0.8	6.2 ± 0.6

Tableau I-3 : Estimation de la fraction de α -glucose anhydre présente dans le α -glucose monohydrate, réalisée à partir des rapports d'intensités intégrées des raies de Bragg du diagramme de diffraction du monohydrate cristallin et du monohydrate déshydraté.

La fraction de α -glucose cristallin anhydre présent dans les échantillons de α -glucose monohydrate est estimée à partir de la moyenne des rapports des intensités intégrées à 5.4 ± 0.7 %.

III.B Caractérisation thermodynamique du glucose cristallin

La Figure I-25a présente les thermogrammes enregistrés entre 20°C et 175°C au réchauffage (5°C/min) des différentes formes cristallines du glucose, le α -glucose (G_{α}), le β -glucose (G_{β}) et le α -glucose monohydrate ($G_{\alpha M}$).

Les thermogrammes des formes cristallines anhydres montrent que ces composés sont stables sur une large gamme de températures qui s'étend jusqu'aux endothermes attribués à la fusion de ces échantillons. La fusion du α -glucose cristallin se produit à 158°C avec une enthalpie de fusion de 198 J/g, tandis que la fusion du β -glucose cristallin se produit à plus

haute température, à 161°C, mais avec une enthalpie plus faible (160 J/g). La fusion de ces deux composés intervient dans un intervalle de température très restreint (5°C) de sorte qu'ils sont difficilement identifiables par DSC.

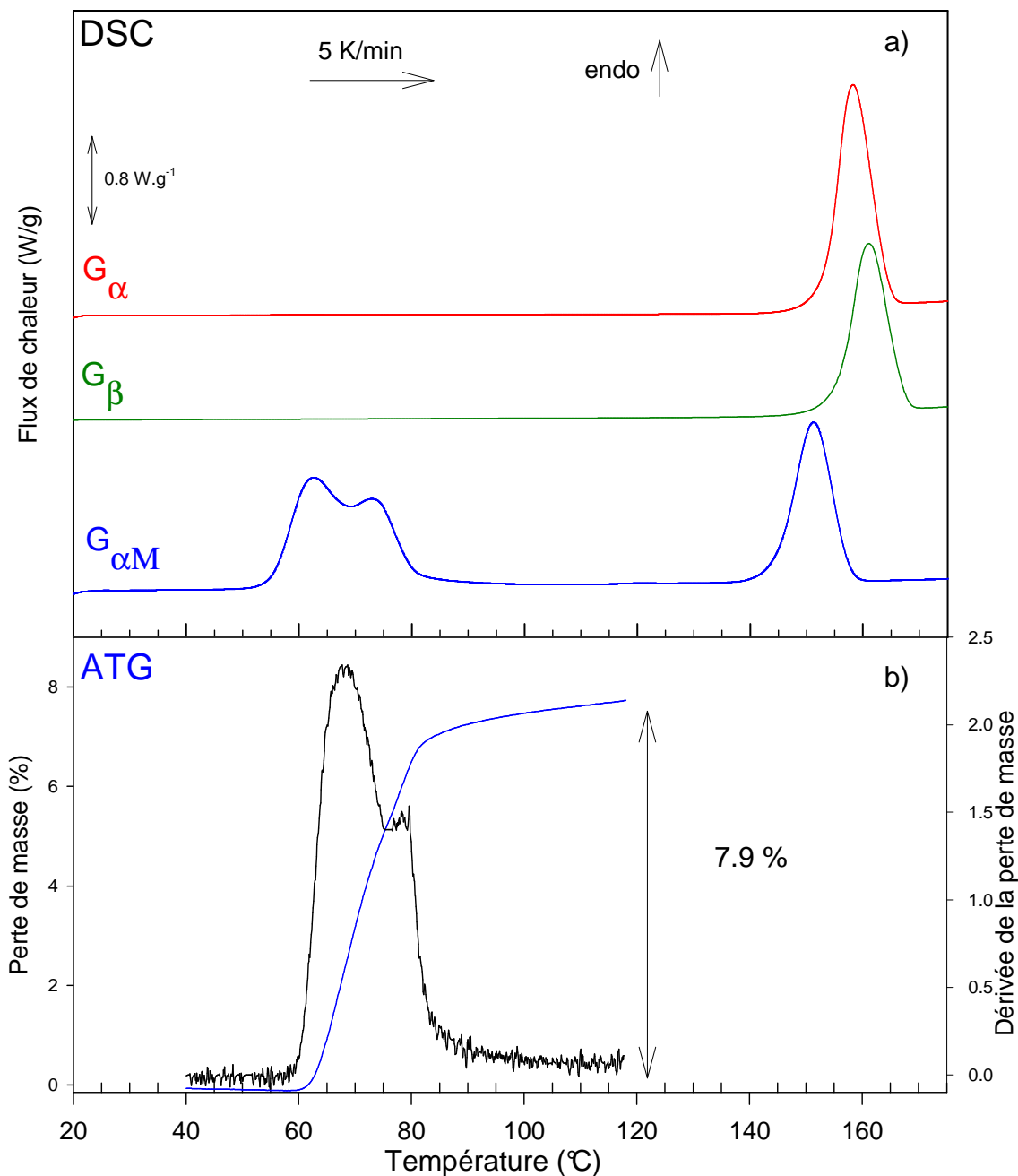


Figure I-25 : a) Thermogrammes enregistrés au chauffage (5 °C/min) du α -glucose cristallin, du β -glucose cristallin, et du α -glucose monohydrate cristallin

b) ATG au chauffage à 5°C/min d'un échantillon de α -glucose monohydrate. La perte de masse de 7.9 % correspond à la déshydratation du composé. La dérivée de la perte de masse par rapport à la température est également représentée. Elle met en évidence deux « régimes » de déshydratation.

Le Tableau I-4 rassemble les températures et enthalpies de fusion des formes anhydres du glucose cristallin que nous avons utilisées ainsi que les valeurs reportées dans la littérature.

	T_f (°C)	$T_{f\text{ réf}}$ (°C)	ΔH_f (J/g)	$\Delta H_{f\text{ réf}}$ (J/g)
α -glucose	158 ± 1	146 [134], 146 [135], 150 [136] 158 [137], 160.4 [138]	198 ± 2	179 [137], 195.9 [138]
β -glucose	161 ± 1	150 [134], 148-150 [135]	160 ± 2	-

Tableau I-4 : Données thermodynamiques (températures et enthalpies de fusion,) des anomères de glucose cristallins, comparées aux données de la littérature. (-) non renseigné.

Le α -glucose a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature contrairement au β -glucose ce qui explique qu'il y ait davantage de références pour le α -glucose que pour le β -glucose. D'une manière générale, les résultats expérimentaux sont compatibles avec les plages de données issues de la littérature, qui mentionnent que la fusion du α -glucose cristallin préside celle du β -glucose. Toutefois, la température de fusion du β -glucose observée est plus élevée que celle reportée dans la littérature.

Le thermogramme du α -glucose monohydrate cristallin est plus complexe. Il présente un premier événement endothermique à deux composantes, qui s'étend de 50°C à 80°C. La Figure I-25b, qui montre la courbe d'ATG enregistrée dans les mêmes conditions (même creuset et même vitesse de chauffe), révèle que sur ce même domaine de températures l'échantillon subit une perte de masse de 7.9 %. Cette perte de masse est plus faible que celle correspondant à la perte d'une molécule d'eau pour une molécule de glucose. Compte-tenu des masses molaires du glucose (181 g/mol) et de l'eau (18 g/mol), la perte de masse devrait être théoriquement de 9 %. Cet écart entre la perte d'eau observée et la valeur théorique s'explique principalement par le fait que l'échantillon de α -glucose monohydrate cristallin n'est pas pur initialement, mais contient environ 5 % de glucose anhydre. Par conséquent, le pourcentage de perte de masse mesuré par ATG est plus faible que celui qui serait obtenu sur un échantillon de glucose monohydrate totalement pur. D'autre part, la courbe d'ATG ainsi que l'évolution de sa dérivée laisse à penser que l'échantillon voit sa masse continuer de décroître très faiblement au delà de 100°C.

Les diagrammes de diffraction du monohydrate avant et après déshydratation (cf. Figure I-24) indique la perte d'eau lors du processus de déshydratation du α -glucose monohydrate cristallin semble conduire à la phase anhydre du α -glucose cristallin. Il n'y a pas, comme lors de la déshydratation du tréhalose dihydrate [139], de formation d'une forme polymorphique ni d'une d'amorphisation. L'endotherme observé à plus hautes températures sur le thermogramme (vers 150°C) est alors relatif à la fusion du glucose anhydre obtenu par déshydratation de l'hydrate. Il est intéressant de remarquer que cet endotherme obtenu par déshydratation de la forme monohydrate fond à une température systématiquement inférieure à celle du α -glucose anhydre pur. Ceci peut être le reflet de cristallites de taille plus petite, d'une concentration supérieure de défauts ou encore de la formation d'une solution solide. Dans ce dernier cas, une solution solide de molécules de β -glucose au sein du réseau cristallin du α -glucose pourrait être formée lors du processus de déshydratation du glucose monohydrate. Un tel comportement a déjà été observé sur le lactose monohydrate, pour lequel la perte d'eau structurale lors de la déshydratation provoque le déclenchement du processus de mutarotation [140, 141]. Dans le cas du glucose, la diffraction des rayons X, seule, ne permet pas de conclure puisque la formation d'une telle solution solide conduirait à un diagramme de diffraction similaire. Ce point sera abordé dans la quatrième partie.

IV Propriétés du glucose vitreux

Il est intéressant de remarquer que pour des températures proches de la température de fusion, le glucose n'est pas sujet à des dégradations chimiques telles que la caramélisation. Cette propriété n'est pas commune à tous les sucres. Le lactose par exemple, subit une dégradation chimique sévère lors de la fusion ce qui gêne la trempe du liquide et donc l'obtention de lactose amorphe [16]. Cette stabilité thermique du glucose, offre la possibilité d'amorphiser le glucose par trempe du liquide.

IV.A Caractérisation du verre de glucose

La trempe thermique du glucose fondu a été réalisée à une vitesse supérieure à 20°C/min. La Figure I-26a montre le diagramme de diffraction des rayons X de ce glucose trempé enregistré à température ambiante. Celui-ci ne montre aucun pic de Bragg et

s'apparente par conséquent à celui d'un amorphe ou d'un échantillon nanocristallin. La Figure I-26b présente le thermogramme enregistré au chauffage à 5°C/min du glucose trempé. Celui-ci montre un saut de chaleur spécifique caractéristique de la transition vitreuse du composé à 38°C pour une amplitude de 0.75 J/g/K, qui atteste de la vitrification du glucose obtenu par trempe du liquide. Quelle que soit la forme anomérique initiale, le glucose cristallin fondu peut être facilement sous refroidi en dessous de son point de fusion et les températures de transition vitreuse (pour une même vitesse de trempe) ainsi que les sauts de chaleur spécifique sont identiques.

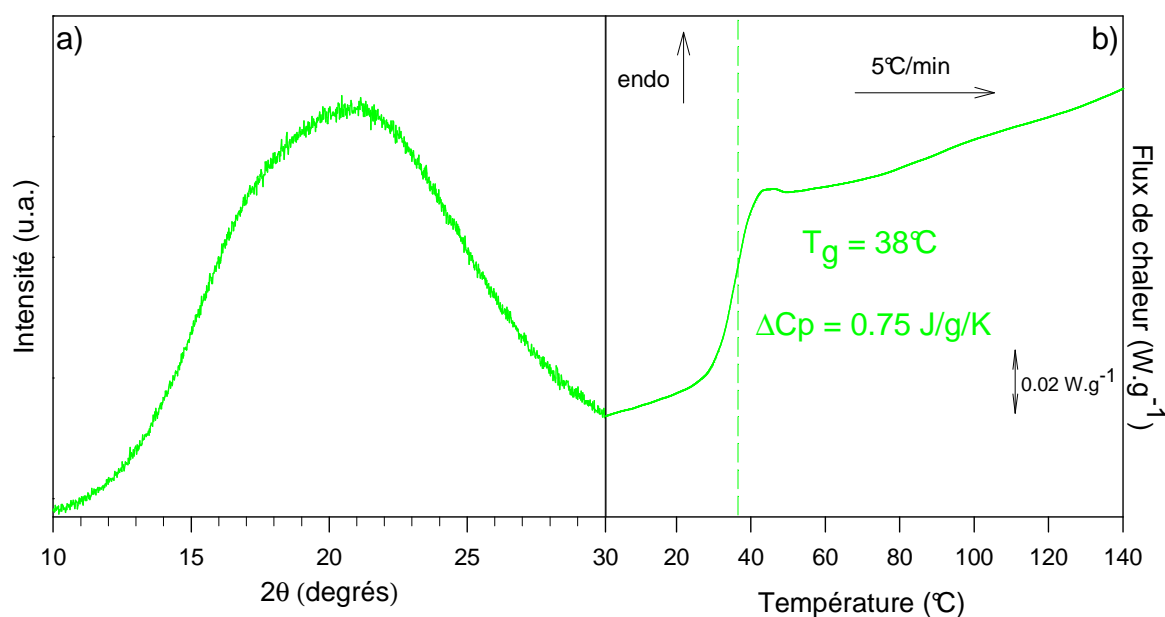


Figure I-26 : a) Diagramme de diffraction des rayons X enregistrés à T_{amb} du verre de glucose obtenu par trempe du liquide
b) Thermogramme enregistré au réchauffage à 5°C/min d'un échantillon de glucose vitreux obtenu par trempe du liquide.

IV.B Stabilité du verre de glucose

Au cours du réchauffage à 5°C/min, aucun accident calorimétrique n'est observé au-dessus de la température de transition vitreuse ($T_g = 38^\circ\text{C}$). En particulier aucun exotherme ni endotherme témoignant indirectement d'une quelconque recristallisation partielle lors du refroidissement ou du réchauffage n'est décelé. Le verre de glucose formé par trempe du liquide est donc particulièrement stable.

Il est connu que la valeur du rapport entre la température de transition vitreuse (T_g) et la température de fusion (T_f) d'un composé permet avec une bonne approximation

de déterminer la propension d'un composé à être formateur de verre. En règle générale, les liquides formateurs de verre présentent un rapport T_g/T_f d'environ 2/3 [137]. Ceux dont le rapport est inférieur ont une facilité marquée à la recristallisation. Dans le cas du glucose, le rapport T_g/T_f est estimé à environ 0.71, soit légèrement supérieur à 2/3. Cette valeur atteste de l'aptitude du glucose à la vitrification et corrobore la stabilité observée du glucose amorphe au réchauffage du verre.

Il faut également noter que le verre de glucose obtenu par trempe du liquide n'est pas chimiquement pur. Il correspond en fait à un mélange des deux anomères en raison de la forte mutarotation qui accompagne la fusion, ce qui explique que les verres obtenus par fusion-trempe du α -glucose ou du β -glucose présentent le même thermogramme au réchauffage. Il s'agit en fait du thermogramme du mélange des deux anomères. Un tel mélange chimique a généralement pour effet de rendre la recristallisation du matériau plus difficile et donc d'augmenter la stabilité du verre.

En résumé, le glucose présente deux formes anomériques α et β qui peuvent se convertir l'une en l'autre lors du processus de mutarotation. Le glucose peut exister sous trois variétés cristallines différentes : α -glucose (G_α), β -glucose (G_β) et α -glucose monohydrate ($G_{\alpha M}$). Cette forme monohydrate se déshydrate à 60°C. Le α -glucose cristallin fond à 158°C, le β -glucose cristallin fond à 160°C. Il est également possible d'obtenir un verre de glucose par fusion-trempe, dont la température de transition vitreuse (T_g) se situe à $38 \pm 1^\circ\text{C}$ pour un saut de chaleur spécifique ΔC_p de 0.75 J/g/K. Ce verre est un mélange des deux formes anomériques suite au processus de mutarotation qui a lieu à l'état liquide.

Partie II :
Transformation sous broyage des
différentes formes cristallines du
glucose

Chapitre I :
Influence de la température de broyage sur
l'état physique du glucose

Le broyage mécanique du glucose à température ambiante a déjà été étudié par Suga et ses collaborateurs au début des années 2000 [34, 35]. Ces auteurs n'ont pu détecter aucune trace d'amorphisation même pour des broyages longs de plus de 300 heures [34]. Comme nous venons de la voir dans la partie précédente, cette non amorphisation du glucose sous broyage est curieuse puisque d'une part, ce composé est un très bon formateur de verre et que d'autre part sa température de transition vitreuse ($T_g = 38^\circ\text{C}$) se situe au-dessus de la température ambiante.

En effet, la non amorphisation du glucose lors d'un broyage à température ambiante semble aller à l'encontre de l'observation empirique effectuée sur de nombreux autres composés (cf. diagramme de Gibbs p18). Toutefois, l'observation empirique doit être modérée. Raisonner sur la position de la température de broyage par rapport à la température de transition vitreuse du matériau nécessite de connaître ces deux températures avec précision, en particulier lorsque l'écart qui les sépare est faible. Or, la connaissance précise de ces deux températures se révèle difficile :

- La température de transition vitreuse d'un matériau ne peut être définie de manière unique. Ceci est intrinsèque à la définition même de la transition vitreuse. La transition vitreuse n'est pas un événement thermodynamique à l'équilibre mais la manifestation du passage d'une situation d'ergodicité (au-dessus de T_g) à une situation non ergodique (en dessous de T_g) qui dépend de la vitesse de passage. La température de transition vitreuse sera d'autant plus élevée que la trempe est rapide. Par conséquent, il est plus juste de définir un intervalle de transition dans lequel a lieu la transition vitreuse.
- La température réelle de broyage est difficilement évaluable puisque les broyeurs ne sont pas dotés d'un système de régulation en température. Or, le broyage est susceptible de créer un échauffement au sein des jarres, ayant pour effet d'augmenter la température de broyage.

Pour tenter de comprendre et d'expliquer cette « anomalie », nous avons réalisé l'étude comparée du broyage du glucose à deux températures distinctes : à température ambiante et à une température plus basse, -15°C , qui permet d'augmenter l'écart entre la température de broyage et la température de transition vitreuse du matériau.

Ce chapitre présente les transformations physiques du glucose cristallin sous broyage mécanique. La section I est consacrée à l'étude de l'influence de la température de broyage sur l'état physique des différentes formes de glucose cristallin. La section II discute de la caractérisation des espèces chimiques obtenues après broyage et s'intéresse aux conditions d'amorphisation.

I Influence de la température de broyage

Les expériences de broyage ont été réalisées avec le broyeur planétaire « Pulvérisette 7 » dont le fonctionnement est décrit p21. Afin de limiter tout échauffement au sein des jarres durant le broyage, nous avons réalisé des cycles de broyage alternant des périodes de broyage (20 min) et des périodes de pause (10 min), avec une vitesse de rotation de 300 tr/min. Ces cycles de broyage ont été réalisés à deux températures différentes : d'une part à température ambiante (25°C), et d'autre part à -15°C. Dans ce dernier cas, le broyeur est placé dans une chambre froide dont la température est régulée à -15°C et dont le taux d'humidité est très faible.

I.A Broyage des formes cristallines anhydres du glucose

I.A.1 Broyage à température ambiante ($T_{br} = T_{amb}$)

➤ Le α -glucose cristallin

La Figure II-1 (partie gauche) montre les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre (DRX) enregistrés à température ambiante entre 5° et 30° en 2θ du α -glucose cristallin non broyé (a) et juste après un broyage de 14 heures à T_{amb} (b). Le diffractogramme du α -glucose cristallin non broyé est caractérisé par des pics de Bragg fins qui attestent de la parfaite cristallinité de l'échantillon. Leur indexation est compatible avec le groupe d'espace $P2_12_12_1$ déterminé précédemment par McDonald et Beevers [123, 124]. Le diffractogramme du α -glucose cristallin broyé 14h à T_{amb} montre des raies de Bragg clairement définies qui sont localisées aux mêmes positions que celles de l'échantillon non broyé. Par conséquent, le broyage à température ambiante n'a entraîné aucune transformation structurale de l'échantillon. Néanmoins, les raies de Bragg de l'échantillon broyé sont plus larges, ce qui traduit une évolution microstructurale forte de l'échantillon. Ce phénomène est généralement attribué à la réduction de taille des cristallites et aux distorsions de réseaux imposées par le broyage [10].

La Figure II-1 (partie droite) montre les thermogrammes (DSC) enregistrés au réchauffage à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de ces mêmes échantillons, à savoir du α -glucose cristallin non broyé, puis broyé 14h à T_{amb} . Le thermogramme du α -glucose cristallin non broyé (a) montre un unique événement endothermique, correspondant à la fusion de l'échantillon. La température et l'enthalpie de fusion sont respectivement $T_f = 158^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 198 \text{ J/g}$. Le thermogramme du α -glucose cristallin soumis à un broyage de 14 heures à température ambiante, présente un comportement stable jusqu'à la fusion qui se produit à 144°C avec une enthalpie de 153 J/g . La fusion de l'échantillon broyé se produit donc 14°C en dessous de celle de l'échantillon non broyé. Ce décalage en température s'explique par la présence de cristallites de taille réduite du fait du broyage. Cette réduction de taille des cristallites a pour effet de déprimer la température de fusion. L'absence de transition vitreuse au réchauffage de l'échantillon broyé et la présence de l'endotherme de fusion attestent de la non amorphisation de l'échantillon du broyage à température ambiante. Ces résultats confirment donc les observations effectuées par Suga et ses collaborateurs [34, 35].

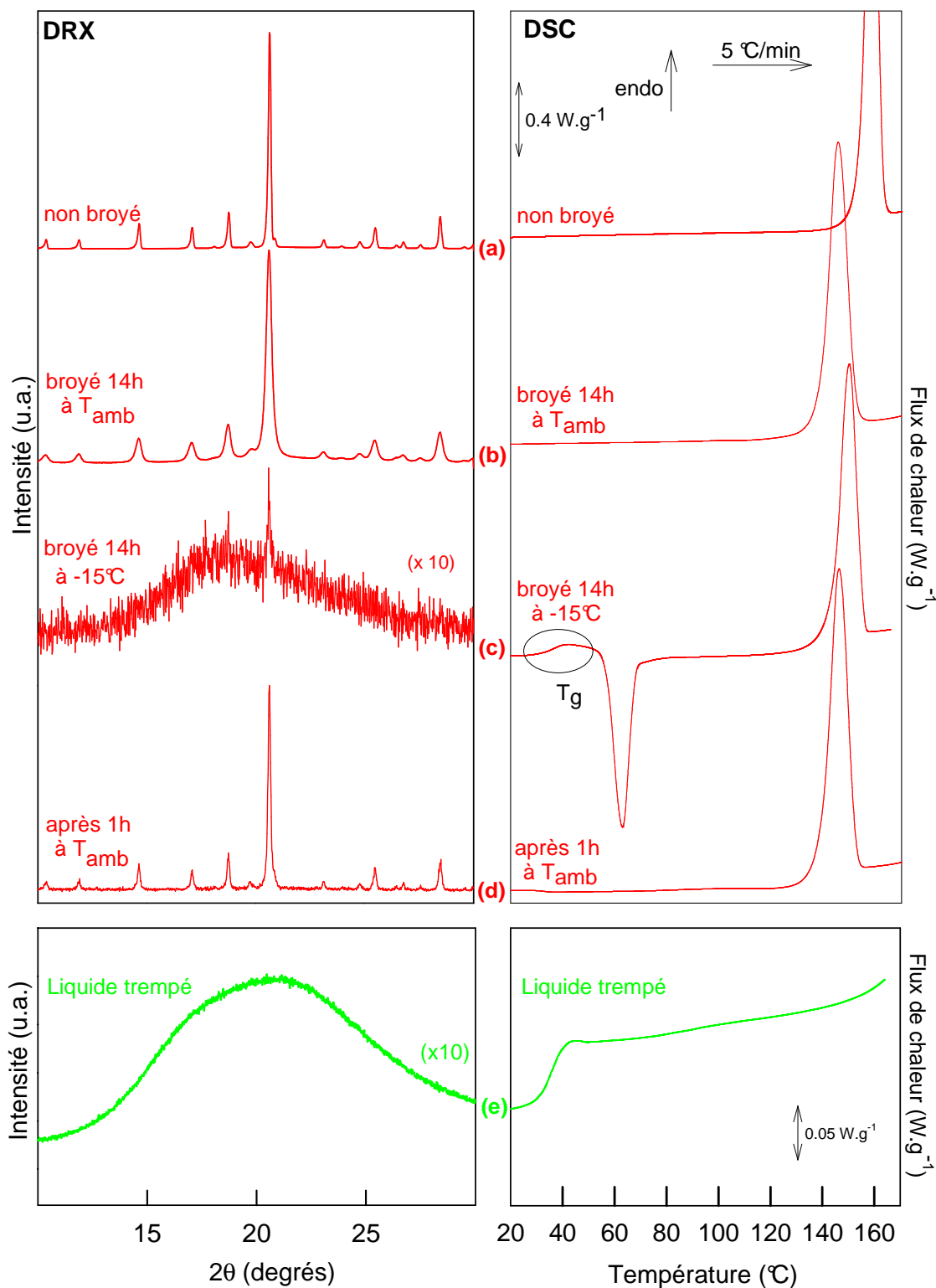


Figure II-1 : Broyage du α -glucose cristallin.

A gauche : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} entre 5° et 30° en 2θ .

Les temps d'acquisition sont de 32 min pour a, b, e, et 5 min pour c et d.

A droite : Thermogrammes correspondants enregistrés au chauffage à $5^{\circ}C/min$.

De haut en bas :

- a) α -glucose cristallin non broyé,
- b) α -glucose cristallin broyé 14h à T_{amb}
- c) α -glucose cristallin broyé 14h à $-15^{\circ}C$
- d) 1h de stockage à T_{amb} après c)
- e) liquide trempé

➤ **Le β -glucose cristallin**

La Figure II-2 montre les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre (DRX) enregistrés à température ambiante entre 5° et 30° en 2θ du β -glucose cristallin avant broyage (a) et juste après un broyage de 14 heures à T_{amb} (b). Le comportement du β -glucose cristallin sous broyage est similaire à celui du α -glucose cristallin.

Avant broyage, le diffractogramme (a) montre des pics de Bragg fins dont l'indexation est compatible avec ceux du groupe d'espace $P2_12_12_1$ précédemment déterminé par Ferrier et Chu [130, 131]. Juste après 14 heures de broyage à température ambiante, le diffractogramme (b) montre toujours ces pics de Bragg bien définis indiquant qu'aucune amorphisation n'est observée lors du broyage à T_{amb} . Cependant, ces raies de Bragg sont élargies ce qui traduit une forte évolution microstructurale sous broyage associée à une diminution de taille des cristallites et à des microdéformations du réseau cristallin.

La Figure II-2 montre les thermogrammes (DSC) enregistrés au chauffage du β -glucose cristallin avant (a) et juste après un broyage de 14 heures à T_{amb} (b). Comme pour le α -glucose, les thermogrammes des échantillons broyés et non broyés présentent uniquement un endotherme relatif à la fusion du composé cristallin.

Les résultats obtenus par diffraction des rayons X et par DSC montrent que le β -glucose cristallin ne s'amorphise pas non plus par broyage à température ambiante.

I.A.2 Broyage à -15°C ($T_{br} = -15^\circ\text{C}$)

➤ **Protocole expérimental spécifique**

Le broyage des échantillons à -15°C a été réalisé en plaçant le broyeur dans une chambre froide régulée à cette température et présentant une atmosphère sèche ($\text{RH} \approx 0\%$). Pour éviter le réchauffage des échantillons entre la fin de broyage et le début de leur analyse par diffraction des rayons X et calorimétrie, un protocole spécial a été adopté. Les porte-échantillons (capillaires de Lindemann pour la diffraction, et capsules en aluminium pour la calorimétrie) sont remplis directement dans la chambre froide. Ils sont ensuite transportés dans une boîte plastique disposée sur un socle métallique baignant dans l'azote liquide.

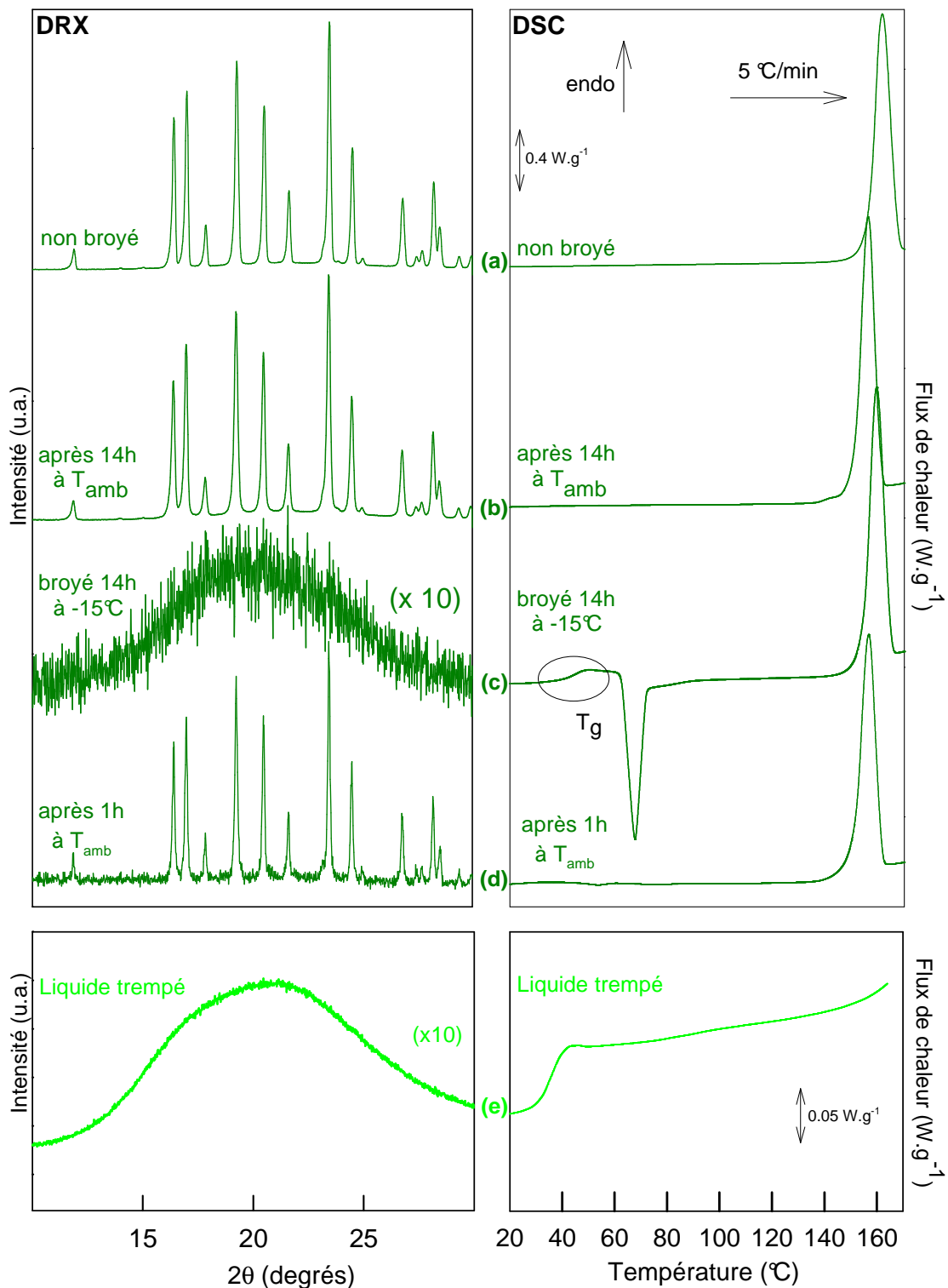


Figure II-2 : Broyage du β -glucose cristallin.

A gauche : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} entre 5 et 30° en 2 θ .

Les temps d'acquisition sont de 32 min pour a, b, e, et 5 min pour c et d.

A droite : Thermogrammes correspondants enregistrés au chauffage à 5°C/min.

De haut en bas :

- a) β -glucose cristallin non broyé,
- b) β -glucose cristallin broyé 14h à T_{amb}
- c) β -glucose cristallin broyé 14h à -15°C
- d) 1h de stockage à T_{amb} après c)
- e) liquide trempé

➤ **Le α -glucose cristallin**

La **Figure II-1** montre les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre (DRX) du α -glucose cristallin immédiatement après un broyage de 14 heures à -15°C (c) et une heure après la fin de ce broyage (d). Immédiatement après broyage, les pics de Bragg caractéristiques de l'échantillon initial ont presque totalement disparu pour donner place à un large halo de diffusion. Seule une légère trace de la raie la plus intense du α -glucose cristallin peut encore être détectée à 20.64° . Cependant, une heure après la fin du broyage, les raies de Bragg caractéristiques du α -glucose cristallin sont clairement restaurées. Ces deux derniers diffractogrammes suggèrent qu'une part conséquente du α -glucose initialement cristallin a été amorphisée par broyage à -15°C , mais que celle-ci recristallise rapidement lorsque l'échantillon est stocké à température ambiante après la fin du processus de broyage. Cette recristallisation est d'ailleurs probablement responsable de la légère trace du pic de Bragg à 20.64° observé sur le diffractogramme de l'échantillon broyé à -15°C , qui s'est très certainement développée après broyage lors de l'enregistrement du diffractogramme lui-même (temps d'enregistrement de 5 minutes).

Le thermogramme de l'échantillon de α -glucose cristallin broyé 14h à -15°C est présenté sur la **Figure II-1c**. Il présente un comportement plus complexe que celui de l'échantillon non broyé. On observe trois événements :

- Un saut de chaleur spécifique à $38 \pm 1^{\circ}\text{C}$ caractéristique d'une transition vitreuse. Pour comparaison, celui observé au réchauffage du liquide trempé est également reporté sur la **Figure II-1e**. Ceci indique que le α -glucose cristallin a atteint sous broyage un véritable état amorphe vitreux et non un simple état nanocristallin qui aurait conduit à un diffractogramme similaire.
- Un pic exothermique qui démarre juste après la transition vitreuse et qui s'arrête à 85°C . Ce pic est attribué à la recristallisation du glucose amorphe obtenu par broyage. Ce comportement au réchauffage contraste avec celui du liquide trempé qui ne recristallise pas dans les mêmes conditions de chauffage (**Figure II-1e**). La recristallisation au réchauffage d'un matériau amorphe obtenu par broyage est assez fréquente et est généralement attribuée à l'existence de germes résiduels de la forme cristalline initiale qui ont survécu au broyage [17].
- Un pic endothermique localisé à 150°C qui correspond à la fusion du glucose recristallisé.

➤ **Le β -glucose cristallin**

Le comportement du β -glucose cristallin sous broyage à -15°C est identique à celui du α -glucose cristallin. Ainsi, après un broyage de 14 heures à -15°C , le diffractogramme du β -glucose (**Figure II-2c**) ressemble à un halo diffus suggérant que l'échantillon initialement cristallin s'est amorphisé durant le broyage. Après un stockage d'une heure à température ambiante du β -glucose broyé (**Figure II-2d**), les pics de Bragg caractéristiques du β -glucose cristallin sont totalement restaurés, ce qui indique que l'état amorphe atteint par broyage recristallise rapidement lorsqu'il est stocké à température ambiante, c'est-à-dire une dizaine de degrés sous T_g .

La **Figure II-2c** montre le thermogramme enregistré au réchauffage à $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ du β -glucose cristallin, après un long broyage (14 heures) à -15°C . Contrairement au thermogramme de l'échantillon broyé à T_{amb} (**Figure II-2b**), le thermogramme de l'échantillon broyé à basse température est plus complexe. Celui-ci montre clairement un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse à $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$, suivi d'une recristallisation à $61 \pm 1^{\circ}\text{C}$ et d'un pic de fusion à $159 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Comme dans le cas du α -glucose, l'observation de la transition vitreuse et de la recristallisation qui s'ensuit prouvent clairement que le β -glucose initialement cristallin est entré dans un état amorphe vitreux sous broyage. De plus, la comparaison des enthalpies de fusion et de recristallisation indique que l'amorphisation est totale (calculée comme expliqué dans l'annexe B). Comme le montre le thermogramme (d), cet état amorphe est particulièrement instable lorsque le matériau est stocké à T_{amb} .

I.B Broyage de la forme cristalline monohydrate du glucose

Nous venons de montrer que le broyage à basse température du glucose anhydre cristallin induit une transformation du cristal vers le verre. Nous étudions dans cette section la forme cristalline monohydrate du glucose pour des conditions identiques de broyage.

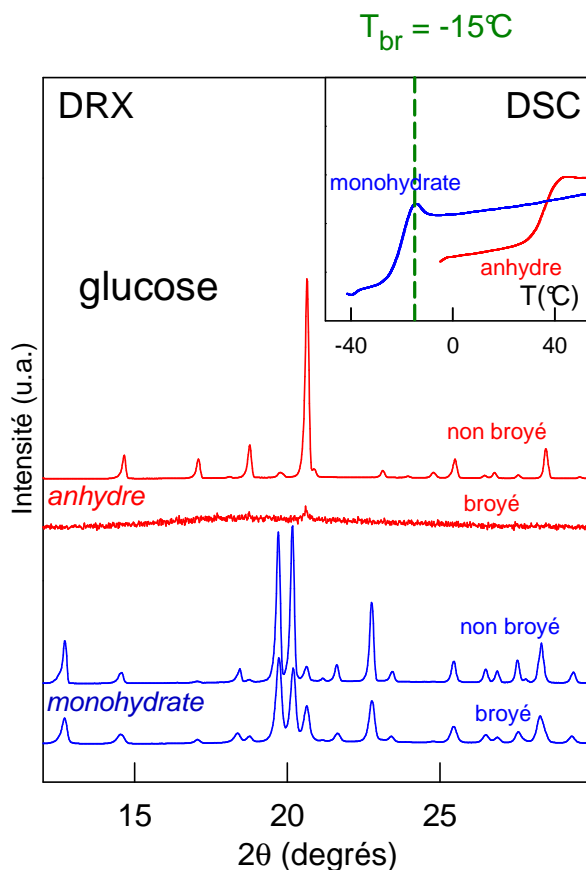


Figure II-3 : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} avant et après broyage à -15°C du glucose anhydre et du glucose monohydrate. En insert, sont présentés les thermogrammes enregistrés au réchauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) des formes vitreuses du glucose monohydrate et du glucose anhydre obtenues par fusion-trempe.

La Figure II-3 montre le diagramme de diffraction des rayons X du glucose monohydrate cristallin avant et après broyage de 14 heures à -15°C . Ces diagrammes de diffraction des rayons X sont identiques à l'exception de l'élargissement des raies de Bragg de l'échantillon broyé. Ces modifications font suite à des changements microstructuraux (réduction de taille des cristallites, déformation de réseaux), mais aucune transformation structurale n'apparaît. Ce résultat est contraire au comportement sous broyage des formes anhydres du glucose. Pour comparaison, les diagrammes de diffraction des rayons X du α -glucose anhydre avant et après broyage à -15°C sont également reportés sur la Figure II-3.

L'état amorphe possédant la même composition stœchiométrique que la forme monohydrate du glucose a été obtenu par fusion-trempe du glucose monohydrate cristallin au

sein d'un creuset hermétique de DSC. Le thermogramme de l'échantillon amorphe ainsi obtenu est présenté en insert de la Figure II-3. Il présente un saut de chaleur spécifique vers $-22 \pm 1^\circ\text{C}$, caractéristique d'une transition vitreuse. Celle-ci intervient 60°C plus bas que celle observée pour l'état amorphe anhydre obtenu par fusion-trempe, également reporté en insert. Une telle dépression de la température de transition vitreuse s'explique par l'effet plastifiant joué par les molécules d'eau. L'amplitude de la dépression est d'ailleurs parfaitement compatible avec les études portant sur la transition vitreuse des mélanges binaires glucose / eau [137, 142, 143]. Ce qui montre, *a posteriori*, que la fusion-trempe du glucose monohydrate cristallin en capsule hermétique produit un amorphe de même stœchiométrie. Il faut noter que le broyage du glucose monohydrate à -15°C correspond à un broyage réalisé au-dessus de la température de transition vitreuse de l'état amorphe ayant la même stœchiométrie. La non amorphisation du monohydrate dans ces conditions est donc compatible avec la règle empirique selon laquelle l'amorphisation d'un composé par broyage n'est observée que si le broyage est mené à une température inférieure à la transition vitreuse du liquide correspondant (cf. diagramme de Gibbs p18).

Il apparaît intéressant de tester la généralité de ce comportement sur d'autres paires anhydre / hydrate. Considérons le cas du lactose et du tréhalose, qui tout deux présentent une température de transition vitreuse plus élevée que celle du glucose et existent sous une forme anhydre pouvant être amorphisée par broyage à température ambiante [16, 17], et sous une forme hydratée.

La Figure II-4a montre le diagramme de diffraction des rayons X du lactose monohydrate cristallin avant et après 10 heures de broyage à 25°C . Avant broyage, le diagramme de diffraction est caractérisé par des pics de Bragg clairement définis dont l'indexation est compatible avec le groupe d'espace $P2_1$ déterminée par Noordik et al [144]. En revanche, après broyage toutes les raies de Bragg ont disparu suggérant une amorphisation totale du composé sous broyage. Le thermogramme de l'échantillon du lactose monohydrate broyé, présenté en insert, montre un saut de chaleur spécifique vers 40°C caractéristique d'une transition vitreuse. Ceci indique que la forme monohydrate du lactose a été amorphisée et vitrifiée lors du broyage. L'analyse thermogravimétrique de l'échantillon broyé a révélé une perte de masse proche de 5 % lors d'une rampe en température effectuée à $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

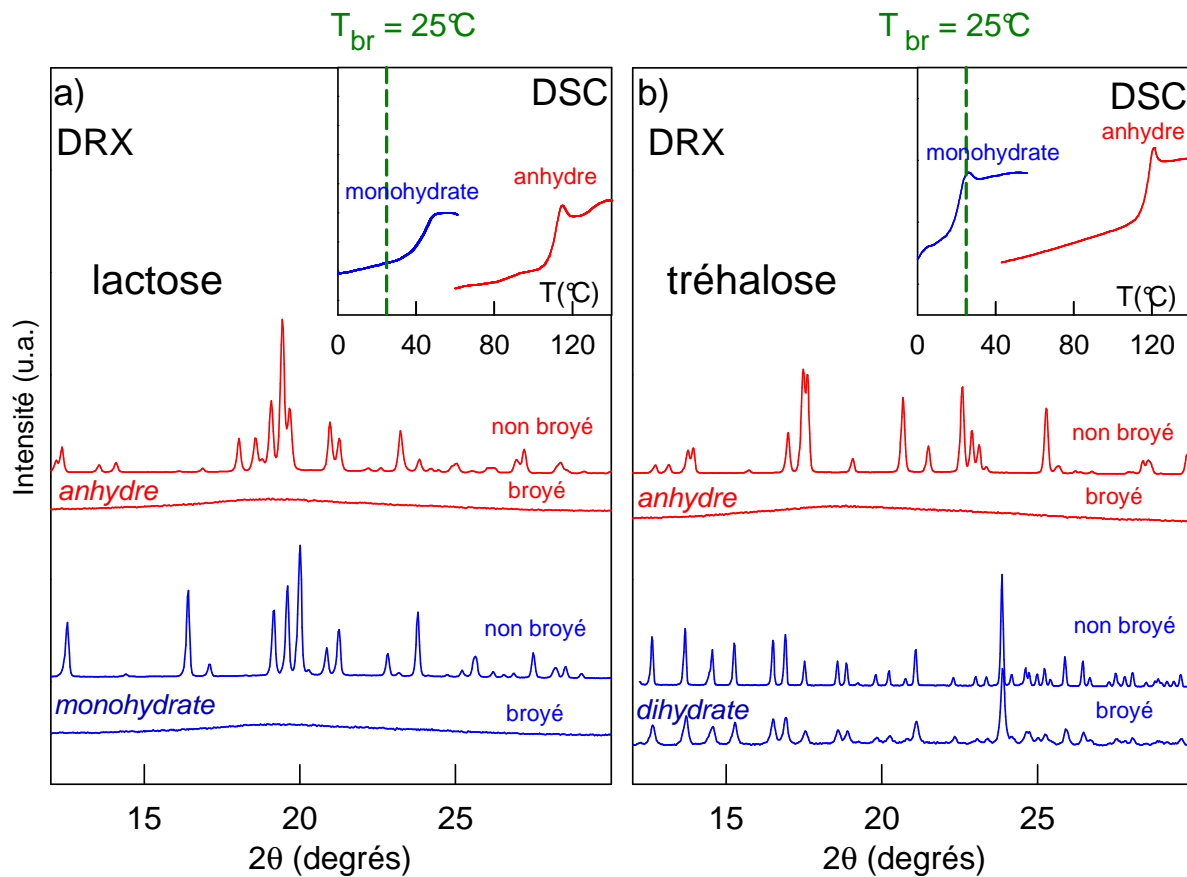


Figure II-4 : Diagramme de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} avant et après broyage à T_{amb} des couples cristallins anhydre / hydrate suivants :

- a) lactose / lactose monohydrate,
- b) tréhalose / tréhalose dihydrate.

En insert, sont présentés les thermogrammes des formes vitreuses correspondantes enregistrés au réchauffage à $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Cette fraction correspond à la perte de masse d'une molécule d'eau pour une molécule de lactose, ce qui indique que l'échantillon amorphe obtenu par broyage conserve une stoechiométrie très proche de celle de la forme cristalline monohydrate initiale. La présence de cette fraction d'eau dans un échantillon amorphe est connue pour avoir un effet plastifiant en diminuant la température de transition vitreuse. L'effet plastifiant joué par l'eau peut expliquer la forte dépression de la température de transition vitreuse du lactose monohydrate amorphe comparée à celle du lactose monohydrate anhydre (présentée également en insert). Par ailleurs, la différence de température de transition vitreuse constatée entre les formes anhydre et monohydrate du lactose est similaire à celle reportée dans la littérature sur les mélanges binaires lactose / eau [137]. **Par conséquent, le broyage du lactose effectué à une température inférieure à celle de sa transition vitreuse entraîne l'amorphisation du composé.**

La **Figure II-4b** présente le diagramme de diffraction des rayons X du tréhalose dihydrate cristallin avant et après 20 heures de broyage à 25°C. Avant broyage, le diagramme de diffraction montre des raies de Bragg dont l'indexation est compatible avec le groupe d'espace $P2_12_12_1$ reporté par Taga et al [145] et Brown et al [146]. Après broyage, le diagramme de diffraction est presque inchangé. Il présente toujours les raies de Bragg caractéristiques du tréhalose dihydrate cristallin, tandis qu'aucun nouveau pic de diffraction n'est décelé. Ceci indique qu'aucune transformation structurale, que ce soit une amorphisation ou une transformation polymorphique, n'est induite suite aux opérations de broyage mécanique. Néanmoins, nous pouvons remarquer un élargissement des raies de Bragg qui traduit des modifications microstructurales fortes de la poudre cristalline initiale. L'état amorphe possédant la même composition stœchiométrique que la forme dihydrate a été obtenu par fusion-trempe du tréhalose dihydrate cristallin au sein d'un creuset hermétique de DSC. Le thermogramme de l'échantillon amorphe ainsi obtenu est présenté en insert. Il présente un saut de chaleur spécifique vers 20°C, caractéristique d'une transition vitreuse. Celle-ci intervient 100°C plus bas que celle observée pour l'état amorphe anhydre. Une telle dépression de la température de transition vitreuse s'explique par l'effet plastifiant joué par les molécules d'eau. L'amplitude de la dépression est compatible avec les études portant sur la transition vitreuse des mélanges binaires tréhalose / eau [147]. **Par conséquent, le broyage du tréhalose dihydrate effectué à une température située juste au-dessus de sa température de transition vitreuse n'entraîne pas l'amorphisation du composé.**

Les résultats concernant ces trois composés (glucose, lactose, tréhalose) montrent que les formes hydrates, qui présentent une température de transition vitreuse plus basse que celle des formes anhydres correspondantes, ne s'amorphisent que lorsque la température de broyage est inférieure à la température de transition vitreuse de l'hydrate comme dans le cas du lactose monohydrate. Dans le cas du tréhalose, et du glucose monohydrate, la température de broyage étant supérieure à la température de transition vitreuse, on ne note pas d'amorphisation.

I.C Détermination des conditions d'amorphisation par broyage mécanique

Nos investigations par diffraction des rayons X du α -glucose cristallin menées avant et après un long broyage (14 heures) à température ambiante, n'ont révélé aucune trace de transformation structurale induite par le traitement mécanique. En particulier, aucune amorphisation même partielle n'a pu être détectée. Seul un changement microstructural qui apparaît au travers de l'augmentation de la largeur des raies de diffraction est clairement visible. Ceci correspond simplement à la réduction de la taille des cristallites induite par le broyage. Cette « apparente » non amorphisation confirme le résultat antérieur obtenu par Suga et al. [34, 35].

Cependant, nous avons montré que les formes cristallines anhydres du glucose (α -glucose cristallin et β -glucose cristallin) subissent des changements thermodynamiques et structuraux forts sous broyage à -15°C . En particulier, les diffractogrammes des échantillons broyés à basse température (Figure II-1c, et Figure II-2c) attestent du caractère amorphe des échantillons broyés. De plus, les thermogrammes de ces échantillons enregistrés au réchauffage (Figure II-1c, Figure II-2c) montrent clairement une transition vitreuse suivie d'une recristallisation. L'analyse de ces caractéristiques indique que, sous broyage à -15°C , le α -glucose et le β -glucose cristallins subissent une transformation totale du cristal vers le verre.

La comparaison des expériences de broyage effectuées à température ambiante et à basse température révèle donc que la possibilité d'amorphiser le glucose par broyage est directement liée à la température de broyage. Le rôle clé joué par la position de la température de broyage par rapport à la température de transition vitreuse du matériau, pour la propension à amorphiser des matériaux moléculaires, a déjà été remarquée dans la littérature [16, 17, 19, 148-150]. En particulier, quelques articles ont reporté que l'amorphisation se produit généralement lorsque le broyage est mené à une température inférieure à la température de transition vitreuse du liquide correspondant [11, 12, 19, 20]. Les broyages du α -glucose cristallin et du β -glucose cristallin effectués à -15°C confirment cette règle. Il en est de même du broyage de la forme monohydrate : lors d'un broyage à -15°C , température supérieure à la température de transition vitreuse (-22°C), il n'y a pas d'amorphisation. En revanche, l'apparente non amorphisation des échantillons broyés à température ambiante ($T_g - 13^{\circ}\text{C}$) semble aller à l'encontre de cette règle empirique. En fait, les expériences de diffraction des rayons X (Figure II-1, Figure II-2) montrent que plus d'une dizaine d'heures de broyage est

nécessaire à -15°C pour induire une amorphisation complète du α -glucose et du β -glucose cristallins, tandis que ces composés amorphisés recristallisent en moins d'une heure lorsqu'ils sont conservés à température ambiante. Si une telle amorphisation survenait durant le broyage à température ambiante, elle serait alors contrebalancée par une rapide recristallisation lors du broyage lui-même. Selon un tel scénario, l'amorphisation sous broyage à température ambiante serait ainsi effective mais généralement non perçue, car masquée par un mécanisme plus rapide de recristallisation. Il est à cet égard intéressant de remarquer qu'un certain nombre d'opérations de broyage effectuées à température ambiante ont révélé des signes d'amorphisation. Ces traces, qui sont légères, éphémères et non reproductibles, sont compatibles avec ce mécanisme d'amorphisation contrebalancé par un mécanisme de recristallisation plus ou moins rapide. L'évolution structurale du glucose sous broyage apparaît ainsi résulter d'une compétition entre une amorphisation due aux chocs mécaniques et un processus de recristallisation thermiquement activé. Cette compétition est essentiellement gouvernée par la mobilité moléculaire de l'état amorphe qui est elle-même extrêmement sensible à la température de broyage.

La compétition entre le processus d'amorphisation et le processus de cristallisation est représentée par le schéma de la Figure II-5.

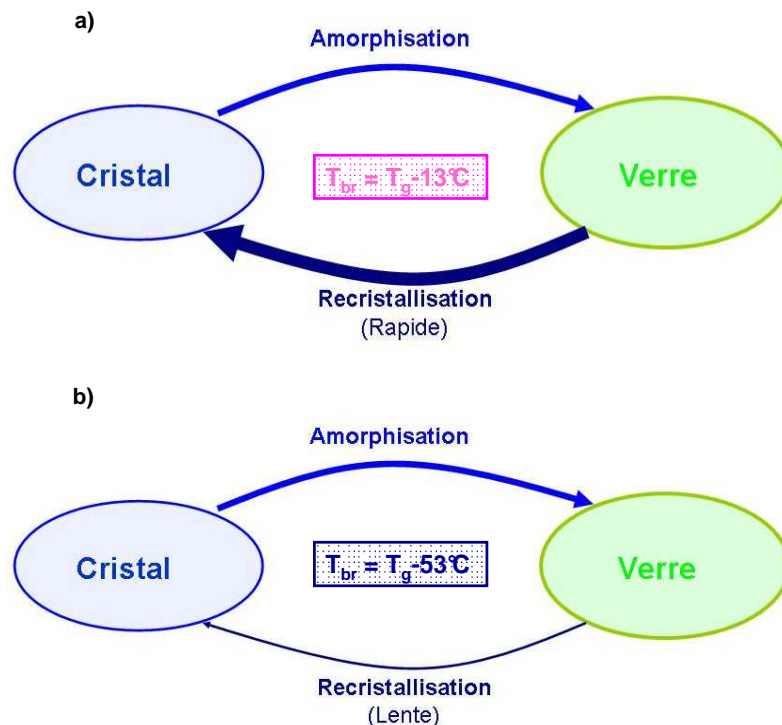


Figure II-5 : Schéma illustrant la compétition entre le processus d'amorphisation et le processus de cristallisation en fonction de la température de broyage, lors de l'étude du broyage du glucose cristallin.

- a) broyage à T_{amb}
- b) broyage à -15°C

A basse température (Figure II-5b), la mobilité moléculaire est réduite. Par conséquent, la restauration thermique (recristallisation) est gênée et devient de fait moins efficace que la mise en désordre mécanique qui ne dépend pas (*a priori*) de la température. L'amorphisation par broyage est donc effective. **A plus haute température** (Figure II-5a), on est confronté à la situation inverse. La recristallisation est favorisée au détriment du processus d'amorphisation par broyage qui est plus lent. La recristallisation prévaut ainsi à haute température tandis que l'amorphisation domine à basse température menant à un échantillon totalement amorphisé. Le changement entre ces deux comportements étant directement lié à la mobilité moléculaire, on peut s'attendre à ce qu'il se produise au voisinage de la transition vitreuse du matériau. C'est en effet au voisinage de cette température que les temps caractéristiques des mouvements moléculaires évoluent le plus rapidement.

Cependant, nos résultats indiquent que pour le glucose, la limite entre ces deux comportements est remarquablement plus basse que T_g (au moins $T_g - 13^\circ\text{C}$) de telle sorte que la température de transition vitreuse elle-même ne peut pas être considérée comme limite stricte scindant le domaine de température de broyage où l'amorphisation se produit de celui où elle ne se produit pas. La limite effective est en fait sensiblement plus basse, ceci en raison de plusieurs facteurs qui peuvent encourager le processus de recristallisation sous T_g :

- La présence de germes résiduels de la phase cristalline initiale qui ont survécu au broyage et qui promeuvent la recristallisation en favorisant voire en sautant, l'étape de nucléation
- L'éventuelle pureté anomérique des échantillons amorphisés peut aussi favoriser la nucléation
- Barrat et al. ont proposé que la sollicitation mécanique elle-même est susceptible d'augmenter la mobilité moléculaire et consécutivement d'accroître les coefficients effectifs de diffusion thermique [151, 152] indépendamment du processus de diffusion balistique. Ceci mène à une décroissance effective de la température de transition vitreuse sous broyage et rend ainsi la cinétique de cristallisation plus rapide.

II Caractérisation de l'amorphe obtenu par broyage

II.A Composition anomérique de l'amorphe obtenu par broyage

Suga et ses collaborateurs ont été les premiers à constater et à s'étonner de l'impossibilité d'amorphiser le glucose cristallin par broyage mécanique à température ambiante [34, 35]. Pour expliquer cette impossibilité d'atteindre l'état amorphe par broyage alors qu'il peut être très facilement obtenu par trempe du liquide, ils ont émis deux hypothèses majeures :

- Contrairement à la fusion du cristal [36, 153], les sollicitations mécaniques dues au broyage n'engendrent pas de mutarotation. L'échantillon broyé conserverait donc sa pureté anomérique.
- Le mélange anomérique obtenu par mutarotation lors de la fusion serait un pré-requis indispensable pour atteindre l'état vitreux. Il est en effet connu que de manière générale le mélange de plusieurs espèces chimiques réduit considérablement la propension à la recristallisation des matériaux et donc augmente leur aptitude à vitrifier par fusion-trempe [34].

L'impossibilité d'amorphiser le glucose par broyage serait donc dans ce cas directement liée à l'absence supposée de mutarotation lors du broyage.

Nos investigations sur le glucose présentées dans ce chapitre ont montré que l'amorphisation par broyage mécanique du glucose cristallin est possible à basse température. Nous avons donc cherché à savoir si cette amorphisation pouvait être associée à la formation d'un mélange anomérique engendré par un processus de mutarotation sous broyage. Dans cette optique, nous avons entrepris la caractérisation par spectroscopie Raman de la composition anomérique de l'amorphe obtenu.

En effet, cette technique spectroscopique s'avère adaptée à l'étude de la mutarotation. La mutarotation à l'état solide est généralement appréhendée de manière indirecte soit en préparant un dérivé du composé, soit en dissolvant préalablement l'échantillon. Pour ce dernier cas, le solvant (du DMSO en général) est choisi de manière à bloquer l'effet de mutarotation. Cependant ce blocage bien qu'efficace n'est pas total et entraîne de ce fait une erreur systématique sur la détermination de la concentration anomérique. Cette erreur est d'autant plus importante que la température est élevée et que la

temps de mesure est long. De ce point de vue, la spectroscopie Raman présente un avantage pratique de taille puisqu'elle permet d'effectuer des observations *in situ* sans dissolution préalable du composé. De plus, elle ne nécessite aucune préparation particulière de l'échantillon. Une partie de la poudre résultant du broyage des échantillons est immédiatement prélevée et déposée dans une cellule Raman hermétique. Cette opération est effectuée au sein de la chambre froide.

La Figure II-6 montre les spectres de diffusion Raman enregistrés à T_{amb} , dans la gamme de fréquences $730-950\text{ cm}^{-1}$, des formes cristallines du glucose. Les spectres du α -glucose cristallin (a) et du β -glucose cristallin (b) présentent de fines bandes de vibration, caractéristiques des échantillons cristallins [154]. Les deux spectres sont relativement différents et chacun des deux anomères possède des modes de vibration spécifiques qui ne se retrouvent pas dans le spectre du second anomère. C'est principalement le cas, pour le α -glucose cristallin, des raies situées à $769.2 \pm 0.2\text{ cm}^{-1}$ et $838.7 \pm 0.2\text{ cm}^{-1}$, et pour le β -glucose cristallin, de celle située à $896.4 \pm 0.2\text{ cm}^{-1}$. La diffusion Raman permet donc de discriminer facilement les deux formes anomériques directement à l'état solide. Dans la mesure où les deux anomères du glucose sont différenciables sans ambiguïté sur cette gamme de fréquences ($730 - 950\text{ cm}^{-1}$), cette gamme constitue ce qu'il est convenu d'appeler la région anomérique [154].

Le spectre Raman de la Figure II-6c correspond au verre obtenu par fusion du α -glucose cristallin puis trempé. Il révèle que les modes de vibration du liquide trempé sont clairement plus larges que ceux des échantillons cristallins, comme attendu pour un solide amorphe. De plus, les modes de vibration du liquide trempé enveloppent ceux des deux anomères. Ceci indique que le verre de liquide est un mélange des deux anomères, confirmant le phénomène de mutarotation qui se produit dans l'état liquide du glucose [36, 135].

La Figure II-6 montre également les spectres Raman du α -glucose cristallin (d) et du β -glucose cristallin (e) enregistrés immédiatement après un broyage de 14h à -15°C . La forte largeur des bandes confirme le caractère amorphe des échantillons broyés à basse température, déjà observé par diffraction des rayons X et DSC. De plus, l'échantillon broyé de α -glucose montre seulement les trois modes de vibration caractéristiques du α -glucose cristallin tandis qu'aucun signe de l'anomère β ne peut être détecté. En particulier, la bande de vibration à 896.4 cm^{-1} caractéristique de l'anomère β n'est pas visible.

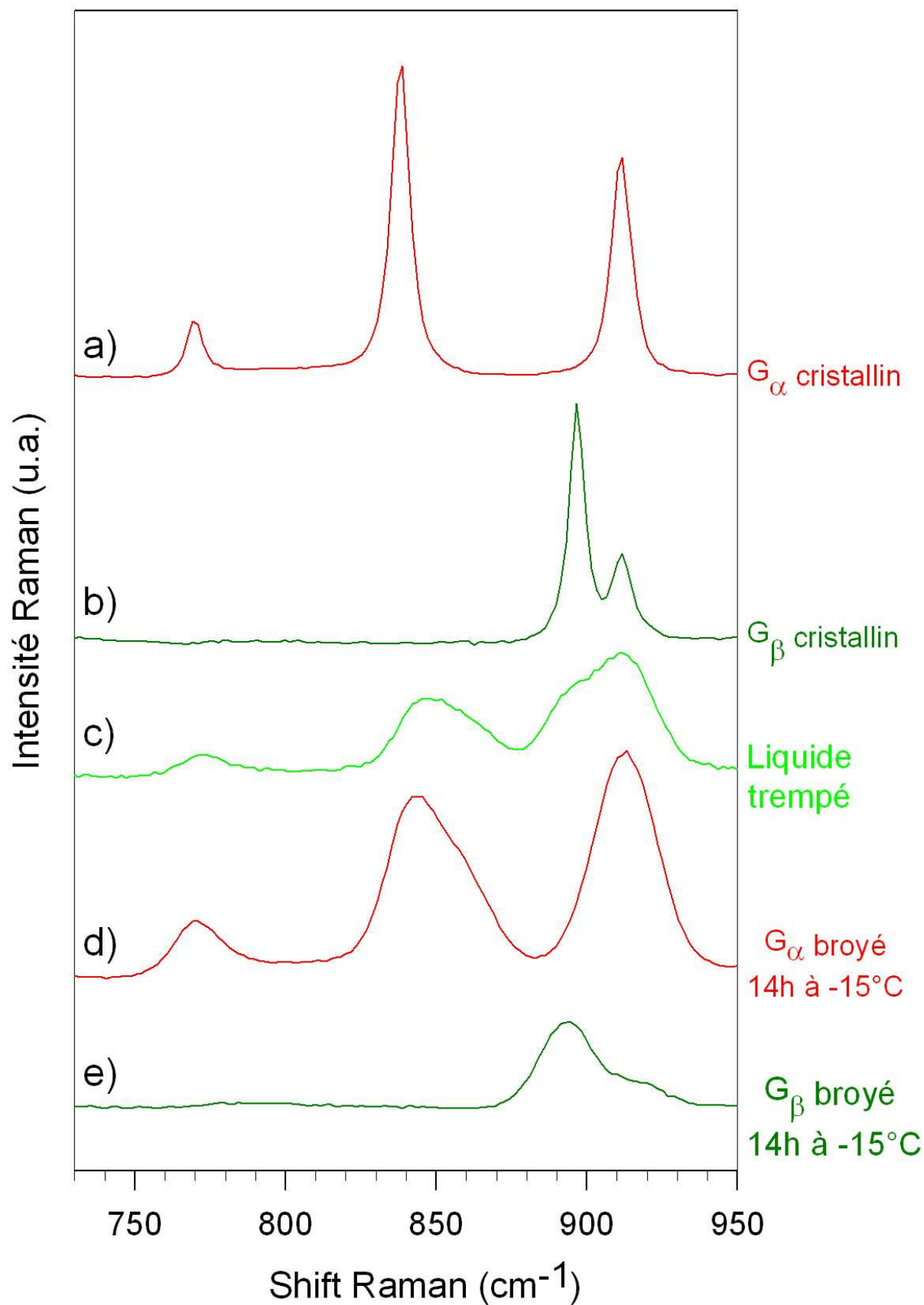


Figure II-6 : Spectres Raman des échantillons non broyés de α -glucose cristallin (a) et β -glucose cristallin (b), du liquide trempé (c), et les spectres Raman des échantillons broyés 14h à -15°C du α -glucose cristallin (d) et β -glucose cristallin (e).

De manière tout à fait similaire, l'échantillon broyé de β -glucose montre seulement les bandes vibrationnelles caractéristiques du β -glucose tandis qu'aucun signe de l'anomère α n'est détecté. En particulier, les bandes de vibration à 769.2 cm^{-1} et 838.7 cm^{-1} caractéristiques de l'anomère α ne sont pas visibles. **Ceci montre que l'amorphisation du glucose sous broyage s'effectue sans mutarotation. Le broyage mécanique du glucose permet ainsi, pour la première fois, l'obtention du glucose amorphe anomériquement pur.**

II.B Mécanisme d'amorphisation par broyage

Les mécanismes des transformations de phases observées sous broyage demeurent à l'heure actuelle une question ouverte de la physique de la matière condensée. En particulier, le mécanisme d'amorphisation à l'état solide constitue un problème irrésolu. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'amorphisation d'un matériau par broyage mécanique, notamment l'**hypothèse de la « fusion-trempe »** (cf. Partie I :II.B, p19). Cette hypothèse suggère que le matériau est sujet à une forte élévation locale de température au niveau des points d'impact des billes de broyage avec la poudre. Cet échauffement ponctuel serait suffisamment important pour fondre transitoirement le matériau. Puis, le brusque retour à la température de la jarre aurait pour effet de tremper le liquide ainsi formé. Selon cette hypothèse, le mécanisme d'amorphisation par broyage ne serait pas un processus d'amorphisation à l'état solide à proprement parler, mais résulterait d'une succession de fusions-trempes locales.

Cette explication n'est pas satisfaisante dans le cas du glucose broyé pour nos conditions de broyage. En effet, nos résultats montrent que :

- 1) L'amorphisation du glucose par broyage est d'autant plus efficace que la température de broyage est basse. Ce résultat semble en contradiction directe avec l'hypothèse d'une amorphisation par fusion-trempe, puisqu'il est difficile d'imaginer qu'en broyant à des températures plus basses l'échantillon puisse atteindre des températures plus hautes. On pourrait bien sûr opposer à ce raisonnement qu'une température de broyage plus basse conduit à un mécanisme de trempe plus efficace. Cependant, le glucose est un excellent formateur de verre dont la phase liquide peut être facilement formée même pour de faibles vitesses de refroidissement. La différence de

vitesse de tremp associée à la différence des températures de broyage ne semble donc pas pouvoir justifier ce comportement.

- 2) L'amorphisation par broyage du glucose se produit sans mutarotation. Ce résultat implique que la température de fusion n'est pas atteinte au cours du broyage et contrecarre l'hypothèse de fusion tremp locale.

Pour étayer cette conclusion, une autre étude intéressante consiste à co-broyer deux matériaux immiscibles à l'état liquide. Ainsi, nous avons cobroyé le glucose avec l'indométhacine [155]. L'immiscibilité de ces composés à l'état liquide est un résultat de littérature basé sur la comparaison de leurs paramètres de solubilité (pour plus de détails, cf. annexe F) [155].

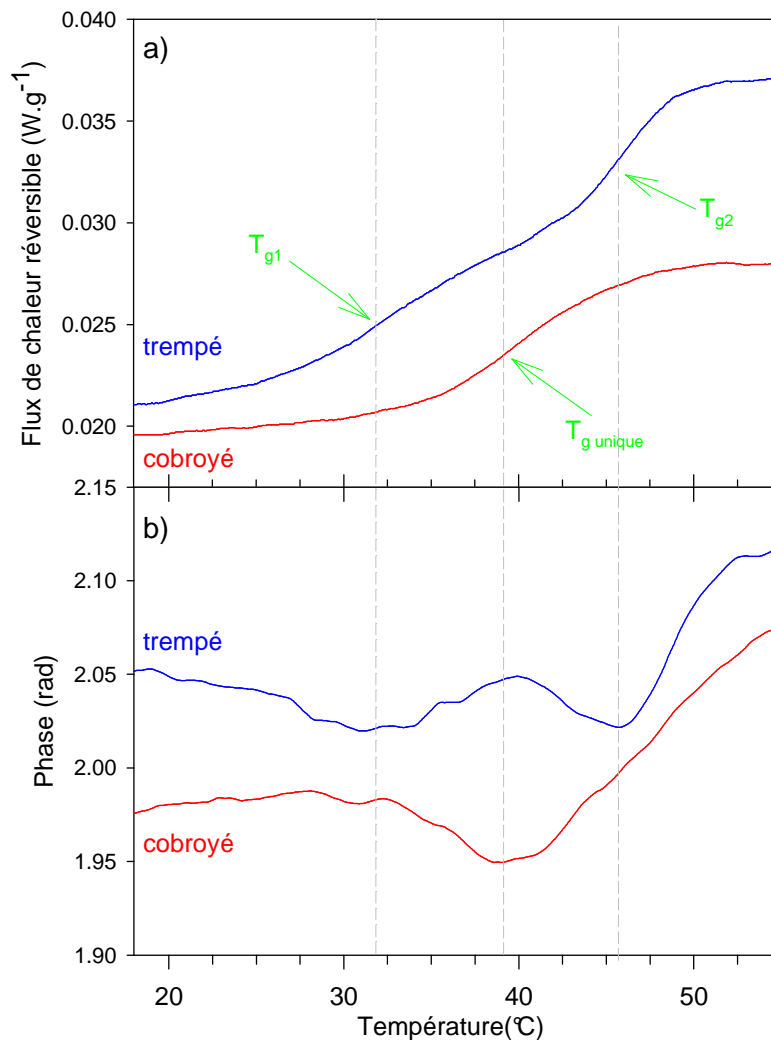


Figure II-7 : Flux de chaleur réversible (a) et déphasages des signaux modulés (b) enregistrés au réchauffage à 2°C/min des mélanges glucose / indométhacine formés par tremp des phases liquides et par cobroyage des poudres cristallines à -15°C (14 heures). Les paramètres de modulation sont : $A = 0.21^{\circ}\text{C}$, $\omega = 2\pi/40$ Hz.

La Figure II-7a représente le flux de chaleur réversible du signal modulé obtenu lors du réchauffage du mélange physique des deux liquides (glucose et indométhacine). Le flux de chaleur réversible montre deux sauts successifs vers 32°C et 45°C correspondants aux deux pics observés sur la courbe représentative du déphasage reportée sur la Figure II-7b. La présence de ces deux événements prouve que la trempe des deux phases liquides ne conduit pas à la formation d'une phase amorphe homogène. Les liquides de glucose et d'indométhacine ne sont donc pas miscibles. En revanche, le flux de chaleur réversible du mélange cobroyé 14 heures à -15°C représenté sur la Figure II-7a ne montre qu'un seul saut de chaleur spécifique, tout comme la courbe représentative du déphasage ne montre qu'un unique pic. Cet événement se produit vers 39°C soit à une température comprise entre les transitions vitreuses des composés purs ($T_{g, \text{gluc}} = 38^\circ\text{C}$, $T_{g, \text{indo}} = 42^\circ\text{C}$). Ce comportement est différent de celui observé lors de la trempe des deux liquides et est typique du comportement attendu lors de la formation d'alliages moléculaires vitreux. Par conséquent, le cobroyage du mélange équimassique glucose / indométhacine conduit à la formation d'un alliage moléculaire vitreux homogène.

Bien que l'obtention d'un alliage amorphe glucose / indométhacine ne soit pas possible par trempe des deux phases liquides en raison de leur immiscibilité, nous venons de montrer que la formation de ce même alliage est possible par broyage mécanique. Par conséquent, le processus d'amorphisation par broyage mécanique ne requiert pas la fusion des composés, puisqu'à l'état liquide le glucose et l'indométhacine sont immiscibles. Ce résultat est donc un argument supplémentaire indiquant que la fusion-trempe locale n'est pas à l'origine des amorphisations par broyage.

III Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié les transformations physiques du α -glucose cristallin et du β -glucose cristallin induites par des opérations de broyage mécanique réalisées à 25°C ($T_g - 13^\circ\text{C}$) et à -15°C ($T_g - 53^\circ\text{C}$).

A -15°C, le broyage mécanique entraîne clairement l'amorphisation et la vitrification de ces deux formes cristallines. Ce changement d'état physique est remarquable car il s'opère sans aucune mutarotation, donnant naissance à des états amorphes anomériquement purs. Ce

comportement est en particulier totalement différent de celui observé lors de la trempe du liquide qui produit inévitablement un mélange des deux anomères lors de la fusion des composés [36]. Cette différence flagrante de comportement indique clairement que : (i) Le mécanisme d'amorphisation par broyage mécanique est fondamentalement différent du mécanisme classique de trempe thermique du liquide. (ii) La présence des deux anomères n'est pas un pré-requis pour la formation du glucose amorphe et vitreux comme cela a été suggéré par Suga et al. dans un article précédent [35].

A 25°C, aucune transformation structurale des formes cristallines α et β du glucose n'a pu être détectée. Ce résultat négatif confirme celui précédemment reporté par Suga et al. dans le cas du α -glucose [34, 35]. Cependant, nos investigations ont montré que l'état amorphe obtenu après un long broyage (plus de 10 heures) à -15°C recristallise rapidement (en moins d'une heure) au cours d'un vieillissement isotherme à 25°C. Ce comportement suggère fortement que, lors d'un broyage à 25°C, les formes cristallines α et β du glucose subissent une amorphisation effective qui est cependant difficile à détecter en raison d'un processus de recristallisation beaucoup plus efficace.

L'évolution structurale du glucose cristallin sous broyage apparaît donc gouvernée par une compétition, entre un processus de mise en désordre balistique, et, un processus de recristallisation thermiquement activé. Si cette compétition s'avère être un mécanisme général associé au broyage, elle pourrait expliquer que la plupart des matériaux ne s'amorphisent que lorsqu'ils sont broyés sous T_g . A ces températures, la faible mobilité moléculaire ne permet pas à la recristallisation de contrecarrer la mise en désordre mécanique, ce qui entraîne une amorphisation effective du matériau. De plus, c'est aussi au voisinage de T_g que la mobilité moléculaire décroît le plus rapidement, de sorte que le rapport de force entre amorphisation mécanique et recristallisation thermique s'inverse sur un faible domaine de température. Cependant, comme nous avons pu le constater dans le cas du glucose, la température de transition vitreuse ne peut pas en elle-même être considérée comme une limite stricte séparant le domaine de température où le matériau s'amorphise sous broyage, de celui où il ne s'amorphise pas. De nombreux facteurs favorisant la recristallisation sous T_g sont en effet susceptibles de repousser légèrement cette limite vers les basses températures.

Chapitre II :
Evolutions structurales, microstructurales
et thermodynamiques du glucose sous
broyage

Nous avons montré au chapitre I de cette partie que le glucose cristallin atteint un état amorphe et vitreux lors d'un broyage de longue durée (14 h) à -15°C . Dans ce chapitre, nous allons étudier en détail comment s'opère cette transformation au cours du broyage lui-même. Cette étude s'effectuera en deux étapes :

- La première étape consistera à déterminer l'évolution structurale du matériau lors du broyage, c'est-à-dire la cinétique d'apparition de l'état amorphe au cours du processus de broyage. Cela nécessite l'utilisation de plusieurs techniques expérimentales : DSC, diffraction des rayons X et diffusion Raman. Les résultats correspondants seront présentés dans la section I.
- La deuxième étape consistera à déterminer les évolutions microstructurales de la fraction cristalline qui précèdent l'amorphisation. Cette étude sera menée par diffraction des rayons X sur poudre et fera l'objet de la section II.

Les évolutions structurales et microstructurales seront ensuite discutées de manière à préciser les mécanismes microscopiques qui sont à l'origine du processus d'amorphisation. Cette discussion fera l'objet de la section III.

D'un point de vue pratique, le α -glucose cristallin a été broyé en chambre froide à -15°C sous atmosphère inerte pour des temps de broyage variant de 0 à 29 heures. Un échantillon différent a été utilisé pour chaque temps de broyage. La vitesse de rotation des jarres, maintenue constante lors de l'expérience, est de 300 tr/min. Pour éviter les échauffements au sein de la jarre lors de broyages longs (> 20 min), des périodes de pause (10 minutes) alternent avec des périodes de broyage (20 minutes). Les expériences de caractérisation sont effectuées immédiatement après broyage.

I Cinétique d'amorphisation du α -glucose cristallin sous broyage

Nous présentons ici la cinétique d'amorphisation du α -glucose cristallin sous broyage à -15°C déterminée par DSC, diffraction des rayons X et diffusion Raman. Les résultats issus de chaque technique sont respectivement présentés dans les paragraphes I.A, I.B et I.C.

La comparaison entre les évolutions fournies par chaque technique expérimentale est ensuite présentée (I.D).

I.A Etude par DSC

La Figure II-8 présente l'évolution des thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C/min du α -glucose initialement cristallin, broyé à -15°C pour des temps de broyage variant de 0 à 29 heures. Le thermogramme du liquide trempé est ajouté pour comparaison. Les thermogrammes présentent les spécificités suivantes :

- Un saut de chaleur spécifique caractéristique de la transition vitreuse, qui se produit à une température fixe identique à celle observée dans le liquide trempé. Ce saut de C_p est directement décelable sur le flux de chaleur moyen à partir d'une heure de broyage. Après quoi, l'amplitude du saut croît avec le temps de broyage, pour finalement atteindre après 14 h de broyage une amplitude identique à celle du liquide trempé.
- Un pic exothermique attribué à la recristallisation de la fraction de l'échantillon amorphisé par broyage. Cet exotherme apparaît distinctement dès 20 min de broyage. Sa position en température est alors de 48°C et son enthalpie d'environ 12 J/g. Ce pic se développe et se décale continûment vers les hautes températures à mesure que la durée de broyage augmente. Après 29 heures de broyage, l'exotherme se situe à 66°C pour une enthalpie de 120 J/g. La recristallisation grandissante des échantillons broyés révèle donc l'amorphisation progressive de l'échantillon au cours du broyage. Le décalage en température de l'exotherme de recristallisation d'environ 20°C vers les hautes températures indique que l'amorphe formé au cours du broyage est de plus en plus résistant à la recristallisation. Ce comportement peut être simplement dû à la diminution de la fraction cristalline résiduelle, c'est-à-dire à une réduction du nombre de germes cristallins qui a une répercussion directe sur la cinétique de recristallisation. Ce comportement peut aussi être dû à un changement progressif de la nature de l'état amorphe produit au cours du broyage. Une discussion approfondie concernant ces aspects sera menée dans la section I.D de ce chapitre.

- Un pic endothermique correspondant à la fusion des échantillons. La position de ce pic est peu sensible à la durée de broyage (cf. Tableau II-2). Toutefois, une analyse précise de la position de l'endotherme montre que la température de fusion (T_f) baisse légèrement de 158°C à 147°C au cours des cinq premières heures de broyage puis augmente jusqu'à 152°C entre 5 et 29 heures de broyage. La diminution initiale de T_f est à attribuer à la réduction de la taille des cristallites lors des premiers temps de broyage (effet Gibbs-Thomson [52]) et à l'introduction de défauts cristallins. L'augmentation de T_f au-delà de 5 heures de broyage est à associer à une augmentation de la taille des cristallites obtenus par recristallisation au réchauffage de la fraction amorphisée par broyage.

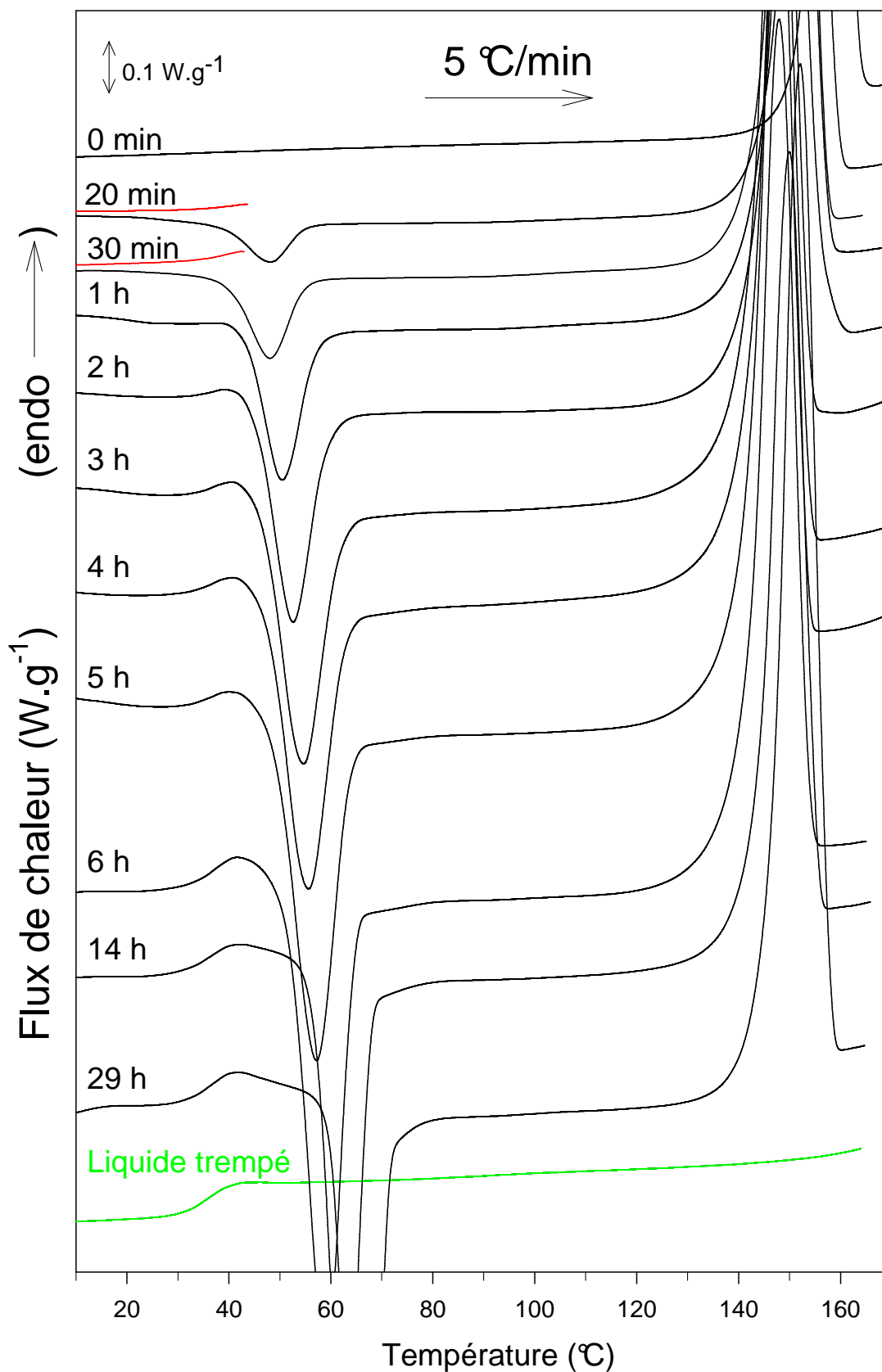


Figure II-8 : Thermogrammes enregistrés au réchauffage à $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ du α -glucose cristallin après différents temps de broyage à -15°C variant de 0 à 29 heures. Pour 20 et 30 minutes de broyage, la partie réversible des thermogrammes obtenus au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) par DSC à modulation est également représentée jusque la zone de transition vitreuse. Amplitude de modulation 0.796°C / Période de modulation : 60 secondes.

Les thermogrammes enregistrés au réchauffage après différents temps de broyage montrent donc deux événements enthalpiques indépendants caractéristiques de l'état amorphe formé au cours du broyage. Ces deux événements sont le saut de chaleur spécifique à la transition vitreuse et la recristallisation systématique de la fraction amorphe un peu au-dessus de T_g . Nous allons maintenant utiliser ces deux signatures de l'état amorphe pour déterminer l'évolution de la fraction amorphisée par deux méthodes indépendantes.

I.A.1 Estimation de la fraction amorphe à partir de l'amplitude du saut de C_p à la transition vitreuse

L'amplitude du saut de C_p observé à la transition vitreuse est proportionnelle à la fraction d'amorphe (X_{am}) qui constitue l'échantillon. La comparaison du saut de C_p dans les échantillons broyés avec celle d'un échantillon purement amorphe ($X_{am} = 1$) permet donc d'obtenir directement la fraction d'échantillon amorphisé $X_{am}(t)$ au cours du broyage. L'amplitude du saut de C_p ainsi que les taux d'amorphe $X_{am}(t)$ qui en découlent sont reportés dans le Tableau II-1. Il est à noter que nous avons choisi comme échantillon de référence totalement amorphe ($X_{am} = 1$) le liquide trempé dont la pureté de l'état physique est clairement démontrée par l'absence totale de fusion au réchauffage.

Durée de broyage	ΔC_p mesuré ($J.K^{-1}.g^{-1}$)	$X_{am}(t)$ %
0 min	0.00	0
20 min	> 0.13	> 17
30 min	> 0.19	> 25
1 h	0.25	33 ± 2
2 h	0.38	51 ± 2
3 h	0.46	61 ± 2
4 h	0.52	69 ± 2
5 h	0.67	89 ± 2
6 h	0.68	91 ± 2
14 h	0.75	100
29 h	0.75	100
Liquide trempé	0.75	100

Tableau II-1 : Estimation de la fraction de glucose amorphisée $X_{am}(t)$ en fonction de la durée de broyage. $X_{am}(t)$ est calculé en comparant l'amplitude du saut de chaleur spécifique à la transition vitreuse des différents échantillons broyés à celle du liquide trempé pour lequel $X_{am} = 100$ %. Pour 20 et 30 minutes de broyage, les estimations sont déterminées à partir de la partie réversible du flux de chaleur.

Les résultats du Tableau II-1 indiquent qu'après 14 heures de broyage, l'amorphisation du glucose par broyage est totale. Les valeurs de $X_{am}(t)$ calculées par cette méthode montrent que l'amorphisation est perceptible dès les premiers temps du processus de broyage. On notera toutefois que, pour les faibles fractions d'amorphe, le processus de cristallisation empiète sur la transition vitreuse aux premiers temps de broyage ($t_{br} < 1$ h) ce qui rend difficile l'estimation de la fraction amorphisée par cette méthode. C'est pourquoi, pour 20 et 30 minutes de broyage, l'estimation de l'amplitude du saut de C_p est effectuée à partir de la partie réversible du flux de chaleur.

I.A.2 Estimation de la fraction amorphe par comparaison des enthalpies de fusion et de cristallisation

Une autre méthode, fréquemment utilisée pour déterminer le taux d'amorphe d'un échantillon, consiste à comparer son enthalpie de cristallisation (ΔH_{cr}) à son enthalpie de fusion (ΔH_f). On a alors, comme montré dans l'annexe B :

$$X_{am} = \frac{\Delta H_{cr}^{mes}(T_{cr})}{\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr})} \quad (\text{eq. II.1})$$

Où $\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr}) = \Delta H_f - \Delta C_p \cdot (T_f - T_{cr})$ (eq. II.2)

T_{cr} , T_f sont respectivement les températures de cristallisation et de fusion.

Le Tableau II-2 regroupe les températures et les enthalpies de cristallisation et de fusion, ainsi que la fraction d'amorphe $X_{am}(t)$ correspondante déduite de l'équation *eq.II.1*.

Durée de broyage	T_{cr} (°C)	ΔH_{cr} (J/g)	T_f (°C)	ΔH_f (J/g)	$X_{am}(t)$ %
0 min	-	-	158.2	196.0	0
20 min	48.1	9.7	152.9	157.4	12 ± 27
30 min	48.0	18.5	150.8	179.7	23 ± 3
1 h	50.4	32.1	151.0	157.0	38 ± 3
2 h	52.4	48.4	149.8	155.5	55 ± 3
3 h	54.4	62.1	148.0	163.0	69 ± 3
4 h	55.4	71.7	148.2	154.8	78 ± 3
5 h	57.0	78.3	147.8	166.0	84 ± 3
6 h	57.2	88.0	148.5	170.0	94 ± 3
14 h	61.9	99.1	149.8	167.0	100
29 h	66.0	120.0	152.0	197.0	100

Tableau II-2 : Caractéristiques thermodynamiques des échantillons de α -glucose broyés déduites de l'analyse des thermogrammes de la Figure II-8.

Les valeurs de $X_{am}(t)$ concordent de manière générale avec celles mesurées à partir des sauts de chaleur spécifique. Elles sont légèrement inférieures pour $t_{br} \leq 1$ h et légèrement supérieures pour $t_{br} \geq 1$ h. Elles sont par contre légèrement supérieures pour les temps de broyage intermédiaires.

I.B Etude par diffraction des rayons X

La Figure II-9 présente les diagrammes de diffraction des rayons X d'échantillons de α -glucose initialement cristallin enregistrés après des temps de broyage à -15°C variant de 0 à 14 heures. Les diagrammes de diffraction montrent une évolution rapide lors des premiers temps de broyage. On observe en particulier une diminution rapide de l'intensité des pics de Bragg au cours temps de broyage ainsi qu'un important élargissement. Cet élargissement est particulièrement visible sur la raie la plus intense à $2\theta = 20.64^\circ$, représentée dans l'insert après renormalisation.

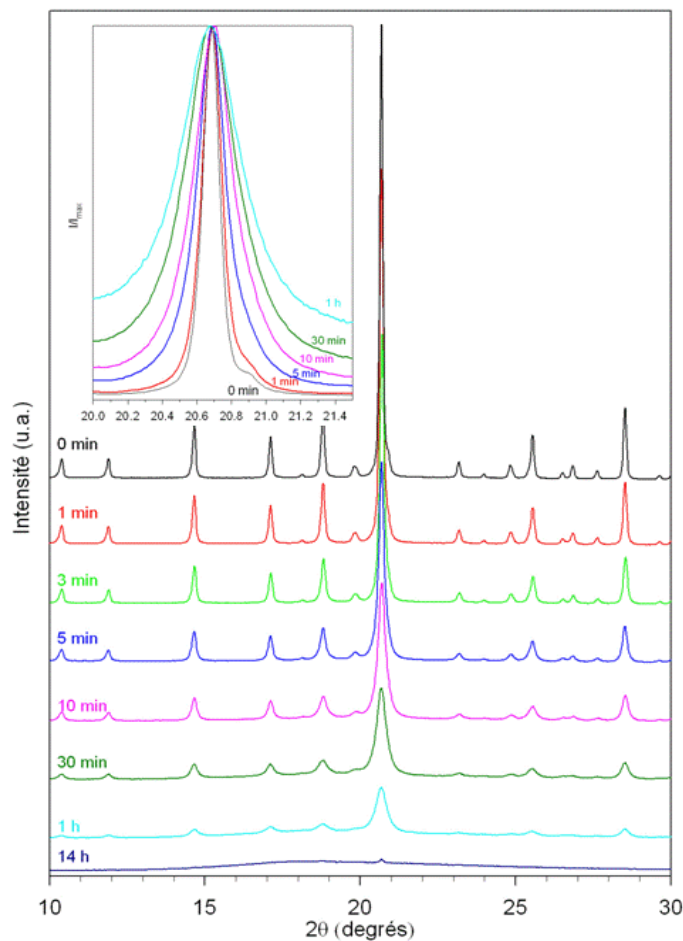


Figure II-9 : Evolution du diagramme de diffraction des rayons X du α -glucose cristallin broyé à -15°C en fonction de la durée de broyage. Les diagrammes de diffraction des rayons X ont été enregistrés à -50°C . L'insert représente l'évolution de la raie la plus intense du glucose à 20.64° en fonction de la durée de broyage.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse (partie I, chapitre II) l'intensité intégrée d'une raie d'un diagramme de diffraction des rayons X est directement proportionnelle à la quantité de matière. Par conséquent, il est possible d'estimer la fraction amorphe au sein d'un échantillon, en comparant la valeur de l'intensité intégrée d'une raie isolée à l'intensité intégrée de la même raie d'un échantillon 100% cristallin. Cette estimation est accessible en supposant que les taux de remplissage des différents capillaires sont similaires. Cette supposition est assurément une approximation dans la mesure où la plupart du temps les échantillons broyés présentent des granulométries différentes (et donc des taux de remplissages différents, ce qui influence sur l'intensité intégrée des raies) selon la durée de broyage. Toutefois, la forte propension des échantillons broyés à recristalliser nous empêche d'adjoindre à la poudre une quantité constante d'un échantillon étalon, qui permettrait d'effectuer ce calcul rigoureusement en s'affranchissant du biais induit par des taux de remplissage différents. Le Tableau II-3 présente l'évolution temporelle de la fraction amorphe au sein des échantillons de α -glucose cristallin broyés, ainsi que les valeurs de l'intensité intégrée de la raie située à 14.8 en 2θ ayant permis la détermination de cette fraction amorphe.

Durée de broyage (min)	Intensité intégrée	$X_{am}(t)$ %
0	5865	0
1	5658	4 ± 2
3	4724	19 ± 2
5	4405	25 ± 2
10	3932	33 ± 2
30	3160	46 ± 2
60	1873	68 ± 2
840	-	100

Tableau II-3 : Taux d'amorphe déduits des intensités intégrées des raies des diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons de α -glucose cristallin broyé à -15°C .

Ces données suggèrent qu'après 30 minutes de broyage presque la moitié de l'échantillon est amorphe. L'évolution temporelle de la fraction amorphe, estimée par diffraction des rayons X, est donc plus rapide que celle déterminée à partir des expériences de DSC.

I.C Etude par spectroscopie Raman

La méthode utilisée pour la quantification du taux de glucose amorphe par spectroscopie Raman est basée sur l'analyse du spectre aux basses fréquences (BF). Cette méthode a déjà été employée avec succès pour analyser l'état glacial du triphenyl-phosphite (TPP) [156], qui avait été annoncé comme un état amorphe différent des états liquide et vitreux [157]. L'analyse des spectres Raman aux basses fréquences a permis de montrer que cet état était en fait composé de domaines nanocristallins du cristal dispersés au sein de liquide sous-refroidi non transformé [158, 159]. L'analyse aux BF a donc montré à cette occasion l'aptitude de la spectroscopie Raman à sonder l'état cristallin et en particulier à l'échelle nanométrique.

En tant que composé moléculaire, le glucose est caractérisé par la coexistence d'interactions intramoléculaires fortes et d'interactions intermoléculaires faibles. Cette disparité entre ces deux types de forces interatomiques est responsable de la séparation entre les modes de vibration internes présents aux moyennes et hautes fréquences, des modes de vibration externes (encore appelés modes de réseaux) situés aux basses fréquences. Ceci explique la forte sensibilité du spectre Raman aux BF à la détection de l'ordre à longue distance.

La détermination de la fraction amorphe par cette méthode requiert un traitement des spectres en quatre étapes :

1) Tout d'abord, afin de focaliser l'analyse du spectre BF sur la seule diffusion inélastique (diffusion Raman), il est nécessaire de retirer la diffusion quasi-élastique (dite QES pour Quasi-Elastic Scattering). Cette QES, attribuée à des fluctuations rapides, domine le spectre pour les fréquences très proches de l'excitatrice ($\nu < 15 \text{ cm}^{-1}$). La contribution de la QES, très importante dans les liquides moléculaires, est moindre dans les amorphes vitreux. Pour le glucose vitreux, la contribution de la QES est si faible qu'elle sera négligée.

2) Le spectre BF est ensuite transformé en susceptibilité Raman, selon la relation suivante :

$$X''(\nu) = \frac{I(\nu)}{n(\nu) + 1} \quad (\text{eq. II.3})$$

Où $I(\nu)$ est l'intensité Raman et $n(\nu)$ le facteur de population de Bose.

La susceptibilité Raman est reliée à la densité d'état par la relation :

$$X''(\nu) = \frac{C(\nu)}{\nu} \cdot g(\nu) \quad (\text{eq. II.4})$$

Où $C(\nu)$ est le coefficient de couplage lumière-vibration

$g(\nu)$ est la densité d'états vibrationnels

La susceptibilité Raman est donc généralement considérée comme étant représentative de la densité d'états vibrationnels. Et dans la mesure où les modes de réseaux (modes externes) sont séparés des modes internes, la densité d'états vibrationnels se conserve après normalisation sur une gamme de fréquences où les pics de phonons sont détectés.

La Figure II-10 représente la susceptibilité Raman aux basses fréquences du α -glucose cristallin non broyé et du α -glucose cristallin broyé 14 heures à -15°C . Ces spectres ont été enregistrés à 0°C pour éviter toute évolution structurale de l'échantillon broyé lors de l'acquisition.

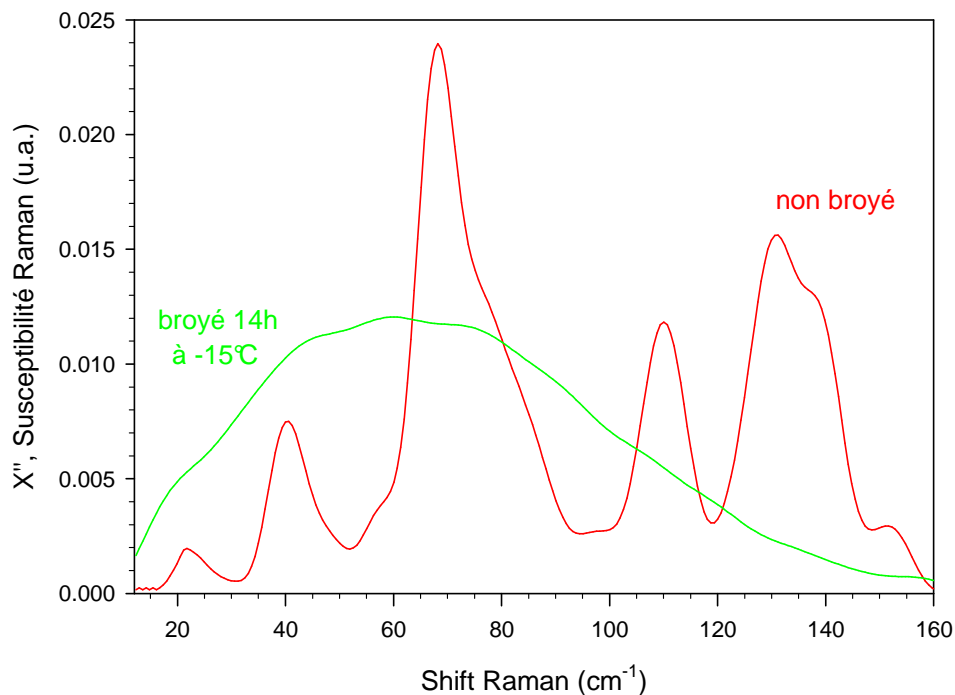


Figure II-10 : Représentation de la susceptibilité Raman aux basses fréquences du α -glucose cristallin non broyé et broyé 14h à -15°C . Les spectres Raman ont été enregistrés à 0°C afin d'éviter toute évolution structurale de l'échantillon broyé au cours de la mesure.

Le spectre du cristal est caractérisé par les modes de vibration externes relatifs à la structure cristalline du α -glucose cristallin. Ces modes ne se retrouvent pas dans le spectre de l'échantillon broyé à basse température, comme attendu pour un amorphe vitreux.

3) L'examen visuel du spectre différence obtenu à partir des deux spectres précédents permet alors de déterminer la gamme de fréquences où la signature du cristal présente sa contribution la plus forte. Le spectre différence est présenté sur la Figure II-11.

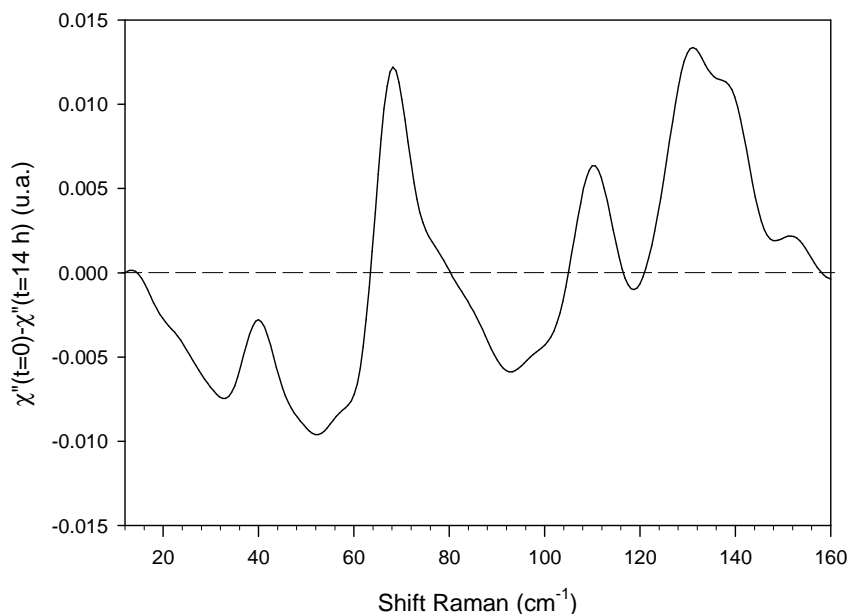


Figure II-11 : Représentation de la différence de la susceptibilité Raman entre l'échantillon de glucose cristallin non broyé ($\chi''(t=0)$) et l'échantillon amorphisé par broyage ($\chi''(t=14\text{ h})$).

On constate que le cristal contribue le plus fortement dans la gamme de fréquences $120\text{-}160\text{ cm}^{-1}$.

4) Pour chaque temps de broyage, l'intensité Raman est convertie en susceptibilité et l'intensité intégrée est normalisée sur la gamme de fréquences où la contribution du cristal est la plus importante i.e. $120\text{-}160\text{ cm}^{-1}$. La Figure II-12 représente les spectres différences entre le spectre du glucose cristallin et les spectres du glucose broyé pour les différents temps de broyage.

La fraction de glucose amorphisée par broyage au cours du temps ($X_{am}(t)$) est déduite des intensités intégrées dans la zone sensible au cristal (de 120 à 160 cm^{-1}), en effectuant le rapport suivant :

$$X_{am}(t) = \frac{X''(t=0) - X''(t)}{X''(t=0) - X''(t=14h)} \quad (\text{eq. II.5})$$

Où $X''(t=0)$ est la susceptibilité Raman du cristal, $X''(t=14h)$ est la susceptibilité de l'échantillon broyé 14h à -15°C , et $X''(t)$ est la susceptibilité Raman de l'échantillon partiellement amorphisé après une durée t de broyage.

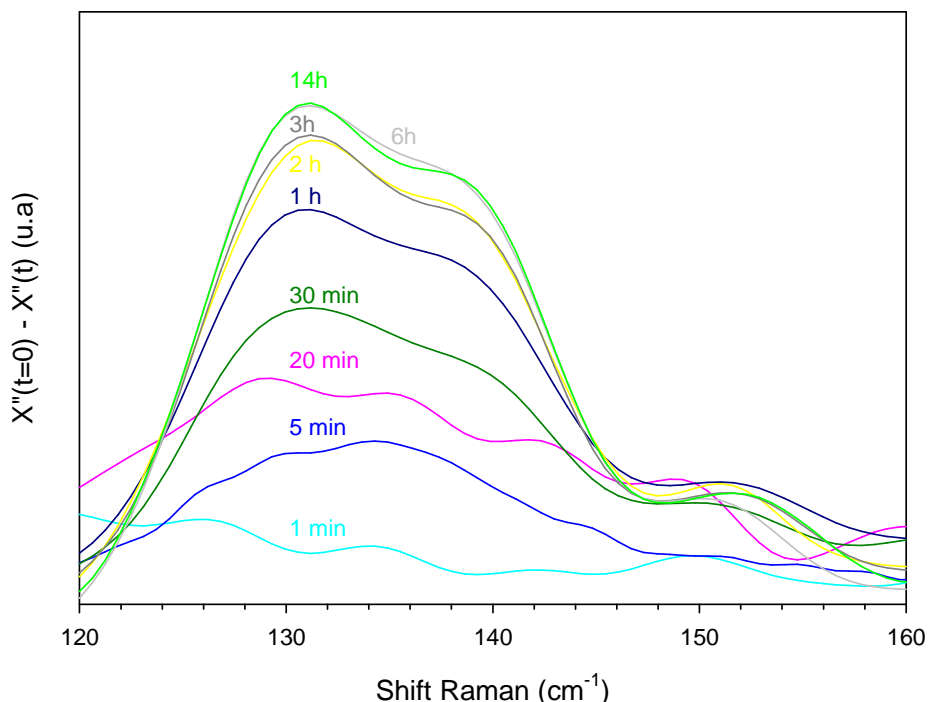


Figure II-12 : Spectres différences entre le spectre Raman du cristal ($\chi''(t=0)$) et le spectre Raman de l'échantillon broyé ($\chi''(t)$) enregistré après une durée t de broyage à -15°C . La durée de broyage est indiquée sur chaque spectre différence.

La fraction amorphe $X_{\text{am}}(t)$ estimée à partir de l'équation *eq. II.5* pour chaque temps de broyage est reportée dans le Tableau II-4. Ces valeurs mettent en évidence une augmentation rapide de la fraction amorphisée dès les premiers temps de broyage. Après 20 minutes de broyage, près de la moitié de l'échantillon est déjà amorphisée. Ce pourcentage de fraction amorphe est entre deux et quatre fois plus important que celui déterminé par DSC pour le même temps de broyage.

Durée de broyage	$X_{\text{am}}(t)$ (%)
0 min	0
1 min	3 ± 1
5 min	5 ± 2
20 min	47 ± 6
30 min	59 ± 4
1 h	83 ± 4
2 h	92 ± 4
3 h	93 ± 3
6 h	98 ± 2
14 h	100

Tableau II-4 : Estimation de la fraction de glucose amorphisé par broyage à partir des spectres Raman.

Il est tout de même important de noter que nous avons postulé qu'après 14 heures de broyage, le spectre Raman du glucose correspondait à un échantillon totalement amorphisé. L'amorphisation totale après cette durée de broyage s'appuie sur les résultats obtenus par diffraction des rayons X et DSC. Toutefois, on peut remarquer sur la Figure II-10 que le spectre de l'échantillon de glucose broyé 14 heures présente de légères traces de structuration et ne peut donc rigoureusement être utilisé pour servir de référence pour le calcul de la fraction amorphisée ($X_{am(t)}$). Une possibilité alternative aurait été de calculer le taux d'amorphe en utilisant comme référence celui du liquide trempé, qui est un échantillon assurément totalement amorphe. Toutefois, cette possibilité n'est pas envisageable ici, puisque le glucose trempé est constitué d'un mélange des deux anomères, contrairement au glucose amorphe obtenu par broyage. La pertinence des estimations faites par spectroscopie Raman pourra être évaluée par des expériences complémentaires basées sur des mélanges physiques de glucose cristallin et glucose amorphe, qui fourniraient une courbe d'étalonnage pour la détermination de la fraction amorphisée.

I.D Discussion

Dans ce chapitre, nous avons tenté de déterminer, par plusieurs techniques expérimentales indépendantes, la cinétique d'amorphisation du α -glucose cristallin lors d'une opération de broyage à -15°C . Ces déterminations sont fondées sur les évolutions au cours du broyage de l'amplitude du saut de chaleur spécifique, de l'enthalpie de recristallisation, de l'intensité intégrée des raies des diagrammes de diffraction, et du spectre Raman aux basses fréquences. Les quatre évolutions correspondantes sont regroupées sur la Figure II-13 (DSC (∇, ∇), diffraction des rayons X (\blacksquare), diffusion Raman (\bullet)).

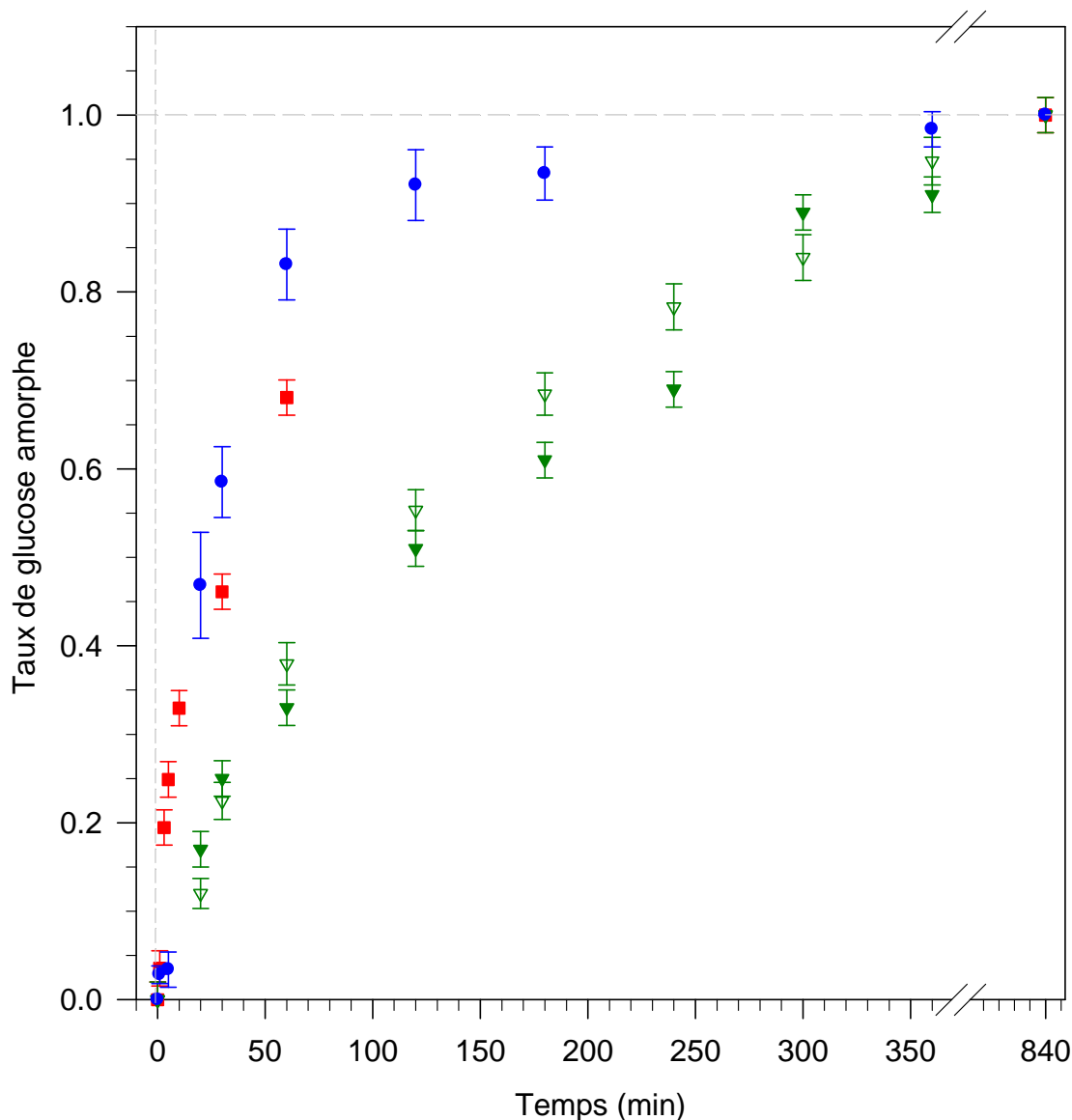


Figure II-13 : Evolution du taux d'amorphe au sein des échantillons de α -glucose initialement cristallin broyé à -15°C en fonction de la durée de broyage. Le taux d'amorphe est estimé par trois techniques différentes :

- la DSC, comparaison des ΔC_p (∇) et des enthalpies de cristallisation et fusion (∇)
- la diffraction des rayons X (\blacksquare)
- la diffusion Raman (\bullet)

Les quatre cinétiques ont la même allure. Elles présentent toutes une absence d'incubation et une concavité dirigée vers le bas traduisant un ralentissement progressif de la cinétique d'amorphisation au fur et à mesure du broyage. En revanche, les quatre cinétiques ne se superposent pas sur une courbe unique. Elles se divisent au contraire en deux groupes. Le premier comprend les cinétiques déterminées par diffusion Raman et diffraction des rayons X. Ces cinétiques sont les plus rapides avec un temps de demi-transformation d'environ 30 min. Le deuxième groupe comprend les cinétiques déterminées par l'amplitude du saut de C_p et par l'enthalpie de recristallisation. Ces deux cinétiques se superposent mais

sont nettement moins rapides que celles du premier groupe, avec un temps de demi-transformation d’au moins 120 min. Cette différence forte entre les temps de demi-transformation reflète un écart important entre les estimations du taux d’amorphe déterminées par les techniques du groupe 1 et celles de groupe 2. Elle est maximale (de l’ordre de 50 %) après environ 1 heure de broyage. Cette différence est donc beaucoup trop importante pour être attribuée aux incertitudes expérimentales.

La Figure II-14 représente les quatre cinétiques d’amorphisation après réduction du temps de broyage par le temps de demi-transformation vers l’état amorphe de chacune d’elle.

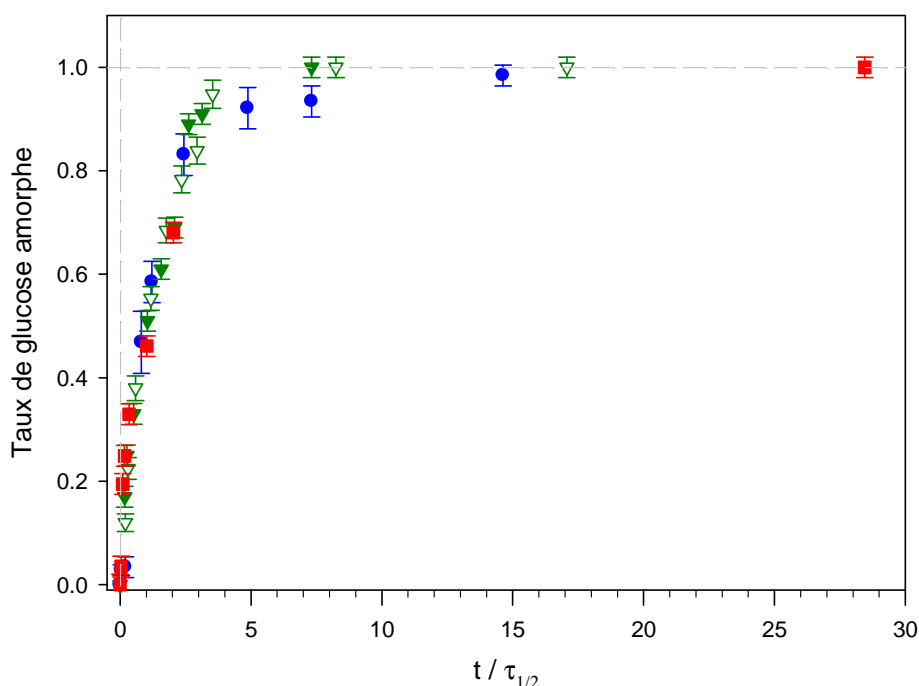


Figure II-14 : Cinétique d’amorphisation du α -glucose cristallin observée par différentes techniques. L’axe des abscisses est réduit par le temps caractéristique de chacune des cinétiques.
 - la DSC, comparaison des ΔC_p (∇) et des enthalpies de cristallisation et fusion (∇)
 - la diffraction des rayons X (\blacksquare)
 - la diffusion Raman (\bullet)

On constate qu’avec cette échelle réduite, les quatre cinétiques se superposent parfaitement sur une courbe maîtresse. Cela indique que les cinétiques reflètent une même loi temporelle d’amorphisation mais avec des temps caractéristiques différents. La forme de la courbe maîtresse suggère que les quatre cinétiques d’amorphisation correspondent à une dépendance exponentielle de la forme [160] :

$$X_{am}(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)} \quad (\text{eq. II.6})$$

Où τ est le temps caractéristique associé à chaque cinétique. Le meilleur ajustement de cette loi sur les cinétiques expérimentales d’amorphisation est présenté sur la Figure II-15.

Cet ajustement se révèle correct pour chaque technique de caractérisation et les temps caractéristiques déduits de l'ajustement sont reportés dans le Tableau II-5.

Technique expérimentale	Temps caractéristique de cinétique, τ (en min)
DSC, C_p	165 ± 10
DSC, ΔH_{cr}	146 ± 4
DRX	42 ± 7
Raman	35 ± 3

Tableau II-5 : Temps caractéristiques déduits de l'ajustement par une loi monoexponentielle des cinétiques d'amorphisation observées pour chaque technique expérimentale.

L'ajustement conduit à un temps caractéristique proche de $\tau = 40$ min pour les cinétiques déterminées par Raman et diffraction des rayons X et proche de $\tau = 150$ min pour les cinétiques déterminées à partir du saut de C_p et de l'enthalpie de recristallisation.

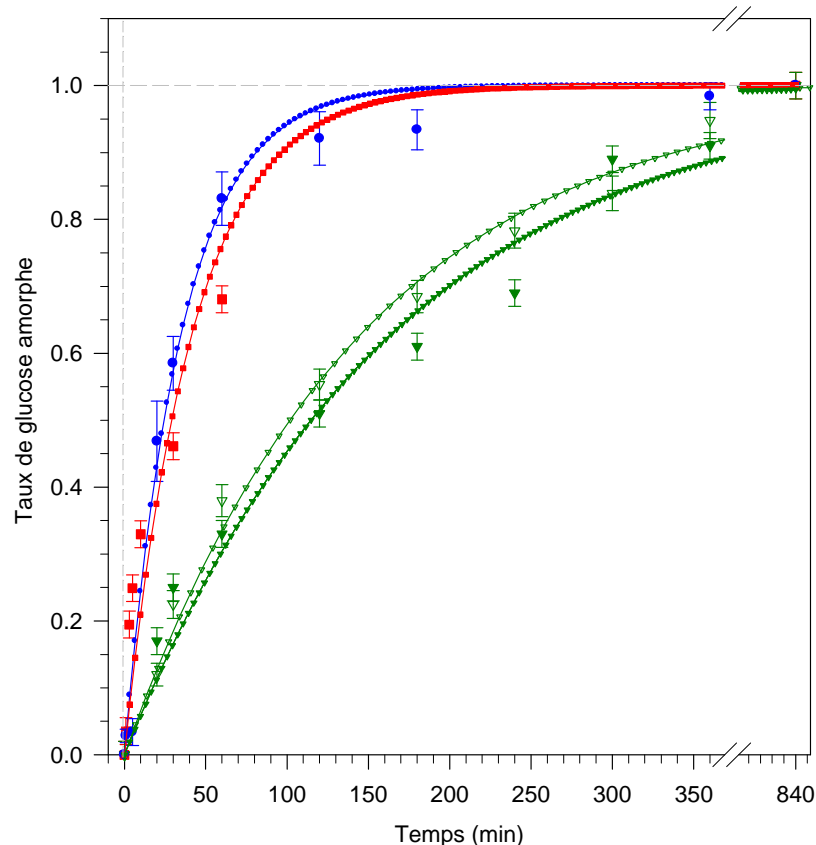


Figure II-15 : Ajustement par une loi monoexponentielle des cinétiques d'amorphisation déterminées par différentes techniques :
 - la DSC, comparaison des ΔC_p (∇) et des enthalpies de cristallisation et fusion (∇)
 - la diffraction des rayons X (\blacksquare)
 - la diffusion Raman (\bullet)

Chacune des techniques utilisées dans cette étude est *a priori* apte à caractériser et à quantifier les états cristallins et amorphes. Cela apparaît d'ailleurs clairement pour les cas extrêmes que sont les échantillons non broyés (c'est-à-dire parfaitement cristallins) et les échantillons fortement broyés (c'est-à-dire parfaitement amorphes). Le fait que l'estimation du taux d'amorphe pour les temps de broyage intermédiaires soit en revanche très différente selon la technique de caractérisation utilisée, laisse penser que les échantillons en cours de broyage ne peuvent pas s'identifier à de simples mélanges physiques de matière amorphe et de matière cristalline. Cela montre que la transformation cristal \rightarrow amorphe au cours du broyage s'opère par une désorganisation structurale progressive des cristallites. Il en résulte que la poudre en cours de broyage est composée d'un panel de cristallites plus ou moins défectueux incompatible avec une description en termes de système biphasique caractérisé par une fraction amorphe (X_{am}) et une fraction cristalline ($1-X_{am}$). De plus, les techniques (DRX, Raman, DSC) et les méthodes d'analyses associées qui sont habituellement employées pour caractériser la dualité cristal / amorphe ne sont pas adaptées pour décrire et quantifier finement les états structuraux intermédiaires entre le cristal parfait et l'état parfaitement amorphe. Utiliser ces techniques pour caractériser une dualité cristal / amorphe au cours du broyage revient donc à définir une frontière entre une « matière plutôt ordonnée » assimilée à l'état cristallin et une « matière plutôt désordonnée » associée à l'état amorphe. Cette frontière est bien sûr totalement arbitraire, non contrôlable, et dépendant du principe même de la technique expérimentale utilisée pour la caractérisation :

- En diffraction des rayons X, les pics de Bragg sont la signature d'un ordre structural tridimensionnel à longue distance. Toute modification, même très faible, de cet ordre a une répercussion directe et forte sur les raies de Bragg alors même que ces modifications ne sont pas de nature à produire un état amorphe. La diffraction des rayons X apparaît donc plus comme une technique permettant de caractériser la disparition d'un état cristallin sous broyage que l'apparition d'un état amorphe. De plus, indépendamment des modifications structurales, l'évolution de la microstructure a elle aussi une répercussion sur le diagramme de diffraction. Cette répercussion peut être forte puisque par exemple le diagramme de diffraction d'une poudre nano-structurée mais dépourvue de défauts peut avoir l'apparence de celui d'un amorphe.
- En spectroscopie Raman, comme pour la diffraction des rayons X, les évolutions du spectre Raman reflètent plus la disparition du cristal parfait que l'apparition

de l'état amorphe. En effet, la méthode que nous avons utilisée se focalise sur les modes externes (modes de réseau) du glucose cristallin, qui sont par conséquent très sensibles à l'ordre à longue distance. La moindre brisure de cet ordre, par exemple par l'introduction de désordre structural lors du processus de broyage, engendre des modifications importantes dans le spectre Raman, sans toutefois induire nécessairement d'amorphisation.

- En DSC, le saut de chaleur spécifique observé au réchauffage lors de la transition vitreuse est associé à la libération des degrés de libertés translationnels et rotationnels des molécules constituant le matériau amorphe. Cette signature a donc plus un caractère dynamique qu'un caractère structural. Or, les tous premiers défauts cristallins générés par le broyage sont caractéristiques d'un désordre statique. On peut donc se demander comment, et à partir de quel moment, l'augmentation de ce désordre statique va donner naissance à un désordre dynamique, intrinsèquement gelé puisqu'il est obtenu directement en dessous de T_g . Répondre à cette question fondamentalement intéressante dépasse le cadre de cette thèse et nécessiterait notamment l'utilisation de méthodes d'investigation permettant de sonder l'état structural des matériaux broyés sur des distances très courtes (telles que la micro diffraction, la micro analyse thermique, ou la microscopie à champ proche). Cependant, la nécessité d'accumuler des défauts statiques pour engendrer un désordre dynamique implique que les modifications structurales dues au broyage soient perçues plus tardivement sur le saut de chaleur spécifique que sur les diagrammes de diffraction des rayons X et les spectres Raman. Il en est de même pour la recristallisation qui est directement dépendante de la mobilité moléculaire acquise par libération des degrés de liberté lors du passage de la transition vitreuse.

Le désordre structural engendré par le broyage est donc détecté de manière immédiate et directe en diffraction des rayons X et en spectroscopie Raman alors que ce désordre doit être accumulé pour devenir dynamique et être détecté par les techniques d'analyse thermique. Cette condition est à l'origine des temps de relaxation nettement plus faibles (Tableau II-5) qui décrivent l'évolution structurale du matériau en cours de broyage. Puisque les critères de détection de l'état amorphe en DSC sont plus sévères que ceux des techniques de caractérisation structurale, on peut penser que cette technique donne une description plus réaliste et plus juste de la cinétique d'amorphisation au cours du broyage.

D'un point de vue pratique, la détermination du taux d'amorphe dans un mélange physique de matière cristalline et d'amorphe peut donc être obtenue à la fois par les techniques de caractérisations structurales et thermodynamiques. En revanche, lorsqu'il s'agit d'un matériau partiellement désordonné, tel qu'une poudre cristalline broyée, les techniques thermodynamiques s'avèrent plus appropriées.

Afin d'approfondir la question de l'amorphisation au niveau microstructural, nous avons entrepris une investigation de l'évolution microstructurale du glucose au cours du broyage.

II Evolution microstructurale du α -glucose cristallin sous broyage en fonction de la température

Les résultats que nous avons obtenus par diffraction des rayons X (partie II – Chapitre I) ont montré que le glucose cristallin s'amorphise sous broyage à -15°C alors qu'il reste structurellement invariant lorsqu'il est broyé à température ambiante. Ces températures de broyage présentent l'avantage d'être à la fois assez proches l'une de l'autre et voisines de la température ambiante de sorte que les deux opérations de broyage ont pu être réalisées à l'aide du même broyeur en plaçant simplement celui-ci à l'intérieur ou à l'extérieur d'une chambre froide régulée à -15°C . Cette possibilité exceptionnelle nous donne l'opportunité d'étudier en détail le rôle du paramètre "température de broyage" sur le mécanisme d'amorphisation, pour des sollicitations mécaniques rigoureusement identiques (même broyeur planétaire, même intensité de broyage, même quantité de matière...). L'objectif est ici de caractériser et de confronter les évolutions microstructurales des poudres cristallines lors de broyages amorphisant (à -15°C) et non amorphisant (à T_{amb}) de manière à mieux comprendre les mécanismes microscopiques qui déclenchent et gouvernent l'amorphisation sous broyage. Ces évolutions microstructurales seront déterminées de manière directe par une analyse fine de l'évolution des diagrammes de diffraction X au cours des premiers temps du broyage. Les modifications énergétiques associées à ces évolutions structurales seront également évaluées de manière indirecte par une analyse conjointe des pics de fusion enregistrés en DSC au réchauffage des échantillons broyés.

II.A Résultats expérimentaux

II.A.1 Evolution temporelle du diagramme de diffraction des rayons X du α -glucose en fonction de la température de broyage

Les Figure II-16 et Figure II-17 montrent en détail les évolutions parallèles des diagrammes de diffraction X du α -glucose enregistrés au cours des premiers temps d'opérations de broyage menées respectivement à -15°C et à T_{amb} . A -15°C (Figure II-16), l'évolution se caractérise par une décroissance et un élargissement fort et progressif des pics de Bragg qui conduit, *in fine*, à une disparition totale de ces pics après 14 heures de broyage. Cette évolution traduit l'amorphisation du α -glucose sous broyage à -15°C déjà présentée au chapitre I de cette partie. A température ambiante (Figure II-17), l'évolution est clairement différente. La décroissance et l'élargissement des pics de Bragg sont beaucoup plus faibles et ils s'interrompent au-delà d'une heure de broyage de sorte qu'après 14 heures de broyage le diagramme de diffraction présente encore les pics de Bragg caractéristiques de l'état cristallin. Cette évolution traduit donc la non amorphisation du glucose sous broyage à T_{amb} présentée au chapitre I de cette partie.

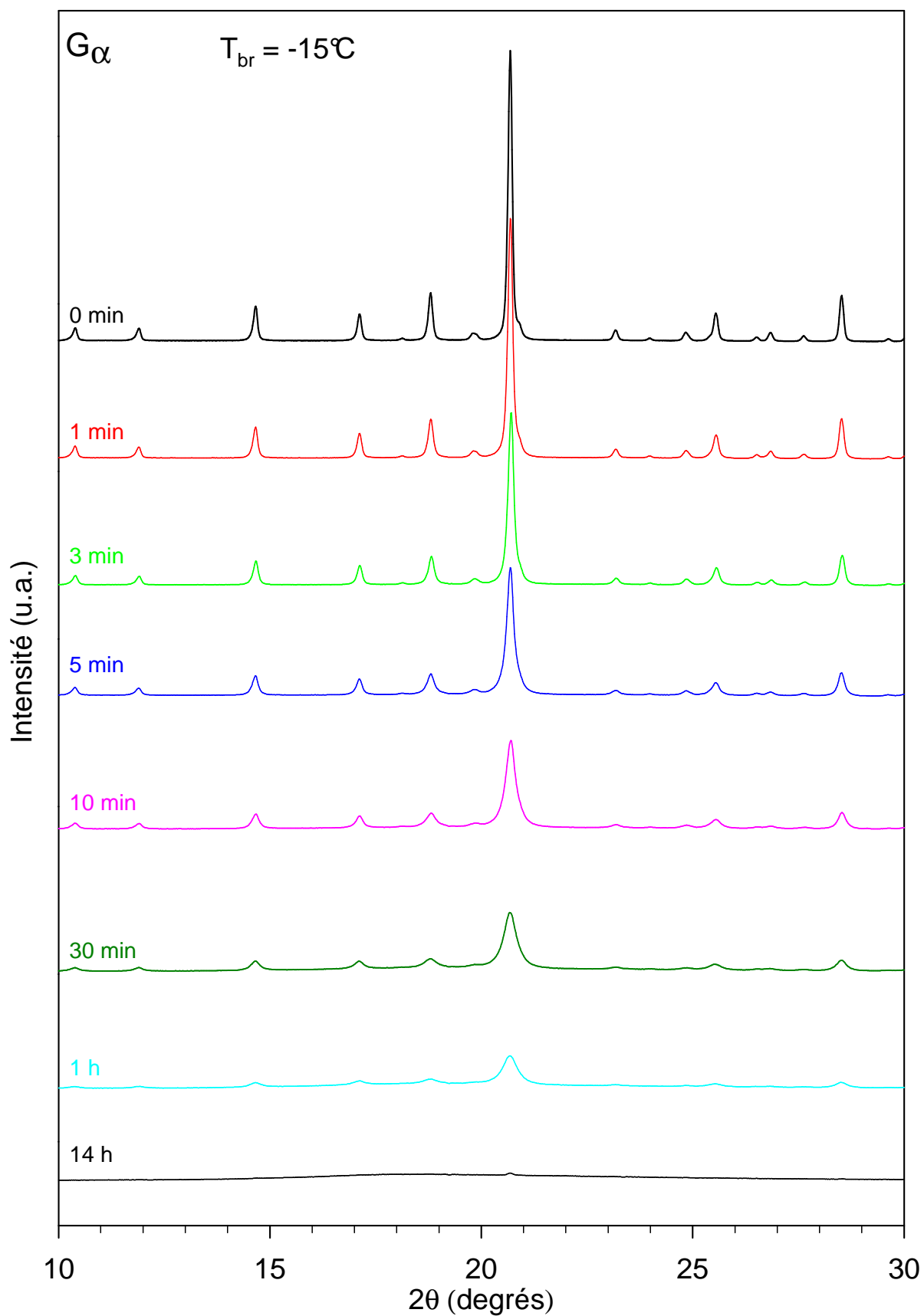


Figure II-16 : Evolution temporelle du diagramme de diffraction des rayons X du α -glucose cristallin au cours d'un broyage à -15°C . Les diagrammes de diffraction des rayons X ont été enregistrés à -50°C . Le temps d'enregistrement d'un diffractogramme est de 23200 secondes.

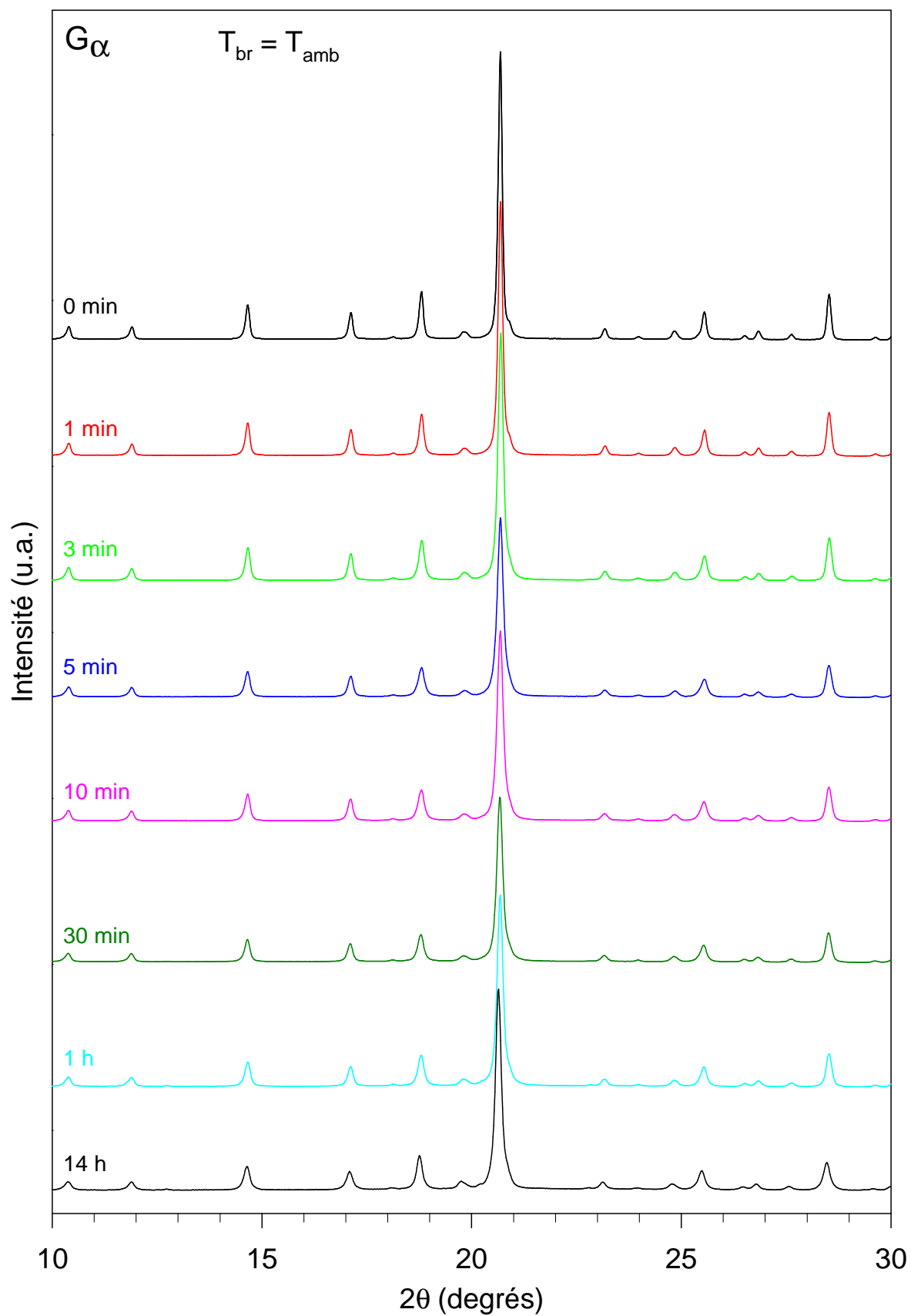


Figure II-17 : Evolution temporelle du diagramme de diffraction des rayons X du α -glucose cristallin au cours d'un broyage à température ambiante. Les diagrammes de diffraction des rayons X ont été enregistrés température ambiante. Le temps d'enregistrement d'un diffractogramme est de 23200 secondes.

II.A.2 Evolution temporelle des thermogrammes du α -glucose cristallin en fonction de la température de broyage

La **Figure II-18b** présente les pics de fusion enregistrés en DSC à 5°C/min pour les échantillons non broyé et broyé une heure à température ambiante. Bien qu'à cette température aucune transformation structurale ne soit induite par le broyage, on observe un décalage du pic de fusion de 8°C vers les basses températures ainsi qu'une diminution notable de l'enthalpie de fusion d'environ 30 J/g. Aucune évolution supplémentaire du pic de fusion n'a pu être détectée pour des durées de broyage supérieures à une heure suggérant - comme en diffraction des rayons X - une stabilisation microstructurale de l'échantillon.

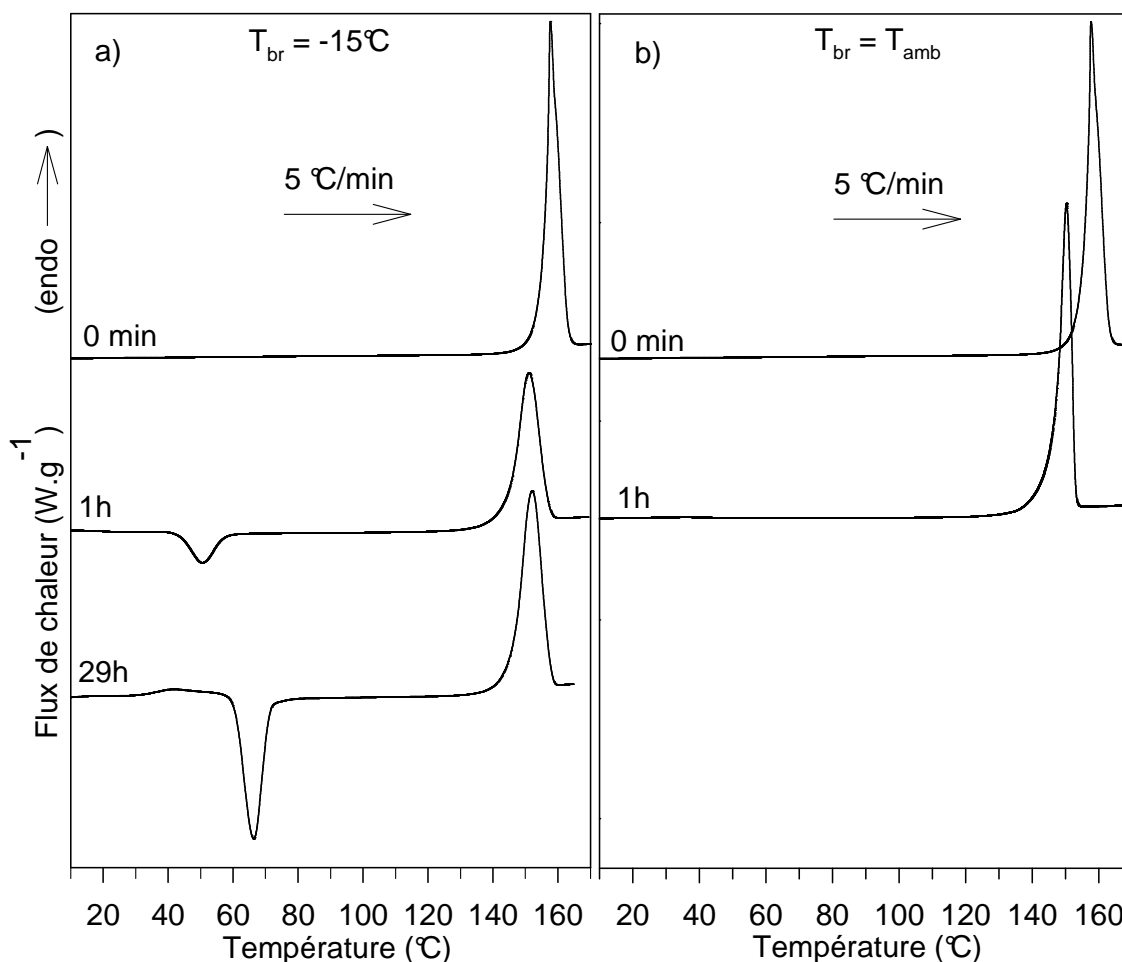


Figure II-18 : a) Thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C/min du α -glucose cristallin
 a) après 0min, 1h et 29h de broyage à -15°C.
 b) après 0 min et 1h de broyage à T_{amb}

L'évolution de la température et de l'enthalpie de fusion pour les durées de broyage comprise entre 0 et 1 heure sont reportées dans le Tableau II-6. Ces évolutions reflètent la réduction de taille des cristallites au cours du broyage et sont généralement qualifiées d'effet « Gibbs - Thomson » [52].

t_{br} (min)	T_f ($\pm 1^\circ\text{C}$)	ΔH_f (J/g)
0	158	196 ± 2
1	157	190 ± 3
3	156	189 ± 3
5	155	173 ± 3
10	154	180 ± 3
30	151	164 ± 3
60	150	167 ± 3

Tableau II-6 : Températures et enthalpies de fusion du α -glucose cristallin en fonction du temps de broyage à T_{amb} .

La Figure II-18a présente les pics de fusion enregistrés en DSC à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ pour les échantillons broyés 0h, 1h et 29h à -15°C . Comme pour l'échantillon broyé à température ambiante, on constate que la fusion se décale vers les basses températures et que son enthalpie diminue au cours de la première heure de broyage. Le décalage en température est de 7°C et la perte d'enthalpie est d'environ 40 J/g . Il faut noter qu'après une heure de broyage, la fusion est précédée d'un léger saut de chaleur spécifique situé vers 38°C et un faible exotherme de recristallisation pointant à 50°C . Ces deux évènements ont déjà été discutés au chapitre I de cette partie et montrent que l'amorphisation attendue lors d'un broyage à -15°C a déjà débuté au cours de la première heure de broyage. A cette température, l'évolution du pic de fusion ne reflète donc plus uniquement l'évolution de la microstructure de l'échantillon broyé. Elle intègre également la microstructure de la fraction cristalline issue de la recristallisation de la fraction amorphe lors du réchauffage. Cette dernière n'ayant pas subi les effets du broyage, elle présente une température et une enthalpie de fusion similaire à celle de l'échantillon cristallin non broyé. Elle a donc pour effet d'augmenter la température et l'enthalpie de fusion apparente des échantillons broyés. Cet effet est particulièrement visible sur le thermogramme de l'échantillon broyé 29h. Dans ce cas, l'échantillon broyé est totalement amorphe de sorte que la fusion n'implique que de la matière recristallisée dont le pic de fusion est très semblable à celui de l'échantillon de départ non broyé. Une légère différence subsiste cependant entre ces deux pics de fusion. Elle est probablement due au caractère finement

divisé de l'amorphe obtenu par broyage qui limite nécessairement la taille des cristallites formés lors de la recristallisation.

II.B Analyse

II.B.1 Principe de l'analyse de la microstructure des poudres broyées en diffraction des rayons X

Notre objectif est maintenant d'analyser les diagrammes de diffraction des rayons X pour déterminer les modifications structurales induites par le broyage mécanique, et en particulier les évolutions de la taille des cristallites et des microdéformations du réseau. Le terme « cristallite » désigne ici l'ensemble d'un domaine de cohérence dans le cristal et non les grains macroscopiques constituant la poudre, qui sont généralement formés de plusieurs cristallites. L'influence de la taille et des déformations des cristallites sur la forme et la largeur des raies de diffraction est montrée à l'aide d'un modèle simple en annexe C. La largeur des raies de diffraction est également fonction de la résolution instrumentale du diffractomètre qui évolue avec l'angle de diffraction. La distribution de l'intensité autour des positions de Bragg mesurée expérimentalement correspond finalement au produit de convolution du profil instrumental par le profil pur directement lié à la microstructure de l'échantillon.

La méthode utilisée afin d'opérer une analyse fine des diagrammes de diffraction est la méthode de Le Bail [161]. Cette méthode permet d'affiner la figure de diffraction dans son ensemble et d'obtenir ainsi des informations sur le profil de toutes les raies de Bragg d'un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre. L'application de cette méthode a été faite en utilisant le logiciel Fullprof [162] (cf. annexe C). Les données structurales nécessaires pour analyser les diffractogrammes sont fournies par la résolution de structure de McDonald et Beevers [123, 124]. Il est possible d'affiner les tailles et les déformations des cristallites de façon isotrope ou anisotrope. Après quelques essais préliminaires, il ressort que les modèles faisant appel à des effets anisotropes n'offrent pas d'amélioration significative par rapport au modèle utilisant des effets isotropes. Par conséquent, nous avons choisi d'utiliser le modèle isotrope pour les tailles comme pour les déformations. Ce choix est d'ailleurs cohérent avec l'observation effectuée par McDonald et Beevers selon laquelle la force des liaisons intermoléculaires du α -glucose cristallin est équitablement répartie dans toutes les directions, en accord avec l'absence de toute marque d'anisotropie dans les propriétés physiques du cristal [124].

Les analyses microstructurales ont été menées sur les échantillons de α -glucose cristallin non broyé et broyés à -15°C ou à T_{amb} et dont les diagrammes de diffraction des rayons X sont présentés sur la Figure II-16 et Figure II-17. Seules les durées inférieures ou égales à une heure ont été étudiées. Au-delà de cette durée, les diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons broyés à -15°C ne sont plus suffisamment résolus pour que le profil des raies puisse être affiné correctement.

Le profil d'accord pondéré, R_{wp} (cf. annexe C) est fréquemment utilisé pour juger de la qualité des affinements. Les valeurs obtenues pour ce facteur d'accord lors des affinements des diffractogrammes des échantillons de glucose non broyé et broyés à -15°C ou à T_{amb} sont reportées dans le Tableau II-7 :

Durée de broyage	R_{wp}	
	$T_{\text{br}} = -15^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{br}} = T_{\text{amb}}$
0 min	7.54	7.54
1 min	6.68	6.90
3 min	6.86	6.47
5 min	6.83	7.04
10 min	8.11	6.95
30 min	8.40	6.20
1h	7.16	5.93

Tableau II-7 : Valeurs du facteur d'accord pondéré R_{wp} caractérisant la qualité des affinements des diagrammes de diffraction des rayons X des échantillons de α -glucose broyé à -15°C et à T_{amb} , présentés respectivement sur les Figure II-16 et Figure II-17 .

De manière générale, pour les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre, le facteur R_{wp} est de l'ordre de 10 % [163]. Compte tenu des limitations liées notamment au temps d'acquisition forcément fini, aux recouvrements entre raies voisines au cours de l'amorphisation, au développement du bruit de fond pour les échantillons broyés, les valeurs obtenues ici pour le facteur d'accord sont tout à fait acceptables. Ce qui signifie que la détermination des paramètres microstructuraux (taille et déformation) issus des différents affinements est correcte.

II.B.2 Analyse de la microstructure des poudres broyées

Le **Figure II-19** présente les principales grandeurs physiques qui caractérisent les évolutions microstructurales induites par les opérations de broyage à T_{amb} et à -15°C .

- La Figure II-19a présente l'évolution du diamètre moyen des cristallites en fonction de la durée de broyage. Selon le modèle d'affinement, les cristallites du α -glucose cristallin sont considérées comme sphériques, c'est-à-dire isotropes.
- La Figure II-19b montre l'évolution du niveau moyen des déformations en fonction de la durée de broyage. Là aussi, les déformations sont supposées isotropes.

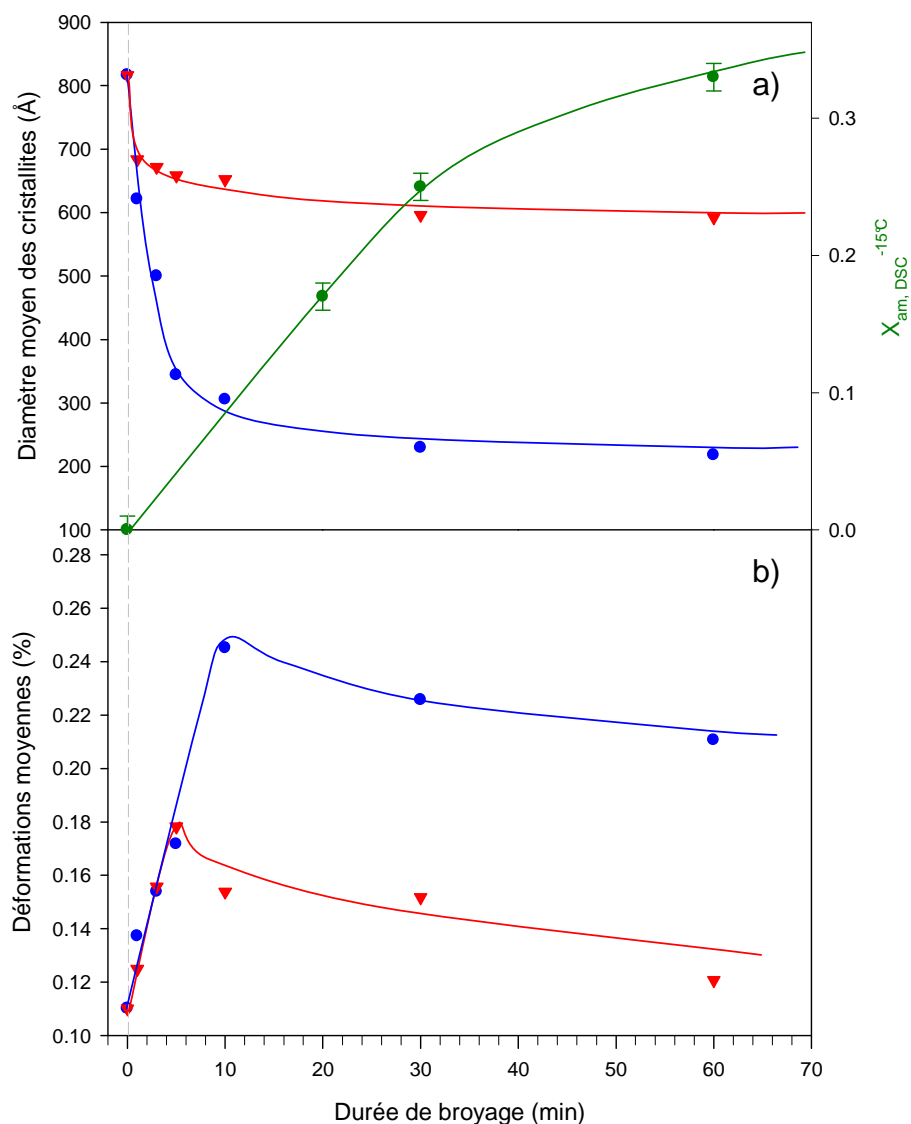


Figure II-19 : Evolution en fonction de la durée de broyage des paramètres microstructuraux, déduits de l'analyse des profils des raies de diffraction des échantillons de α -glucose cristallin, broyés à température ambiante (\blacktriangledown) et à -15°C (\bullet) :

a) Diamètre moyen des cristallites. L'évolution temporelle de la fraction de glucose amorphisée par broyage à -15°C et déterminée par DSC est également représentée pour comparaison.

b) Microdéformations moyennes au sein des cristallites.

Les courbes en trait plein sont des guides pour l'œil.

➤ **Broyage à -15°C**

Aux premiers temps de broyage ($t_{br} \leq 10$ min), on observe une diminution rapide de la taille des cristallites. Le diamètre moyen passe de 816 Å pour les cristallites du α -glucose non broyées à 305 Å au bout de 10 minutes de broyage. Cette diminution très nette d'un facteur 2.6 du diamètre des cristallites s'accompagne d'une augmentation des microdéformations d'un facteur 2.2.

Au-delà de 10 minutes de broyage ($t_{br} \geq 10$ min), la diminution du diamètre des cristallites est nettement moins marquée et celui-ci semble tendre asymptotiquement vers une valeur limite proche de 200 Å. Dans le même temps, l'évolution des microdéformations s'inverse. On observe en effet une diminution soudaine qui se produit après 10 minutes de broyage. Les microdéformations ne diminuent ensuite que très légèrement passant de 0.24 à 0.22 entre 10 et 60 minutes de broyage.

➤ **Broyage à T_{amb}**

Aux premiers temps de broyage ($t_{br} \leq 5$ min), on observe une diminution franche mais de faible amplitude dès la première minute de broyage. Le diamètre moyen des cristallites passe ainsi de 816 Å à 658 Å après 5 minute broyage. Cette baisse du diamètre des cristallites est corrélée à une hausse du niveau des déformations qui augmente d'un facteur 1.6 passant ainsi de 0.11 % à 0.18 %.

Au-delà de 5 minutes de broyage ($t_{br} \geq 5$ min), le diamètre moyen des cristallites semble atteindre une valeur stationnaire d'environ 600 Å. Les microdéformations diminuent ensuite légèrement passant de 0.18 à 0.12 entre 5 et 60 minutes de broyage.

Les évolutions de la taille des cristallites (cf. Figure II-19) déterminées au cours du broyage à température ambiante sont globalement identiques à celles observées lors du broyage à -15°C. On observe en particulier dans les deux cas une décroissance asymptotique rapide de la taille des cristallites vers une valeur limite. En revanche, cette valeur limite est beaucoup plus basse dans le cas du broyage à -15°C que dans le cas du broyage à T_{amb} . Cette différence de taille limite n'est pas due à l'intensité de broyage qui est la même dans les deux cas. Elle doit donc être attribuée à la différence de température de broyage. Les évolutions des déformations sont elles aussi globalement identiques lors des broyages effectués à T_{amb} et à

-15°C. Elles se scindent en deux étapes. La première, assez courte, correspond à une augmentation rapide des déformations. La deuxième, beaucoup plus longue, correspond à une diminution lente et de faible amplitude de ces déformations. La première étape est cependant deux fois plus longue à -15°C qu'à T_{amb} de sorte que les déformations atteignent des niveaux nettement plus élevés au cours du broyage à -15°C. Ces évolutions des déformations ont déjà été observées au cours du broyage de matériaux métalliques [51, 53, 54]. Dans ces systèmes, la première étape est généralement attribuée à une introduction massive de dislocations qui viennent s'empiler sur les joints de grains qu'elles ne peuvent franchir. Cela entraîne rapidement une augmentation forte des contraintes et des déformations. La deuxième étape est attribuée à un adoucissement des joints de grains qui permet l'évacuation des dislocations et donc un relâchement des contraintes et des déformations au sein des échantillons. Lors du broyage du glucose à -15°C, les cristallites deviennent rapidement beaucoup plus petits que lors du broyage à température ambiante. Il en résulte une longueur cumulée de joints de grains beaucoup plus grande qui permet l'accumulation d'un plus grand nombre de dislocations. Cela explique que l'étape initiale d'augmentation des déformations soit plus longue et d'amplitude plus forte lors du broyage à -15°C que lors du broyage à T_{amb} .

II.B.3 Analyse de la fusion des poudres broyées

La réduction de la taille moyenne des cristallites induite par le broyage a pour effet d'augmenter fortement la surface spécifique de l'échantillon. Cela se traduit par un excès d'enthalpie dans les échantillons broyés en comparaison de l'enthalpie de l'échantillon non broyé. De ce fait, l'enthalpie de fusion des échantillons broyés est supposée diminuer lorsque la taille moyenne des cristallites (d) diminue [164] de la manière suivante :

$$\Delta H_f = \Delta H_f^\infty - \frac{2\gamma g V_m}{d} \quad (\text{eq. II.7})$$

où ΔH_f^∞ est l'enthalpie de fusion de l'échantillon non broyé, V_m est le volume molaire, γ l'énergie d'interface cristal / amorphe et g est un facteur géométrique qui dépend de la forme des cristallites. Du point de vue thermodynamique, l'équation *eq. II.8* permet donc de définir une taille critique de cristallite (d_{cr}) :

$$d_{cr} = \frac{2\gamma g V_m}{\Delta H_f^\infty} \quad (\text{eq. II.8})$$

en dessous de laquelle l'enthalpie libre de Gibbs du cristallite devient supérieure à celle du grain amorphe de même taille. Une amorphisation spontanée d'un cristallite est donc attendue lorsque sa taille (d) devient inférieure à d_{cr} .

Nous avons tenté de déterminer cette taille critique de cristallite dans le cas du glucose à partir des enthalpies de fusion des échantillons broyés de 0 à 1 heure figurant dans le Tableau II-6. L'étude a été menée uniquement pour le broyage à T_{amb} qui n'induit aucune amorphisation apparente de l'échantillon. Les enthalpies de fusion sont donc caractéristiques de l'échantillon de départ subdivisé par le broyage et non des cristallites issus d'une recristallisation d'amorphe. L'évolution de ΔH_f en fonction de $1/d$ au cours du broyage est reportée sur la Figure II-20.

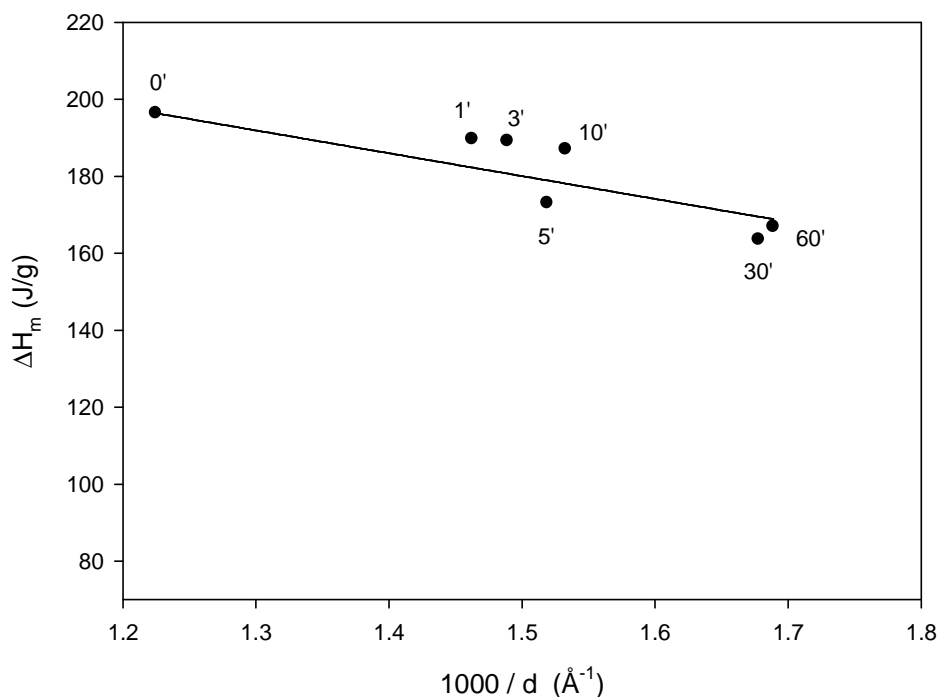


Figure II-20 : Evolution de l'enthalpie de fusion du α -glucose sous broyage à T_{amb} en fonction de l'inverse de la taille des cristallites.

Malgré une dispersion importante des points due aux faibles variations d'enthalpie l'évolution apparaît clairement linéaire et peut être raisonnablement ajustée par une droite. L'extrapolation de cette droite à $\Delta H_f = 0$ J/g conduit alors à une taille critique des cristallites pour le glucose cristallin proche de $d_{cr} = 212 \pm 40$ Å. En dessous de cette taille les cristallites deviennent instables et s'amorphisent spontanément.

II.C Discussion

Les évolutions de la microstructure des poudres cristallines en cours de broyage ont déjà été largement étudiées dans le domaine de la métallurgie. Des études ont en particulier montré qu'en l'absence de transformation structurale, le broyage mécanique conduit à une taille de cristallite stationnaire qui résulte d'une compétition entre un processus d'amorphisation de surface et un processus de "soudure à froid" (cold welding [165]). Le premier est dû aux impacts mécaniques très énergétiques résultant du broyage alors que le deuxième est attribué au réassemblage cristallographiquement cohérent des cristallites par recristallisation de la fraction amorphe située en surface des cristallites. Cette interprétation est cohérente avec les résultats présentés au chapitre I qui montrent que l'amorphisation effective du glucose cristallin se produit lors d'un broyage à T_{amb} mais que son observation est en pratique rendue impossible du fait d'un mécanisme de recristallisation plus rapide. Lors d'un broyage à -15°C , ce mécanisme de recristallisation est en revanche quasi-inexistant en raison d'une mobilité moléculaire qui décroît rapidement avec la température, en particulier dans la zone de transition vitreuse. D'ailleurs, des échantillons amorphisés par broyage peuvent être conservés des mois à -15°C sans montrer aucun signe de recristallisation. La taille limite atteinte par les cristallites lors du broyage à -15°C ($\sim 200 \text{ \AA}$) ne peut donc pas résulter d'une compétition entre un fractionnement mécanique des cristallites dus aux chocs et une réunification de ces cristallites par recristallisation de matière amorphe à leur surface. De plus, cette taille limite est atteinte après seulement une heure de broyage alors que moins de la moitié de l'échantillon est amorphisé ($X_{am(t=1h)} < 50\%$, cf. Figure I-19). Le fait que cette taille ne diminue plus alors qu'aucune recristallisation ne vient compenser le fractionnement mécanique, et que plus de la moitié du processus d'amorphisation s'opère à taille de cristallites constante, laissent penser que les cristallites s'amorphisent spontanément lorsque leur taille devient inférieure à 200 \AA .

L'interprétation précédente est par ailleurs parfaitement compatible avec l'idée d'une taille critique de cristallites suggérée par la décroissance de l'enthalpie de fusion observée lors d'un broyage à température ambiante (cf. Figure II-20). Pour cette température de broyage les tailles de cristallites restent très supérieures à 200 \AA , mais l'absence d'amorphisation apparente de l'échantillon broyé permet d'attribuer la diminution de l'enthalpie de fusion aux seules évolutions microstructurales. La taille critique déduite par extrapolation de cette évolution est de $212 \pm 40 \text{ \AA}$. Pour cette taille, l'énergie de surface des

crystallites devient supérieure à leur énergie de volume ce qui est à l'origine d'une inversion de stabilité entre l'état amorphe et l'état cristallin.

On peut noter que la taille critique déterminée de manière indirecte par extrapolation des enthalpies de fusion des échantillons broyés à température ambiante concorde parfaitement avec celle déterminée de manière directe au cours du processus d'amorphisation sous broyage à -15°C . Cette concordance de résultats obtenus par des méthodes, des techniques et des opérations de broyages indépendantes renforce *a posteriori* la cohérence de nos analyses ainsi que leur interprétation.

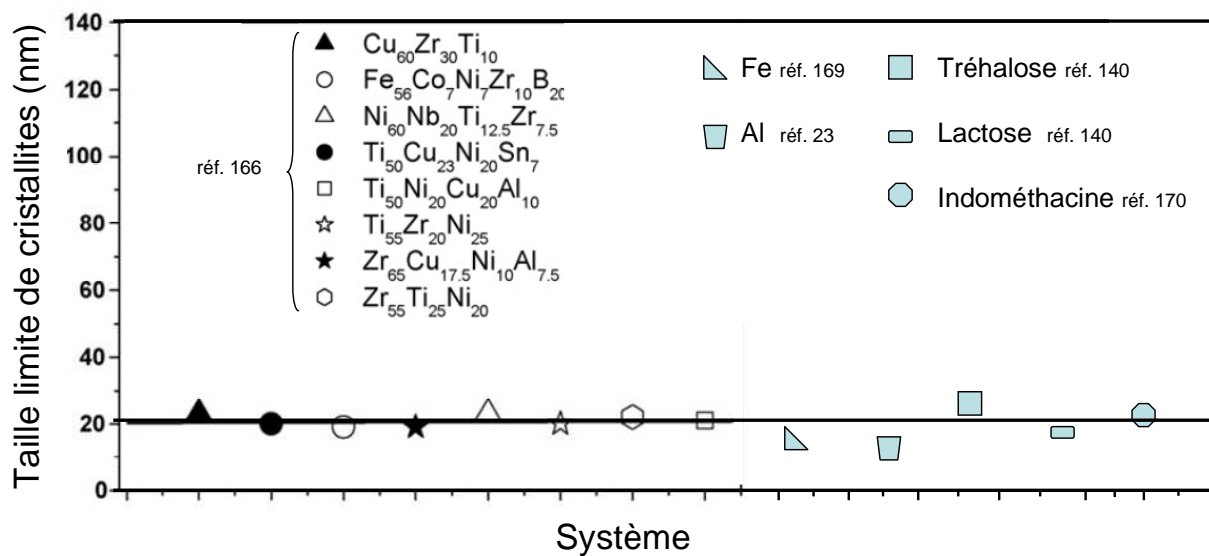


Figure II-21 : Taille critique de cristallites comme préalable à l'amorphisation pour différents alliages métalliques (adapté de la référence [166, 167]).

Des tentatives de détermination d'une taille critique de cristallites ont déjà été réalisées sur des matériaux de nature très différentes tels que des alliages métalliques [166-168], des métaux purs [23, 169] ou encore des matériaux moléculaires [140, 170] (cf. Figure II-21). On constate que quelle que soit le type de matériaux, les tailles critiques obtenues sont toutes comprises entre 100 et 300 \AA , c'est-à-dire très proches de celle que nous avons obtenue pour le glucose.

III Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié comment une poudre de α -glucose, initialement cristalline, entre dans une situation non ergodique de verre au cours d'une opération de broyage mécanique. Pour cela, nous avons suivi les évolutions structurales et microstructurales de la poudre cristalline au cours d'un broyage à -15°C .

Les évolutions structurales ont été suivies à la fois par diffraction des rayons X, spectroscopie Raman et DSC. Leur analyse indique que le matériau en cours de broyage ne peut pas être considéré comme un système bi-phasique constitué d'une fraction parfaitement cristalline et d'une fraction parfaitement amorphe. Il doit plutôt être décrit par une multitude d'états physiques allant du cristal à l'amorphe en passant par une série d'états cristallins plus ou moins defectueux. De ce fait, toute tentative de détermination de la cinétique d'amorphisation devient délicate puisqu'elle nécessite de définir une frontière entre "état amorphe" et "état cristallin". Cette difficulté conceptuelle ressort clairement de nos résultats qui montrent que des techniques d'investigation différentes conduisent à une même loi cinétique d'amorphisation, mais avec des temps caractéristiques très différents. Nous avons attribué ces différences aux principes mêmes des méthodes de caractérisation. Les techniques structurales sont en particulier immédiatement sensibles aux moindres défauts statiques affectant la structure cristalline de l'échantillon. En revanche, la détection d'amorphe au travers d'un saut de chaleur spécifique en DSC nécessite la présence d'un désordre dynamique – gelé sous T_g – qui semble résulter de l'accumulation de ces défauts initialement statiques. Puisque les critères de détection de l'état amorphe en DSC sont plus sévères que ceux des techniques de caractérisation structurale, on peut penser que la DSC donne une description plus réaliste et plus juste de la cinétique d'amorphisation au cours du broyage.

Les évolutions microstructurales ont été suivies par diffraction des rayons X au cours des premiers temps d'un broyage à -15°C . La comparaison de ces évolutions avec celles observées lors d'un broyage non amorphisant à température ambiante nous a permis de mieux comprendre les mécanismes microscopiques à l'origine du processus d'amorphisation sous broyage. Nos résultats montrent que, quelle que soit la température de broyage, la taille moyenne des cristallites évolue vers une valeur stationnaire qui est de 590 \AA à température ambiante et de 217 \AA à -15°C . Cependant l'origine de cette valeur stationnaire est totalement

différente dans les deux cas. A température ambiante, la taille stationnaire des cristallites résulte clairement d'une compétition entre un processus de fractionnement mécanique des cristallites dû au broyage, et un processus de réassemblage cristallographiquement cohérent des cristallites. Ce réassemblage est rendu possible par la recristallisation d'une faible fraction amorphe située en surface des cristallites et générée par les chocs violents lors du broyage. A -15°C , la mobilité moléculaire de cette fraction amorphe est insuffisante pour permettre sa recristallisation, de sorte que le processus de fractionnement n'est plus contrebalancé par un réassemblage de cristallites. Le caractère stationnaire apparent de la taille des cristallites ne peut alors s'expliquer que par une amorphisation spontanée des cristallites lorsque leur taille devient inférieure à 200 \AA . Cette conclusion est supportée par le fait que plus de la moitié de la cinétique d'amorphisation s'opère à taille de cristallite constante. Elle est aussi renforcée par une analyse indépendante de l'évolution des pics de fusion observés lors du réchauffage des échantillons broyés à température ambiante qui prévoit une instabilité thermodynamique des cristallites lorsque leur taille devient inférieure à $212 + 40 \text{ \AA}$.

La comparaison des évolutions microstructurales lors de broyages réalisés à T_{amb} et à -15°C montrent donc que la transformation cristal \rightarrow verre sous broyage fait intervenir deux mécanismes d'amorphisation distincts. Le premier est une amorphisation en surface des cristallites induites par les chocs violents subits par l'échantillon lors du broyage. Le deuxième est une amorphisation spontanée des cristallites lorsque leur taille devient inférieure à une taille critique qui est proche de 200 \AA dans le cas du glucose.

Partie III :
Alliages moléculaires α -glucose / β -
glucose

Les méthodes classiques d'amorphisation telles que la trempe du liquide, le « spray-drying » ou encore la lyophilisation, ne permettent pas de contrôler le processus de mutarotation responsable de la conversion anomérique d'un sucre. Par trempe thermique du liquide, un fort effet de mutarotation se produit inévitablement à l'état liquide. Par conséquent, le verre obtenu présente une composition anomérique fixe à l'équilibre, estimée dans le cas du glucose, à 44 % en anomère α . En ce qui concerne les techniques de « spray-drying » et de lyophilisation, une dissolution initiale du composé est nécessaire. Or celle-ci engendre, elle aussi, inévitablement le phénomène de mutarotation. Une fois le solvant retiré, la composition anomérique du mélange amorphe obtenu est proche de l'équilibre mutarotationnel qui s'est établi en présence du solvant. La mutarotation n'étant pas maîtrisée lors des procédés classiques d'amorphisation, les alliages amorphes composés d'espèces anomériques ne peuvent donc généralement pas être obtenus sur toute la gamme de concentration.

Contrairement aux voies d'amorphisation précédentes, le broyage mécanique peut entraîner l'amorphisation et la vitrification d'un matériau sans déclencher le processus de mutarotation. Cette possibilité a déjà été prouvée pour le lactose [16]. C'est aussi le cas pour le glucose [171], comme nous l'avons montré dans la partie précédente de ce mémoire.

Dans cette partie, nous étudions les transformations structurales et thermodynamiques du α -glucose cristallin et β -glucose cristallin lors d'un cobroyage. L'objectif principal est de tester la possibilité de former des solutions vitreuses homogènes de composition anomérique maîtrisée en modifiant simplement la composition anomérique des mélanges physiques cristallins initiaux. De plus, si une telle possibilité est avérée, l'analyse de la recristallisation de ces solutions vitreuses devrait nous aider à établir le diagramme de phases du mélange binaire α -glucose / β -glucose. Dans la première section, nous présentons une étude détaillée de la transformation par cobroyage du mélange physique cristallin α -glucose / β -glucose, pour la concentration particulière en α -glucose $X_\alpha = 0.60$. Dans la seconde section, les résultats obtenus sont généralisés pour l'ensemble des concentrations du système binaire α -glucose / β -glucose et le diagramme de phases de ce système est discuté.

- **Procotole expérimental suivi lors du cobroyage des mélanges α -glucose / β -glucose**

Les mélanges physiques sont préparés en mélangeant les poudres cristallines de α -glucose et de β -glucose dans les proportions désirées. 1 gramme du mélange physique est introduit dans la jarre de broyage, laissée dans la chambre froide à -15°C le temps de s'équilibrer en température. Les mélanges α -glucose / β -glucose sont ensuite broyés 14 heures à -15°C dans le broyeur planétaire puis caractérisés par diffraction des rayons X et calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Le remplissage des capillaires pour les expériences de diffraction des rayons X et le remplissage des capsules de DSC sont effectués directement dans la chambre froide ($\text{RH} \approx 0\%$), afin d'éviter l'adsorption d'eau provenant de l'humidité atmosphérique. Après remplissage, les capsules de DSC et les capillaires sont transportés à froid sur un socle baignant dans l'azote liquide.

I Transformation par co-broyage du mélange α -glucose / β -glucose (60/40)

La Figure III-1a présente les diagrammes de diffraction de rayons X des mélanges physiques des poudres cristallines de α -glucose (G_{α}) et de β -glucose (G_{β}) dans les proportions 60 / 40 avant et juste après 14 heures de cobroyage à -15°C . Avant broyage, le diagramme de diffraction de rayons X consiste en une superposition des diagrammes de diffraction des rayons X des formes cristallines pures des glucoses α et β qui possèdent le même groupe d'espace [123, 124, 131]. Après broyage, tous les pics de Bragg ont totalement disparu de telle sorte que le diagramme de diffraction des rayons X semble similaire à celui du liquide trempé, également reporté sur la Figure III-1a. Ceci montre que le mélange physique a été totalement amorphisé sous broyage.

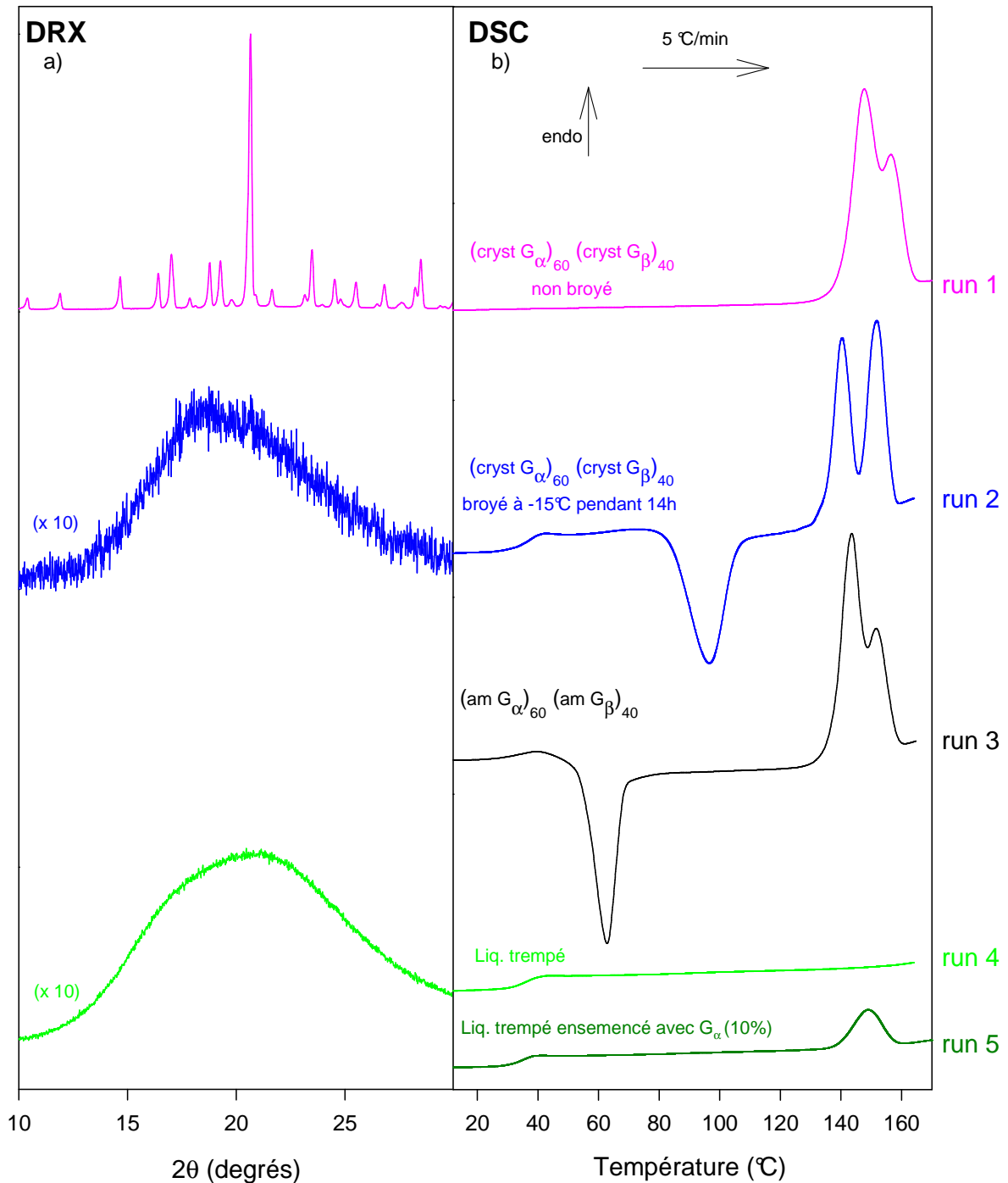


Figure III-1 :

a) Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} .

De haut en bas :

- mélange physique des poudres cristallines de α -glucose (G_{α}) et β -glucose (G_{β}) avant broyage
- après 14 heures de cobroyage à -15°C
- liquide trempé

b) Thermogrammes enregistrés au chauffage à $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$:

- run 1 : mélange physique des poudres cristallines avant broyage
- run 2 : après 14 heures de cobroyage à -15°C ,
- run 3 : mélange physique des poudres broyées séparément,
- run 4 : liquide trempé
- run 5 : liquide trempéensemencé avec 10 % de α -glucose cristallin

La Figure III-1b montre les thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C/min des échantillons précédents. Le premier thermogramme (run 1) correspond au mélange physique non broyé des composés cristallins. Il montre deux endothermes qui se chevauchent et dont les maxima pointent à 147°C et 156°C correspondant respectivement à la fusion du α -glucose et du β -glucose. Le deuxième thermogramme (run 2) correspond au mélange cobroyé (60 % G_α / 40 % G_β) à -15°C. Celui-ci montre clairement un saut de chaleur spécifique à 38°C caractéristique d'une transition vitreuse, suivi d'un pic exothermique de cristallisation à 95°C et de deux endothermes convolués à 140°C et 151°C relatifs à la fusion des échantillons cristallisés. L'exotherme de cristallisation ainsi que le saut de chaleur spécifique prouve que le mélange a été amorphisé et vitrifié lors du processus de broyage.

A ce stade de l'étude, nous ne pouvons savoir si le mélange cobroyé constitue simplement un mélange hétérogène des verres de α -glucose et de β -glucose ou s'il s'agit d'une solution vitreuse homogène caractérisée par le mélange intime des deux anomères au niveau moléculaire. La distinction entre ces deux cas s'opère généralement en observant la transition vitreuse du système binaire [20, 34, 35, 172, 173]. Dans le premier cas, deux transitions vitreuses correspondant à chaque composé pur doivent être observées tandis que dans le second cas, on attend une transition vitreuse unique localisée entre les températures de transitions vitreuses des composés purs. Cependant une telle différenciation est difficilement applicable au cas présent du glucose puisque les deux anomères (α -glucose et β -glucose) possèdent des températures de transition vitreuse quasi-identiques. Cette situation est clairement illustrée par les thermogrammes 3 et 4 qui correspondent respectivement au chauffage d'un mélange amorphe G_α / G_β parfaitement inhomogène et un mélange G_α / G_β parfaitement homogène. Le mélange homogène a été obtenu par trempe du liquide d'un échantillon initialement cristallin de α -glucose. Consécutivement à la mutarotation qui se déclenche lors de la fusion de l'échantillon, la trempe du glucose liquide est connue pour mener à une solution vitreuse homogène de composition 44 % de G_α et 56 % de G_β [36]. Le mélange hétérogène est quant à lui obtenu en réalisant un mélange physique 60 % / 40 % de α -glucose amorphe et β -glucose amorphe obtenus séparément par broyage des formes cristallines de α -glucose et β -glucose. L'examen – même minutieux – du thermogramme du mélange hétérogène (run 3) ne permet pas de distinguer deux transitions vitreuses. On ne peut observer qu'une transition vitreuse très semblable à celle observée au réchauffage du liquide trempé. L'examen de la transition vitreuse ne permet donc pas – à lui seul – de différencier

une solution vitreuse homogène G_α / G_β d'un mélange hétérogène de G_α amorphe et G_β amorphe.

Une différence frappante entre le système amorphe obtenu par mélange physique des composés purs broyés individuellement (run 3) et celui obtenu par cobroyage (run 2) concerne leur propriété de recristallisation. Au chauffage à 5°C/min, le premier cristallise inévitablement juste au dessus de la transition vitreuse tandis que le second recristallise à bien plus hautes températures, à 40°C au dessus de T_g . Cet important décalage vers les hautes températures de la cristallisation reflète une stabilité supérieure de l'état amorphe obtenu par cobroyage. Il est également reconnu que le mélange de deux espèces chimiques au niveau moléculaire retarde la tendance à la cristallisation [171]. On peut donc penser que la plus forte résistance à la cristallisation du composé cobroyé soit la signature indirecte d'une solution vitreuse homogène, c'est-à-dire un mélange intime des deux anomères à l'échelle moléculaire.

Il est aussi intéressant de remarquer que la solution vitreuse formée par trempe du liquide ne recristallise pas, lors d'un chauffage à 5°C/min (run 4). Ceci révèle une stabilité encore plus grande du liquide trempé par rapport à l'échantillon cobroyé. Cette différence marquante a déjà été observée sur de nombreux composés comme le tréhalose [17], le lactose [16], la fanansérine [21], le saccharose [15].... Elle est généralement attribuée à l'existence de germes résiduels de la forme cristalline initiale ayant survécu au broyage mécanique. Le thermogramme 5 correspond à un échantillon de liquide trempé qui a étéensemencé avec 10 % de α -glucose cristallin. Au réchauffage, ce composé hétérogène ne montre aucun signe de recristallisation malgré la présence de nombreux germes cristallins. Ceci prouve clairement que la recristallisation des échantillons broyés (run 2 et 3) n'est pas seulement déclenchée par la présence de germes résiduels et qu'elle doit être attribuée à la nature même des formes amorphes obtenues par le procédé de broyage. A l'état liquide, des interactions spécifiques, comme les liaisons hydrogènes par exemple, se développent entre les molécules de glucose générant ainsi un ordre local homogène qui est ensuite gelé lors de la trempe thermique du liquide sous T_g . Un tel ordre local n'est pas susceptible de s'établir dans l'échantillon amorphisé par broyage puisque toute la transformation s'opère à une température inférieure à la température de transition vitreuse où la mobilité moléculaire est, par plusieurs ordres de grandeurs, plus faible que celle dans le liquide métastable. En revanche, l'amorphe obtenu par broyage mécanique peut être le siège d'un ordre local différent de celui qui s'établit dans le liquide et qui serait attribué à une réminiscence de l'ordre cristallin initial. Ces différences

d'ordre local dans les états amorphes obtenus par trempe thermique et par broyage sont de nature à modifier les propriétés physiques de l'état amorphe. En particulier, elles doivent modifier les vitesses de croissance et de nucléation des formes cristallines et donc les propriétés de recristallisation.

II Formation de solutions solides amorphes α -glucose / β -glucose de compositions choisies

Les transformations des mélanges composés de α -glucose et β -glucose cristallins soumis à des processus de cobroyage de 14 heures à -15°C ont été étudiées sur toute la gamme de composition en α -glucose (X_{α}).

La Figure III-2 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés pour l'ensemble des concentrations. Ces diagrammes de diffraction présentent systématiquement un halo diffus caractérisé par l'absence totale de pics de Bragg, similaire à celui observé précédemment pour le mélange 60 % G_{α} / 40 % G_{β} . Cela laisse penser que quelle que soit la composition, le mélange cristallin s'amorphise sous cobroyage à -15°C .

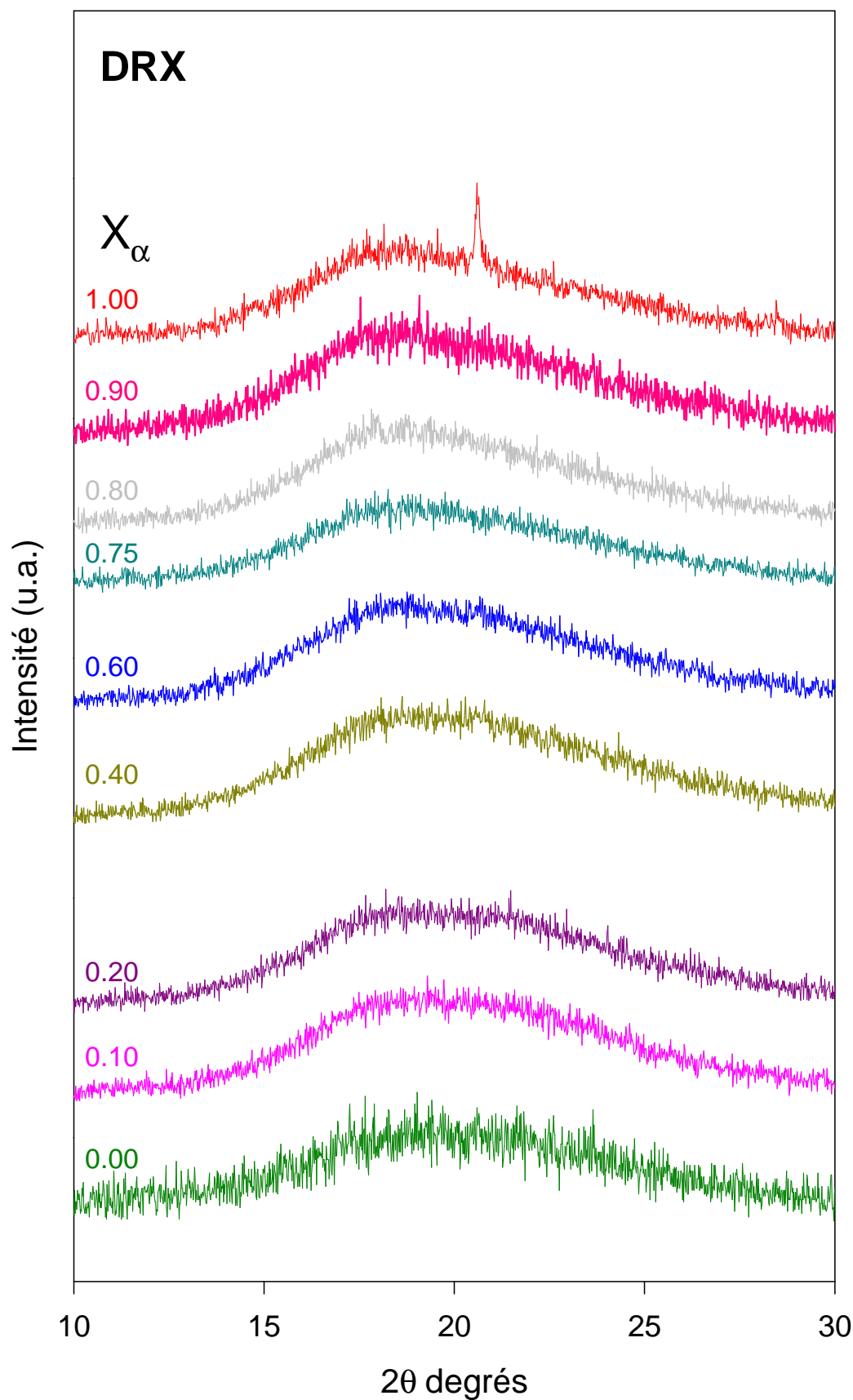


Figure III-2 : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à T_{amb} des mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés 14 heures à -15°C sur toute la gamme de composition. La concentration en α -glucose est reportée sur la gauche des diagrammes.

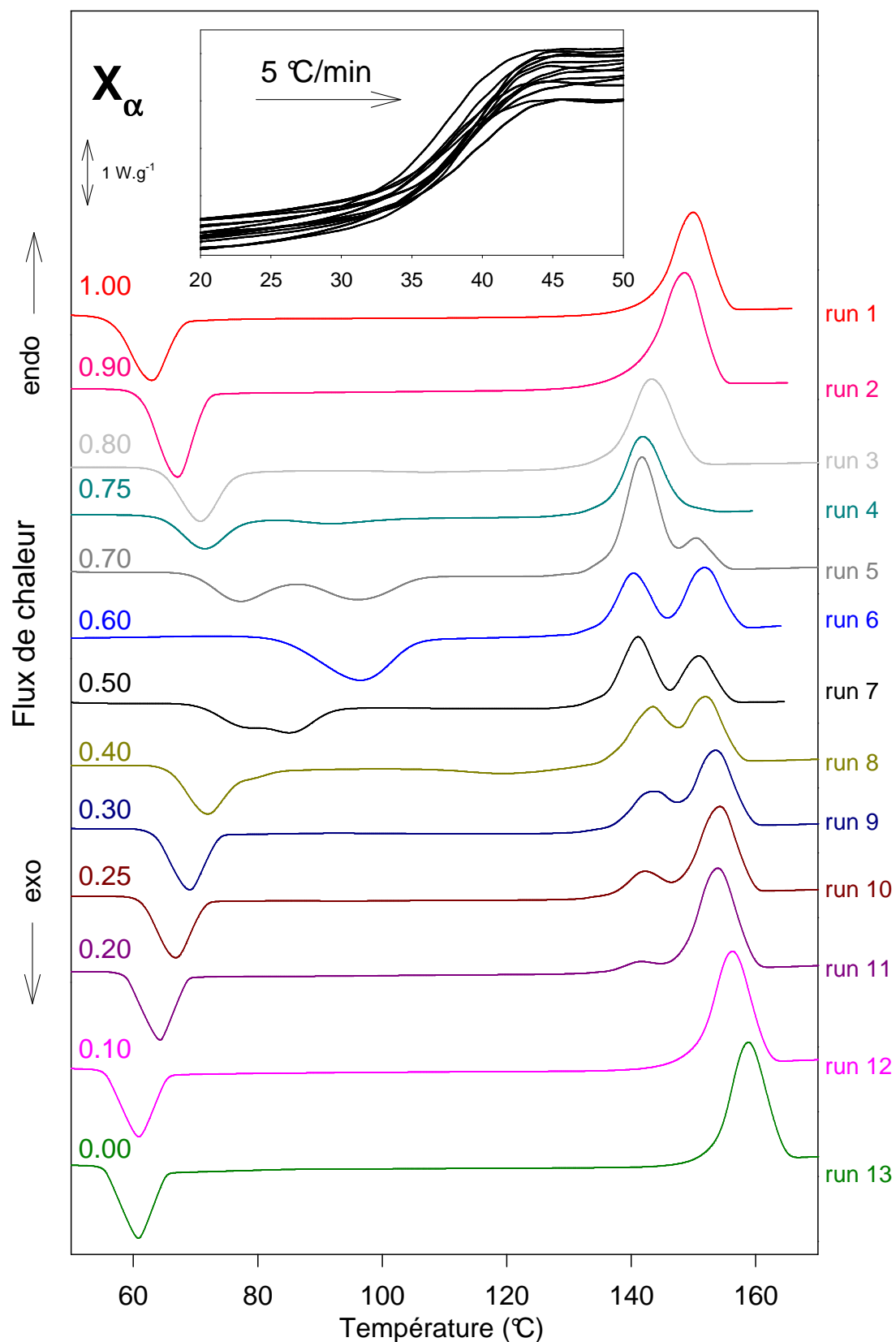


Figure III-3 : Thermogrammes enregistrés au chauffage (à 5°C/min) des mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés 14 heures à -15°C pour différentes compositions de α -glucose (X_α). Pour chaque mélange, la composition X_α est reportée sur la partie gauche de la figure. Les zones de transition vitreuse sont agrandies et superposées dans l'insert.

La Figure III-3 représente les thermogrammes enregistrés au chauffage à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ des mélanges G_α / G_β cobroyés pour des concentrations allant de $X_\alpha = 0.00$ à $X_\alpha = 1.00$. Chaque thermogramme montre un saut de chaleur spécifique agrandi en insert, caractéristique d'une transition vitreuse. Les valeurs des températures de transition vitreuse des mélanges α -glucose / β -glucose sont reportées dans le Tableau III-1.

X_α	0.00	0.10	0.20	0.25	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.75	0.80	0.90	1.00
T_g	39.8	38.9	39.0	38	38.7	37.7	37.7	39.8	40.6	40.8	38.9	40.1	39.8

Tableau III-1 : Valeur des températures de transition vitreuse des mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés 14 heures à -15°C pour l'ensemble des concentrations en α -glucose (X_α).

La Figure III-4 représente la température de transition vitreuse de ces mélanges en fonction de la concentration en α -glucose (X_α).

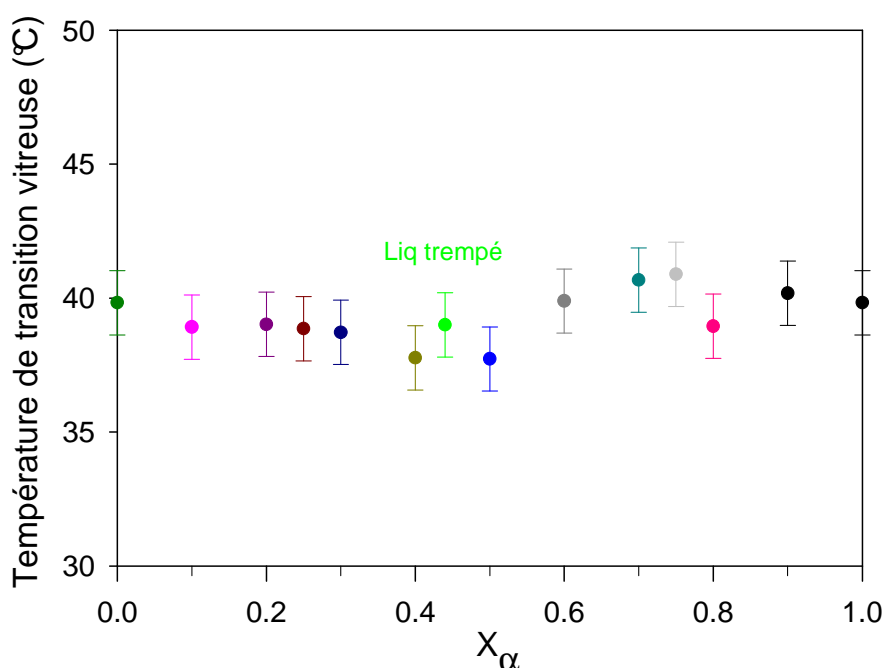


Figure III-4 : Température de transition vitreuse des mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés 14 heures à -15°C sur l'ensemble de la gamme de concentration en α -glucose (X_α). Pour comparaison, la température de transition vitreuse du liquide trempé est également reportée ($X_\alpha = 0.44$).

L'ensemble des sauts de chaleur spécifique intervient vers 39°C , soit à une température comparable à celle obtenue pour le liquide trempé également reportée sur la Figure III-4 pour $X_\alpha = 0.44$. Aux erreurs expérimentales près, nous n'avons pas détecté d'évolution systématique des sauts de chaleur spécifique avec la concentration. Par conséquent, quelle que soit la composition X_α , les mélanges sont totalement amorphisés et

vitriifiés par le processus de broyage. Ainsi, les mélanges α -glucose / β -glucose cobroyés à -15°C forment des solutions solides amorphes sur l'ensemble de la gamme de concentrations.

III Rupture de métastabilité au réchauffage des solutions solides amorphes α -glucose / β -glucose

Les thermogrammes des solutions vitreuses G_{α} / G_{β} représentés sur la Figure III-3 montrent que la zone de transition vitreuse est suivie d'un exotherme de cristallisation dont l'apparition dépend fortement de la concentration du mélange. Ainsi, l'exotherme pointe vers 65°C pour les composés purs (run 1 et 13) et se décale vers les hautes températures pour les compositions intermédiaires. Le déplacement le plus important est observé pour la composition $X_{\alpha} = 0.60$ pour laquelle le maximum de l'exotherme de cristallisation se situe à 100°C (run 6). Il apparaît ainsi que le mélange des deux anomères augmente considérablement la stabilité du mélange amorphe. De plus, pour $0.20 \leq X_{\alpha} \leq 0.75$, l'exotherme de cristallisation s'élargit et une structuration en deux composantes devient même clairement visible dans une petite gamme de concentrations autour de $X_{\alpha} = 0.60$. Ceci suggère déjà que la cristallisation n'est pas homogène sur toute la gamme de concentrations.

La Figure III-5 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des différents mélanges cobroyés enregistrés à 120°C . Pour $0.10 \leq X_{\alpha} \leq 0.90$, ces diagrammes montrent les pics de Bragg des deux formes cristallines anomériques du glucose G_{α} et G_{β} . Même pour des fortes concentrations en G_{α} ($X_{\alpha} = 0.90$) des pics faibles – mais clairs – du G_{β} sont toujours décelables notamment à 23.6° . De manière similaire, pour les faibles concentrations en X_{α} ($X_{\alpha} = 0.10$) de petites raies de Bragg de G_{α} sont toujours clairement apparentes et identifiées notamment à 14.6° et 20.6° . En conséquence, la zone de solubilité des deux espèces, si elle existe, est inférieure à 10 %.

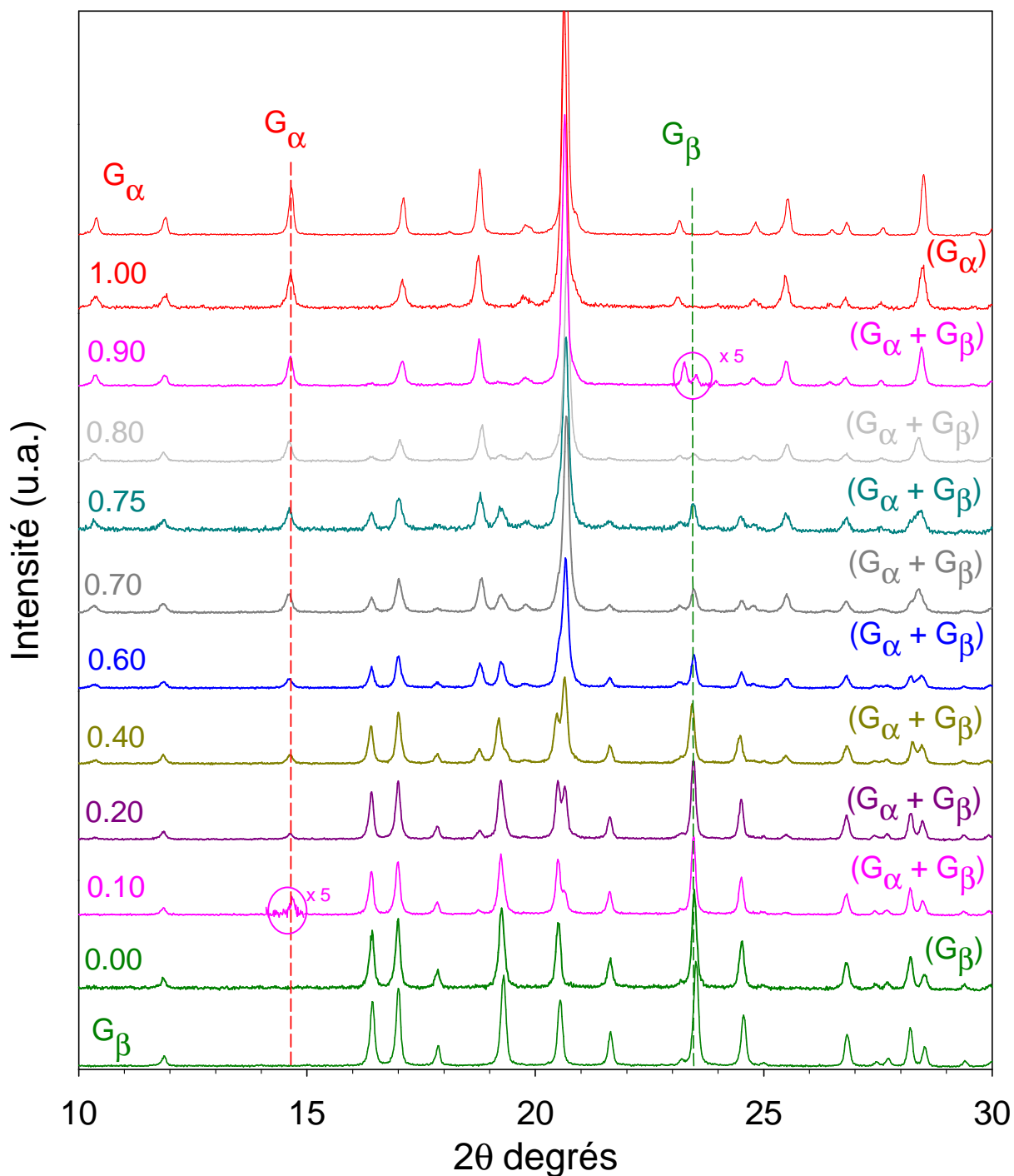


Figure III-5 : Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre enregistrés à 120°C après recristallisation des solutions vitreuses G_{α}/G_{β} obtenues après 14 heures de cobroyage à -15°C

Les thermogrammes de ces mélanges (Figure III-3) révèlent différents événements endothermiques de fusion, qui montrent que la fusion des échantillons recristallisés est relativement complexe. On observe en particulier un premier pic vers 142°C, qui est nettement apparent pour les compositions intermédiaires. On observe ensuite, à plus hautes températures, un second pic endothermique dont la position varie de 150°C à 160°C en

fonction de la composition du mélange. Un tel comportement à la fusion est typique de la formation d'un mélange eutectique et indique que les échantillons cristallisés sont formés de deux constituants. Le premier est le composant eutectique biphasé formés des deux variétés cristallines G_α et G_β intimement mélangées. Le second est une phase cristalline composée de G_α ou G_β et dont la température de fusion dépend de la composition du mélange. La composition eutectique peut être estimée à $X_\alpha = 0.75$ puisque pour cette composition, seul un endotherme de fusion à 142°C est observé.

Comme attendu dans les mélanges eutectiques classiques, lorsque la concentration en α -glucose tend vers la concentration eutectique, le pic de fusion de la phase solide se rapproche du pic de fusion de l'eutectique. Cependant, on constate ici, que la jonction des deux endothermes de fusion n'est jamais réalisée et qu'il subsiste toujours un écart incompressible entre les deux pics de fusion. Ce comportement révèle une complexité inhabituelle dans ce diagramme de phases. Nous allons montrer dans la prochaine section que cette complexité résulte directement du phénomène de mutarotation.

IV Diagramme de phases apparent du système binaire α -glucose / β -glucose

Les diagrammes de phases consistent en une représentation graphique des conditions d'existence et donc de stabilité, des phases d'un système à l'équilibre en fonction de grandeurs thermodynamiques telles que la température, la pression, la concentration. Généralement ils consistent en une représentation à deux dimensions, maintenant la troisième variable thermodynamique constante.

IV.A Diagramme de phases à eutectique simple

IV.A.1 Variance d'un système thermodynamique

Une transition de phases est provoquée en agissant de l'extérieur pour modifier une variable thermodynamique intensive qui caractérise le système, par exemple en modifiant la pression, la température, la concentration, le champ électrique, le champ magnétique.... Le nombre de variables thermodynamiques intensives indépendantes, appelé variance (v), sur lesquelles il est possible d'agir pour modifier l'équilibre, est donné par la règle des phases de Gibbs qui s'exprime par :

$$v = c + n - \varphi \quad (\text{eq. III.1})$$

Où c est le nombre total de constituants indépendants, n représente le nombre de variables autres que les potentiels chimiques (pression, température, champ électrique, champ magnétique) et où φ désigne le nombre de phases. En général, et pour ce qui nous concerne, seules la pression et la température interviennent (ce qui implique $n=2$). Pour un système thermodynamique de deux constituants, la variance vaut alors $v = 4-\varphi$. Dans le cas d'un diagramme binaire isobare, la pression est maintenue constante, la variance vaut alors $v=3-\varphi$.

IV.A.2 Lecture d'un diagramme de phases température-composition

Nous nous proposons d'illustrer la lecture d'un diagramme de phases par celle d'un système binaire où les deux constituants α et β sont supposés parfaitement miscibles à l'état liquide, et totalement immiscibles à l'état solide.

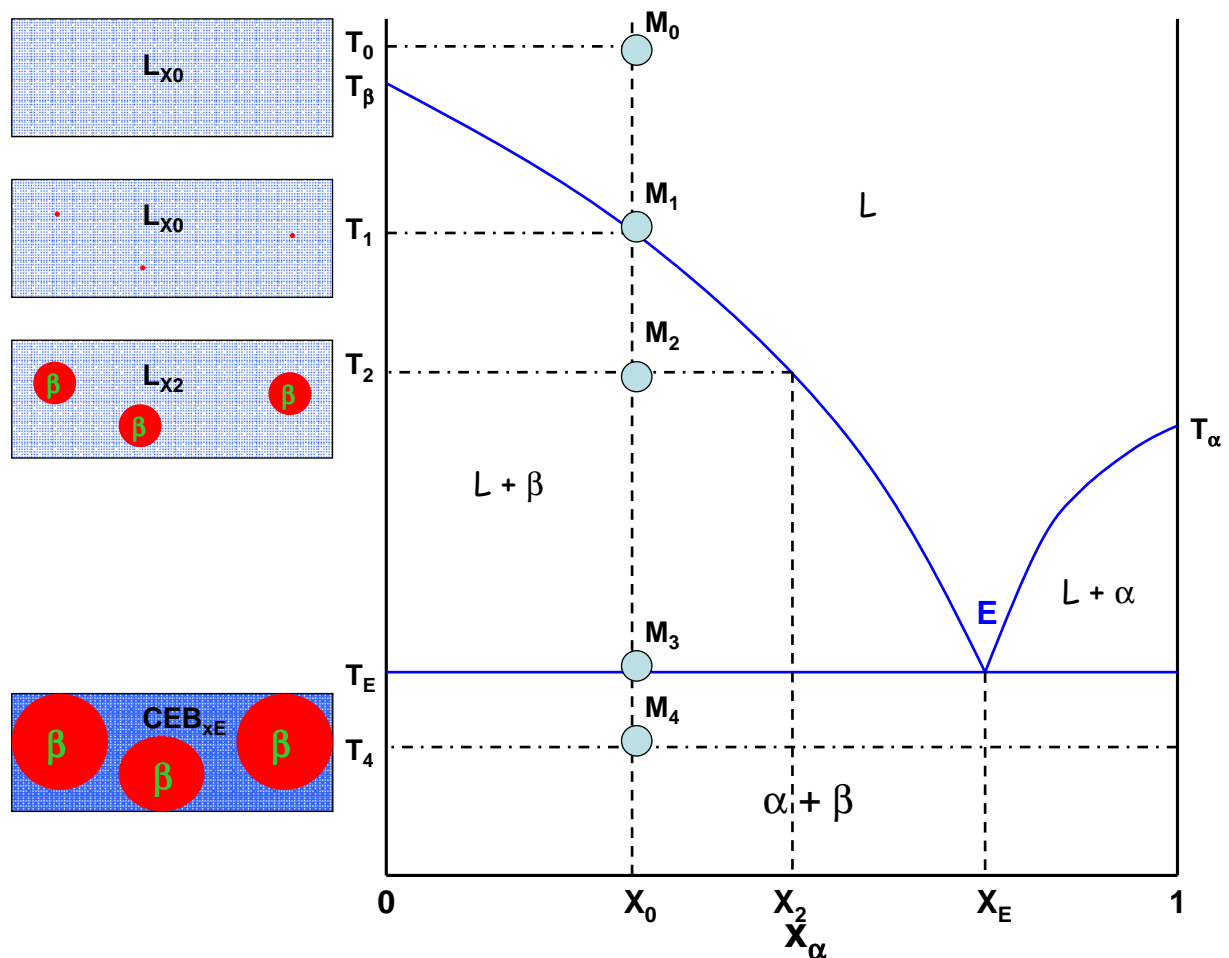


Figure III-6 : Lecture au cours d'un refroidissement isoplethe ($X=X_0$) d'un diagramme de phases d'un mélange binaire de deux composés supposés immiscibles à l'état solide. A gauche, une représentation schématique de l'évolution du système au cours d'un refroidissement.

La **Figure III-6** représente le diagramme de phases température-composition d'un tel système, donné en fonction de la fraction massique à pression constante. La lecture de ce diagramme est présentée en suivant l'évolution du mélange au cours d'un refroidissement, puisque les diagrammes de phases sont habituellement construits par refroidissement de la phase liquide.

- **Au point M_0** de composition X_0 à la température T_0 , le système se trouve au dessus du liquidus. Il est donc complètement liquide et constitué d'une seule phase de composition X_0 puisque les composants α et β sont supposés parfaitement miscibles à l'état liquide.
- **De M_0 à M_1** , le mélange est refroidi mais reste dans la zone de stabilité du liquide, aucun changement de phases ne se produit.
- **Au point M_1** de composition X_0 et de température $T = T_1$, le système se trouve à la jonction du liquidus et de l'isoplèthe $X = X_0$. Une infime partie de la phase liquide commence alors à cristalliser en donnant naissance aux premiers germes de la phase solide β .
- **De M_1 à M_2** (M_2 choisi arbitrairement), ces germes croissent, augmentant la proportion de la phase solide β au détriment de la phase liquide. Le point figuratif M_2 se situe dans une région biphasée (l'une solide, l'autre liquide) du diagramme de phases dans laquelle les compositions et les proportions des différentes phases sont accessibles de la manière suivante :
 - La composition de la phase solide et de la phase liquide sont données respectivement par l'intersection de la ligne horizontale passant par le point M_2 avec l'isoplèthe $X_\alpha = 0$ et avec le liquidus (X_2). Cette méthode qui fixe la composition des phases en présence est appelée la règle de l'horizontale.
 - Les proportions respectives de chacune des phases se déterminent à l'aide de la règle dite du levier (encore appelée règle des segments inverses ou règle des moments chimiques). Cette règle indique qu'au point figuratif M_2 , la proportion de la phase liquide (% L) d'une part et de la phase solide (% S) d'autre part sont données par :

$$\%L = \frac{X_0}{X_{L2}} \qquad \%S = \frac{X_{L2} - X_0}{X_{L2}}$$

- **De M_2 à M_3** , les germes de la phase solide β continuent de se développer au détriment de la phase liquide.
- **Au point M_3** , le système est refroidi jusqu'à la température de l'eutectique T_E . Le liquide possède la composition de l'eutectique X_E et se solidifie en se transformant de manière invariante en constituant eutectique biphasé (CEB). L'eutectique est constitué d'un mélange intime des deux phases α et β , dans les proportions respectives (X_E) et ($1-X_E$).
- **Pour $T < T_E$** , l'ensemble du système se trouve à l'état solide. Le système est composé des deux phases solides α et β , supposées totalement immiscibles. La proportion de chacune de ces phases est à nouveau donnée par la règle des segments inverses. Par exemple au point M_4 de composition X_0 à la température T_4 , le système est constitué des deux phases α et β dont les proportions respectives sont : X_0 et $1-X_0$.

Au réchauffage de la température T_4 à T_1 et pour la même composition initiale X_0 , on retrouve l'évolution inverse. Tout d'abord, fusion de l'eutectique à T_E , puis fusion progressive de la forme cristalline β entre T_E et le liquidus. Enfin, au-dessus du liquidus, le système se trouve à l'état liquide.

IV.B Diagramme de phases apparent du système binaire α -glucose / β -glucose

La « vision » d'un diagramme de phases à eutectique simple décrite dans le paragraphe précédent se trouve fortement modifiée dans le cas d'un mélange binaire anomérique. La mutarotation, qui permet les interconversions entre les deux formes anomériques, est susceptible de modifier la composition chimique du mélange lui-même au cours de l'exploration du diagramme de phases, aussi bien lors du refroidissement que lors du réchauffage.

IV.B.1 Impossibilité de construire ce diagramme au refroidissement

Au refroidissement, nous allons montrer que la construction du diagramme de phases est tout simplement impossible. En effet, à hautes températures, en raison de l'équilibre mutarotationnel en phase liquide, la concentration du mélange binaire liquide ne peut être maîtrisée. Dans le cas du glucose, nous avons vu que la composition anomérique du α -glucose dans le liquide juste au dessus de la fusion est de l'ordre de $X_\alpha = 0.44$ [36]. Par conséquent, seul le point du liquidus correspondant à cette concentration peut être atteint en pratique. Ceci implique que plusieurs zones du diagramme de phases sont d'emblée inaccessibles :

- l'ensemble de la partie hautes températures du diagramme de phases, située au-dessus du liquidus (à l'exception de l'isoplèthe $X_\alpha = 0.44$).
- la région biphasée ($\beta + L$) entre T_1 et le liquidus pour des concentrations allant de $X_\alpha = 0$ et $X_\alpha = 0.44$.
- la région biphasée ($\alpha + L$) pour les concentrations X_α supérieures à X_E .

Les différentes zones du diagramme de phases inaccessibles en pratique sont représentées hachurées sur la Figure III-7.

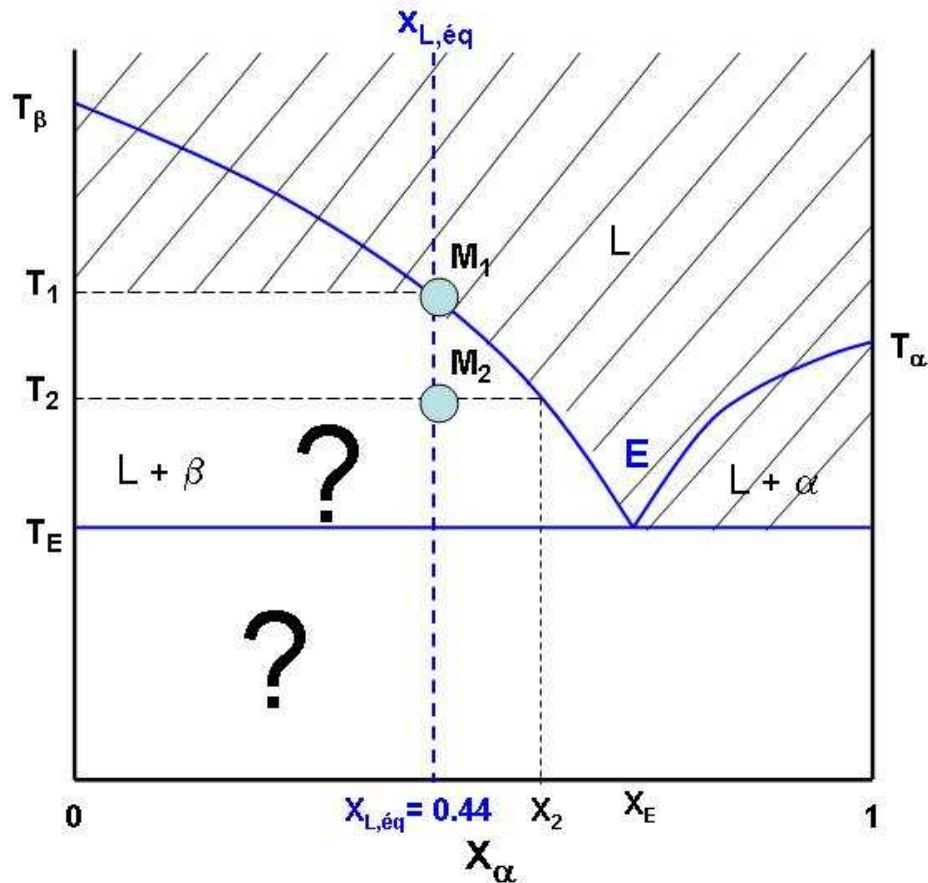


Figure III-7 : Diagramme de phases d'un mélange binaire anomérique. La zone hachurée représente les parties du diagramme qui sont d'emblée inaccessibles pour la construction au refroidissement de ce diagramme en raison de l'équilibre mutarotationnel dans le liquide. Les points d'interrogations symbolisent la difficulté à savoir réellement ce qui se produit dans les zones concernées, du fait de la concentration constante de la phase liquide.

Les seules parties potentiellement accessibles de ce diagramme sont non hachurées. Essayons alors de décrire les évolutions physiques attendues du mélange anomérique ($X_{\alpha} = 0.44$) au cours d'un refroidissement. Pour cela, nous supposons un refroidissement infiniment lent ne permettant pas d'éviter la cristallisation.

- **Au point M_1** , une infime partie de la phase liquide commence à cristalliser en donnant naissance aux premiers germes de la phase solide β .
- **De M_1 à M_2** , le système est refroidi. Normalement, la composition de la phase liquide devrait passer de $X_{\alpha} = 0.44$ à X_2 , entraînant un appauvrissement de la phase liquide en β . Mais l'équilibre mutarotationnel dans le liquide impose que la concentration anomérique d'équilibre soit $X_{\alpha} = 0.44$. Par conséquent, la phase

liquide ne s'appauvrit pas en β et sa composition reste la-même, identique à celle au point M_1 . Il paraît extrêmement difficile de prédire ce qu'il se produit alors.

Ainsi, nous venons de montrer les répercussions du phénomène de mutarotation sur la construction d'un diagramme de phases d'un mélange binaire anomérique. Du fait de la présence de l'équilibre mutarotationnel dans la phase liquide une part conséquente du diagramme de phases est d'emblée inaccessible. De plus, le refroidissement du mélange pour la seule composition accessible ($X_\alpha = 0.44$, pour le glucose) est problématique puisque l'évolution de la composition du liquide ne décrit pas l'évolution du liquidus mais reste constante autour de la valeur d'équilibre anomérique. Par conséquent, en raison de l'équilibre mutarotationnel dans la phase liquide, le diagramme de phases d'un mélange binaire anomérique ne peut pas être construit ni *a fortiori* lu au refroidissement.

IV.B.2 Construction du diagramme au réchauffage

La seule possibilité de construire un diagramme de phases d'un mélange anomérique consiste alors à partir de la phase solide. La recristallisation des alliages moléculaires α -glucose / β -glucose formés sur toute la gamme de compositions représente à cet égard une alternative exceptionnelle. En effet, les alliages moléculaires de glucose étant formés par cobroyage, ils ne sont pas sujets à mutarotation. Leur composition anomérique est donc maîtrisée. De plus, comme ces alliages recristallisent au chauffage, ils permettent d'envisager de manière originale l'esquisse du diagramme de phases du système α -glucose / β -glucose.

La Figure III-8 présente le diagramme de phases apparent du système binaire G_α / G_β déduit du comportement à la fusion de ce système observé sur les thermogrammes de la Figure III-3 et sur les diagrammes de diffraction des rayons X de la Figure III-5. Ce diagramme présente les caractéristiques d'un diagramme eutectique. On retrouve en particulier un palier eutectique situé à $T_E = 142^\circ\text{C}$. Ce palier s'étend au moins de $X_\alpha = 0.1$ à $X_\alpha = 0.9$, puisque les résultats de diffraction des rayons X présentés sur la Figure III-5 montrent que les deux anomères sont quasiment immiscibles à l'état cristallin et que les domaines de solubilité, s'ils existent, sont inférieurs à 10 %.

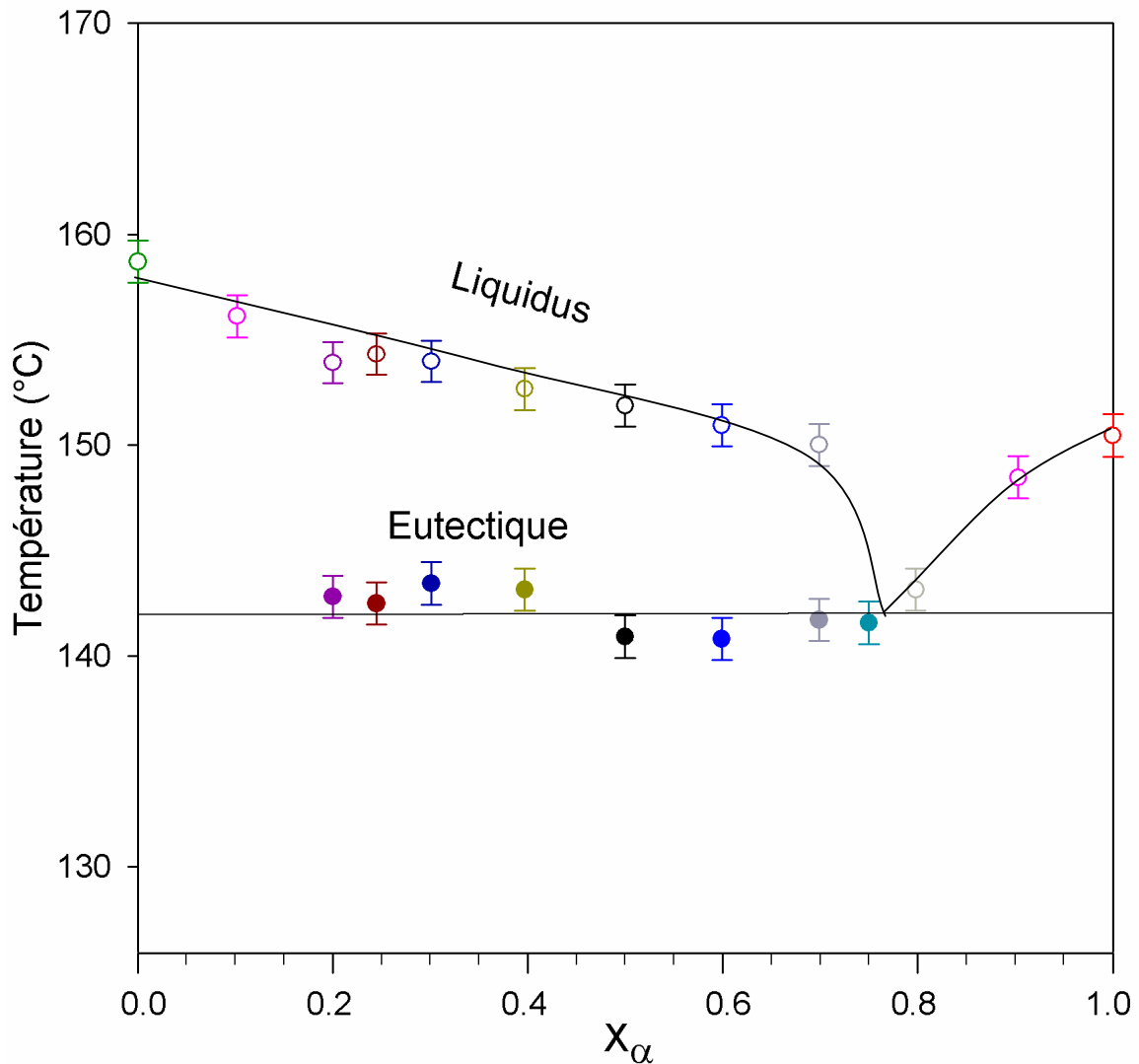


Figure III-8 : Diagramme de phases apparent du système binaire G_α / G_β représentant la température en fonction de la composition massique (ou molaire) de G_α . Le liquidus tracé en trait plein est un guide pour l'œil. Ce diagramme de phases est tracé à partir des fusions observées sur les thermogrammes de la Figure III-3.

De manière frappante, le comportement du liquidus de part et d'autre du point eutectique apparaît clairement dissymétrique. La partie du liquidus se trouvant à gauche de l'eutectique est caractérisée par une décroissance qui ralentit curieusement à l'approche du palier eutectique donnant une courbe de pente inhabituelle. Ce comportement reflète le fait que l'endotherme de fusion de la phase solide se rapproche de celui de la fusion de l'eutectique mais sans jamais l'atteindre. En revanche, la partie du liquidus se trouvant à droite possède une allure relativement commune à l'approche du palier eutectique. Ces comportements différents mènent à une discontinuité apparente des branches du liquidus autour de la composition eutectique. Cette discontinuité se traduit par un liquidus dont la

penne serait considérablement importante au point eutectique, signifiant que l'enthalpie de fusion correspondante serait anormalement élevée. Ceci met en exergue la singularité de ce diagramme de phases. Dans le point suivant, nous nous attachons à expliquer cette anomalie par l'influence de la mutarotation sur la concentration du système.

IV.C Influence du processus de mutarotation sur le diagramme apparent du système binaire α -glucose / β -glucose

IV.C.1 Lors de la fusion de l'eutectique

Nous allons maintenant montrer les effets de la mutarotation sur l'allure du diagramme de phases du mélange anomérique α -glucose / β -glucose lors d'un réchauffage du système.

La Figure III-9 représente schématiquement le diagramme de phases à eutectique simple de ce système. La température de l'eutectique ($T_E = 142^\circ\text{C}$) est celle déduite du premier endotherme de fusion, observé sur les thermogrammes de la Figure III-3. Dans un premier temps, le liquidus représenté en trait plein constitue un guide pour l'œil. Il est tracé à partir de la position du point eutectique et de la fusion des composés purs. L'influence de la mutarotation lors du passage de la fusion de l'eutectique est représentée par les points figuratifs M, M_1 et M_1' . La situation du système en chacun de ces points est schématiquement décrite sur la partie gauche de la figure.

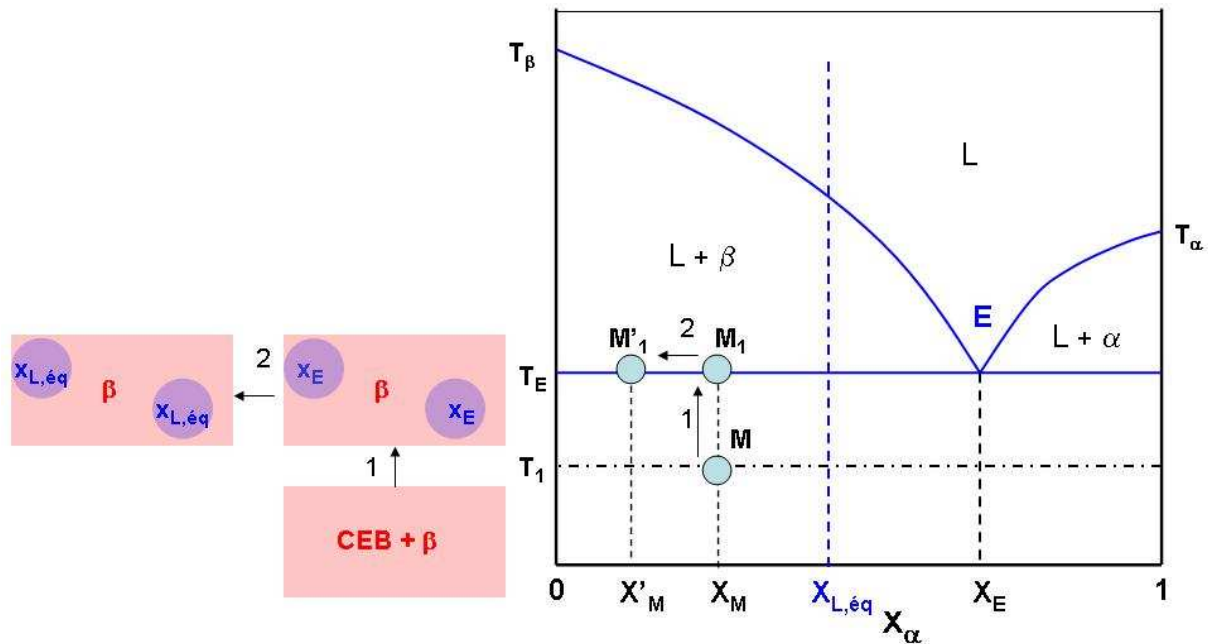


Figure III-9 : Représentation schématique de l'évolution d'un mélange cristallin α -glucose/ β -glucose lors du passage du palier eutectique au cours d'un réchauffage. La partie gauche de la figure représente l'évolution schématique du système au cours de la chauffe (étape 1) et de la fusion de l'eutectique (étape 2).

- **Au point figuratif M**, le système a une composition initiale $X_M < X_E$ et se trouve à la température $T_M < T_E$. Puisque le palier eutectique s'étend sur toute la gamme de compositions, les deux constituants sont totalement immiscibles à l'état solide. Les deux phases en présence sont le α -glucose cristallin et le β -glucose cristallin respectivement présents en proportion X_M et $1-X_M$. Le système est formé de cristaux de β -glucose et d'un mélange eutectique lui-même (CEB) constitué de cristaux de α -glucose et de cristaux de β -glucose intimement mêlés.
- **Etape 1 : Chauffé de T_1 à T_E** , le système est alors représenté par le point figuratif M_1 de composition X_M . A ce point, la fraction du système constituée par le mélange eutectique fond. Celle-ci possède selon la règle de l'horizontale une composition X_E (en α -glucose). Le liquide formé est alors en équilibre avec des cristallites de la phase β . Les proportions de ces deux phases à l'équilibre sont données par la règle du levier, comme expliqué précédemment, soit :

$$\%L = \frac{X_M}{X_E} \qquad \%S = \frac{X_E - X_M}{X_E}$$

- **Etape 2 :** la fusion de l'eutectique s'accompagne inévitablement du processus de mutarotation. Par conséquent, la composition de la phase liquide (X_E) évolue pour atteindre la composition du glucose liquide à l'équilibre qui est $X_\alpha = 0.44$. La composition de l'eutectique se situant vers $X_E = 0.75$, le liquide voit sa composition chuter en conséquence du processus de mutarotation de $X_E = 0.75$ à $X_{L,eq} = 0.44$. Donc de manière globale, le système s'appauvrit en α -glucose passant alors de la composition X_M à la composition $X_{M'} < X_M$.

Il est possible d'estimer le décalage en concentration provoqué par la mutarotation du glucose qui se produit lors de la fusion de l'eutectique. Pour cela, nous sommes amenés à effectuer deux hypothèses :

- (1) le phénomène de mutarotation se produit instantanément**
- (2) le processus de mutarotation ne modifie pas les proportions des phases. Ainsi, bien que la composition du liquide soit altérée par le processus de mutarotation, les proportions de la phase liquide et de la phase solide restent les mêmes avant et après mutarotation.**

Après mutarotation, les proportions du liquide et du solide données par la règle du levier sont respectivement :

$$\%L = \frac{X_{M'}}{X_{L,eq}} \qquad \%S = \frac{X_{L,eq} - X_{M'}}{X_{L,eq}}$$

L'égalité des proportions des phases liquide ou solide avant et après mutarotation se traduit par l'équation suivante :

$$X_{M'} = \frac{X_M}{X_E} \cdot X_{L,eq} \qquad (\text{eq. III.2})$$

De la même manière, si la composition initialement choisie se trouve de l'autre côté du point eutectique (si $X_M > X_E$), la composition du système après mutarotation peut aussi être calculée à l'aide de l'égalité des proportions des phases solide ou liquide avant et après le processus de mutarotation. Les expressions de ces différentes proportions, ainsi que l'expression de la composition globale du système après mutarotation suite à la fusion de l'eutectique sont rassemblées dans le Tableau III-2 :

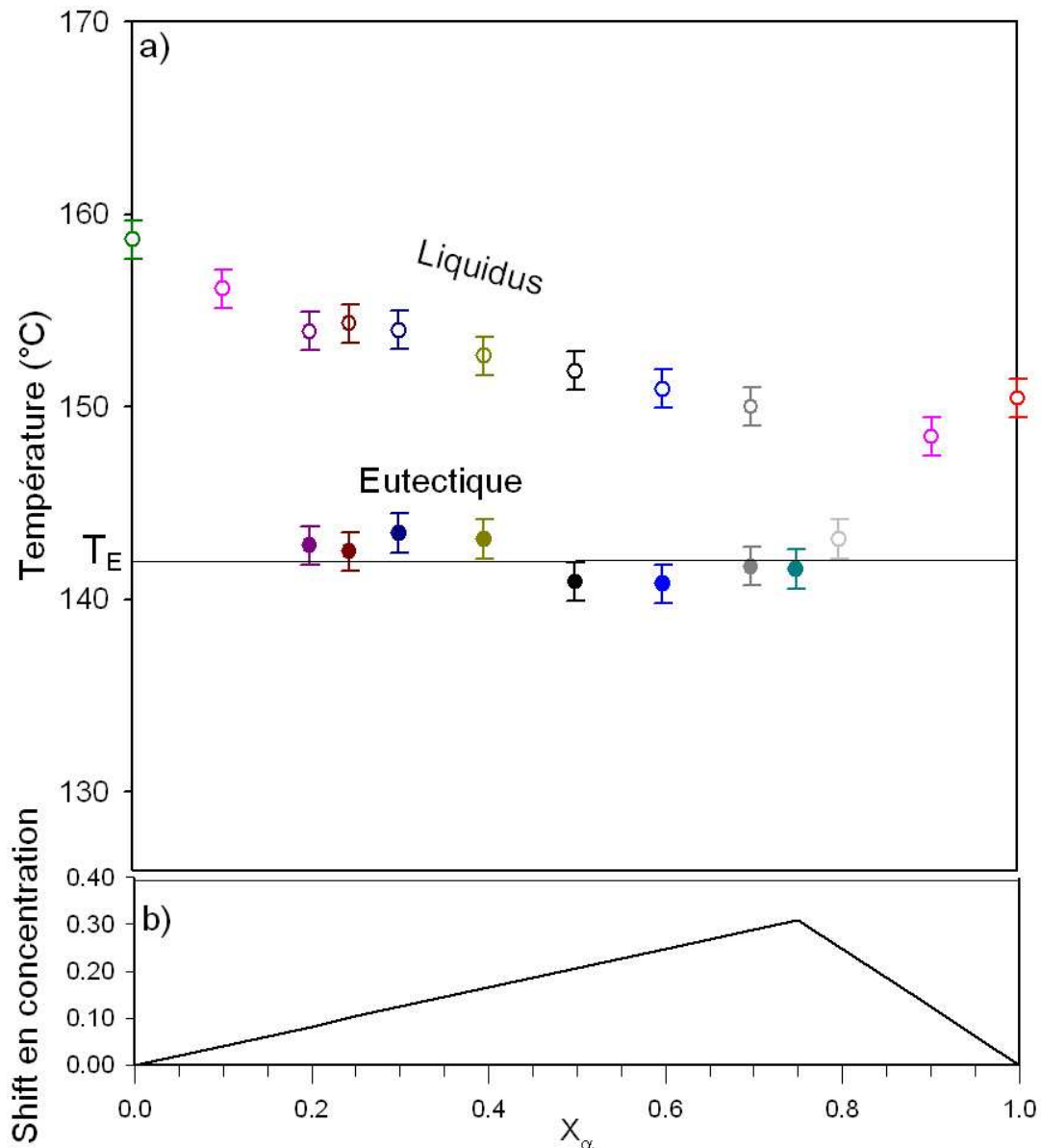
Fusion de l'eutectique		$X_M < X_E$	$X_M > X_E$
Avant mutarotation	% L	$\frac{X_M}{X_E}$	$\frac{1 - X_M}{1 - X_E}$
	% S	$\frac{X_E - X_M}{X_E}$	$\frac{X_E - X_M}{X_E - 1}$
Après mutarotation	% L	$\frac{X_{M'}}{X_{L, \acute{e}q}}$	$\frac{1 - X_{M'}}{1 - X_{L, \acute{e}q}}$
	% S	$\frac{X_{L, \acute{e}q} - X_{M'}}{X_{L, \acute{e}q}}$	$\frac{X_{L, \acute{e}q} - X_{M'}}{X_{L, \acute{e}q} - 1}$
Égalité des proportions de solide ou liquide avant et après mutarotation		$X_{M'} = \frac{X_M}{X_E} \cdot X_{L, \acute{e}q}$	$X_{M'} = 1 - \frac{1 - X_M}{1 - X_E} \cdot (1 - X_{L, \acute{e}q})$

Tableau III-2 : Expressions des proportions des phases liquide (%L) et solide (%S) de part et d'autre de l'eutectique, avant et après mutarotation du glucose suite à la fusion de l'eutectique, ainsi que la composition globale du système après mutarotation ($X_{M'}$) qui en découle.

Nous pouvons à l'aide de ce calcul représenter le changement de concentration global du système lié à la fusion de l'eutectique en fonction de la composition initiale du mélange. Les données reportées dans le Tableau III-3 ont permis de tracer la Figure III-10b qui représente le déplacement en concentration du système suite à la mutarotation de l'eutectique.

X_M	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.75	0.8	0.9	1.0
$X_{M'}$	0.0	0.06	0.12	0.18	0.23	0.29	0.35	0.41	0.44	0.55	0.77	1.0
$X_M - X_{M'}$	0.0	0.04	0.08	0.12	0.17	0.21	0.25	0.29	0.31	0.25	0.12	0.0

Tableau III-3 : Valeurs de la composition globale du système en α -glucose avant et après mutarotation suite à la fusion de l'eutectique, ainsi que du décalage en composition ainsi engendré.



**Figure III-10 : a) Diagramme de phases apparent du système binaire G_α / G_β représentant la température en fonction de la composition massique (ou molaire) de G_α .
b) Variation de concentration liée à la mutarotation consécutive à la fusion du composé eutectique biphasé.**

Ce tracé appelle plusieurs remarques :

- Pour $X_M = 0$ (à $T = T_E$), il n'y a pas de décalage en concentration du système puisque la proportion de liquide est nulle. Idem pour $X_M = 1$.
- Pour $X_M = X_E$, le système passe directement de $X_E = 0.75$ à $X_{L,éq} = 0.44$, puisque au point eutectique l'ensemble du système passe de la phase solide à la phase liquide. Le changement de composition du système est donc maximal à la concentration eutectique.

- Le changement de composition est d'autant plus important que la composition initiale du système est proche de celle de l'eutectique ($X_E = 0.75$). Ceci est logique car à mesure que la composition du système est proche de $X_E = 0.75$, la proportion de la phase liquide augmente. L'effet de mutarotation est par conséquent d'autant plus prégnant.

IV.C.2 Lors de la fusion de la phase solide

Au cours du chauffage du système binaire α -glucose / β -glucose à une température supérieure à celle de l'eutectique, la phase solide restante (après la fusion de l'eutectique) fond à son tour, engendrant inévitablement avec elle le processus de mutarotation. Le décalage en concentration impliqué par la mutarotation lors de la fusion de la phase solide peut être également estimé, en effectuant un raisonnement comparable à celui effectué pour déterminer les effets de la mutarotation lors de la fusion de l'eutectique. A savoir : la mutarotation est supposée instantanée et elle n'influe pas sur les proportions des phases liquide et solide. Les calculs sont similaires à ceux présentés précédemment en remplaçant, lors de la fusion de la phase solide, la concentration de l'eutectique par celle du liquidus.

Les effets de la mutarotation liée à la fusion de l'eutectique et de la phase solide sont représentés sur la Figure III-11. Cette figure présente l'évolution de la concentration en α -glucose du système binaire α -glucose / β -glucose initialement à la composition X_M à la température T_1 ($< T_E$). Lors du chauffage, la concentration du système est d'abord modifiée suite à la fusion de l'eutectique comme expliqué précédemment (étapes 1a et 1b). Lorsque la chauffe se poursuit (étape 2), la fusion de la phase solide entraîne également un décalage en concentration (étape 3). La partie gauche de la Figure III-11 représente schématiquement la situation du système lors des différentes étapes au cours du réchauffage du système.

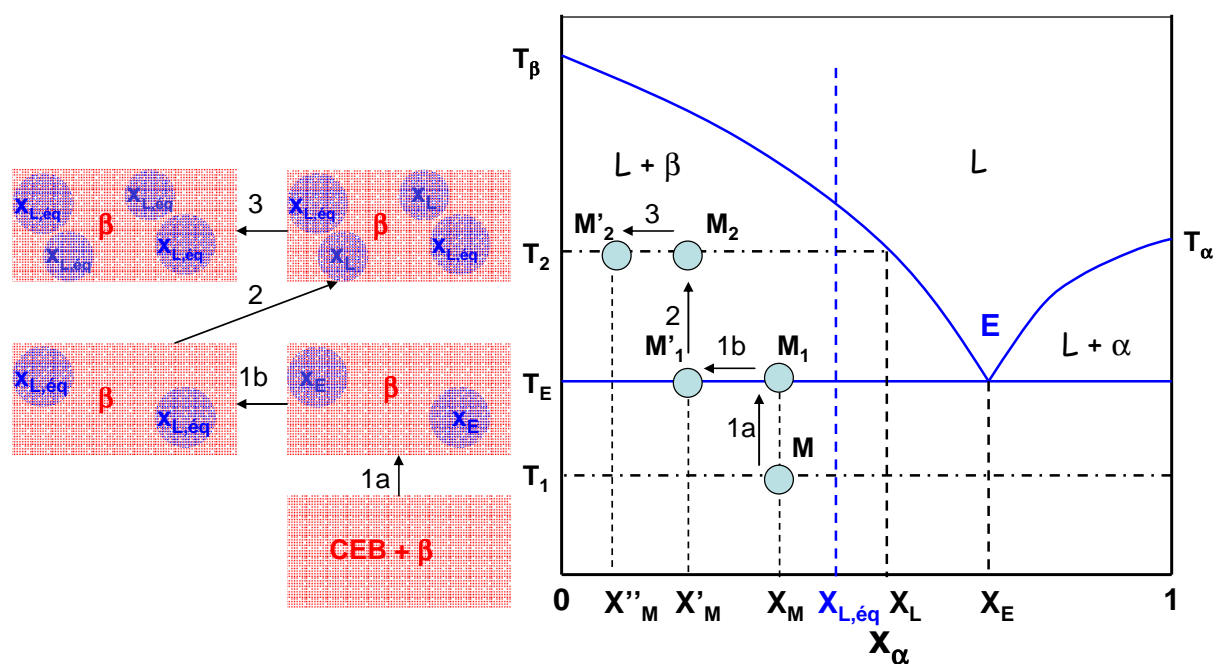


Figure III-11 : Représentation schématique de l'évolution au chauffage d'un mélange cristallin α -glucose / β -glucose. Les étapes 1a et 1b correspondent à la fusion de l'eutectique, les étapes 2 et 3 à la fusion de la phase solide β .

- **Du point M au point M_1'** , le système est chauffé à la température de l'eutectique. La fusion de l'eutectique entraîne un décalage en concentration du système (étape 1a et 1b). Ce décalage peut-être estimé comme expliqué au point précédent (cf. IV.C.1. p134).
- **Du point M_1' au point M_2** , le système est chauffé à la température T_2 supérieure à celle du palier eutectique. La phase solide fond augmentant ainsi la proportion de la phase liquide. La phase solide est pure en β -glucose cristallin et la phase liquide a pour composition $X_L > X_{L,eq}$. Leurs proportions sont respectivement :

$$\%S = \frac{X_L - X_{M'}}{X_L} \qquad \%L = \frac{X_{M'}}{X_L}$$

- **Du point M_2 au point M_2'** , la mutarotation liée à la fusion de la phase solide se produit. Le liquide provenant de la fusion de la phase cristalline β donne naissance à un liquide de composition (X_L) supérieure à celle du liquide à l'équilibre. Consécutivement à l'équilibre mutarotationnel ($X_\alpha = 0.44$), le liquide issu de la fusion de la phase solide voit sa composition diminuer vers celle du liquide à l'équilibre anomérique. Par conséquent, le système voit globalement sa

concentration en α -glucose diminuer, de $X_{M'}$ à $X_{M''}$. Les proportions des phases solide et liquide après mutarotation sont données par la règle du levier :

$$\% S = \frac{X_{L, \acute{e}q} - X_{M''}}{X_{L, \acute{e}q}} \qquad \% L = \frac{X_{M''}}{X_{L, \acute{e}q}}$$

L'égalité des proportions des phases avant et après mutarotation permet d'estimer la nouvelle composition globale du système, qui vaut alors :

$$X_{M''} = \frac{X_{M'}}{X_L} \cdot X_{L, \acute{e}q} \qquad (\text{eq. III.3})$$

Pour représenter l'effet de la mutarotation sur l'allure du diagramme de phases du système anomérique α -glucose / β -glucose, nous avons idéalisé la chauffe de ce système pour la composition initiale $X_\alpha = 0.4$. Nous avons généré le liquidus, de telle sorte que pour chaque température, la concentration attendue du liquide (sans mutarotation) est connue. Nous avons ensuite effectué le chauffage du mélange. En supposant que le chauffage du mélange puisse être discrétisé, nous avons représenté sur la Figure III-12, l'effet de la mutarotation sur l'allure du diagramme de phases apparent du système anomérique α -glucose / β -glucose. Les valeurs numériques ayant permis le tracé de ce diagramme sont reportées dans le Tableau III-4.

Température (°C)	Composition du système
142.0	0.400
142.0	0.234
143.6	0.147
145.1	0.098
147.1	0.071
148.3	0.056
149.4	0.047
150.8	0.045
151.7	0.047
152.6	0.055
153.7	0.076
154.8	0.129
155.1	0.236

Tableau III-4 : Valeurs de la composition du système après mutarotation du glucose lors des fusions de l'eutectique et de la phase solide, déterminées à partir de l'équation eq. III.3.

L'évolution de la concentration en α -glucose lors du chauffage (Figure III-12) met en évidence deux évolutions. Tout d'abord, tant que le liquide issu de la fusion de la phase solide possède une composition initiale en α -glucose supérieure à celle présente dans le liquide à l'équilibre anomérique, la mutarotation a pour effet d'appauvrir le système en α -glucose. Ensuite, au cours de la chauffe, le liquide issu de la phase solide venant de fondre possède une composition en α -glucose inférieure à celle présente dans le liquide à l'équilibre anomérique. L'établissement de l'équilibre mutarotationnel a alors pour effet d'augmenter la concentration en α -glucose du système.

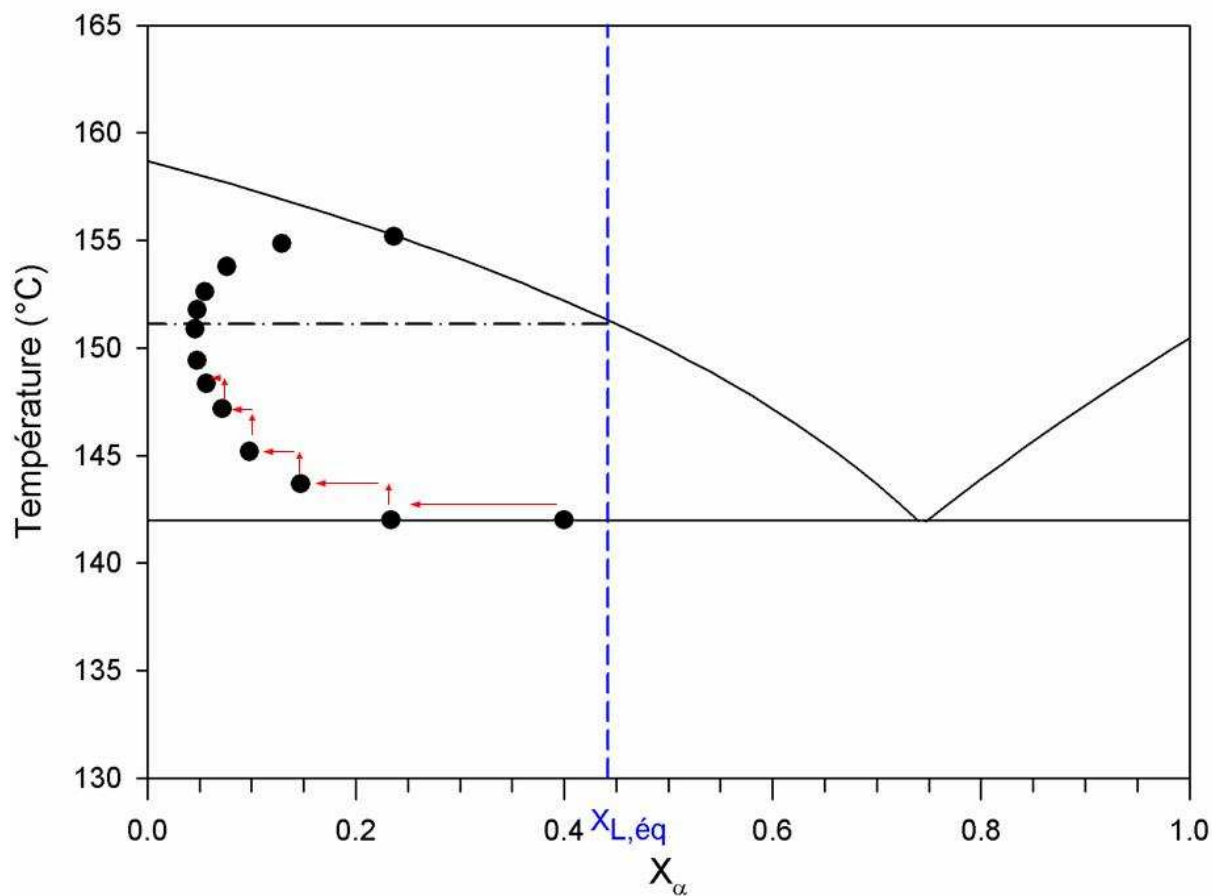


Figure III-12 : Représentation de l'évolution du mélange α -glucose / β -glucose pour la composition initiale $X_\alpha = 0.40$ au cours d'un chauffage. Les flèches verticales indiquent la discrétisation de la chauffe, et les flèches horizontales le décalage en concentration lié à la mutarotation.

La température de fusion observée ($T_f = 155.1^\circ\text{C}$) correspond à la fusion du système de composition $X_\alpha = 0.236$ et non à la fusion du système de composition $X_\alpha = 0.400$. Ce biais, introduit par le décalage en concentration du système qu'impose l'équilibre mutarotationnel, vaut pour chaque composition du système. Ceci permet d'expliquer l'allure surprenante de la courbe du liquidus expérimental du diagramme de phases du système binaire α -glucose / β -

glucose. En effet, ce diagramme de phases apparent ne tient pas compte de cette correction. Toutefois, apporter une telle correction est difficilement envisageable, car l'estimation du décalage en concentration se base sur des hypothèses qui se veulent simplificatrices (instantanéité de la mutarotation et égalité des proportions des phases avant et après mutarotation). L'évolution réelle du système binaire α -glucose / β -glucose au cours du chauffage est sans aucun doute plus complexe.

V Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré la possibilité d'obtenir de véritables alliages moléculaires amorphes homogènes composés de α -glucose (G_α) et de β -glucose (G_β) en toutes proportions, directement à l'état solide, par co-broyage des formes cristallines de G_α et G_β dans les proportions correspondantes. Cette voie de co-amorphisation à l'état solide offre donc l'opportunité unique de maîtriser la concentration anomérique du glucose amorphe. Cela la distingue des voies classiques d'amorphisation telles que la trempe thermique du liquide, la lyophilisation ou encore le « spray-drying », qui conduisent systématiquement à une concentration anomérique spécifique, proche de la concentration équimolaire.

De plus, l'étude de la recristallisation au réchauffage des amorphes obtenus par broyage, cobroyage et trempe du liquide a révélé des différences importantes de stabilité physique suivant la voie d'amorphisation empruntée. L'analyse des recristallisations au réchauffage laisse penser que ces différences ne sont pas uniquement dues à l'existence de simples noyaux cristallins résiduels dans les échantillons broyés, comme cela est souvent invoqué. Elles semblent, au contraire, liées à des différences plus profondes impliquant la structure ou la microstructure des amorphes obtenus. Des ordres locaux différents sont en particulier susceptibles de modifier fortement les vitesses de nucléation et de croissance des formes cristallines stables et métastables. La très grande surface spécifique des amorphes obtenus par broyage peut aussi être la source d'une nucléation hétérogène forte, de nature à modifier les conditions apparentes de recristallisation.

Nous avons aussi tiré parti de la possibilité de contrôler la concentration anomérique des alliages amorphes G_α / G_β par co-broyage pour étudier le diagramme de phases de ce mélange binaire anomérique. Ce diagramme a été obtenu par l'analyse systématique au

réchauffage de la recristallisation et de la fusion des alliages amorphes G_α / G_β . Nos résultats montrent qu'il s'agit d'un diagramme à eutectique simple dont les constituants ne sont pas (ou très peu) miscibles à l'état solide et totalement miscibles à l'état liquide. Il faut cependant noter que la situation est ici particulièrement originale puisque le processus de mutarotation est susceptible de modifier la concentration anomérique au cours du temps et lorsque la température varie. En particulier, si elle semble inactive à l'état solide (ce qui sera vérifié dans la partie IV), la mutarotation est inévitable à l'état liquide. Ce comportement introduit donc une complexité supplémentaire dans le diagramme de phases, en particulier lors des fusions de l'eutectique et des phases solides qui entraînent des modifications inévitables de concentration et l'impossibilité d'explorer *de facto* certaines zones du diagramme de phases. C'est aussi ce comportement qui rend impossible la détermination du diagramme de phases par la méthode classique de refroidissement du liquide, puisque l'établissement inévitable de l'équilibre mutarotationnel ne permet d'accéder qu'à une seule concentration anomérique. Ces difficultés techniques mettent en valeur l'originalité et l'intérêt de notre approche, fondée sur la manipulation des états amorphes directement à l'état solide et qui permet de s'affranchir des instabilités chimiques telles que la mutarotation ou même les dégradations thermiques.

Partie IV :
Etude de la mutarotation du glucose

Depuis sa découverte en 1846 [68, 69], le phénomène de mutarotation est majoritairement étudié en solution. Les études dans ce domaine sont très riches et font intervenir un vaste panel de solvants [97-99, 103-106, 174-183]. Devant ce foisonnement d'études, il peut paraître étonnant que, jusque récemment encore, très peu d'occurrences s'intéressent à la mutarotation à l'état solide [117].

Lorsque la mutarotation est appréhendée à l'état solide, elle l'est de manière indirecte soit en préparant un dérivé du composé comme pour une étude par chromatographie phase gazeuse [36], soit en dissolvant préalablement l'échantillon comme il est d'usage en résonance magnétique nucléaire du liquide (RMN du liquide) [16]. Dans ce dernier cas, le solvant généralement utilisé est le diméthylsulfoxyde (DMSO) qui a pour fonction de limiter l'effet de mutarotation sans pour autant pouvoir l'empêcher. La présence du solvant entraîne de ce fait un biais, d'autant plus important que la température est élevée. Toutefois, d'autres techniques telles que la spectroscopie Raman et la RMN du solide présentent un avantage pratique de taille qui est la possibilité d'effectuer des observations *in situ* sans dissolution préalable du composé. Les temps d'acquisition d'une expérience de RMN du solide étant particulièrement élevés (> heure), ils peuvent s'avérer rédhibitoires lors de l'étude d'échantillons instables susceptibles d'évoluer au cours de l'enregistrement. De ce fait, nous avons choisi d'utiliser la spectroscopie Raman afin d'étudier, *in situ*, la mutarotation du glucose.

Une étude approfondie du phénomène de mutarotation requiert généralement de pouvoir quantifier ce phénomène. Afin de déterminer la proportion d'anomères présents dans un échantillon donné, les études font généralement appel à un ensemble de techniques expérimentales telles que la chromatographie en phase gazeuse [101], la polarimétrie [93], la résonance magnétique nucléaire [109, 112, 113]. Quant à elle, la spectroscopie Raman n'est pas communément employée à des fins quantitatives [184]. Nous présenterons et validerons dans cette partie une méthode d'analyse quantitative des spectres Raman.

Nous avons montré dans la partie II que sous broyage mécanique, les deux anomères du glucose subissent une transformation directe du cristal vers le verre, ce dernier étant anomériquement pur. Ceci offre l'opportunité rare d'étudier le phénomène de mutarotation dans différents états physiques (notamment l'état cristallin et l'état vitreux). En particulier, les conditions d'apparition de la mutarotation au regard de l'état physique pourront être éclaircies. Après avoir validé une méthode d'analyse quantitative du phénomène de mutarotation par spectroscopie Raman à travers l'exemple du glucose obtenu par trempe du liquide, nous étudierons le phénomène de mutarotation au chauffage des formes cristallines

du glucose puis des formes amorphes anomériquement pures. Enfin, nous nous intéresserons au phénomène de mutarotation du glucose dans les mélanges glucose/tréhalose.

I Quantification de la mutarotation par spectroscopie Raman

I.A Modes de vibration Raman connus des formes anomériques du glucose

La Figure IV-1 présente les spectres Raman des glucoses α et β cristallins enregistrés à température ambiante dans la gamme de fréquences 300-1500 cm^{-1} . L'identification des atomes de la molécule de glucose est reportée sur la Figure IV-2.

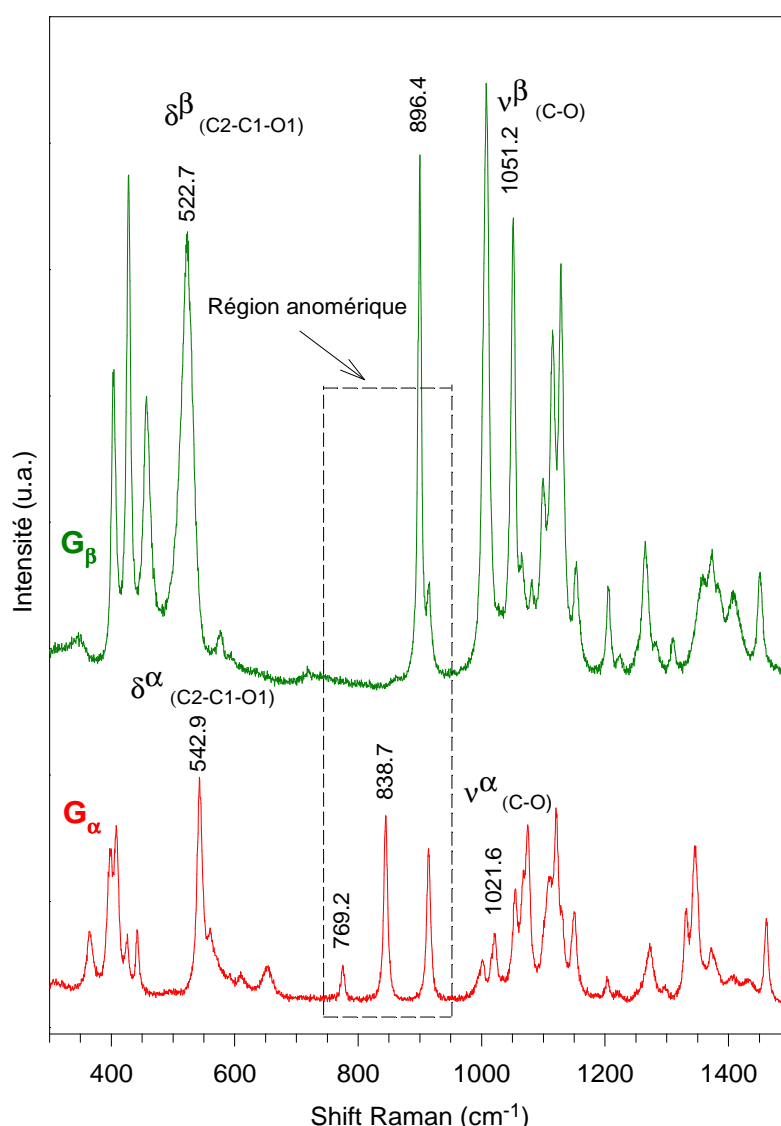


Figure IV-1 : Spectres Raman du α -glucose (G_α) et β -glucose (G_β) enregistrés à température ambiante sur la gamme de fréquences 300-1500 cm^{-1} .

$\delta^\alpha_{\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1}$, $\delta^\beta_{\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1}$ représentent respectivement les torsions angulaires $\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1$ de l'anomère α et de l'anomère β .

$\nu^\alpha_{\text{(C-O)}}$, $\nu^\beta_{\text{(C-O)}}$ correspondent respectivement aux élongations de liaisons $\text{C}_1\text{-O}_1$ du α -glucose et du β -glucose.

Dans cette gamme de fréquences, les carbohydrates montrent généralement des bandes caractéristiques [154]. Mais, l'assignement des modes de vibration Raman, qui s'effectue habituellement par calcul des coordonnées normales, n'est pas réputé facile. A ce jour, on recense plusieurs articles dans la littérature s'intéressant à l'assignement des raies du glucose [185-188]. Ainsi il a été montré que :

- Les bandes observées à 522.7 cm^{-1} pour le β -glucose et à 542.9 cm^{-1} pour le α -glucose sont relatives au même mouvement moléculaire, à savoir la torsion de l'angle $C_2-C_1-O_1$ [186], notée $\delta_{C_2-C_1-O_1}$,
- Les bandes situées à 1021.6 cm^{-1} pour le α -glucose et à 1051.2 cm^{-1} pour le β -glucose ont pour origine le même mode de vibration. Il s'agit de l'élongation de la liaison C_1-O_1 [186], notée $\nu_{C_1-O_1}$,
- La bande de vibration vers 1150 cm^{-1} , qui se retrouve pour les deux anomères, est caractéristique de la structure cyclique des sucres pyroniques [185, 189] et confirme donc la structure cyclique des sucres étudiés,
- De plus, comme nous l'avons déjà vu (cf. partie II, chapitre I), les deux anomères du glucose présentent des réponses clairement différentes dans la région $730-950\text{ cm}^{-1}$, encore appelée région anomérique [154],
- L'assignement des modes de vibration de la région anomérique prête toujours à débat [190].

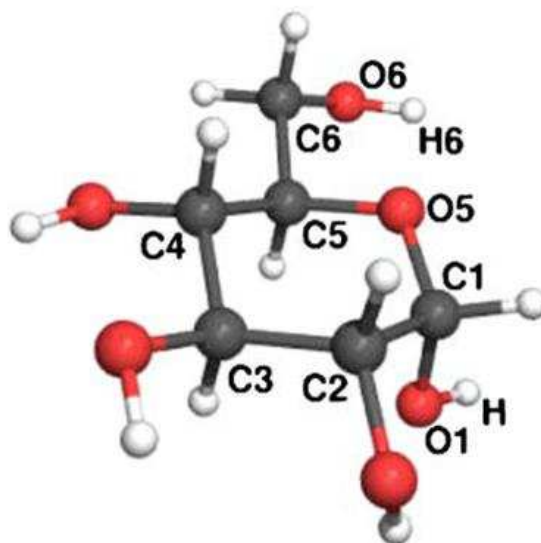


Figure IV-2 : Représentation de la molécule de α -glucose [67], avec numérotation conventionnelle des atomes lourds.

Ainsi, la spectroscopie Raman s'avère particulièrement bien adaptée pour détecter l'apparition du phénomène de mutarotation : l'observation des modes de vibration dans la région anomérique suffit pour identifier la présence de chaque anomère. Par conséquent, pour déterminer si le phénomène de mutarotation a lieu, nous enregistrerons le spectre Raman du matériau dans la gamme de fréquences 730-950 cm^{-1} . Une fois le phénomène de mutarotation détecté, il s'avère plus compliqué de quantifier ce processus. En effet, contrairement aux autres techniques spectroscopiques telles que la spectroscopie UV / Visible [191], les spectroscopies infrarouge [192] ou proche infrarouge [193], ou encore la résonance magnétique nucléaire [117], la spectroscopie Raman n'a pas été communément utilisée pour des analyses quantitatives [184]. Cependant cette technique spectroscopique a connu des développements récents tels, qu'elle a pu être employée avec succès à des fins quantitatives à la fois pour des mélanges liquides [194] et pour des mélanges solides [195].

En spectroscopie Raman, l'intensité observée n'est pas directement proportionnelle à la quantité de matière. Ainsi, dans un mélange multiphasique, une simple intégration de raies spécifiques à chaque phase ne permet pas de remonter aux proportions de chacune d'elles. Les méthodes utilisées pour quantifier une transformation par spectroscopie Raman, font généralement appel à la normalisation du spectre sur un ou plusieurs modes de vibration qui demeurent constants au cours de la transformation étudiée. Une autre possibilité, plus adaptée à notre cas, consiste à effectuer un rapport d'intensités de modes ayant pour origine le même mouvement moléculaire. C'est cette dernière méthode que nous utiliserons pour quantifier le processus de mutarotation, après l'avoir détecté par l'observation des spectres dans la région anomérique. Cette méthode requiert d'identifier un mode de vibration dont l'origine est commune aux deux anomères. Nous nous focaliserons sur deux mouvements moléculaires, dont l'assignement est parfaitement défini et dont les bandes vibrationnelles sont suffisamment intenses pour être raisonnablement exploitées :

- La torsion angulaire $\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1$ qui ressort vers 542 cm^{-1} pour la molécule de α -glucose et vers 522 cm^{-1} pour la molécule de β -glucose.
- L'élongation de la liaison $\text{C}_1\text{-O}_1$ qui se situe à 1021 cm^{-1} pour la molécule de α -glucose et à plus haute énergie, 1051 cm^{-1} , pour la molécule de β -glucose.

Il faudra alors être en mesure de réaliser le rapport d'intensité de ces modes.

I.B Affinement des spectres Raman expérimentaux

Afin de pouvoir réaliser des rapports d'intensité de modes, il convient au préalable d'affiner les spectres Raman expérimentaux, c'est-à-dire d'isoler les différents modes (déconvolution) et définir la ligne de base. Ces opérations sont réalisées à l'aide du logiciel PeakFit v4.12.

➤ Maxima locaux et pics cachés

Pour affiner un spectre, le logiciel identifie les pics « cachés ». Ces derniers sont considérés par le logiciel comme n'étant pas responsables d'un maximum local, ce qui ne signifie pas pour autant qu'un pic caché ne soit pas discernable à nos yeux. L'exemple suivant illustre un spectre contenant un minimum local et deux pics cachés :

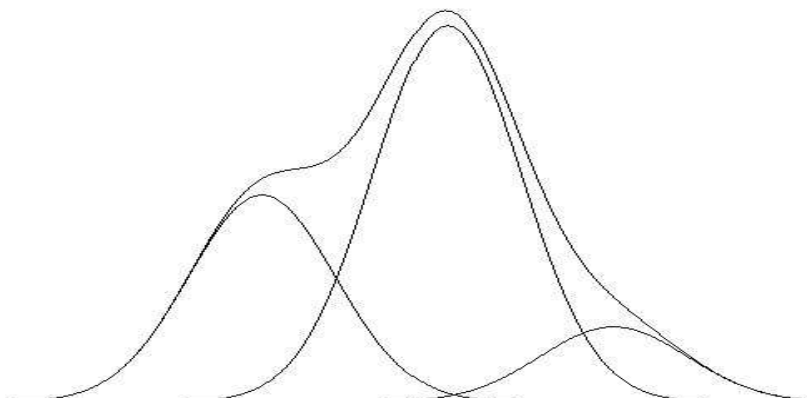


Figure IV-3 : Illustration d'un affinement par le logiciel Peakfit v4.12 montrant le spectre expérimental et ses trois composantes. Parmi ces dernières, seule une présente un maximum local (celle située au centre), par conséquent les autres sont considérées comme « cachées » par le logiciel.

Le pic caché sur la gauche est décelable mais n'est pas à l'origine d'un maximum local dans le spectre expérimental. Le pic caché sur la droite est bien moins apparent, formant un épaulement dans le pic central. Un pic caché ne résulte pas d'un changement de signe de la dérivée première du spectre.

➤ Identification des pics cachés par la méthode des résidus

En plaçant les pics correspondants aux maxima locaux de telle sorte que leur aire soit équivalente à celle expérimentale, les pics cachés sont révélés par les résidus, i.e. la différence d'ordonnée entre la valeur d'un point expérimental et la somme des composantes ainsi estimées en ce point.

Sur l'exemple de la Figure IV-4, la courbe située sur la partie haute du graphique reflète cinq maxima locaux. Quand les cinq pics correspondant aux maxima locaux

sont placés afin d'épouser l'aire expérimentale, les pics cachés (ici, au nombre de deux) sont clairement révélés par la méthode des résidus dans la partie basse du graphique.

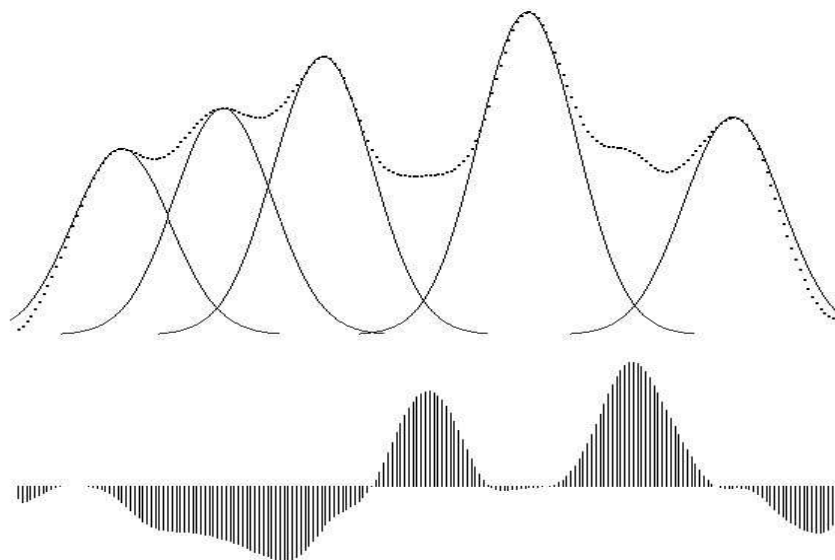


Figure IV-4 : Illustration de la révélation des pics cachés par la méthode des résidus. Suite au placement des pics présentant des maxima locaux (partie haute du graphique), les pics cachés sont clairement révélés par la méthode des résidus (partie basse du graphique).

➤ **La ligne de base**

Le logiciel propose deux approches principales pour traiter la ligne de base des spectres expérimentaux. L'affinement peut être mené :

- En affinant les points représentant la ligne de base par un modèle que l'opérateur définit. Cette ligne de base est ensuite soustraite au spectre expérimental avant qu'il ne soit affiné.
- En plaçant une ligne de base prédéfinie le long des pics et en affinant l'ensemble.

Les affinements opérés par la première méthode sont souvent précis, indépendamment des points sélectionnés pour constituer la ligne de base. Cette méthode permet à l'opérateur de choisir ces points spécifiques ainsi que la forme souhaitée de la ligne de base qui peut parfois présenter une forme inhabituelle (notamment en présence du phénomène de fluorescence pour ce qui nous concerne). En revanche, soustraire la ligne de base préalablement à l'affinement présente le désavantage d'affiner un spectre qui n'est plus original mais « altéré », introduisant de ce fait un niveau d'incertitude qui n'est pas reflété par les statistiques d'affinements.

En revanche, la seconde méthode permet de pallier ce problème en préservant la « pureté » du spectre et offrant une qualité d'ajustement meilleure avec des paramètres de

fits plus précis. Cependant, lors de la procédure qui consiste à affiner l'ensemble {ligne de base – spectre} en un bloc, l'algorithme de fit peut ajuster la ligne de base de manière inappropriée pour compenser une inadéquation entre les pics de fits et le spectre expérimental.

Nous opterons pour la première méthode, qui permet de sélectionner soi-même les points constitutifs de la ligne de base ainsi que la forme de celle-ci qui, en présence du phénomène de fluorescence, peut se trouver fortement altérée, ou du moins fortement modifiée lors d'études en température par exemple.

➤ Fonctions d'affinement

Les fonctions d'affinement choisies pour les différents fits sont de deux types et dépendent de l'état physique du composé étudié. Si celui-ci est cristallin alors, nous utiliserons une fonction lorentzienne qui a pour expression :

$$y = \frac{a_0}{\left(1 + \frac{x - a_1}{a_2}\right)^2} \quad (\text{eq. IV.1})$$

Si le composé est amorphe, nous utiliserons une fonction gaussienne qui a pour expression :

$$y = a_0 \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x - a_1}{a_2}\right)^2} \quad (\text{eq. IV.2})$$

où a_0 , a_1 , a_2 (>0) représentent respectivement pour les deux types de courbe l'amplitude, le centre et la largeur de la courbe.

I.C Validation de la méthode de quantification anomérique par spectroscopie Raman

La méthode quantitative que nous envisageons d'utiliser est basée sur le rapport d'intensités intégrées de modes Raman ayant pour origine le même mouvement moléculaire. Les modes de vibration choisis sont la torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ ($\delta_{C_2-C_1-O_1}$) et l'élongation de la liaison C_1-O_1 ($\nu_{C_1-O_1}$). Afin de valider cette méthode de quantification des taux d'anomères de glucose présents dans les différents échantillons étudiés, nous nous proposons de la tester sur le glucose amorphe obtenu par trempe du liquide, dont la composition anomérique à

l'équilibre est connue [36]. Les Figure IV-5 et Figure IV-6 présentent les spectres Raman du glucose trempé obtenu à partir du α -glucose dans les gammes de fréquences faisant intervenir les modes $\delta_{C_2-C_1-O_1}$ et $\nu_{C_1-O_1}$, ainsi que les composantes d'affinement.

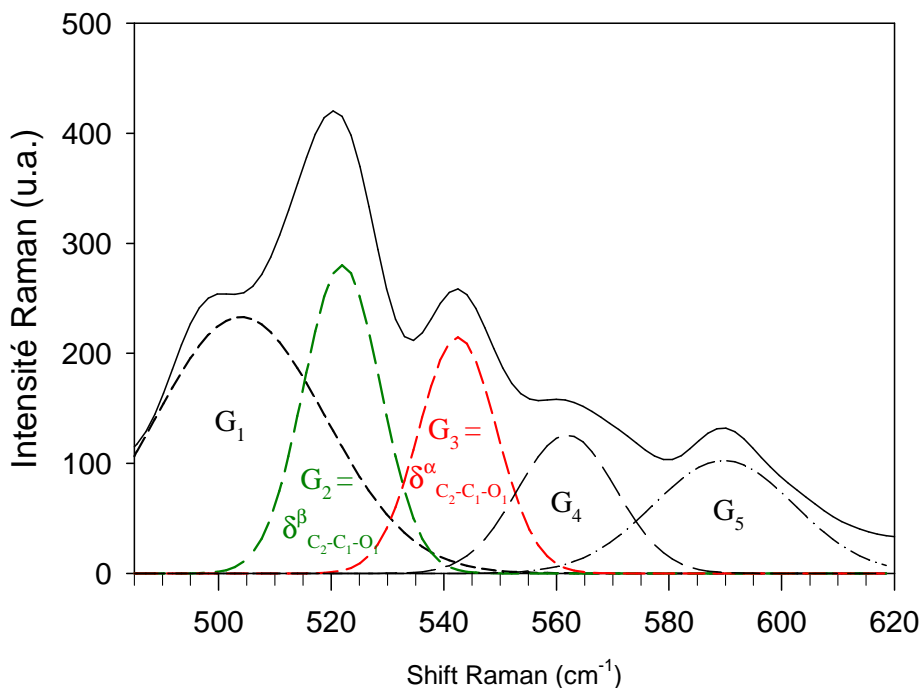


Figure IV-5 : Spectre Raman du glucose amorphe obtenu par trempé du liquide entre 485 à 620 cm^{-1} . Cette région a été affinée avec 5 modes (numérotés de G_1 à G_5) approximés par des fonctions gaussiennes. Les modes G_2 et G_3 correspondent respectivement aux modes de torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ de la molécule de β -glucose et de la molécule de α -glucose.

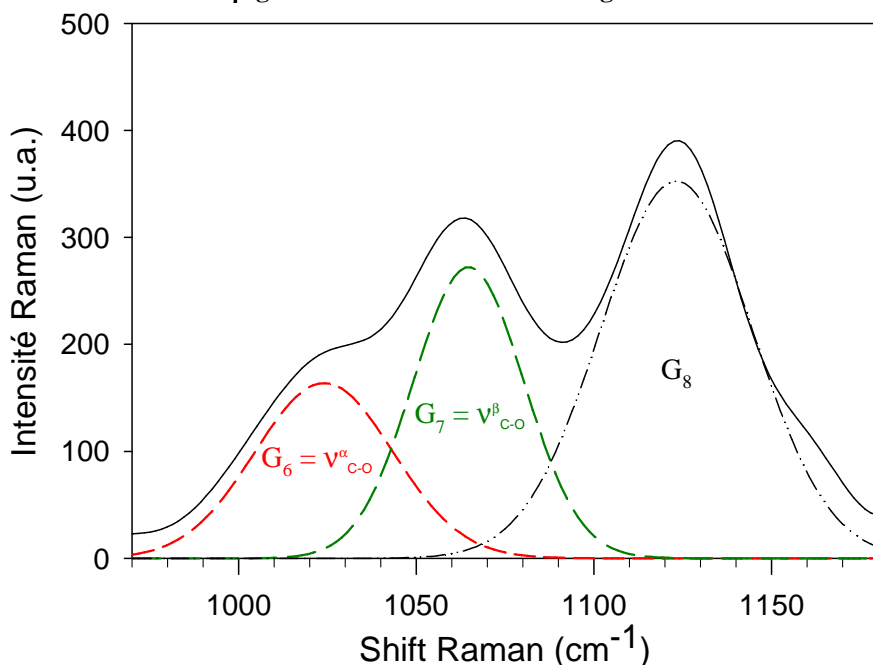


Figure IV-6 : Spectre Raman du glucose amorphe obtenu par trempé du liquide entre 970 à 1180 cm^{-1} . Cette région a été affinée avec 3 modes (numérotés de G_6 à G_8) approximés par des fonctions gaussiennes. Les modes G_6 et G_7 correspondent respectivement aux modes d'élongation de la liaison C_1-O_1 de la molécule de α -glucose et de la molécule de β -glucose.

Les spectres Raman des liquides trempés obtenus d'une part à partir du α -glucose cristallin et d'autre part à partir du β -glucose cristallins sont affinés à l'aide du logiciel Peakfit v4.12, chaque mode de vibration étant affiné par une gaussienne. L'approximation gaussienne permet d'estimer le taux d'anomère α avec une précision de 5 %.

L'intensité intégrée des raies (à 522 cm^{-1} mode G_2 , à 542 cm^{-1} mode G_3 , à 1021 cm^{-1} mode G_6 et à 1051 cm^{-1} mode G_7) exprimée en unité d'aire, ainsi que les pourcentages en α -glucose estimés par les différents rapports d'intensités sont présentés dans le Tableau IV-1. Par exemple, l'intensité de la raie à 522 cm^{-1} est obtenue par intégration du mode G_2 et celle à 542 cm^{-1} par intégration du mode G_3 . La composition en α -glucose est ensuite déterminée par le rapport des intensités intégrées, ici $I_{542}/(I_{522}+I_{542})$.

	$\delta_{C_2-C_1-O_1}$			$\nu_{C_1-O_1}$			Teneur moyenne en α glucose ($\pm 5\%$)
	I_{522} (u.a.)	I_{542} (u.a.)	$I_{542}/(I_{522}+I_{542})$ = % α	I_{1021} (u.a.)	I_{1051} (u.a.)	$I_{1021}/(I_{1051}+I_{1021})$ = % α	
Verre de liquide obtenu à partir du α -glucose	18.56	15.41	45.3	17.49	23.71	42.4	44
Verre de liquide obtenu à partir du β -glucose	21.32	17.76	45.4	17.21	21.57	44.3	45

Tableau IV-1 : Intensités intégrées des modes Raman liés à la torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ ($\delta_{C_2-C_1-O_1}$) et à l'élongation C_1-O_1 ($\nu_{C_1-O_1}$) des molécules de glucose observées dans les verres de glucose obtenus par fusion trempée des formes anomériques cristallines. Le rapport de ces intensités intégrées fournit le taux d'anomères présent dans les verres de liquide.

Le taux d'équilibre d'anomères de glucose présent dans le liquide trempé a été déterminé par Broido et al [36] à partir des deux formes anomériques cristallines. Ils estiment à 44 % la teneur en α -glucose dans le liquide trempé avec une incertitude de 2 %. Compte-tenu de l'incertitude sur nos résultats ($\sim 5\%$), la composition du glucose trempé déterminée par spectroscopie Raman à partir des deux anomères cristallins ($44 \pm 5\%$ et $45 \pm 5\%$) est compatible avec celle de la littérature.

Les résultats ci-dessus ont permis de remonter quantitativement aux taux d'anomères présents dans le glucose trempé à partir des rapports d'intensités Raman de modes

vibrationnels ayant pour origine le même mouvement moléculaire. Les rapports d'intensités $I_{542}/(I_{542}+I_{522})$ et $I_{1021}/(I_{1021}+I_{1051})$ permettent donc une quantification du phénomène de mutarotation.

I.D Discussion

Les résultats que nous venons de présenter ont montré que :

- L'utilisation de la spectroscopie Raman permet de détecter rapidement le phénomène de mutarotation en observant la réponse du matériau dans la région anomérique ($730-950\text{ cm}^{-1}$) car dans cette région, les comportements des deux anomères sont clairement distincts.
- Il est également possible de quantifier le taux d'anomères dans le matériau mais cela nécessite un traitement plus lourd des spectres Raman. L'estimation du taux d'anomères est basée sur le rapport d'intensité intégrées des modes de vibration correspondant à la torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ ($\delta_{C_2-C_1-O_1}$ à 522 cm^{-1} et 542 cm^{-1} respectivement pour la molécule de β -glucose et celle de α -glucose) et à l'élongation de la liaison C_1-O_1 ($\nu_{C_1-O_1}$ à 1021 cm^{-1} et 1051 cm^{-1} respectivement pour la molécule de α -glucose et celle de β -glucose).
- L'application de cette méthode de quantification au verre de glucose obtenu par trempe de la phase liquide, a permis de déterminer un taux de $44 \pm 5\%$ de α -glucose et un taux de $56 \pm 5\%$ de β -glucose.

Ce dernier résultat est appuyé par les données issues de la littérature [36]. Ce ratio, obtenu quelle que soit la composition anomérique du cristal initial semble être la valeur d'équilibre de la réaction de mutarotation du glucose en phase liquide. Cette valeur d'équilibre est relativement éloignée de celle observée en solution aqueuse, où la prédominance de l'anomère β à l'équilibre est accentuée. Ainsi, une solution aqueuse de glucose à la température de 25°C et à l'équilibre thermodynamique contient 36% de α -glucose et 64% de β -glucose [112]. Cette différence suggère que le profil énergétique de la réaction de mutarotation du glucose pur en phase liquide est différent de celui proposé pour les solutions aqueuses.

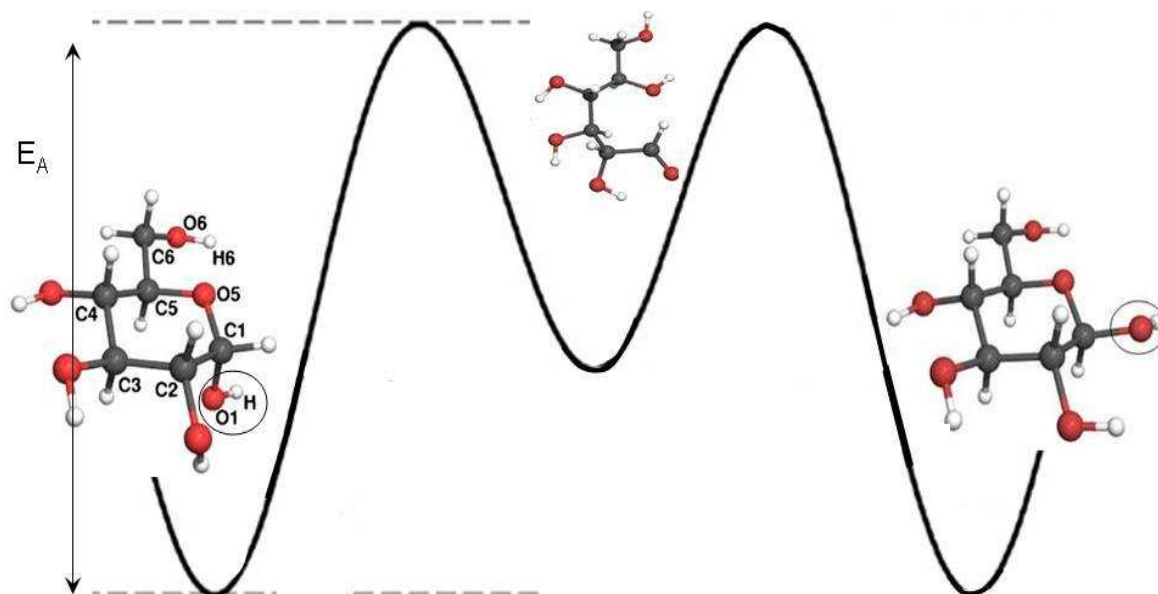


Figure IV-7 : Profil énergétique lié au processus de mutarotation du glucose. E_A représente l'énergie d'activation du processus.

Le profil énergétique de la réaction de mutarotation du glucose, représenté sur la Figure IV-7, requiert la formation d'une forme aldéhyde intermédiaire séparée des formes cycliques α et β par des états transitoires. Ce profil énergétique, supposé symétrique sur la Figure IV-7, ne l'est pas rigoureusement [67]. Silva et al. ont montré que selon les modèles étudiés (avec ou sans solvant), les niveaux énergétiques des anomères diffèrent légèrement. Ainsi, d'une situation où l'anomère α est le plus stable, la présence d'eau peut modifier et inverser la stabilité relative des anomères. L'anomère β devient alors plus stable, ce qui est en adéquation avec la prédominance de l'anomère β en solution. Par conséquent, une différence entre le profil énergétique de la mutarotation à la fusion et celui de la mutarotation en solution pourrait vraisemblablement être à l'origine de la modification du ratio α/β d'équilibre observé entre ces deux situations.

II Déclenchement de la mutarotation au réchauffage des différentes formes cristallines

L'étude suivante porte sur le phénomène de mutarotation du glucose au chauffage des différentes formes commerciales cristallines du D-glucose à savoir le α -glucose, le β -glucose et le α -glucose monohydrate. Quelques grains de ces composés sont prélevés et disposés sur une plaquette Linkham dont est équipé le spectromètre Raman. Le dispositif Linkham permet

de programmer le traitement thermique que l'on souhaite appliquer à un échantillon (isotherme et/ou rampe en température jusque 20°C/min).

II.A Chauffage des formes cristallines anhydres

Le protocole expérimental appliqué est schématiquement décrit et représenté ci-dessous :

- Avant chaque acquisition, une isotherme d'une minute est effectuée afin de permettre à l'échantillon de s'équilibrer en température.
- L'acquisition d'un spectre dure 400 sec. Cette durée permet d'une part l'obtention d'un signal dont la statistique est correcte, et d'autre part de limiter le temps que l'échantillon de glucose passe à hautes températures, celui-ci étant sujet à dégradation.
- Une acquisition isotherme est effectuée par palier de 10°C. Entre chaque acquisition, une rampe de 5°C/min est appliquée.

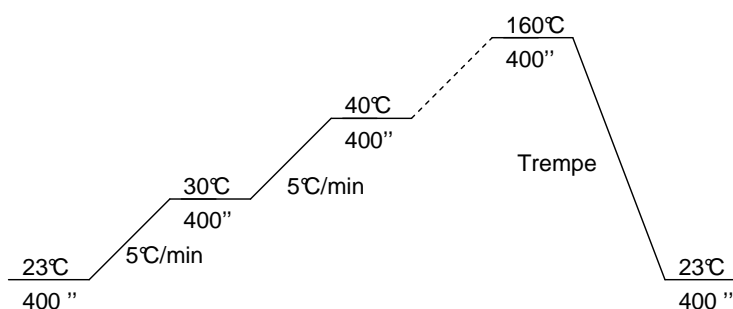


Figure IV-8 : Traitement thermique appliqué lors du chauffage des formes cristallines anhydres du glucose. La vitesse moyenne de chauffe est de 0.9°C/min

Afin de détecter le déclenchement du phénomène de mutarotation les spectres ont été enregistrés dans la région anomérique, c'est-à-dire entre 730 cm^{-1} et 950 cm^{-1} . La Figure IV-9 présente les spectres Raman des formes cristallines du β -glucose (I) et du α -glucose (II) enregistrés sur cet intervalle de fréquences 730-950 cm^{-1} entre la température ambiante et leur température de fusion.

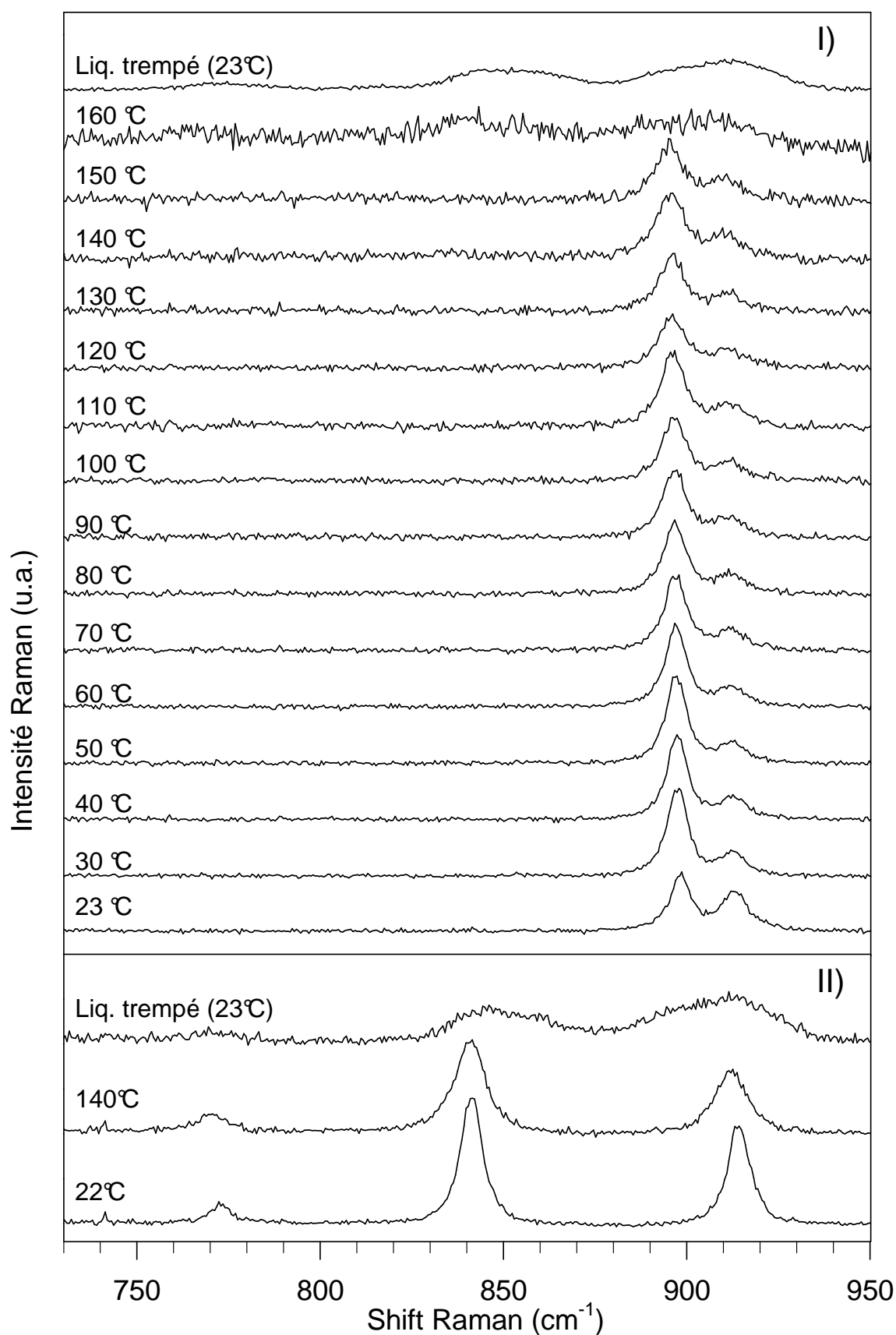


Figure IV-9 : Spectres Raman des formes cristallines β (I) et α (II) du glucose en fonction de la température, enregistrés dans la région anomérique ($730 - 950 \text{ cm}^{-1}$). La vitesse moyenne de chauffe est de $0.9^\circ\text{C}/\text{min}$.

De la température ambiante à 150°C, le spectre du β -glucose cristallin (Figure IV-9I) révèle uniquement les modes caractéristiques du β -glucose qui s'élargissent à mesure que la température augmente. Cet élargissement traduit l'agitation thermique, favorisée par l'élévation de la température, qui résulte en une distribution plus importante des mouvements moléculaires autour de leur fréquence de vibration. A 160°C, le β -glucose se trouve dans sa phase liquide ($T_{f,max}(G_{\beta})= 161^{\circ}\text{C}$), la focalisation du spectromètre n'est donc plus correcte. Celle-ci n'est pas corrigée de manière à limiter le temps passé à cette température pour éviter toute dégradation thermique de l'échantillon. Ceci explique le caractère bruiteux du spectre observé à cette température. Ce spectre présente toujours les bandes caractéristiques du β -glucose, mais il révèle également les modes spécifiques de l'anomère α du glucose vers 770 et 840 cm^{-1} . L'existence de ces modes traduit la présence de l'anomère α et donc montre que la fusion de l'échantillon est accompagnée d'une forte mutarotation. Après retour à température ambiante, le glucose étant revenu à l'état solide, les bandes caractéristiques des deux anomères sont clairement observables, indiquant que cette mutarotation n'est pas réversible. Les bandes de vibration sont plus larges que celles du composés initialement cristallin et confirme donc la nature vitreuse du matériau obtenu.

Le comportement physico-chimique du α -glucose (Figure IV-9II) soumis à un traitement thermique similaire est semblable à celui du β -glucose. On remarque en particulier que, seuls les modes vibrationnels spécifiques de l'anomère α sont présents tant que la température reste inférieure à la température de fusion de l'échantillon, soit de 22°C à 140°C. En revanche, après fusion et trempe du liquide le spectre révèle les bandes caractéristiques des deux anomères. Comme dans le cas du β -glucose, on constate que le processus de mutarotation ne se déclenche qu'à la fusion du cristal et qu'il n'est pas réversible lors d'un refroidissement ultérieur. L'observation du processus de mutarotation est rendue plus délicate en partant du α -glucose du fait de l'épaulement du mode spécifique du β -glucose à 896 cm^{-1} avec celui du α -glucose.

II.B Chauffage du glucose cristallin monohydrate

L'interaction de l'eau avec des composés moléculaires est une préoccupation importante eu égard à la stabilité de ces composés [196]. En effet, l'eau joue un rôle direct sur la stabilité des composés et est susceptible d'engendrer des transformations physiques

importantes non souhaitées, modifiant par là-même les propriétés des composés, que ce soit lors de la formulation des matériaux ou de leur stockage [141].

Concernant la déshydratation des formes hydratées de composés moléculaires, il a été montré que le processus de déshydratation pouvait être à l'origine d'une transition de phases vers une phase anhydre cristalline [197] ou encore être à l'origine d'une amorphisation du composé [198]. En particulier, pour une même forme hydratée, des conditions de déshydratation différentes mènent parfois à des états finaux différents [139]. C'est pourquoi nous avons entrepris la déshydratation du α -glucose monohydrate à deux vitesses différentes, d'une part à $1^\circ\text{C}/\text{min}$ et d'autre part à $20^\circ\text{C}/\text{min}$ soit 20 fois plus rapidement. Le départ des molécules d'eau faisant partie intégrante de la structure cristalline est également susceptible de favoriser le processus de mutarotation. Ainsi, Garnier et al. ont montré sur le α -lactose monohydrate que la teneur en anomère β augmente lorsque celui-ci est chauffé. Cette augmentation devient particulièrement significative à partir de 140°C , température de déshydratation du composé [141].

Connaissant la zone de déshydratation du α -glucose monohydrate (située entre 50°C et 80°C , cf. partie I - chapitre II), nous avons suivi par spectroscopie Raman l'évolution de ce composé avant et après déshydratation, pour deux vitesses de déshydratation différentes. Le traitement thermique appliqué est décrit sur la Figure IV-10. La Figure IV-11 présente les spectres Raman d'un échantillon de α -glucose monohydrate cristallin enregistrés dans la région anomérique (730 à 950 cm^{-1}) au cours d'une opération de fusion trempe. A 22°C , le spectre présente quatre modes dont les deux derniers sont convolués. Entre la température ambiante et 40°C , l'échantillon est chauffé à $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Dans cet intervalle de températures, les spectres Raman ne montrent strictement aucune évolution. Entre 40°C et 100°C , l'échantillon est soumis soit à un processus de déshydratation lente lors d'une opération de chauffe à $1^\circ\text{C}/\text{min}$, soit soumis à une déshydratation rapide lors d'une rampe en température de $20^\circ\text{C}/\text{min}$.

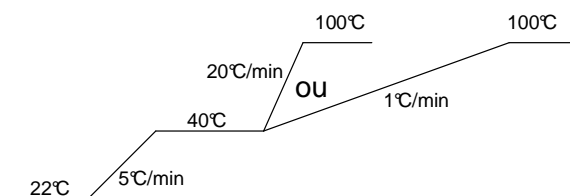


Figure IV-10 : Traitement thermique appliqué lors du chauffage du α -glucose monohydrate cristallin. A 40°C , l'échantillon est soit soumis à une faible rampe thermique ($1\text{ K}/\text{min}$), soit soumis à une rampe thermique rapide ($20\text{ K}/\text{min}$).

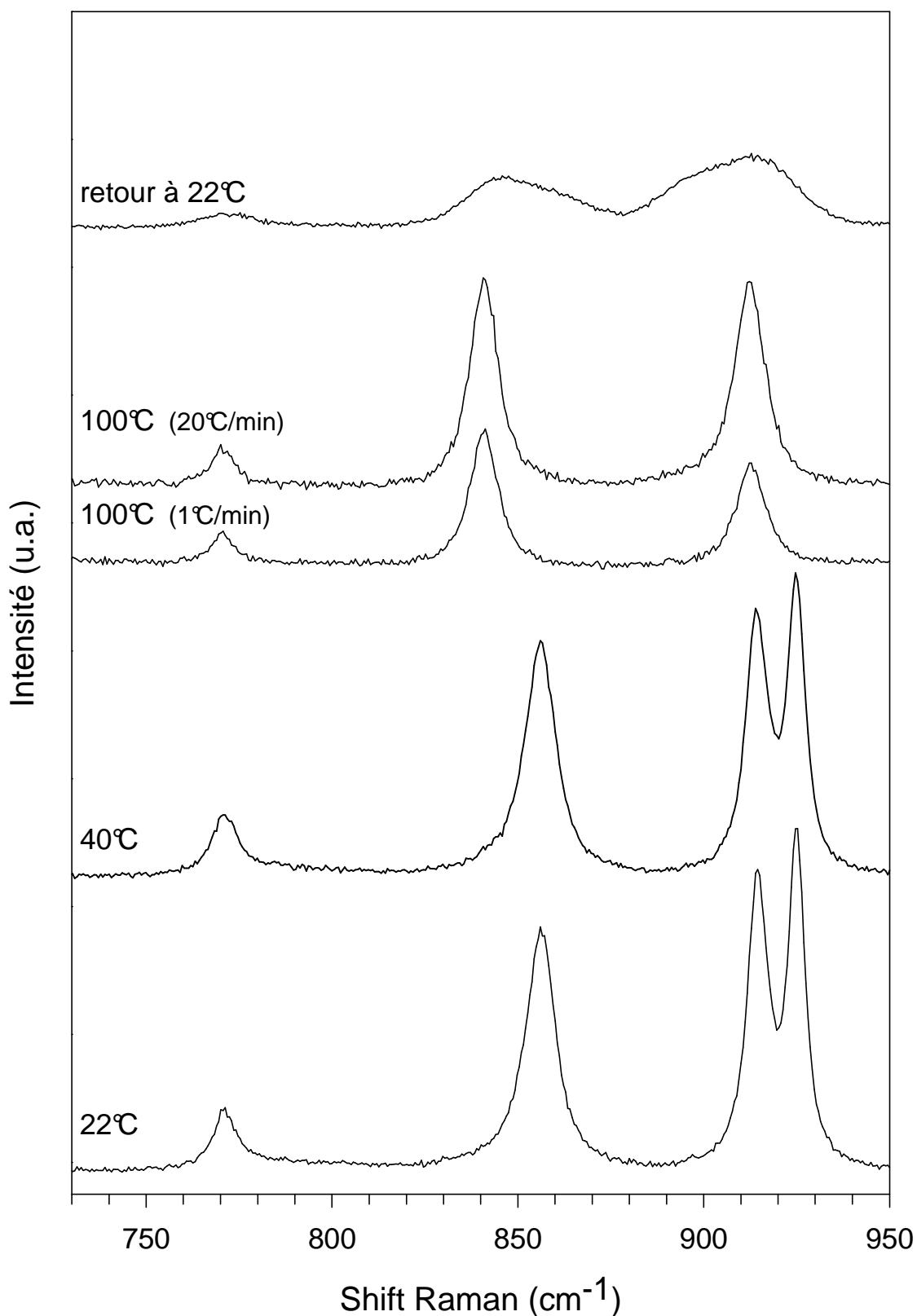


Figure IV-11 : Spectres Raman du α -glucose monohydrate cristallin en fonction de la température, enregistrés dans la région anomérique (730 – 950 cm^{-1}). Entre 22°C et 40°C, l'échantillon est chauffé à 5°C/min. Entre 40°C et 100°C, l'échantillon est déshydraté soit lentement à une vitesse de 1°C/min, soit rapidement à une vitesse de 20°C/min. L'échantillon est ensuite fondu puis trempé à température ambiante.

Quelle que soit la vitesse de chauffe, les spectres Raman enregistrés à 100°C sont clairement distincts de celui observé à 40°C avant la déshydratation du composé. En particulier, le quatrième mode présent à 924 cm⁻¹ pour le glucose monohydrate disparaît après déshydratation.

Dans les deux cas, les spectres enregistrés à 100°C montrent trois modes que nous avons déjà observés sur le spectre du α -glucose anhydre. Ainsi, à la fois la position et la forme des bandes de vibration du spectre de l'échantillon déshydraté permettent d'identifier sans ambiguïté la forme cristalline du α -glucose anhydre. L'étude en température de ce composé, précédemment effectuée, a révélé que cette forme n'était pas sujette au processus de mutarotation au chauffage tant que le composé demeure à l'état cristallin. Après fusion et trempe de la phase liquide du composé déshydraté, le spectre obtenu à température ambiante montre des modes élargis à la fois du α et β -glucose (en particulier à 896 cm⁻¹), témoignant de la mutarotation qui s'est déclenchée lors de la fusion.

Le chauffage de la forme cristalline du α -glucose monohydrate engendre donc une transformation de la phase hydratée vers la phase cristalline anhydre, sans que le processus de déshydratation n'entraîne de mutarotation. Ceci montre qu'après déshydratation de la forme monohydrate seul l'anomère α du glucose est présent. Par conséquent, le diffractogramme caractéristique du α -glucose cristallin obtenu après déshydratation de la forme monohydrate (cf. partie I – Chapitre II) est uniquement relatif à la présence de l'anomère α . L'hypothèse de la formation d'une solution solide de molécules de β -glucose au sein d'un réseau cristallin composé de molécules de α -glucose lors de la déshydratation du monohydrate est à écarter.

II.C Discussion

Connaître les conditions d'apparition du processus de mutarotation vis-à-vis de l'état physique est une question fondamentale de la physique de la matière condensée. Le déclenchement de la mutarotation à l'état liquide est connu de longue date (1846, [69]). En revanche, l'observation du phénomène de mutarotation à l'état solide suscite, encore récemment, bien des interrogations [36].

L'étude par spectroscopie Raman des différentes formes cristallines du glucose a permis de montrer que :

- Quelle que soit la vitesse de chauffe (1°C/min ou 20 °C/min) la perte d'eau structurale lors de la déshydratation du α -glucose monohydrate ne conduit pas à l'apparition du second anomère, et par extension, n'enclenche en aucun cas le processus de mutarotation. Ce comportement est différent de celui du lactose monohydrate, pour lequel la perte d'eau lors de la déshydratation est susceptible d'être à l'origine du processus de mutarotation [140, 141]. Dans le cas du glucose, la déshydratation du monohydrate engendre systématiquement une transformation de phases vers la phase cristalline anhydre du α -glucose, la vitesse de déshydratation n'ayant aucun effet sur l'état final obtenu (dans la limite des vitesses testées).
- Tant que les composés anhydres restent à l'état cristallin, la mutarotation est inopérante. Il est connu que la première étape du processus de mutarotation du glucose consiste en la protonation de l'oxygène O₅ du cycle pyronique (cf. part. I chap. II). Cette protonation peut se faire de manière intramoléculaire ou intermoléculaire. Or, à l'état cristallin, l'atome d'oxygène O₅ tout comme l'atome d'hydrogène H₁ du groupement hydroxyle anomérique des deux variétés de glucose anhydres sont impliqués dans des liaisons hydrogènes. La Figure IV-12 montre à titre d'exemple le réseau de liaisons hydrogènes dans le α -glucose cristallin. La liaison qui attire particulièrement notre attention est la liaison numérotée 5 qui relie l'atome d'oxygène O₅ à l'atome d'hydrogène H₁. Cet assemblage en général et cette liaison hydrogène en particulier assurent certainement une stabilité du cristal telle que le processus de mutarotation ne peut s'initier. En revanche, à la fusion la mobilité moléculaire étant libérée, ce processus deviendrait effectif.

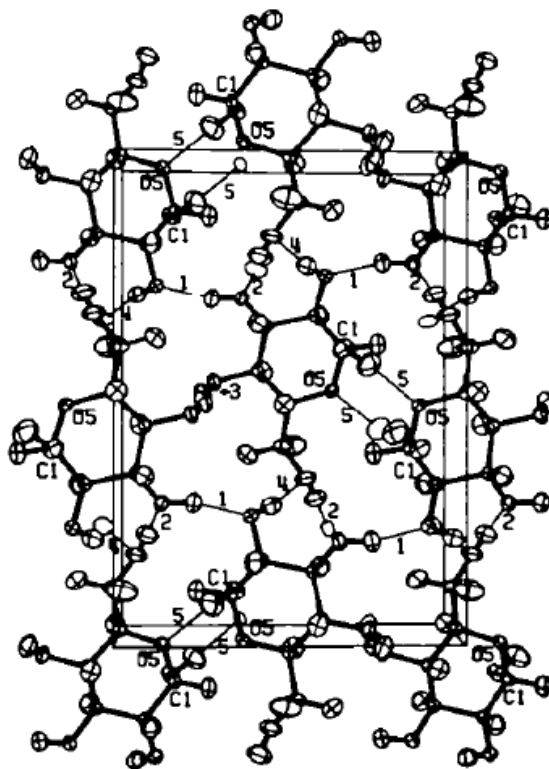


Figure IV-12 : Réseau de liaisons hydrogène dans le α -glucose cristallin. Les liaisons hydrogènes sont numérotées et représentées par des traits fins. La liaison numérotée 5 correspond à la liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène O₅ du cycle et l'atome d'hydrogène H₁ situé sur le premier carbone du cycle. Cette figure est tirée de la référence [126].

Ce résultat soulève la question de savoir à quelle température se déclenche le phénomène de mutarotation lorsque les atomes impliqués dans ce processus ne font pas partie d'une structure cristalline rigide, mais sont figés dans un état désordonné. Est-ce que la mutarotation se produit lorsque la mobilité moléculaire est libérée au passage de la transition vitreuse, ou est-ce qu'elle se produit toujours à la même température qui coïnciderait avec la température de fusion du glucose ?

III Déclenchement de la mutarotation au réchauffage des verres de glucose anomériquement purs

La possibilité d'obtenir par broyage mécanique les formes vitreuses de glucose anhydre anomériquement pur (cf. Partie II – Chapitre I) offre l'opportunité d'étudier le phénomène de mutarotation au réchauffage d'une phase solide moins contrainte que dans une structure cristalline.

III.A Protocole expérimental :

Les verres de glucose anomériquement purs ont été préparés par broyage mécanique, comme expliqué dans le chapitre I de la partie II, à savoir : les deux formes anomériques cristallines du glucose ont été broyées indépendamment et dans les mêmes conditions pendant 14 heures à -15°C sous atmosphère sèche, dans des jarres préalablement équilibrées en température. La poudre est ensuite prélevée en vue d'être analysée par spectroscopie Raman. Afin d'effectuer des enregistrements en température et de s'affranchir d'interactions éventuelles avec l'humidité résiduelle, le spectromètre Raman est équipé d'un système de chauffe permettant de travailler avec des cellules Raman hermétiques. Pendant le transfert, une série de précautions sont prises pour éviter toute évolution potentielle de l'échantillon, qu'elle soit due à un gradient thermique ou causée par de l'humidité résiduelle entre l'opération de broyage effectuée en chambre froide et l'acquisition Raman (cellule Raman nettoyée, séchée, puis mise en température dans la chambre froide de longues heures avant son remplissage, cellule Raman fermée hermétiquement par un joint adapté). De plus, le temps de latence entre la fin du broyage et les acquisitions Raman est minimisé (de l'ordre de quelques minutes). Le traitement thermique représenté sur la Figure IV-13 est ensuite appliqué. Il faut noter que l'utilisation de cellules hermétiques (macro-Raman) nécessite plus de quantité de matière (quelques cm^3) et, par conséquent, un temps d'équilibre plus important afin de que les échantillons se stabilisent en température. Ce traitement thermique équivaut à une vitesse moyenne de chauffe de $0.7^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

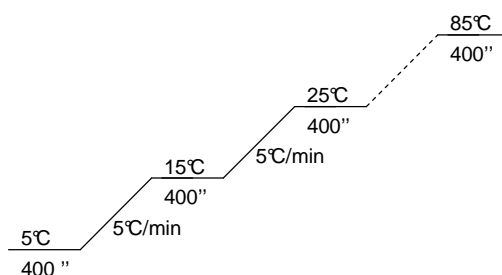


Figure IV-13 : Traitement thermique appliqué lors du chauffage du glucose amorphe anomériquement pur. La vitesse moyenne de chauffe est de $0.7^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Les Figure IV-14 et Figure IV-14 montrent l'évolution en température des spectres Raman du β -glucose amorphe et du α -glucose amorphe.

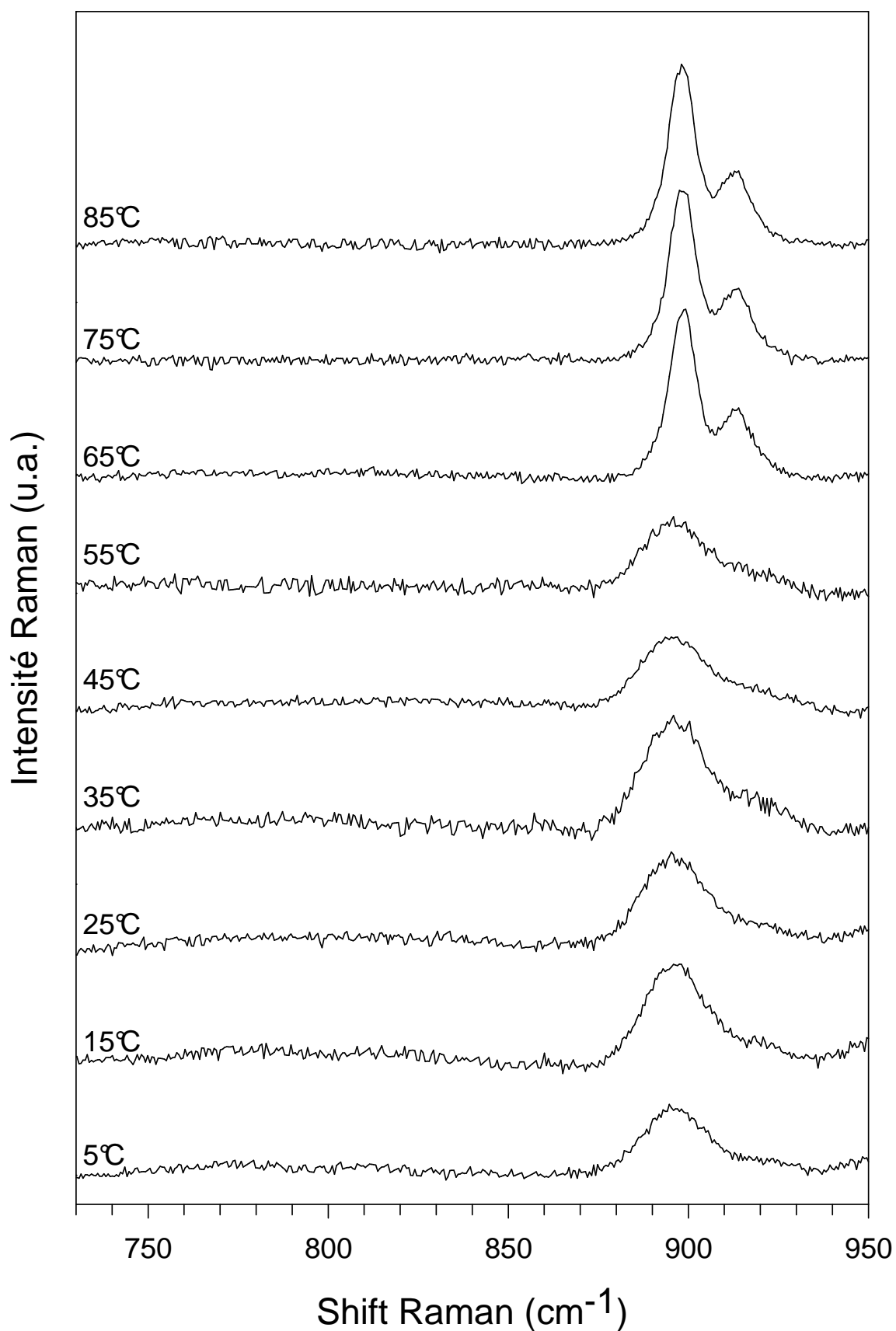


Figure IV-14 : Spectres Raman de la forme amorphe du β -glucose en fonction de la température, enregistrés dans la région anomérique ($730 - 950 \text{ cm}^{-1}$). La vitesse moyenne de chauffe est de $0.7^\circ\text{C}/\text{min}$.

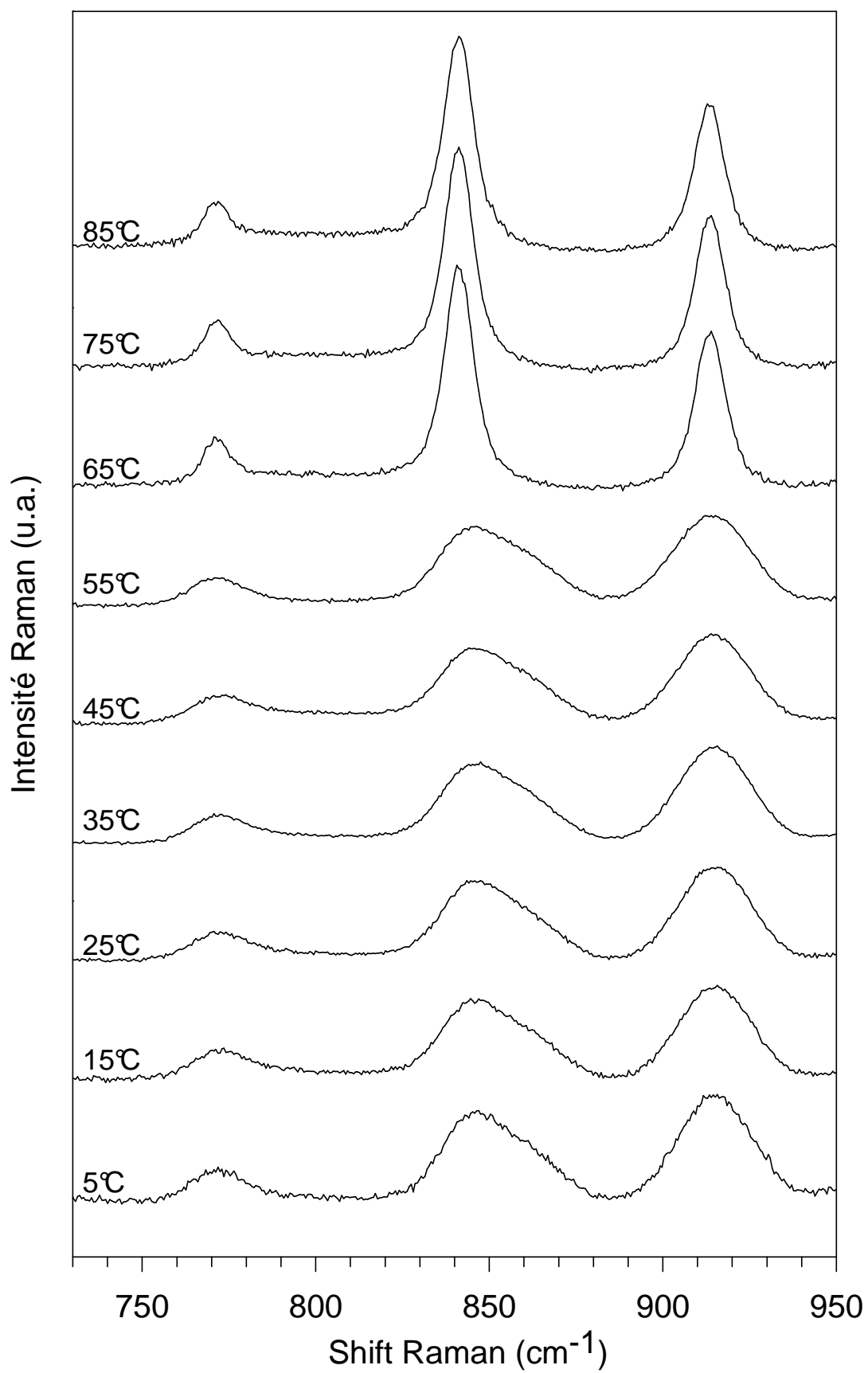


Figure IV-15 : Spectres Raman de la forme amorphe du α -glucose en fonction de la température, enregistrés dans la région anomérique (730 – 950 cm^{-1}). La vitesse moyenne de chauffe est de 0.7°C/min.

Les spectres Raman enregistrés à température ambiante présentent des modes de vibrations larges typiques des verres. De 5°C à 85°C, aucun mode de vibration n'apparaît ni ne disparaît. Cela indique qu'aucune mutarotation n'est intervenue dans ce domaine de températures. En revanche, à partir de 65°C, on note un affinement marqué de l'ensemble des modes de vibration. Dans le cas du β -glucose (Figure IV-14), cela laisse même clairement apparaître la structuration du mode à 910 cm⁻¹. L'affinement de ces modes traduit la recristallisation des composés. Celle-ci s'effectue, pour le β -glucose amorphe comme pour le α -glucose amorphe, sans que l'autre anomère n'apparaisse. Le processus de mutarotation n'est donc pas lié à la recristallisation des composés.

III.B Discussion

Les résultats obtenus au chauffage des formes amorphes anomériquement pures du glucose ont permis de montrer que le réchauffage du glucose amorphe, quelle que soit la forme anomérique, se caractérise par une recristallisation sans mutarotation. Cette recristallisation nécessitant une certaine mobilité moléculaire, ce résultat suggère que, malgré la libération de la mobilité moléculaire au passage de la transition vitreuse ($T_g = 38 \pm 1^\circ\text{C}$), le glucose amorphe a le temps de recristalliser ($T_{cr} \sim 65^\circ\text{C}$) avant que le phénomène de mutarotation ne se déclenche. Ce résultat diffère de celui observé dans le cas du lactose amorphe anomériquement pur qui subit un effet de mutarotation conséquent dans la zone de transition vitreuse ($T_g = 112^\circ\text{C}$) [16, 117]. Cependant, la recristallisation du glucose à 65°C empêche de déterminer la température à laquelle ce phénomène se produit en l'absence de structure cristalline. Afin d'observer le processus de mutarotation au réchauffage du verre, il faut stabiliser le verre.

IV Tentative de stabilisation du glucose amorphe par formation d'alliages moléculaires avec un composé de haut T_g

Nous avons montré que la mutarotation du glucose ne se produit pas à l'état cristallin ni au réchauffage du glucose amorphe anomériquement pur. Dans ce dernier cas, le glucose amorphe recristallise sans mutarotation quelques degrés au-dessus de T_g . Pour étudier la mutarotation du glucose sur un domaine plus étendu en température, nous avons envisagé d'associer le glucose à un autre composé moléculaire pour en modifier les propriétés de recristallisation. Il est en effet reconnu que les alliages moléculaires ont une stabilité supérieure à celles des composés purs [11, 14]. La formation d'alliages moléculaires α -glucose / β -glucose en fournit d'ailleurs un exemple original (cf. partie III). L'obtention d'alliages moléculaires amorphes à base de glucose devrait nous permettre d'étendre l'étude de la mutarotation du glucose amorphe vers les plus hautes températures. C'est dans cet objectif que nous avons choisi d'étudier le mélange β -glucose / tréhalose qui permet, comme nous allons le voir, d'empêcher cette recristallisation.

Dans cette première section, nous commencerons par rappeler brièvement les principales caractéristiques du tréhalose et son comportement sous broyage. Puis, nous montrerons la possibilité d'obtenir des alliages β -glucose / tréhalose pour différentes concentrations.

IV.A Présentation et caractéristiques du tréhalose

➤ Caractéristiques chimiques

Le tréhalose ou α,α -tréhalose est un disaccharide de formule chimique $C_{12}H_{24}O_{11}$ et de masse molaire 342.29 g/mol. La molécule de tréhalose est représentée schématiquement sur la Figure IV-16. Elle comprend deux unités de glucose reliées par une liaison α -glycosidique.

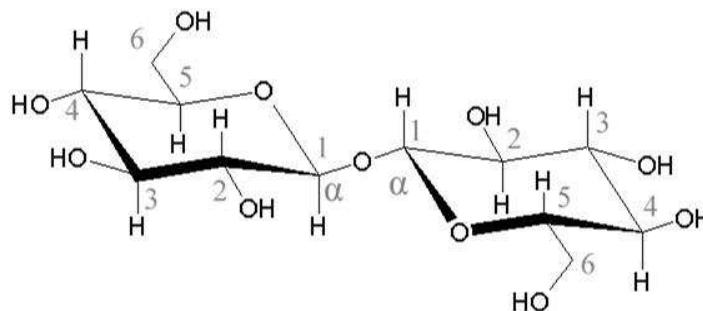


Figure IV-16 : Formule développée de la molécule de tréhalose, avec numérotation conventionnelle des atomes lourds.

Le tréhalose appartient à la famille des sucres non réducteurs. Il n'est donc pas sujet au phénomène de mutarotation.

➤ Comportement du tréhalose sous broyage

Le comportement du tréhalose sous broyage a été étudié récemment au laboratoire par Armelle de Gusseme [21, 22, 139]. Ces travaux ont montré que le tréhalose pouvait être amorphisé (et vitrifié) par broyage à température ambiante. Nous rappelons brièvement les principaux résultats ci-dessous.

La phase commerciale β du tréhalose (T_β) pur a été broyée à température ambiante, en prenant soin de s'affranchir de toute adsorption d'eau susceptible de favoriser la formation du tréhalose dihydrate. Ainsi, le broyage mécanique est effectué sous atmosphère sèche et inerte, et les capillaires ayant servi à l'enregistrement des diffractogrammes du tréhalose broyé sont remplis sous boîte à gants balayée à l'azote sec.

Le diffractogramme du tréhalose T_β enregistré à température ambiante est représenté sur la Figure IV-17. Celui-ci présente des raies de Bragg dont l'indexation est compatible avec le groupe d'espace $P2_1$ déterminé par Jeffrey et al [199]. Après 30 heures de broyage, les raies de Bragg ont clairement disparu laissant place à un large halo de diffusion, caractéristique d'un échantillon fortement nanocristallin ou amorphe. Le diffractogramme du tréhalose vitreux obtenu par trempe de la phase liquide est aussi représenté pour comparaison. Celui-ci est typique d'un amorphe.

La Figure IV-18 montre les thermogrammes du tréhalose T_β non broyé, broyé 30 heures ainsi que celui du liquide trempé.

Le thermogramme de l'échantillon non broyé montre un événement endothermique qui intervient à 212°C avec une enthalpie de 126 J.g⁻¹. Celui-ci correspond à la fusion de l'échantillon cristallin. Les température et enthalpie de fusion relevées sont conformes à celles reportées dans la littérature [17].

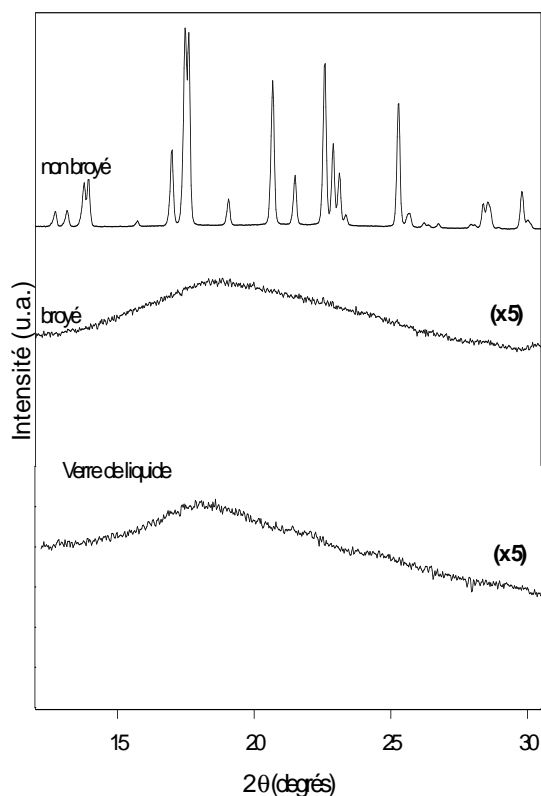


Figure IV-17 : Diagrammes de diffraction des rayons X du tréhalose T_β non broyé, broyé 30 heures à T_{amb} et du verre de liquide

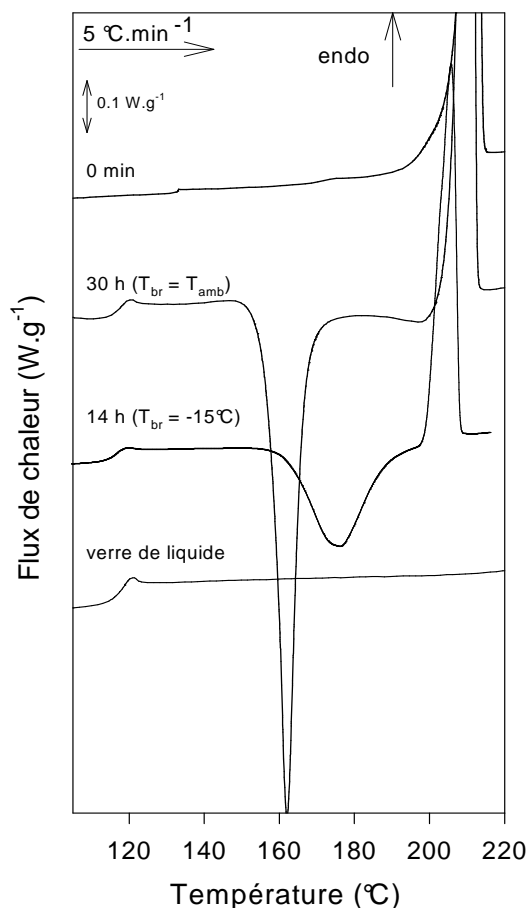


Figure IV-18 : Evolution des thermogrammes enregistrés à 5°C/min du tréhalose T_β non broyé, broyé 30 h à T_{amb}, 14 h à -15°C, et du verre de liquide

Le thermogramme de l'échantillon broyé 30 heures montre un saut de chaleur spécifique C_p à 120°C similaire à celui observé au réchauffage du liquide trempé. Il est donc attribué à la transition vitreuse du tréhalose amorphe obtenu par broyage. Le tréhalose amorphe ainsi obtenu revêt un caractère vitreux. Il est à noter que l'amplitude du saut de C_p au réchauffage du tréhalose broyé est équivalente à celle observée sur le verre de liquide. Par conséquent, l'amorphisation du T_β est totale. L'amplitude du saut de C_p est maximale dès 10 heures de broyage [140]. Entre 150°C et 190°C, la transition vitreuse du tréhalose obtenu par broyage est suivie d'un large exotherme, qui correspond à la recristallisation du composé. Cette cristallisation est une preuve indirecte de l'amorphisation du tréhalose par broyage. A 210°C, la fusion de l'échantillon recristallisé vers la phase liquide se produit.

Nos conditions de broyage étant différentes, nous avons vérifié que le tréhalose pur s'amorphise par broyage à -15°C . Le thermogramme obtenu après 14 heures de broyage est représenté sur la Figure IV-18. Ce thermogramme montre les mêmes événements thermiques (transition vitreuse suivie d'une cristallisation et d'une fusion) que ceux de l'échantillon broyé 30 heures à température ambiante. En particulier, l'amplitude du saut de chaleur spécifique est la même que celle estimée après 30 heures de broyage à température ambiante. L'amorphisation du tréhalose engendrée par 14 h de broyage à -15°C est donc totale. Elle est corroborée par l'égalité des enthalpies de cristallisation et de fusion.

IV.B Thermogrammes des mélanges cobroyés de β -glucose / tréhalose

La voie choisie pour la formation des alliages amorphes β -glucose / tréhalose ne peut être le procédé classique de fusion trempe. D'une part, parce que le glucose ne supporte pas d'être amené à une température aussi élevée que la température de fusion du tréhalose. En effet, le glucose se dégrade inévitablement à si haute température ($T_{f,\text{treh}} = T_{f,\text{gluc}} + 50^{\circ}\text{C} = 210^{\circ}\text{C}$). D'autre part, nous avons montré que la mutarotation du glucose se déclenche lors de la fusion de celui-ci. Par conséquent, l'opération de fusion trempe du système binaire β -glucose / tréhalose résulterait inéluctablement en un mélange ternaire composé de α -glucose / β -glucose / tréhalose.

La formation des alliages amorphes β -glucose / tréhalose est alors envisagée par cobroyage. Comme nous l'avons vu, cette technique est une voie d'amorphisation sans mutarotation. Ainsi, nous avons réalisé des mélanges physiques β -glucose / tréhalose pour différentes concentrations massiques de β -glucose de 0 à 100 %. Ces mélanges ont ensuite été cobroyés pendant 14 h à -15°C en atmosphère sèche. Les capsules de calorimétrie sont remplies à -15°C et transportées dans une boîte plastique qui repose sur un socle métallique baignant dans l'azote liquide. La Figure IV-19 correspond aux thermogrammes enregistrés au chauffage des mélanges binaires β -glucose / tréhalose obtenus par cobroyage sur toute la gamme de composition. Les thermogrammes présentent les événements thermiques suivants :

- De 20°C à 70°C , un large endotherme d'autant plus marqué que la concentration en β -glucose est réduite. Cet endotherme est typique d'un départ d'eau libre inévitablement adsorbée à la surface des grains lors du broyage, de la récupération de la poudre broyée et du transport de cette dernière. Le tréhalose est un composé plus hygroscopique que le glucose. Par conséquent,

la déshydratation est d'autant plus prégnante que la proportion de tréhalose est élevée. En particulier pour le tréhalose pur broyé, la zone de déshydratation s'étend jusque 80°C.

- Un saut de chaleur spécifique unique correspondant à la transition vitreuse des mélanges étudiés. La température de transition vitreuse varie de 119.5°C pour le tréhalose pur à 39.6°C pour le glucose amorphe pur. L'amplitude du saut de chaleur spécifique à la transition vitreuse augmente avec la concentration en glucose dans les mélanges puisque l'amplitude du saut de C_p à T_g du glucose ($\Delta C_p = 0.75$ J/g/K) est supérieure à celle du tréhalose pur ($\Delta C_p = 0.58$ J/g/K).

Les thermogrammes des mélanges cobroyés représentés sur la Figure IV-19 mettent en évidence une transition vitreuse unique sur toute la gamme de composition qui est comprise entre la température de transition vitreuse du glucose amorphe pur et celle du tréhalose amorphe pur. Ceci traduit le fait que ces mélanges amorphes sont caractérisés par un temps de relaxation unique. Le mélange de ces deux molécules par cobroyage conduit alors à la formation d'un véritable mélange à l'échelle moléculaire résultant en un alliage moléculaire amorphe homogène [12, 14, 34, 35].

Pour $X_{\text{glucose}} \leq 0.4$ et $X_{\text{glucose}} \geq 0.6$, la transition vitreuse des alliages formés est suivie d'un exotherme et de un à deux endothermes qui traduisent la recristallisation des alliages ainsi que la fusion / dégradation de ces alliages recristallisés.

En revanche, la cristallisation devient beaucoup plus faible entre 30 % et 70 %. Elle disparaît même totalement pour la concentration équimassique. Ce résultat montre que le mélange des deux espèces chimiques rend l'alliage moléculaire amorphe plus résistant à la recristallisation que les composés purs.

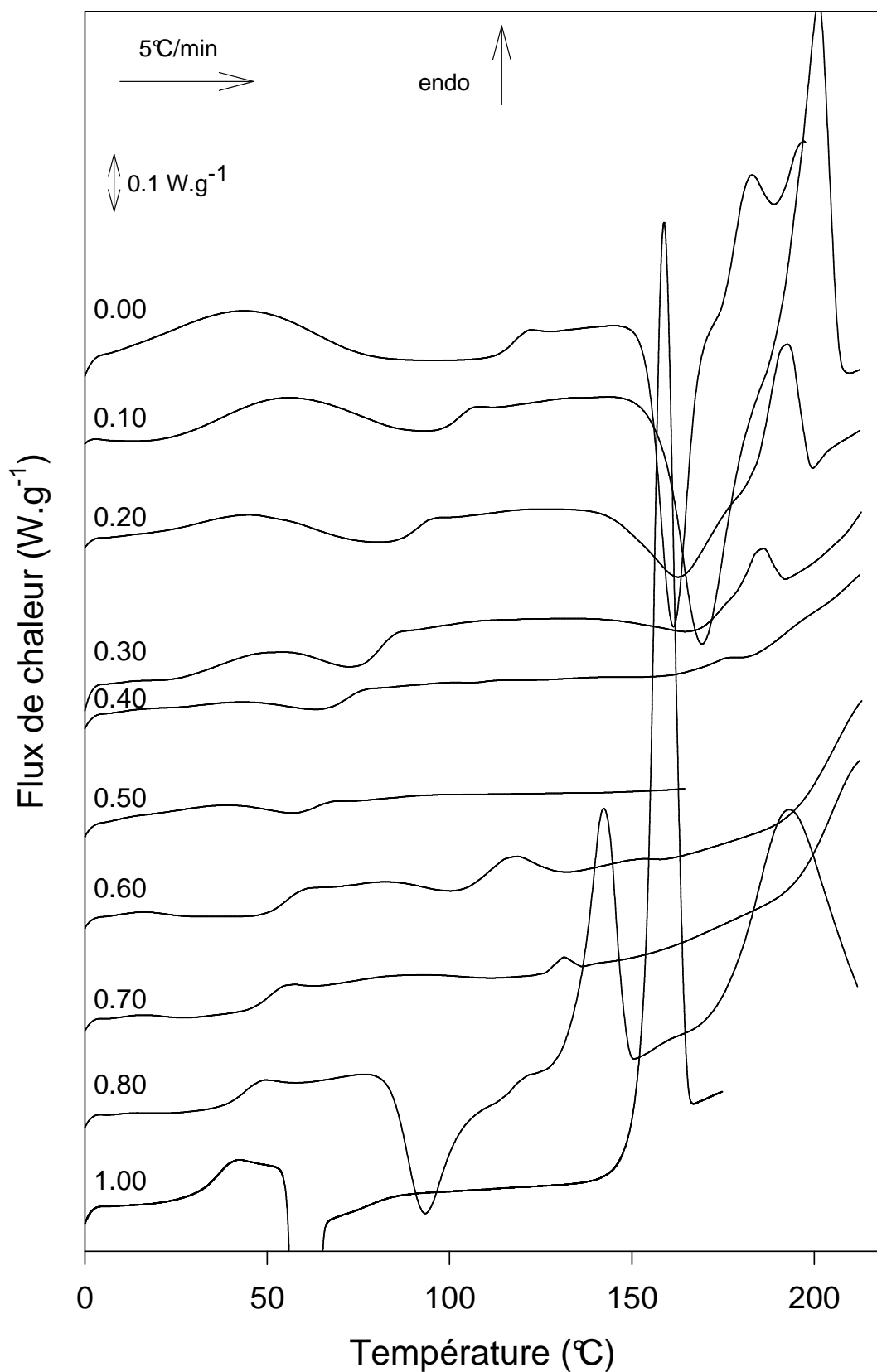


Figure IV-19 : Thermogrammes enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) des mélanges binaires β -glucose / tréhalose cobroyés à -15°C pendant 14 h. La concentration en β -glucose de chaque mélange est reportée sur la partie gauche des thermogrammes correspondants.

V Etude quantitative de la mutarotation du glucose dans l'alliage équimassique β -glucose / tréhalose

V.A Etude au chauffage de l'alliage équimassique β -glucose / tréhalose

Nous venons de montrer que les alliages moléculaires amorphes β -glucose / tréhalose obtenus par mécanosynthèse ont une stabilité supérieure à celle du glucose amorphe pur. En particulier, l'alliage obtenu pour la composition équimassique ne présente aucun signe de recristallisation lors d'un réchauffage à 5°C/min. En tirant partie de cette stabilité accrue, il devient possible d'étudier en détail la mutarotation du glucose amorphe sur une large gamme de températures.

L'opération de cobroyage des poudres cristallines de β -glucose et de tréhalose est similaire à celle décrite au IV.B. Après l'opération de broyage (14 h à -15°C), la poudre obtenue est récupérée et est déposée dans des cellules Raman qui sont fermées hermétiquement. Moins de 10 minutes après la fin du broyage, l'enregistrement des spectres Raman est démarré. La durée d'acquisition d'un spectre est de 800 secondes et le traitement thermique schématiquement décrit sur la Figure IV-20 est appliqué. Ce traitement thermique correspond à une vitesse moyenne de chauffe de 0.5°C/min.

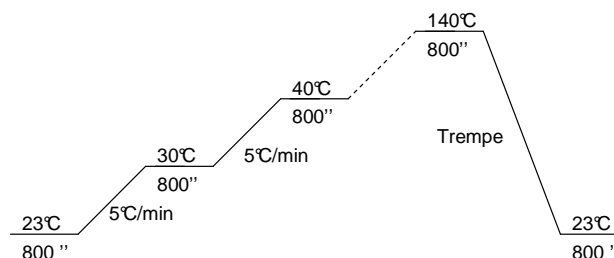


Figure IV-20 : Traitement thermique appliqué lors du chauffage de l'alliage équimassique β -glucose / tréhalose. La vitesse moyenne de chauffe est de 0.5°C/min.

Afin de pouvoir quantifier le phénomène de mutarotation, nous enregistrons cette fois-ci les spectres dans les gammes de fréquences : 300-650 cm^{-1} et 975-1180 cm^{-1} qui permettent d'observer les modes $\delta_{\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1}$ et $\nu_{\text{C}_1\text{-O}_1}$. La méthode d'analyse de ces spectres est celle décrite dans les sections I.B et I.C de cette partie. Les Figure IV-21 et Figure IV-22 présentent l'évolution des spectres Raman en fonction de la température d'un échantillon de l'alliage équimassique β -glucose / tréhalose amorphisé par broyage sur ces gammes de fréquences. Les composantes gaussiennes des modes utilisées par l'affinement sont également représentées. Les données expérimentales correspondent aux cercles tandis que le résultat des affinements pour chaque température est représenté par la courbe en trait continu. La teneur en anomère de glucose dans le mélange est déterminée de deux façons : à partir des rapports

d'intensités des modes $\delta_{C2-C1-O1}$ (Figure IV-21) d'une part et à partir des modes ν_{C1-O1} (Figure IV-22) d'autre part.

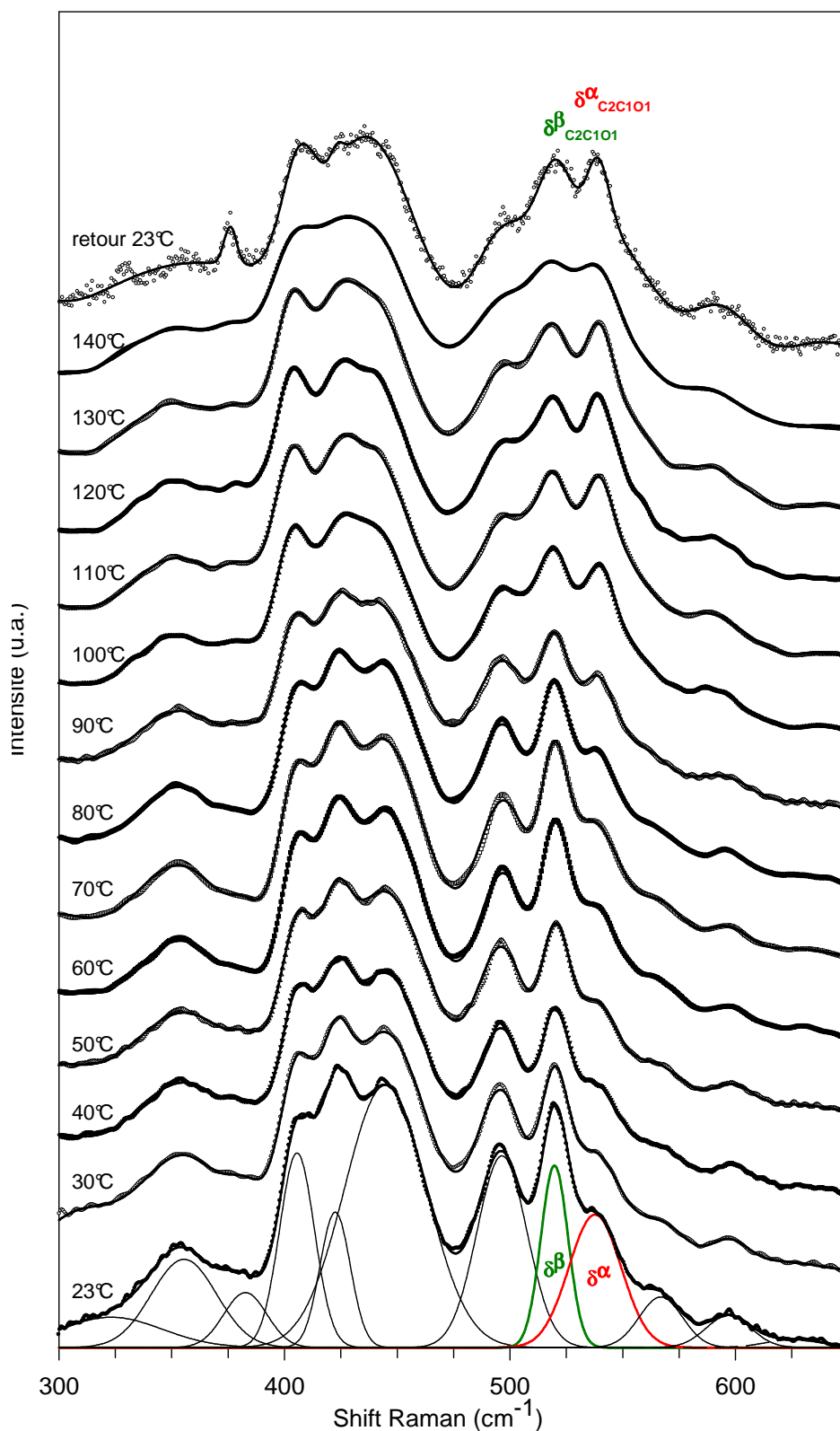


Figure IV-21 : Spectres Raman de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose en fonction de la température, enregistrés entre 300 et 650 cm^{-1} . Les composantes gaussiennes d'affinement sont également représentées. Les résultats des affinements pour chaque température sont représentés par les courbes en trait continu.

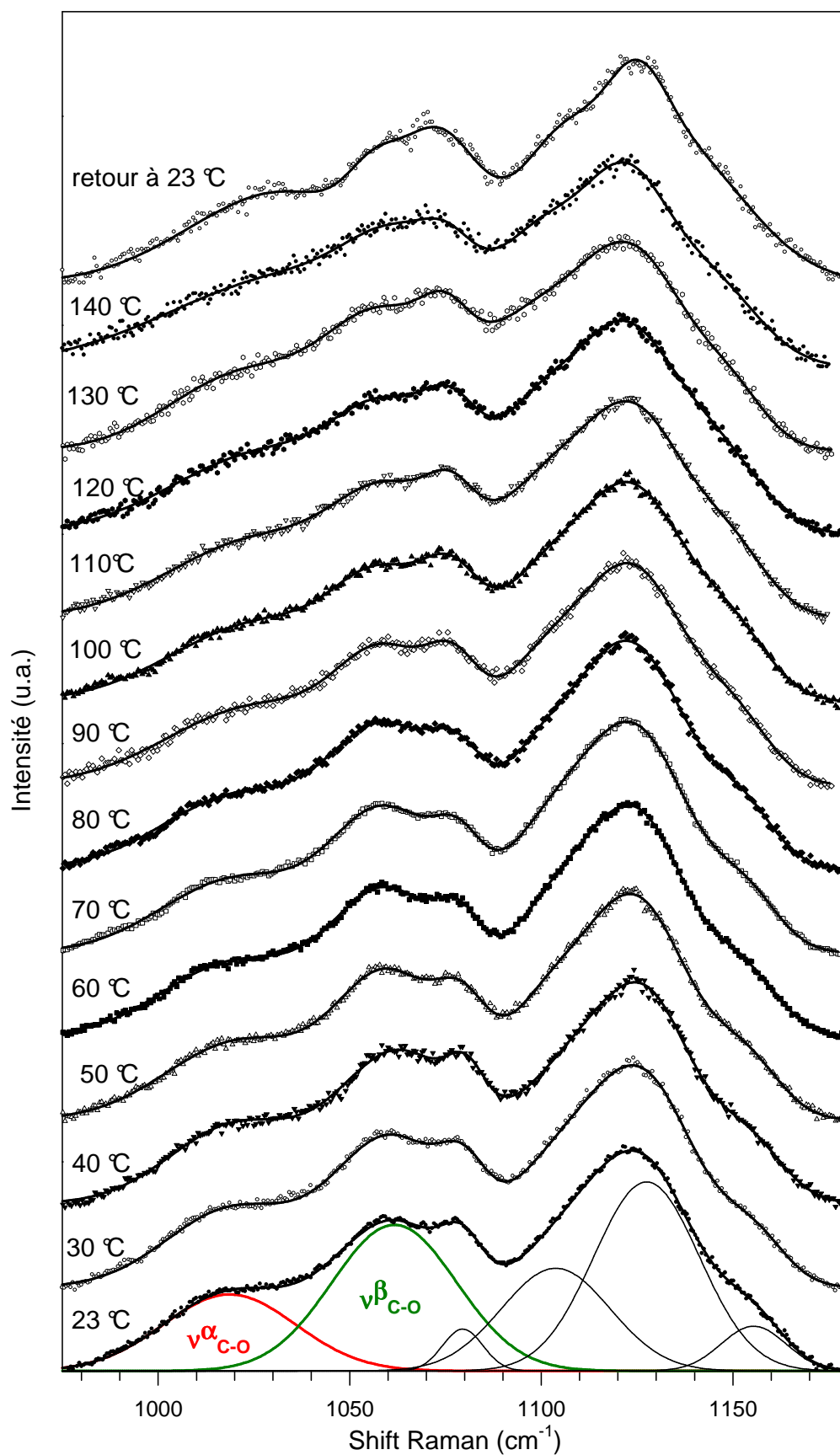


Figure IV-22 : Spectres Raman de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose en fonction de la température, enregistrés entre 975 et 1180 cm^{-1} . Les composantes gaussiennes d'affinement sont également représentées. Les résultats des affinements pour chaque température sont représentés par les courbes en trait continu.

La molécule de tréhalose est constituée de deux unités de α -glucose. A l'état amorphe, le signal Raman du tréhalose présente donc des similitudes avec celui du α -glucose. En particulier, le mode δ^α observé sur le spectre Raman de l'alliage β -glucose / tréhalose enregistré à 23°C est relatif à la torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ des unités de glucose de la molécule de tréhalose. Ceci explique que le mode δ^α soit nettement plus large que le mode δ^β .

Comme nous l'avons établi au chapitre II de la partie II de cette thèse, le broyage est une technique d'amorphisation sans mutarotation. Ainsi, juste après broyage du mélange équimassique β -glucose / tréhalose, aucune molécule de α -glucose liée à la mutarotation du β -glucose n'est apparue. Par conséquent, le premier rapport d'intensités intégrées $\delta^\alpha/(\delta^\alpha+\delta^\beta)$ est considéré comme nul. Au cours du chauffage de 23°C à 140°C, il apparaît assez nettement que le mode δ^β baisse d'intensité et que dans le même temps le mode δ^α gagne en intensité. Ce développement du mode relatif au α -glucose au détriment de celui du β -glucose met clairement en évidence la conversion du second anomère vers le premier. Il constitue à notre connaissance la première observation *in situ* du phénomène de mutarotation sur le glucose. De façon identique, au cours d'un chauffage entre 23°C et 140°C, le mode ν^α se développe au détriment du mode ν^β . Bien que cette évolution soit moins perceptible à l'œil, le chevauchement de ces deux modes est d'autant plus important que la température augmente.

T (°C)	$\delta_{C_2-C_1-O_1}$		% de α -glucose $I_{542}/(I_{522}+I_{542})$	$\nu_{C_1-O_1}$		% de α -glucose $I_{1021}/(I_{1051}+I_{1021})$
	I_{522} (u.a.)	I_{542} (u.a.)		I_{1021} (u.a.)	I_{1051} (u.a.)	
23	7.33	9.11	0.00	16.13	28.17	0.00
30	7.31	9.16	0.10	16.3	27.86	0.79
40	7.25	9.18	0.20	16.35	27.19	1.79
50	6.97	9.16	3.08	16.4	25.68	4.03
60	6.19	9.52	11.63	16.43	22.95	8.35
70	5.34	9.73	20.53	17.78	21.7	13.56
80	5.04	10.35	26.55	20.22	16.46	29.43
90	4.03	10.89	39.42	22.35	14.82	37.30
100	3.51	11.5	47.55	25.16	13.87	44.12
110	3.46	12.68	51.92	26.99	12.75	49.55
120	3.37	12.6	52.67	26.61	12.7	49.19
130	3.35	12.2	51.68	27.6	11.7	53.18
140	3.31	12.4	52.74	27.92	11.68	53.62
Retour 23	3.33	12.1	51.60	26.13	11.34	52.41

Tableau IV-2 : Intensités intégrées des modes Raman liés à la torsion angulaire $C_2-C_1-O_1$ ($\delta_{C_2-C_1-O_1}$) et à l'élongation C_1-O_1 ($\nu_{C_1-O_1}$) des molécules de glucose en fonction de la température.

Le Tableau IV-2 regroupe pour chaque température les intensités intégrées des modes δ^α , δ^β , ν^α et ν^β . A l'aide de ces valeurs, l'évolution en fonction de la température de la fraction de α -glucose dans l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose peut être déduite. Elle est représentée sur la Figure IV-23.

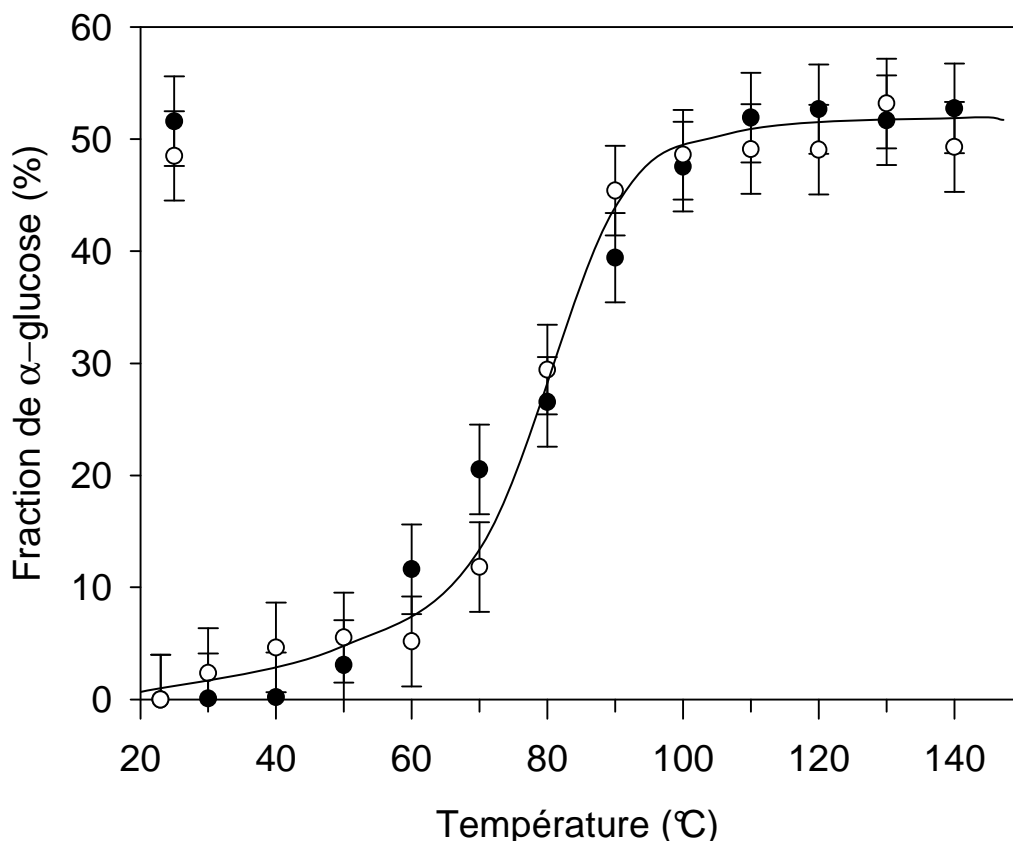


Figure IV-23 : Evolution de la teneur en α glucose en fonction de la température au sein de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose. L'estimation est déduite de l'affinement des spectres Raman relatifs à la torsion angulaire de l'angle $C_2-C_1-O_1$ (cercles vides) et à l'élongation de liaison C_1-O_1 (cercles pleins) des molécules de glucose. La courbe en trait plein est un guide pour l'œil.

Les résultats montrent que les évolutions déduites de la torsion angulaire $C_2C_1O_1$ et de l'élongation C-O sont similaires. En particulier, entre la température ambiante et 110°C , la fraction en α -glucose dans l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose est dépendante de la température. Cette fraction augmente avec la température et atteint une valeur d'équilibre d'environ 50 % vers 100°C et ne semble plus évoluer. Cette valeur reste inchangée après retour à l'ambiante et est donc très différente de la valeur de départ déterminée à la même température. Cela indique qu'une de ces deux valeurs n'est pas mesurée à l'équilibre et cela soulève la question de savoir si la cinétique du processus de mutarotation est compatible avec les temps d'acquisition Raman des expériences réalisées au

réchauffage. Afin de vérifier la validité de nos mesures, nous avons suivi en temps réel l'évolution isotherme de la mutarotation à différentes températures pendant plusieurs heures.

V.B Cinétiques de mutarotation

Les expériences isothermes de cinétique de mutarotation du glucose dans l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose ont été suivies par spectroscopie Raman dans la gamme de températures comprise entre 40°C et 110°C. C'est précisément dans cet intervalle de température que la mutarotation semble s'opérer sur une échelle de temps de quelques heures compatible avec les expériences de spectroscopie Raman. Afin d'améliorer la résolution temporelle des expériences de cinétique de mutarotation et d'éviter que l'échantillon n'évolue au cours de l'enregistrement d'un spectre (400 secondes), la zone de fréquences investiguée est réduite (300 – 650 cm^{-1}). Par conséquent, le taux d'anomères de α -glucose au sein des échantillons sera déduit uniquement à partir des intensités intégrées des modes de la torsion angulaire $\text{C}_2\text{-C}_1\text{-O}_1$ des molécules de glucose. Pour chaque expérience isotherme un nouvel échantillon fraîchement broyé est utilisé.

Les Figure IV-24 et Figure IV-25 représentent les spectres Raman obtenus lors des expériences de cinétique entreprises à 110°C, 90°C, 70°C, 65°C, 60°C, 50°C et 40°C. Les spectres Raman ont été enregistrés en isotherme pendant 2 minutes toutes les 2 minutes 30 pour l'acquisition à 110°C et pendant 4 minutes toutes les 5 minutes pour les autres températures. Toutefois par souci de clarté seuls quelques temps de cinétique sont représentés. Afin de mettre en lumière le phénomène de mutarotation au cours des expériences isothermes, l'intensité Raman des spectres est normalisée par l'intensité du mode $\delta^\beta_{\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_1}$ situé vers 520 cm^{-1} . De cette façon, l'apparition du α -glucose (mode $\delta^\alpha_{\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_1}$ à 540 cm^{-1}) au cours des cinétiques est mise en valeur.

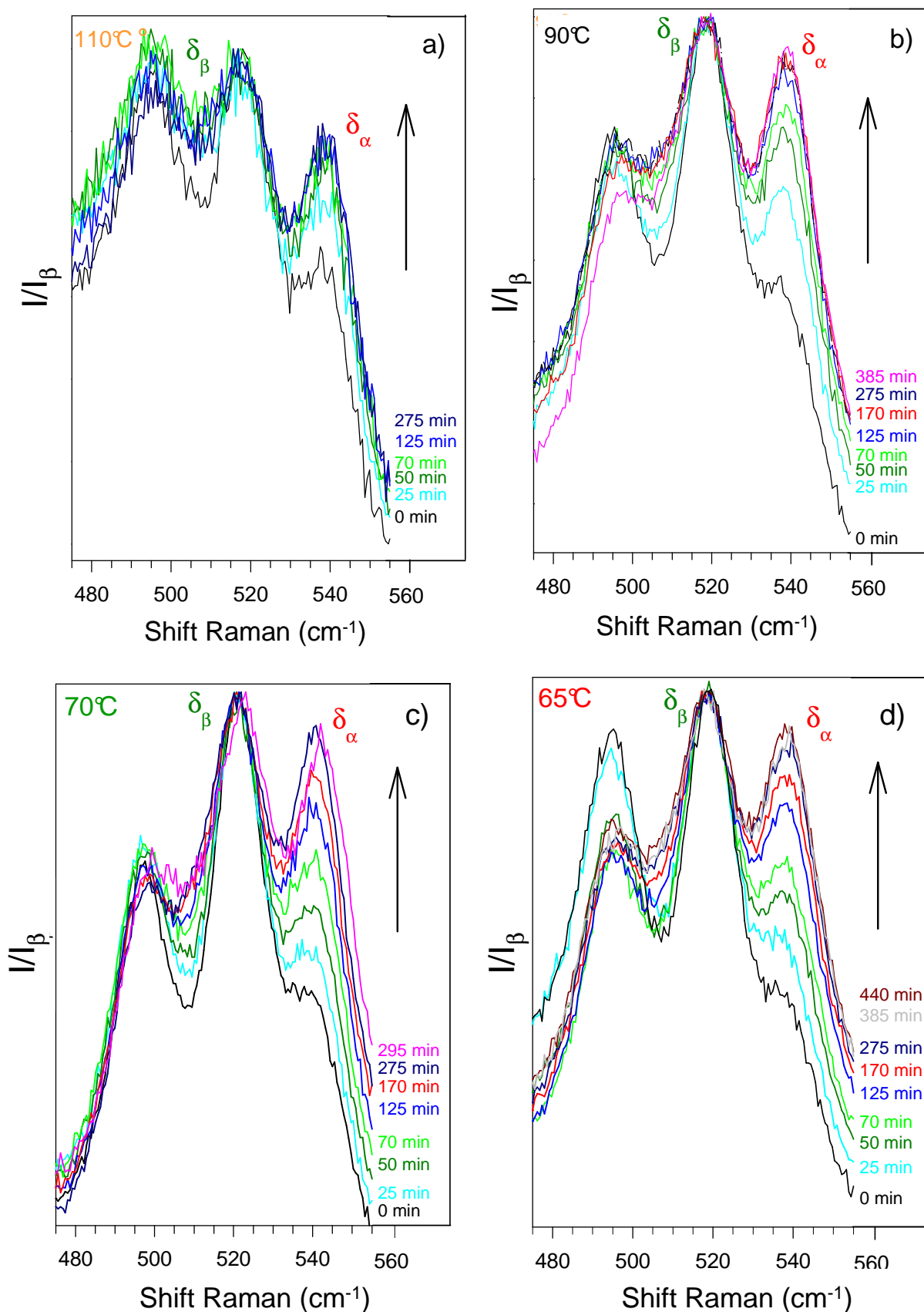


Figure IV-24 : Spectres Raman normalisés par l'intensité du mode à 520 cm⁻¹ de l'alliage équimassique amorphe β -glucose/tréhalose lors d'enregistrements isothermes à 110°C, 90°C, 70°C et 65°C. Le développement de la raie à 540 cm⁻¹ est caractéristique de la conversion des molécules de β -glucose en α -glucose.

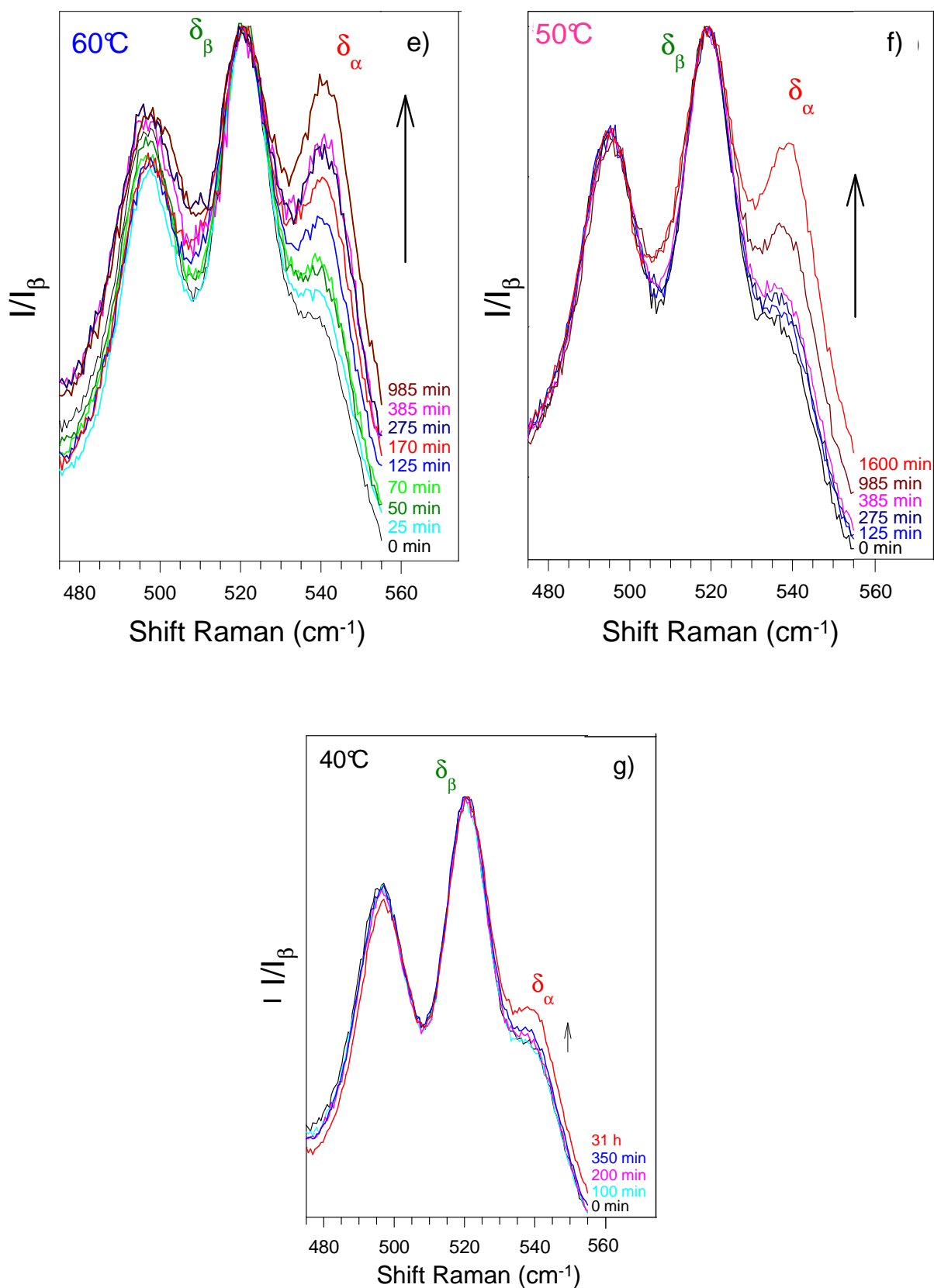


Figure IV-25 : Spectres Raman normalisés par l'intensité du mode à 520 cm^{-1} de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose lors d'enregistrements isothermes à 60°C, 50°C et 40°C.

Par exemple, lors de la première acquisition à 70°C (Figure IV-24c), l'intensité du mode δ^{β}_{C2C1O1} situé vers 520 cm^{-1} prédomine sur celle du mode à 540 cm^{-1} relatif au α -glucose. Au cours de l'enregistrement isotherme, le mode δ^{α}_{C2C1O1} se développe jusqu'à atteindre une intensité comparable à celle du mode δ^{β}_{C2C1O1} après presque 5 heures (295 min). Ce développement du mode δ^{α}_{C2C1O1} au détriment du mode δ^{β}_{C2C1O1} traduit la conversion anomérique de l'anomère β vers l'anomère α au cours de l'enregistrement isotherme, i.e. traduit la cinétique de mutarotation du glucose à cette température.

En revanche, lors de la cinétique à 40°C (Figure IV-26g) le mode δ_{C2C1O1} relatif au α -glucose ne se développe quasiment pas et conserve une intensité intégrée très faible par rapport à celle du mode δ_{C2C1O1} relatif au β -glucose, même après plus de 28 heures d'enregistrement. Par conséquent, la cinétique de mutarotation est nettement ralentie à cette température.

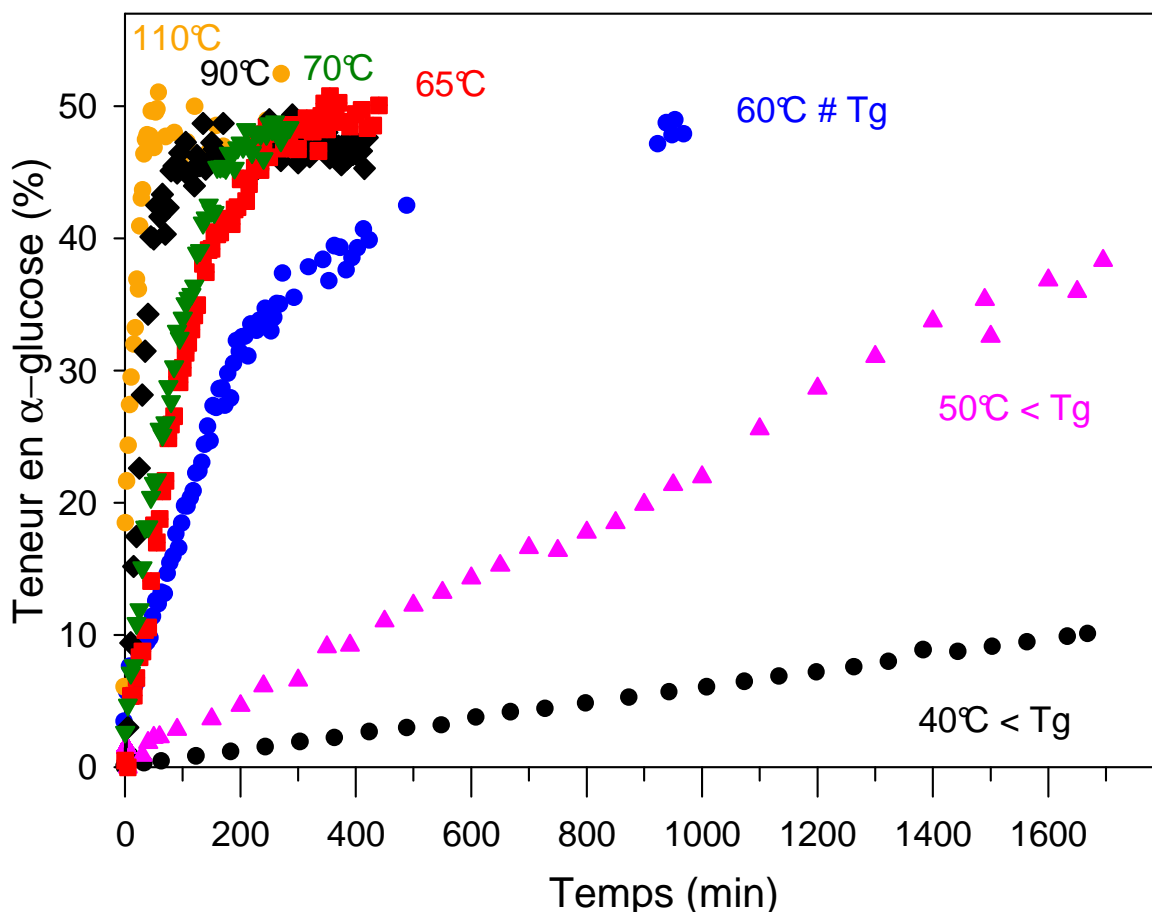


Figure IV-26 : Evolutions temporelles de la teneur en α -glucose à 40°C, 50°C, 60°C, 65°C, 70°C, 90°C et 110°C dans les alliages équimassiques β -glucose / tréhalose.

La Figure IV-26 présente l'évolution de la teneur en α -glucose de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose aux différentes températures de recuit. Il apparaît nettement que plus la température de recuit est élevée, plus la fraction de α -glucose augmente rapidement.

De plus, nous pouvons remarquer que :

- **Aux hautes températures de recuit (entre 60°C et 110°C)**, la teneur en α -glucose augmente rapidement aux premiers temps de recuit, puis cette augmentation ralentit jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur plateau (particulièrement visible entre 70°C et 110°C), suggérant que la fraction de α -glucose dans l'alliage atteint une valeur d'équilibre. Cette valeur d'équilibre est proche de la composition équimassique (ou équimolaire).
- **Aux plus basses températures de recuit (50°C, 40°C)**, l'évolution observée, quasi-linéaire sur les temps de l'expérience, est beaucoup plus lente et suggère que la valeur d'équilibre en α -glucose n'est pas encore atteinte au bout de 1700 minutes.

Il est intéressant de constater que la zone de température où semble s'opérer ce changement de comportement correspond à la zone où a lieu la transition vitreuse du matériau ($T_{g, calor} = 63 \pm 1^\circ\text{C}$ à $5^\circ\text{C}/\text{min}$). Cela indique que la position de la température de recuit vis-à-vis de la température de transition vitreuse de l'alliage a une influence sur la cinétique de mutarotation. Celle-ci est particulièrement lente lors des recuits à des températures inférieures à la température de transition vitreuse de l'alliage (50°C, 40°C), et, plus rapide lors des recuits à des températures plus élevées.

VI Analyse et Discussion

L'analyse de la Figure IV-26 montre que lors des cinétiques effectuées entre 60°C et 110°C, le taux de α -glucose à l'équilibre est proche de 50 %, tandis que lors des cinétiques effectuées à 40°C et 50°C, la teneur en α -glucose n'a, à l'évidence, pas encore atteint l'équilibre après 28 heures et continue d'augmenter. Cependant, comme il ressort de la littérature que le taux d'anomères à l'équilibre dépend très faiblement de la température [4, 46], nous avons fait l'hypothèse que, pour ces deux températures, la valeur d'équilibre était

également de 50 % en α -glucose dans le matériau. Nous avons donc renormalisé ces cinétiques, en faisant l'hypothèse que la fraction de α -glucose transformée était de 1.0 quand la teneur en α -glucose dans le matériau atteignait 50 %.

Par ailleurs, afin de déterminer si une loi unique pouvait décrire ce processus de mutarotation, nous avons reporté l'évolution de cette fraction de α -glucose transformée ($X(T,t)$) en fonction de l'échelle réduite $t/\tau_{1/2}$ où $\tau_{1/2}$ est le temps de demi-transformation ($X(T,t=\tau_{1/2})=0.5$). Il convient de noter que, dans le cas de la cinétique enregistrée à 40°C, compte tenu du manque de données, nous avons, en première approximation, extrapolé cette valeur linéairement. La Figure IV-27 présente les cinétiques de mutarotation du glucose en fonction de cette échelle réduite.

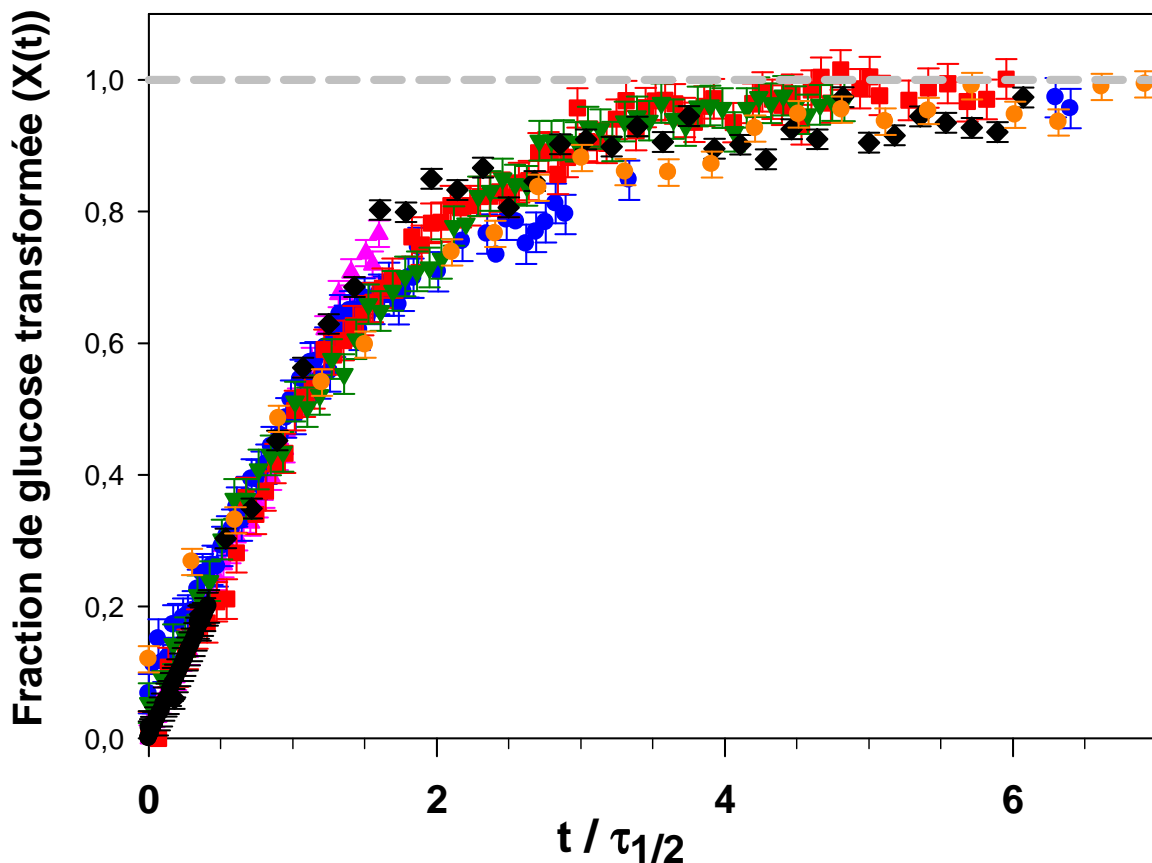


Figure IV-27 : Evolution de la fraction de glucose transformée au sein de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose pour différentes températures en fonction de $t/\tau_{1/2}$.

Il apparaît nettement sur cette figure que les évolutions temporelles des fractions de α -glucose transformées se superposent quelle que soit la température d'enregistrement. Ce résultat montre que la cinétique de mutarotation du glucose obéit à une même fonction

homogène quelle que soit la température. Par ailleurs, la variation semble de type exponentiel. Nous avons donc ajusté les cinétiques par une loi de type exponentiel :

$$X(T,t) = 1 - e^{\left(-\frac{t}{\tau(T)}\right)} \quad (\text{eq. IV.3})$$

Où $\tau(T)$ est une constante de temps caractéristique de la cinétique qui traduit la dépendance en température du phénomène de mutarotation.

Température	τ (min)
110°C	17 ± 2
90°C	37 ± 2
70°C	84 ± 2
65°C	104 ± 3
60°C	217 ± 3
50°C	1523 ± 3
40°C	7676 ± 2

Tableau IV-3 : Paramètres obtenus après affinement par une exponentielle simple de l'évolution temporelle de la fraction de α -glucose transformée au sein de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose au cours d'acquisitions isothermes.

Les résultats de ces affinements sont représentés en trait plein sur la Figure IV-28 et les valeurs de τ obtenues pour chaque température sont reportées dans le Tableau IV-3.

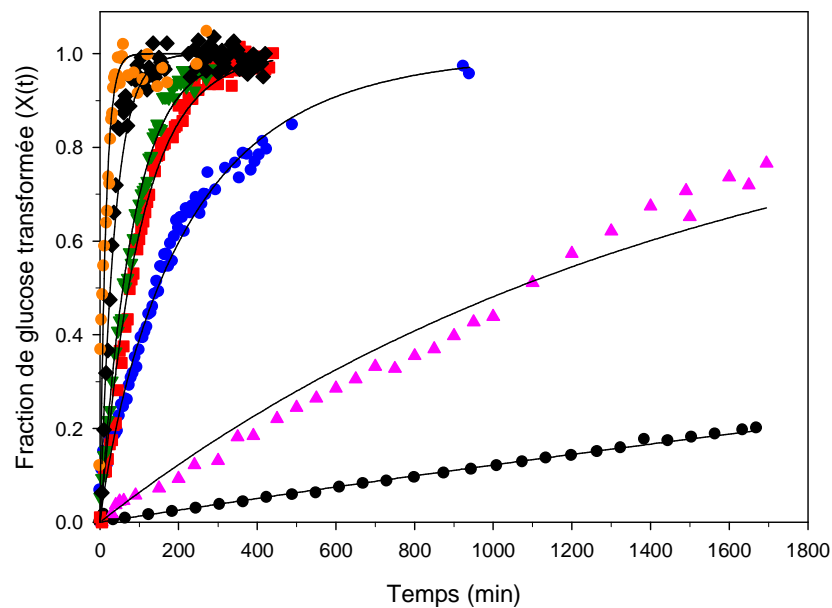


Figure IV-28 : Evolution temporelle de la fraction de α -glucose transformée au sein de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose au cours d'acquisitions isothermes. Les résultats de l'affinement de ces courbes par une fonction exponentielle simple sont représentés en trait plein.

Sur la gamme de températures étudiée, ces valeurs sont particulièrement élevées ce qui indique que le phénomène de mutarotation est assez lent. Cependant, la diminution du temps caractéristique de la cinétique avec l'augmentation de la température traduit une augmentation de la vitesse de mutarotation. Afin de mieux définir la dépendance en température de τ , ces temps caractéristiques sont reportés dans un diagramme d'Arrhénius sur la Figure IV-29.

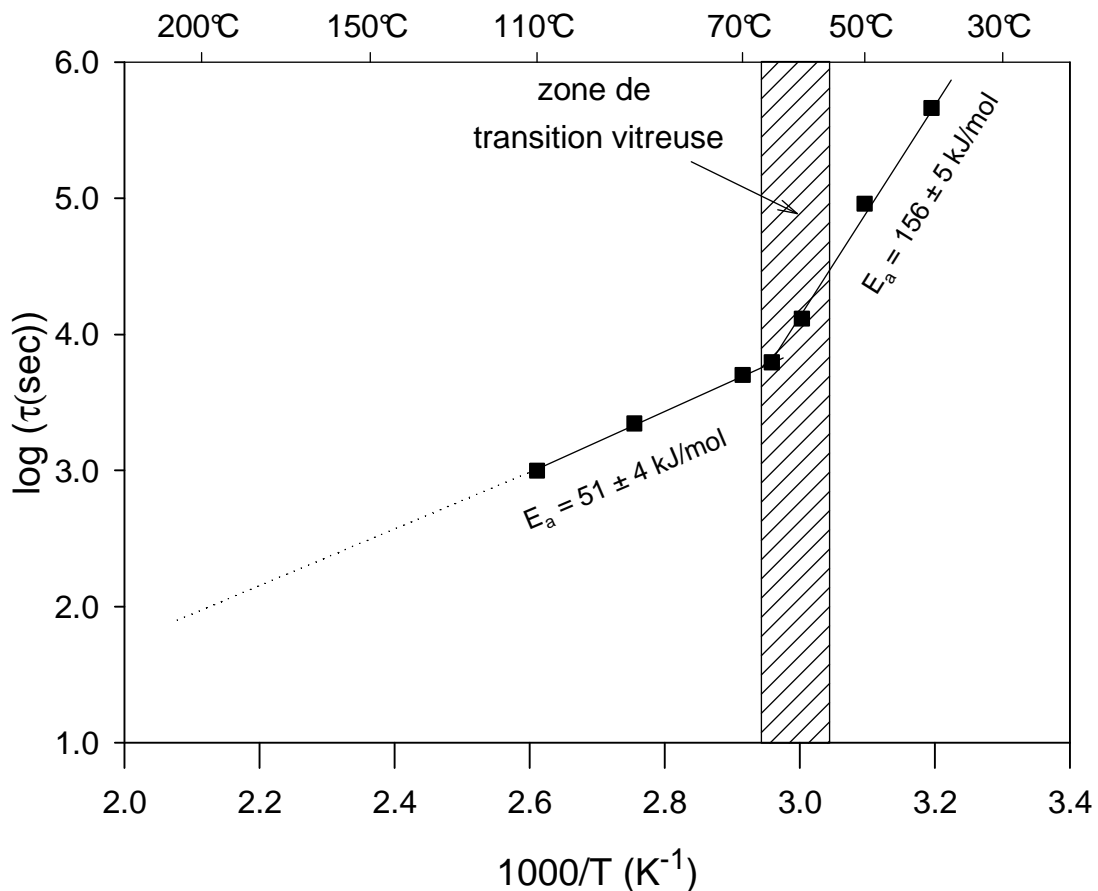


Figure IV-29 : Diagramme d'Arrhénius représentant l'évolution du logarithme décimal des temps caractéristiques des cinétiques de mutarotation du glucose en fonction de $1000/T$.

Aux basses températures (40°C, 50°C et 60°C), l'évolution de $\log \tau$ est linéaire. L'évolution des temps caractéristiques de la mutarotation en fonction de la température peut donc être décrite par une loi d'Arrhénius :

$$\tau = \tau_0 \cdot e^{\frac{E_a}{RT}} \quad (\text{eq. IV. 4})$$

Où τ_0 est un facteur pré-exponentiel, E_a l'énergie d'activation du processus et R la constante des gaz parfaits.

L'obtention d'une telle loi de comportement est généralement bien adaptée à l'évolution d'un système à deux états, comme dans le cas de la mutarotation en solution aqueuse [7].

τ correspond au temps moyen de résidence dans la configuration α du glucose (ou β), temps différent du temps nécessaire pour passer d'une configuration à l'autre qui lui est beaucoup plus rapide. L'énergie d'activation E_a , représentée sur la Figure IV-7, correspond ici à la barrière à franchir pour passer d'une forme anomérique à l'autre. L'énergie d'activation obtenue est de 156 ± 5 kJ/mol.

A plus hautes températures (entre 65°C et 110°C), la variation de $\log \tau$ marque une déviation par rapport à cette évolution. Il semble que l'énergie d'activation diminue. Le processus met alors en jeu une énergie d'activation plus faible, 51 ± 4 kJ/mol, soit trois fois moins qu'à plus basses températures.

Le fait que la cinétique de mutarotation d'un composé amorphe dépende de la température pose la question du rôle de la transition vitreuse dans le déclenchement de ce processus. Les enregistrements de spectres Raman au réchauffage des verres de glucose anomériquement purs (cf. Figure IV-14 et Figure IV-15) ou de l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose (cf. Figure IV-23) n'ont pas apporté de réponse claire à cette question. Pour ces expériences, la vitesse moyenne de chauffe était de 0.7°C/min. Or, nous pouvons remarquer à partir des courbes de cinétiques de mutarotation dans l'alliage équimassique amorphe β -glucose / tréhalose, par exemple celle à 60°C, qu'il faut au moins 18 heures pour que la réaction de mutarotation soit achevée si l'on considère que l'équilibre mutarotationnel est atteint au bout de 5τ . Par conséquent, lors des enregistrements au réchauffage des échantillons, les vitesses de chauffe sont beaucoup trop élevées pour obtenir les valeurs d'équilibre des concentrations en anomères.

Cependant, le fait qu'un changement de comportement de l'évolution du temps caractéristique des cinétiques de mutarotation, ait lieu dans la zone de température de la transition vitreuse ($T_{g, \text{ calorimétrique}} = 63 \pm 1^\circ\text{C}$ à 5°C/min), c'est-à-dire dans la zone où la mobilité moléculaire est libérée, semble bien montrer l'existence d'une corrélation entre le processus de mutarotation et la dynamique des mouvements moléculaires.

Le processus de mutarotation est un processus chimique, *a priori* local. Cependant, Pikal et al. ont montré sur des verres pharmaceutiques que plus les modifications chimiques requises sont importantes, plus le couplage avec les mouvements moléculaires sous la température de transition vitreuse est fort [200]. En effet, pour qu'une réaction ait lieu, deux

conditions au moins doivent être remplies : un nombre suffisant de contacts entre réactants doit être établi et ces contacts doivent être efficaces, c'est-à-dire en mesure de franchir la barrière énergétique requise pour la réaction [117].

Le processus de mutarotation du glucose implique, comme nous l'avons vu dans le chapitre II de la première partie, l'ouverture du cycle pyronique par la rupture des liaisons O₁-H et O₅-C₁, passage par une forme aldéhyde intermédiaire avant que le cycle ne se reforme. Il faut noter que deux mécanismes possibles ont été avancés pour l'ouverture des liaisons O₁-H et O₅-C₁ : une protonation intramoléculaire d'une part et, dans le cas où le glucose est en solution, une protonation assistée par les molécules du solvant.

A hautes températures, les deux conditions sont remplies et le processus est classiquement contrôlé par une loi d'action de masse [201]. La cinétique de mutarotation suit sa propre dynamique, toutefois assez lente si l'on considère les temps caractéristiques observés. Cependant, il est raisonnable de penser que lorsque la mobilité moléculaire est extraordinairement ralentie au passage de la transition vitreuse (et à plus forte raison, sous T_g), ces ouvertures et fermetures de cycles sont elles-mêmes ralenties (c'est-à-dire que la vitesse de transition α -glucose \leftrightarrow β -glucose est toujours la même mais la probabilité que cette transition ait lieu diminue). Ainsi, au-dessous de T_g, la dynamique particulièrement lente du verre impose son rythme au phénomène de mutarotation qui est ralenti et l'énergie d'activation nécessaire au franchissement de la barrière est trois fois plus importante.

Une des conséquences de ce ralentissement est que les formes amorphes anomériquement pures du glucose ne peuvent exister que dans des conditions hors équilibre et doivent être obtenues directement sous T_g où la transition α -glucose \leftrightarrow β -glucose est fortement gênée. Ceci explique que le broyage mécanique est l'une des rares voies d'amorphisation, sinon la seule, qui permette d'atteindre ces états.

Les valeurs d'énergie d'activation du processus de mutarotation du glucose référencées dans la bibliographie sont reportées dans le Tableau IV-4. De manière générale, il ressort de ces valeurs que l'énergie d'activation est très sensiblement liée à l'environnement. A la fois la présence et le type de solvant utilisé influent grandement sur l'énergie d'activation. La présence d'un solvant a pour effet de diminuer l'énergie d'activation en modifiant le processus mutarotation (passage d'un processus intramoléculaire en l'absence de solvant à un processus intermoléculaire en présence de solvant). D'autre part, en présence de solvant, l'énergie d'activation du processus de mutarotation du glucose passe de 93 kJ/mol en

présence de méthanol, à 45 kJ/mol en présence de 2-méthyl-2-butanol. Les valeurs que nous obtenons au-dessous et au-dessus de T_g sont compatibles avec ces données.

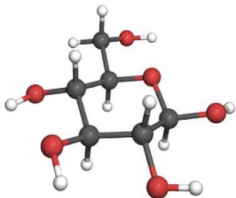
Composé	Energie d'activation en kJ/mol			Référence
	Sans solvant	1 H ₂ O	Solvants divers	
<p>Glucose</p> 	174	116		[67]
	198	128	103 (eau)	[116]
			94 (eau)	[106]
			104 (eau) 93 (méthanol)	[174]
			102 (eau) 85 (acide)	[202]
			80 (eau)	[175]
			45 (2-méthyl-2-butanol)	[176]
			31 (eau)	[91]

Tableau IV-4 : Panel de valeurs d'énergies d'activation du processus de mutarotation du glucose en l'absence / présence de solvant.

Les résultats obtenus ne nous permettent pas de déterminer précisément le type de mécanisme impliqué dans la réaction de mutarotation. Cependant, le fait qu'elle soit corrélée à la dynamique des mouvements moléculaires semble indiquer que la protonation de l'oxygène O₅ du cycle se fasse par protonation intermoléculaire, qui nécessiterait une liberté de mouvements sur une échelle plus importante que celle demandée par une protonation intramoléculaire. Comme l'ont avancé Broido et al., le processus de mutarotation pourrait être assisté par les molécules de glucose voisines [36]. La mobilité moléculaire diminuant à l'approche de la transition vitreuse, le rapprochement des molécules serait gêné, ce qui ralentirait la cinétique du processus.

Il est également difficile de déterminer le rôle joué par les molécules de tréhalose. La présence de tréhalose dans cet alliage équimassique β -glucose / tréhalose, en plus d'empêcher la recristallisation du glucose, augmente la température de transition vitreuse du mélange ($T_{g, \text{alliage équimassique}} = 63 \pm 1^\circ\text{C}$, $T_{g, \text{glucose}} = 38 \pm 1^\circ\text{C}$) ce qui a pour effet de diminuer la mobilité moléculaire à une température donnée. Mais, les molécules de tréhalose étant

constituées de deux unités de glucose, il n'est pas impossible que le tréhalose intervienne également dans l'ouverture du cycle pyronique. Il serait intéressant de pouvoir réaliser la même étude sur un alliage β -glucose / tréhalose de composition différente pour déterminer l'influence de la proportion de tréhalose. Cependant la gamme de concentration de tréhalose permettant d'éviter la recristallisation au réchauffage des alliages β -glucose / tréhalose est relativement étroite (cf. Figure IV-19).

VII Conclusion

Dans cette dernière partie, nous avons exploité la possibilité unique de pouvoir obtenir du glucose amorphe anomériquement pur par broyage mécanique, pour étudier en détail les mécanismes qui gouvernent les cinétiques de mutarotation à l'état amorphe. Les investigations ont porté à la fois sur le glucose pur obtenu par broyage, et, sur l'alliage moléculaire amorphe 1 : 1 de β -glucose et de tréhalose obtenu par co-broyage. Contrairement au glucose amorphe anomériquement pur, l'alliage présente l'avantage de ne pas recristalliser au réchauffage ce qui permet d'étendre l'étude de la mutarotation menée dans le domaine du solide amorphe à celui du liquide métastable. Les cinétiques de mutarotation ont été suivies et quantifiées *in situ*, c'est-à-dire directement à l'état solide, par spectrométrie Raman résolue en temps, entre 40°C et 110°C.

Cette étude a montré que la cinétique de mutarotation, dont l'évolution en température du temps caractéristique obéit à une loi d'Arrhénius, est corrélée à la mobilité moléculaire puisqu'au passage de la transition vitreuse, il y a un changement de régime : l'énergie d'activation est multipliée par trois. Il semble, qu'au-dessus de T_g dans le liquide surfondu, la mutarotation suive sa propre dynamique, par ailleurs assez lente, mais qu'à l'approche de la transition vitreuse et sous T_g , la mobilité moléculaire étant fortement ralentie, le processus de mutarotation soit lui-même ralenti : la faible mobilité moléculaire dans le verre ralentit un processus déjà lent (plus lent que la relaxation structurale). Aussi, à l'état cristallin où les atomes font partie intégrante d'une structure ordonnée, stabilisée par un réseau de liaisons hydrogènes, la mutarotation du glucose ne peut s'initier et ce n'est qu'à la fusion que la disparition de ce réseau libère le processus. Cette corrélation entre mutarotation et mobilité moléculaire laisse penser qu'en l'absence de solvant, la mutarotation du glucose ne soit pas simplement un processus intramoléculaire mais que l'ouverture du cycle pyronique (première

étape du processus de mutarotation) soit assistée par des molécules voisines de glucose, voire de tréhalose dont le rôle reste à déterminer.

Conclusion générale

Les travaux présentés dans cette thèse ont été inspirés par des problématiques relevant de la pharmacie. Lors de la formulation des médicaments à l'état solide, les différents composés moléculaires constituant les médicaments sont généralement soumis à diverses perturbations extérieures. Parmi ces perturbations, le broyage est l'une des plus fréquemment utilisées dans le but d'obtenir des poudres de granulométries fines. Cette réduction de taille des particules est nécessaire pour certains modes d'administration de médicaments (comme l'inhalation) et pour la mise en forme de comprimés ou de tablettes. Elle permet aussi bien souvent d'améliorer la biodisponibilité d'un principe actif au travers d'une augmentation de sa solubilité et de sa vitesse de solubilisation. Cependant, les effets du broyage mécanique ne se limitent pas toujours à de simples modifications microstructurales des poudres. Il peut aussi souvent engendrer de véritables modifications structurales des matériaux telles que des amorphisations ou des transformations polymorphiques ayant des répercussions fortes sur la stabilité physique et chimique des médicaments ainsi que sur leur biodisponibilité. La maîtrise et le contrôle de ces transformations constituent donc un enjeu majeur du génie pharmaceutique. Elles devraient permettre d'éviter les transformations inopinées des matériaux vers des formes physiques indésirables ou, au contraire, permettre d'atteindre des formes physiques impossibles à obtenir par des méthodes plus classiques. Cependant, l'étude de ces transformations n'a été abordée jusqu'à présent dans l'industrie que de façon empirique, alors qu'elle relève clairement de thématiques de recherche fondamentale associées à l'organisation et à la dynamique de la matière moléculaire. Les cinétiques de transformations de phases et la physique de la transition vitreuse sont d'ailleurs particulièrement concernées.

1) Rappel des objectifs

L'objectif général de nos travaux était de mieux comprendre les lois, les paramètres physiques et les mécanismes fondamentaux qui gouvernent l'amorphisation des matériaux moléculaires induite par broyage mécanique. Pour cela, nous avons choisi d'étudier les effets du broyage sur le glucose qui est un composé de faible poids moléculaire très utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique. Ce composé présente l'avantage de ne pas avoir de polymorphisme, de sorte qu'aucune transformation polymorphique n'est susceptible de venir perturber l'étude de son amorphisation par broyage. De plus, l'existence de deux formes anomériques pouvant transiter de l'une à l'autre par mutarotation est une autre spécificité de ce composé permettant d'étudier en détail les corrélations entre stabilité chimique et physique des matériaux. Nous avons tiré parti de ces avantages spécifiques pour :

- étudier le rôle exact de la transition vitreuse dans le processus d'amorphisation sous broyage ainsi que le rôle des évolutions rapides de la mobilité moléculaire à l'approche de T_g .
- étudier comment l'état cristallin entre progressivement dans une situation non ergodique de verre au cours d'une opération de broyage mécanique et quelles sont les évolutions microstructurales de la poudre cristalline qui président à cette amorphisation.
- tester les possibilités de manipuler la concentration anomérique du glucose amorphe par mécanosynthèse.

2) Principaux résultats

Nos résultats montrent que la propension du glucose cristallin à s'amorphiser sous broyage mécanique augmente lorsque la température de broyage diminue. L'amorphisation est par exemple impossible à 25°C ($T_g-13^\circ\text{C}$) alors qu'elle est facilement obtenue à -15°C ($T_g-53^\circ\text{C}$). Ce changement radical de comportement sur un domaine de température étroit situé juste en dessous de T_g est à associer à la diminution rapide de la mobilité moléculaire dans la zone de transition vitreuse. Il reflète une compétition entre un mécanisme de mise en désordre mécanique dû au broyage et un processus de recristallisation dont l'efficacité est directement liée à la mobilité moléculaire, c'est-à-dire à la température. Cette compétition « amorphisation mécanique / recristallisation » arbitrée par la mobilité moléculaire pourrait se révéler générale puisque l'on observe de manière empirique que la plupart des matériaux ne s'amorphisent que lorsqu'ils sont broyés en dessous de leur température de transition vitreuse.

L'analyse comparée des évolutions microstructurales des échantillons de glucose broyés à -15°C et à 25°C – c'est-à-dire dans le cas de broyages respectivement amorphisant et non amorphisant – nous a permis de mieux comprendre les mécanismes microscopiques qui accompagnent le passage du cristal au verre. Elle montre que le broyage mécanique est en fait à l'origine de deux mécanismes d'amorphisation distincts :

- Un mécanisme direct correspondant à une mise en désordre locale de la matière induite par les chocs mécaniques violents occasionnés par le broyage. Cette

amorphisation se produit principalement aux points d'impacts c'est-à-dire en surface des cristallites.

- Un mécanisme indirect correspondant à une amorphisation spontanée des cristallites lorsque leur taille devient inférieure à une taille critique (de l'ordre de 200 Å) suite au fractionnement incessant des cristallites induit par le broyage mécanique.

Lorsque le broyage est réalisé à haute température (25°C), la recristallisation de la matière amorphe en surface des cristallites entraîne un réassemblage cristallographiquement cohérent des cristallites. Ce réassemblage s'oppose au fractionnement mécanique et conduit à une taille moyenne des cristallites stationnaire. Dans ce cas, la taille critique des cristallites n'est pas atteinte et le mécanisme d'amorphisation spontanée des cristallites n'a pas lieu. Par contre, lorsque le broyage est réalisé à basse température (-15°C), la recristallisation devient inopérante, et le mécanisme de réassemblage des cristallites ne s'oppose plus à leur fractionnement mécanique. La taille moyenne des cristallites décroît alors jusqu'à la taille critique où ils s'amorphisent spontanément.

De plus, nous avons montré que le broyage basse température (-15°C) du α -glucose et du β -glucose cristallins conduit à des états amorphes anomériquement purs. Cette situation unique contraste avec les voies classiques d'amorphisation (fusion-trempe, lyophilisation, « spray-drying »...) qui produisent inévitablement une forte mutarotation lors de la fusion ou lors de la mise en solution. Elle indique que l'amorphisation par broyage mécanique s'opère sans aucune mutarotation, c'est-à-dire sans fusion de la poudre cristalline de départ. La possibilité de former des alliages moléculaires homogènes glucose / indométhacine par co-broyage des poudres cristallines, alors que ces deux composés sont immiscibles en phase liquide, va également dans ce sens. Ces expériences montrent donc que le processus d'amorphisation par broyage ne résulte pas d'une simple élévation locale de température due aux chocs lors du broyage, comme cela est parfois suggéré [53, 54], mais qu'il s'opère au contraire véritablement à l'état solide au travers de mécanismes qui sont fondamentalement différents de la trempe thermique du liquide.

Les états amorphes anomériquement purs obtenus par broyage sont particulièrement originaux puisqu'ils sont dans une situation d'instabilité à la fois physique et chimique. Nous

avons tiré parti de cette situation exceptionnelle pour étudier pour la première fois les cinétiques de mutarotation directement à l'état solide. Jusqu'à présent, en raison de l'impossibilité pratique d'obtenir des solides amorphes anomériquement purs, ces cinétiques n'avaient été étudiées qu'en solution. Nous avons notamment suivi les cinétiques de mutarotation par spectroscopie Raman dans l'alliage moléculaire amorphe β -glucose / tréhalose (1 : 1) obtenu par co-broyage. Ce mélange présente l'avantage sur le glucose pur de ne pas recristalliser au réchauffage, ce qui nous a permis d'étendre l'étude de la mutarotation au domaine du liquide métastable. Les résultats montrent que les cinétiques de mutarotation obéissent à des lois exponentielles dont les temps caractéristiques suivent un comportement arrhénien dans l'état vitreux. Le passage de T_g marque, en revanche, un changement de régime qui se traduit par une diminution apparente de l'énergie d'activation du processus de mutarotation. Cela montre clairement qu'il existe un couplage surprenant entre la mutarotation, qui est un processus chimique local, et la transition vitreuse, qui résulte au contraire de mécanismes essentiellement coopératifs. Ce couplage pourrait traduire le fait que la protonation de l'atome d'oxygène du cycle pyronique nécessaire à la mutarotation se fasse par le biais d'interactions intermoléculaires. Le glucose semble donc parfaitement adapté pour étudier en détail le lien existant entre stabilité physique et stabilité chimique des matériaux à l'état solide.

Nous avons aussi exploité la possibilité d'amorphiser le glucose sans mutarotation pour former des alliages moléculaires vitreux de composition anomérique choisie par cobroyage des formes cristallines α et β . L'étude de la recristallisation au réchauffage de ces amorphes originaux nous a permis d'esquisser le diagramme de phases de ce mélange binaire anomérique, qui s'est révélé être un diagramme à eutectique simple dont les constituants ne sont pas miscibles à l'état solide et totalement miscibles à l'état liquide. L'originalité de ce diagramme de phases réside dans le fait qu'il ne peut pas être construit de manière classique par refroidissement du mélange liquide – dont la concentration anomérique est à la fois unique et incontrôlable en raison du mécanisme de mutarotation non maîtrisable en phase liquide.

ANNEXES

Annexe A :

La calorimétrie différentielle à balayage et modulée

I La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

I.A Présentation et principe des techniques de DSC

Le terme DSC est employé indifféremment pour désigner soit l'AED (analyse enthalpique différentielle), soit l'ATD (analyse thermique différentielle). Bien que ces deux techniques permettent à la fois de suivre en temps réel l'évolution thermodynamique d'un échantillon lors d'un traitement thermique, leurs principes de fonctionnement diffèrent :

- Lors d'une expérience d'AED, l'échantillon et la référence sont disposés dans deux fours distincts (Figure 1). Le principe repose alors sur la mesure directe des enthalpies des processus thermodynamiques par le calcul du flux de chaleur différentiel, fournit par compensation de puissance afin de maintenir à la même température l'échantillon étudié et la référence.
- Lors d'une expérience d'ATD, l'échantillon étudié et la référence sont chauffés ensemble dans le même four. Le principe repose, cette fois-ci, sur la mesure de la différence de température entre les deux capsules (en particulier lors d'un événement calorimétrique) qui permet de remonter au flux de chaleur échangé. A noter, que l'ATD se divise en deux types différents suivant la position des capteurs thermiques. Si ceux-ci se trouvent dans l'échantillon et dans la référence, on parle d'ATD classique. Si les thermocouples sont fixés aux coupelles sur lesquelles sont posés l'échantillon et la référence, on parle alors de l'ATD de Boersma. C'est cette dernière technique que nous avons utilisée.

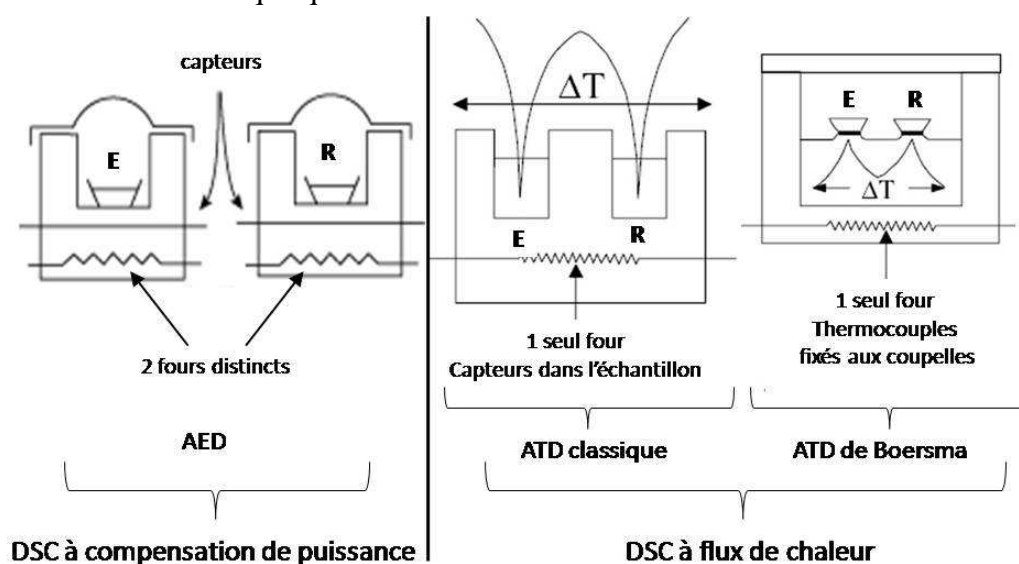


Figure 1 : Représentation du dispositif de l'appareillage de divers instruments de calorimétrie. De gauche à droite : Le principe de l'analyse enthalpique différentielle (AED), l'analyse thermique différentielle classique et l'analyse thermique différentielle de Boersma.

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une technique expérimentale qui permet principalement d'étudier les principales transitions thermodynamiques d'un composé soumis à des traitements thermiques, notamment les phénomènes de transition vitreuse, de cristallisation et de fusion. Ces deux derniers processus se traduisent sur le thermogramme respectivement par des pics exothermiques et endothermiques. Par exemple, lorsque l'on applique une rampe linéaire en température de la forme suivante de manière à provoquer la fusion du composé étudié :

$$T(t) = T_i + q.t \quad (\text{eq. A.I})$$

Avec :

T_i : température initiale

q : vitesse de balayage

Le composé fond à une température constante, alors que la température de la référence continue d'augmenter, on observe alors sur le thermogramme un pic endothermique.

I.B Mesure du flux de chaleur échangé

Le flux de chaleur absorbé ou émis par l'échantillon est défini par :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{dQ_e}{dt} - \frac{dQ_r}{dt} \quad (\text{eq. A.II})$$

Où $\frac{dQ_e}{dt}$ et $\frac{dQ_r}{dt}$ sont respectivement les flux de chaleur fournis à l'échantillon et à la référence.

Ils sont déterminés par la relation de Newton :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_e}{dt} = \frac{T_b(t) - T_e(t)}{R_e} \quad (\text{eq. A.III}) \\ \frac{dQ_r}{dt} = \frac{T_b(t) - T_r(t)}{R_r} \quad (\text{eq. A.IV}) \end{array} \right.$$

Où R_e et R_r , sont respectivement les résistances thermiques associées à l'échantillon et à la référence, dont la valeur est fonction du gaz d'échange qui favorise les transferts thermiques entre l'échantillon et le calorimètre.

Lors d'une expérience d'ATD de Boersma, les résistances thermiques des deux coupelles sont identiques, par conséquent l'expression du flux de chaleur se simplifie et devient :

$$\frac{dQ}{dt} = K * [T_r(t) - T_e(t)] \quad (\text{eq. A.V})$$

Où $K = 1/R$ est appelée constante de Newton

II La DSC à modulation de température

II.A Principe de fonctionnement

Cette technique a été développée au début des années 1990. Elle reprend le principe de fonctionnement de l'ATD de Boersma, à la différence près que l'évolution temporelle de la température contient désormais une contribution sinusoïdale qui s'ajoute à la partie linéaire des DSC conventionnelles [203]. Son expression devient alors :

$$T(t) = T_i + q.t + A\sin(\omega t) \quad (\text{eq. A.VI})$$

Avec :

A : amplitude de la modulation

ω : pulsation de la modulation

Le terme $A\sin(\omega t)$ constitue la pulsation sinusoïdale ajoutée au signal de DSC conventionnelle [203].

La perturbation que subie l'échantillon est représentée par la dérivée temporelle de la température du four :

$$\frac{dT}{dt} = q + \dot{T}_0 \cos(\omega t) \quad (\text{eq. A.VII})$$

Avec : $\dot{T}_0 = A.\omega$

La réponse obtenue est, comme dans toute expérience de DSC, le flux de chaleur reçu par l'échantillon :

$$\frac{dQ}{dt} = K * [T_r(t) - T_e(t)] \quad (\text{eq. A.VIII})$$

On notera en particulier ici, que les oscillations de la température du four $T_b(t)$ induisent celles de la température de la référence $T_r(t)$ et celles de la température de l'échantillon $T_e(t)$, et par conséquent celles du flux de chaleur.

II.B Analyse des signaux bruts [204]

L'analyse des signaux bruts de la DSC modulée montre l'identité entre la moyenne du flux de chaleur modulé et le flux de chaleur obtenu sans modulation (à la même vitesse), de telle sorte que l'on peut séparer la partie moyenne $\dot{Q}(q)$ associée à la vitesse moyenne de balayage et la contribution purement modulée. Le flux de chaleur modulé peut donc s'écrire :

$$\dot{Q}(t) = \dot{Q}(q) + \dot{Q}_0 \cdot \cos(\omega t - \varphi) \quad (\text{eq. A.IX})$$

Cette approximation n'est valable que dans la mesure où la perturbation appliquée n'est pas trop importante, ce qui est réalisé pour des paramètres q , A , ω tels que $q + \dot{T}_0 < 10 \text{ K/min}$. Cette condition sera systématiquement vérifiée. L'expression du flux de chaleur modulé est alors donnée par :

$$\dot{Q}(t) = q \cdot C_p(q, \bar{T}) + \dot{Q}_{cin}(\bar{T}, t) + \dot{Q}_0 \cdot \cos(\omega t - \varphi) \quad (\text{eq. A.X})$$

Où $\bar{T} = qt$ est la température moyenne.

Les deux premiers termes sont ceux qui sont produits lors d'une expérience de DSC conventionnelle. Le dernier terme est la partie purement modulée du signal, de même amplitude que la perturbation mais déphasé de φ [205]. Ils sont évalués par DSC à modulation en effectuant la moyenne temporelle du flux de chaleur modulé sur quatre cycles de modulation. Les informations obtenues par les techniques conventionnelles de DSC sont donc accessibles avec une expérience de DSC à modulation par l'intermédiaire du flux de chaleur moyen. Le flux de chaleur moyen au temps t et à la température moyenne \bar{T} s'écrit alors :

$$\dot{Q}(t) = \left\langle \dot{Q}(\bar{T}, t) \right\rangle = q \cdot C_p(q, \bar{T}) + \dot{Q}_{cin}(\bar{T}, t) \quad (\text{eq. A.XI})$$

Les deux termes du membre de droite sont intrinsèquement liés lors d'une expérience de DSC conventionnelle. Lorsqu'un matériau est soumis à une variation de température, il échange avec la source, un flux de chaleur qui est proportionnel à sa chaleur spécifique C_p , ce qui explique l'origine du premier terme. Quant au second, il tient son origine dans le fait que certaines transformations notamment celles impliquant une chaleur latente ou encore le rattrapage de l'enthalpie au réchauffage d'un verre, engendrent un flux supplémentaire, noté \dot{Q}_{cin} .

II.C Susceptibilité complexe dépendant de la fréquence

Introduisons les grandeurs complexes de manière à simplifier les expressions. Nous pouvons ainsi définir l'amplitude complexe \dot{Q}_{sm}^* du flux de chaleur modulé et la vitesse de balayage modulée par :

$$\dot{Q}_{sm} = \text{Re}(\dot{Q}_{sm}^* . e^{-i\omega t}) \quad (\text{eq. A.XII})$$

$$\dot{T}_{sm} = \text{Re}(\dot{T}_0 . e^{-i\omega t}) \quad (\text{eq. A.XIII})$$

Le rapport des amplitudes complexes de la réponse et de la perturbation définit une susceptibilité complexe :

$$\chi^*(\omega) = \frac{\dot{Q}_{sm}^*}{\dot{T}_0} = C_p^*(\omega) + \chi_{cin}^*(\omega) \quad (\text{eq. A.XIV})$$

Où :

- $C_p^*(\omega)$ est la chaleur spécifique complexe du matériau. C'est une susceptibilité dynamique, au même titre que la permittivité diélectrique $\mathcal{E}^*(\omega)$. En l'absence de processus cinétiques, elle caractérise la manière dont l'échantillon répond à la perturbation de température sinusoïdale.
- $\chi_{cin}^*(\omega)$ est la réponse cinétique associée aux transformations cinétiques du matériau, telles les recristallisations ou les relaxations structurales.

Le module de la susceptibilité linéaire complexe s'exprime uniquement en fonction du rapport des amplitudes des signaux bruts :

$$|\chi^*(\omega)| = \frac{\dot{Q}_0}{\dot{T}_0} \quad (\text{eq. A.XV})$$

II.D Flux de chaleur réversible et irréversible

Le module de la susceptibilité linéaire, exprimé dans l'équation précédente, est utilisé pour séparer les composantes réversibles R et non réversible N.R. du flux de chaleur moyen. Le flux de chaleur réversible correspond à la réponse de l'échantillon en termes de capacité calorifique. Eloigné de tout processus cinétique (recristallisation ou vieillissement physique), il s'exprime simplement de la manière suivante :

$$\left\langle \dot{Q}(t) \right\rangle_R = q \cdot \frac{\dot{Q}_0}{\dot{T}_0} = q \cdot |\chi^*(\omega)| \quad (\text{eq. A.XVI})$$

Le flux de chaleur « non réversible » est obtenu en retranchant au flux de chaleur moyen le flux de chaleur réversible. Ainsi, il est calculé à partir de l'expression suivante :

$$\left\langle \dot{Q}(t) \right\rangle_{N.R} = \left\langle \dot{Q}(t) \right\rangle - q \cdot |\chi^*(\omega)| = \dot{Q}_{cin}(t, \bar{T}) + q(C_p(q, T) - |\chi^*(\omega)|)$$

Annexe B :

Détermination de la fraction
amorphe d'un matériau par DSC

Lorsqu'un échantillon partiellement amorphe recristallise totalement au réchauffage, la fraction amorphe se détermine par DSC à partir des enthalpies de cristallisation et de fusion. Cependant, un simple rapport des deux enthalpies ne peut fournir une estimation correcte. En effet, la Figure 2, qui est une représentation schématique de l'évolution en température de l'enthalpie pour différentes phases d'un composé, montre clairement que la pente de la courbe représentative de l'enthalpie H (i.e. la chaleur spécifique) est plus importante pour le liquide que le cristal. Par conséquent, l'enthalpie de recristallisation est forcément inférieure à celle de fusion.

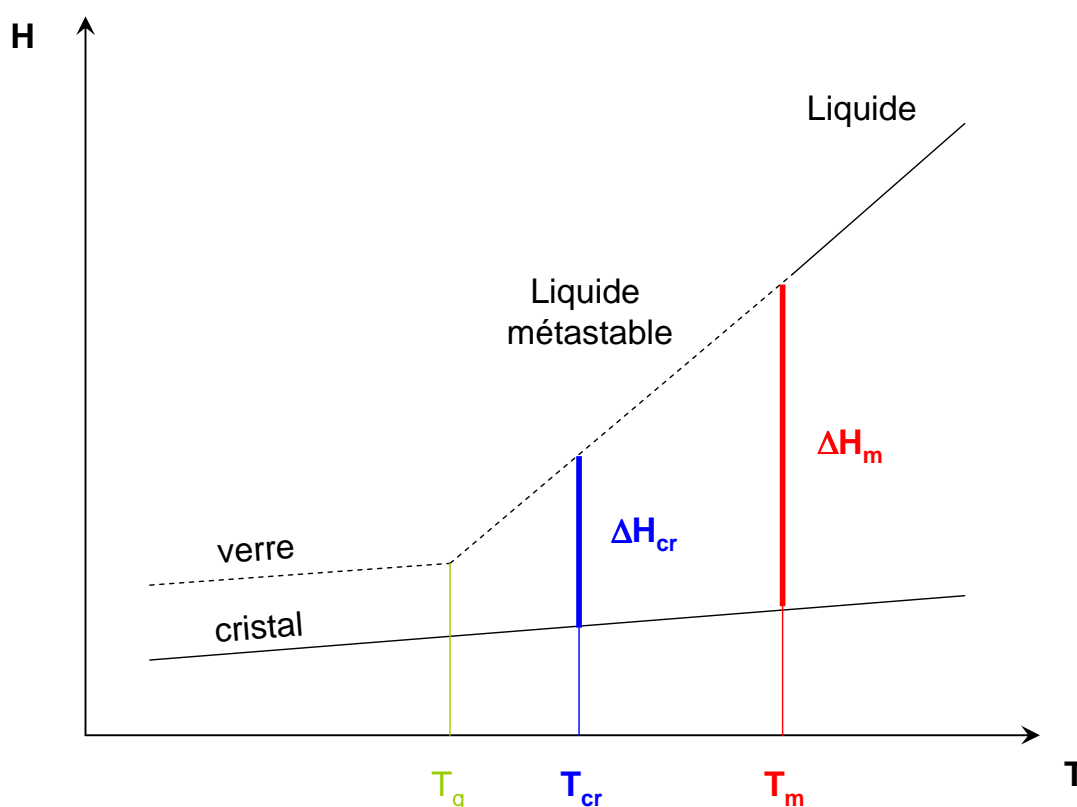


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution des enthalpies en fonction de la température d'un matériau à l'état cristallin et à l'état amorphe. T_g , T_{cr} et T_m sont respectivement les températures de transition vitreuse, de cristallisation et de fusion. ΔH_{cr} et ΔH_m correspondent respectivement aux enthalpies de cristallisation et de fusion.

La détermination précise de la fraction amorphe au sein d'un échantillon par DSC consiste alors à calculer l'enthalpie attendue à la température de cristallisation (T_{cr}) pour un échantillon totalement amorphe. Le rapport de l'enthalpie de cristallisation mesurée expérimentalement $\Delta H_{cr}^{mes}(T_{cr})$ par la valeur de l'enthalpie de cristallisation calculée à T_{cr} ($\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr})$) correspond à la fraction amorphe (X_{am}) au sein de l'échantillon :

$$X_{am} = \frac{\Delta H_{cr}^{mes}(T_{cr})}{\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr})} \quad (\text{eq. B.I})$$

$\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr})$ peut être calculée à partir de l'enthalpie de fusion [206] :

$$\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr}) = \Delta H_m - \int_{T_{cr}}^{T_m} \Delta C_p(T) dT \quad (\text{eq. B.II})$$

Où T_m est la température de fusion et ΔC_p représente la différence de chaleur spécifique entre la phase liquide et la phase cristalline. Dans le cas simple où ΔC_p est indépendant de la température (cf. Figure 2 :), cette expression se simplifie et devient :

$$\Delta H_{cr}^{calc}(T_{cr}) = \Delta H_m - \Delta C_p \cdot (T_m - T_{cr}) \quad (\text{eq. B.III})$$

C'est précisément cette formule que nous avons utilisée lors de la détermination de la fraction amorphe au sein des échantillons de glucose broyé.

Annexe C :

Analyse microstructurale par
diffraction des rayons X sur poudre

L'utilisation de la diffraction des rayons X sur poudre se révèle indispensable lorsque l'obtention d'un monocristal est impossible. Une poudre consiste en un échantillon polycristallin, c'est-à-dire contenant un très grand nombre ($>10^7$) de petits cristaux ($<1\ \mu\text{m}$), orientés dans toutes les directions possibles. En cristallographie, ces petits cristaux sont appelés « *cristallites* », ils représentent un *domaine de cohérence*, c'est-à-dire un ensemble dans lequel l'intégralité des atomes appartient à un même réseau. Ainsi les *grains* de poudre peuvent être soit monocristallins, i.e. formés d'un seul cristal, soit polycristallins, i.e. constitués de plusieurs cristallites. Ces derniers sont les objets diffractants. Par conséquent, les informations obtenues par diffraction des rayons X, notamment les imperfections structurales (effet de taille et effet de déformation), concernent les cristallites et non pas les grains.

La diffraction des rayons X permet d'identifier et de caractériser les différentes variétés cristallines d'un composé. Elle apparaît donc comme un atout majeur dans la problématique pharmaceutique. A cet égard, une analyse détaillée du profil des raies de diffraction permet d'accéder aux défauts volumiques tels la taille des cristallites et les déformations du réseau cristallin. De surcroît cette technique s'avère particulièrement adaptée à la détermination des évolutions structurales et microstructurales en temps réel des échantillons soumis à une perturbation extérieure.

Les matériaux moléculaires, qui constituent nos systèmes d'études, présentent des difficultés spécifiques pour la diffraction des rayons X. Les dimensions moléculaires des matériaux moléculaires sont relativement élevées, ce qui implique des grands paramètres de maille. La symétrie de ces systèmes est généralement basse : monoclinique ou triclinique (nous n'oublierons toutefois pas la symétrie orthorhombique), ce qui conduit à un nombre important de raies de Bragg, qui, par conséquent, augmente la possibilité de recouvrement de raies. Ainsi, l'analyse des profils de raies est plus délicate, et les intensités intégrées sont mal évaluées. Enfin, les atomes d'hydrogène présents en quantité dans les matériaux moléculaires, sont invisibles aux rayons X. Leur positionnement, en relation directe avec l'existence de liaisons hydrogène qui influent sur la stabilité des phases, se déduit soit par des considérations géométriques lorsque cela est possible, soit numériquement par minimisation d'énergie.

I Interprétation d'un diagramme de diffraction X sur poudre

Les principales caractéristiques des diagrammes de diffraction des rayons X permettant de déterminer les propriétés structurales et microstructurales d'un échantillon sont : la position des raies, l'intensité intégrée, le profil des raies, et l'intensité de fond continu.

➤ La position des raies

La position des raies permet la détermination de la maille cristalline. Pour cela, on calcule les distances interréticulaires d_{hkl} à partir des angles de diffractions $2\theta_{hkl}$ du diffractogramme par la loi de Bragg : $\lambda = 2.d_{hkl}.\sin(\theta_{hkl})$. S'ensuit l'indexation des raies de Bragg (à l'aide des logiciels, Treor, Dicvol, McMaille) à partir des valeurs expérimentales de d_{hkl} de manière à trouver un réseau $\{a^*, b^*, c^*, \alpha^*, \beta^*, \gamma^*\}$ de telle sorte que l'on puisse écrire :

$$|\vec{G}_{hkl}|^2 = \frac{1}{d_{hkl}^2} = h^2 \vec{a}^{*2} + k^2 \vec{b}^{*2} + l^2 \vec{c}^{*2} + 2hk \vec{a}^* \cdot \vec{b}^* + 2hl \vec{a}^* \cdot \vec{c}^* + 2kl \vec{b}^* \cdot \vec{c}^*$$

L'indexation peut s'avérer complexe si la précision angulaire est insuffisante, si le zéro du diffractomètre n'est pas correctement réglé, si l'échantillon est composé de plusieurs phases ou contient des impuretés.

➤ L'intensité des pics de diffraction

L'intensité des raies diffractées nous renseigne sur la position des atomes à l'intérieur de la maille cristalline.

L'intensité diffractée par un plan (hkl) faisant un angle θ avec le faisceau de rayons X incident est donnée par la relation :

$$I_{hkl} = S.V_{crist} \cdot \frac{1}{\mu} \cdot \frac{1}{V^2} \cdot m_{hkl} \cdot [L][P] |F_{hkl}|^2 \quad (\text{eq. C.1})$$

Où :

S : est le facteur d'échelle commun à toutes les réflexions $S = \left(\frac{I_0 \lambda^3 l_g}{64\pi R} \right) \left(\frac{e^2}{4\pi \epsilon_0 m_e c^2} \right)^2$

I_0 : intensité du faisceau incident

λ : longueur d'onde du faisceau incident

l_g : hauteur de la fente du détecteur

R : distance échantillon détecteur

e, m_e : charge et masse de l'électron

ϵ_0 : permittivité du vide

c : célérité de la lumière

V_{crist} : volume de la phase cristalline étudiée

μ : coefficient d'absorption linéaire en cm^{-1}

V : volume de la maille cristalline

m_{hkl} : multiplicité du plan (hkl), i.e. nombre de plans (hkl) équivalents d'après la condition de Bragg, qui ont la même distance interréticulaire

[L] : le facteur de Lorentz, dépend de caractéristiques géométrique de l'acquisition

[P] : le facteur de polarisation, dépend des caractéristiques du monochromateur. Les rayonnement X à la sortie du tube n'est pas polarisé, mais il le devient partiellement après réflexion sur le monochromateur

F_{hkl} : la transformée de Fourier de la densité électronique. Ce facteur de structure rend compte de la capacité de chaque atome à diffuser :

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^{\text{maille}} f_j \cdot e^{2\pi i(h \cdot x_j + k \cdot y_j + l \cdot z_j)} \cdot e^{-\frac{B_j \cdot \sin^2(\theta_{hkl})}{\lambda^2}}$$

Avec :

x_j, y_j, z_j : les coordonnées réduites de l'atome j dans la maille

f_j : facteur de structure de l'atome j

$e^{-\frac{B_j \sin^2(\theta_{hkl})}{\lambda^2}}$: facteur de Debye Waller, lié à l'agitation thermique

➤ Le profil des raies (largeur et forme)

Le profil des raies de Bragg nous permet de remonter à la microstructure de l'échantillon (taille des cristallites + déformations du réseau).

Si nous disposons d'un diffractomètre parfait et d'un cristal parfait (i.e. infini et non défectif), alors la figure de diffraction serait constituée d'un ensemble de pics de Dirac. En pratique, ce n'est jamais le cas, le montage expérimental, la taille finie et les défauts des cristallites influent sur la forme des raies de Bragg, i.e. sur la distribution d'intensité des raies autour de la position de Bragg $2\theta_{hkl}$. Par conséquent, le profil expérimental $h(2\theta)$ d'une raie de diffraction est le produit de convolution d'une fonction instrumentale $f(2\theta)$ et du profil lié à la microstructure de l'échantillon $g(2\theta)$:

$$h(2\theta) = g(2\theta) \otimes f(2\theta) \quad (\text{eq. C.II})$$

Les éléments principaux qui contribuent à la partie instrumentale de la fonction de profil et qui conduisent à des aberrations responsables de l'élargissement et des déformations des raies sont : la divergence du faisceau, la dispersion en longueur d'onde de la source, la mosaïcité du monochromateur, la largeur des fentes, une mauvaise planéité de l'échantillon (plaquette Bragg-Brentano)... Cette contribution instrumentale au profil des raies est décrite par la fonction de Caglioti :

$$H_{G,inst}^2 = U_{inst} \cdot \tan^2(\theta) + V_{inst} \cdot \tan(\theta) + W_{inst} \quad (\text{eq. C.III})$$

Si le profil instrumental présente une composante lorentzienne :

$$H_L = X_{inst} \cdot \tan(\theta) + \frac{Y_{inst}}{\cos(\theta)} \quad (\text{eq. C.IV})$$

Il est nécessaire de connaître ces paramètres afin de remonter au profil des raies dont l'origine est uniquement liée à l'échantillon. La méthode la plus couramment utilisée est la détermination des paramètres $U_{inst}, V_{inst}, W_{inst}, X_{inst}, Y_{inst}$ à partir d'un affinement sur un échantillon étalon, le NAC ($\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$). Celui-ci est considéré comme stable. Ses raies de Bragg sont séparées sur un large domaine angulaire, et la taille des cristallites est suffisamment grande pour ne pas induire d'élargissement des raies. Ces considérations nous permettent d'assimiler le NAC à un cristal parfait infini, et par conséquent d'attribuer l'élargissement observé uniquement aux aberrations instrumentales. Ces coefficients instrumentaux sont indispensables lors d'une étude microstructurale. Une fois les paramètres de la fonction expérimentale connus, on peut analyser le profil des raies uniquement dû à l'échantillon et ainsi remonter à sa microstructure.

➤ L'intensité du fond continu

L'intensité du fond continu a deux origines : le dispositif expérimental et l'état physique du matériau. Il provient d'interactions physiques diverses entre le faisceau incident et l'échantillon. Nous pouvons citer, par exemple, le bruit de fond électronique, la diffusion du capillaire, l'effet Compton, la fluorescence X. Il est important de préciser que le bruit de fond de continu peut également résulter de la présence de composantes amorphes dans l'échantillon. Pour déterminer de manière précise l'intensité diffractée, il est nécessaire de soustraire l'intensité du fond continu afin de pouvoir comparer les facteurs de structure calculés avec ceux observés.

II Analyse microstructurale

La diffraction des rayons X permet de déterminer la microstructure d'une poudre, c'est-à-dire la taille et les déformations moyennes des cristallites qui constituent les grains de poudre. En théorie, un cristal est un arrangement tridimensionnel ordonné et périodique de groupes d'atomes, de taille infinie. En pratique, le domaine de cohérence est limité par la taille finie des cristallites et un cristal n'est jamais dépourvu de défauts. Or, la taille des domaines de cohérence et les déformations consécutives à la présence de défauts induisent une distribution d'intensité autour de leur position de Bragg. On parle respectivement d'effet de taille et d'effet de déformation. Ces deux effets peuvent être distingués.

Nous présentons ici deux méthodes permettant de remonter à la microstructure d'un échantillon. La première, appelée méthode de la largeur intégrale, est basée sur un modèle relativement simple. Quant à la seconde, que nous avons utilisée au cours de cette thèse, elle est plus complexe et consiste en une modélisation des fonctions de profil effectuée via le logiciel Fullprof.

II.A La méthode de la largeur intégrale

➤ Effet de taille

Le fait qu'un cristal soit de taille finie entraîne une dispersion d'intensité autour des positions de Bragg. Cet élargissement peut être décrit par la formule de Scherrer :

$$\Delta(2\theta) = \frac{K\lambda}{L \cos(\theta)} \quad (\text{eq. C.V})$$

Avec :

K : une constante étant proche de 1, dans le cas isotrope, ou fonction de h,k,l si anisotrope

D : dimension moyenne des cristallites

Cette formule montre que la largeur des raies de Bragg est inversement proportionnelle à la taille des cristallites, et permet ainsi d'estimer la taille des cristallites à partir des largeurs de raies de diffraction.

➤ Effet de déformation

Sous l'action d'une contrainte extérieure comme le broyage, des distorsions de réseau qui correspondent à des déformations locales ou micro-déformations importantes sont créées. Ces déformations correspondent à la variation relative de la distance interréticulaire,

pour la famille de plans étudiée. Elles induisent un élargissement et un décalage angulaire des raies de Bragg. L'élargissement causé par la déformation ε est donné par :

$$\Delta(2\theta) = 2\varepsilon \tan(\theta) \quad (\text{eq. C.VI})$$

Où $\varepsilon = \frac{\Delta d}{d}$ représente la déformation relative de la maille cristalline.

La dépendance de la largeur des raies de Bragg dû d'une part à la taille des cristallites et d'autre part aux déformations du réseau suit une loi respectivement en $\frac{1}{\cos(\theta)}$ et $\tan(\theta)$. Cette différence de comportement est à la base des méthodes permettant de séparer les effets de taille de ceux de microdéformations dans les cristaux.

➤ **Principe de la méthode de la largeur intégrale**

Williamson et Hall ont proposé de considérer la largeur intégrale pure β_p comme la somme des largeurs élémentaires induites par les effets de taille β_t et de déformations β_d .

Ainsi :

$$\beta_p = \beta_t + \beta_d$$

$$\beta_p = \frac{\lambda}{L \cos(\theta)} + 2\varepsilon \tan(\theta)$$

$$\text{Soit } \frac{\beta \cos(\theta)}{\lambda} = \frac{1}{L} + 2\varepsilon \frac{\sin(\theta)}{\lambda}$$

$$\text{Soit : } \beta^* = \frac{1}{L} + e.d^* \quad (\text{eq. C.VII})$$

Où $\beta^* = \beta \cos(\theta) / \lambda$ et $d^* = 2 \cdot \sin(\theta) / \lambda$.

Le tracé de β^* en fonction de d^* (ou tracé de Williamson et Hall) est une droite dont l'ordonnée à l'origine fournit l'inverse de la taille des cristallites et dont la pente fournit la valeur des microdéformations. Par conséquent, le tracé de la largeur intégrale en fonction de l'angle de diffraction doit permettre de déterminer quelle est la cause de l'élargissement.

II.B Modélisation de la fonction de profil

➤ Largeur des raies de diffraction

Le choix du profil pour déterminer la forme des raies est déterminant pour la qualité de l'affinement. Dans la plupart des cas réels, la forme d'une raie de Bragg ne peut être déterminée de façon satisfaisante à l'aide d'un seul type de fonction.

La fonction de Voigt $V(2\theta)$, définie comme le produit de convolution d'une fonction lorentzienne $L(2\theta)$ et d'une gaussienne $G(2\theta)$, est un profil largement utilisé pour les analyses microstructurales, en particulier, elle est bien adaptée pour modéliser les élargissements des raies dus aux effets de taille et de déformations.

$$V(2\theta) = G(2\theta) \otimes L(2\theta) \quad (\text{eq. C.VIII})$$

Où

$$G(2\theta) = \frac{2}{H_G} \left[\frac{\ln(2)}{\pi} \right]^{\frac{1}{2}} \cdot e^{-\frac{4\ln(2)}{H_G^2} ((2\theta - 2\theta_{hkl})^2)}, H_G \text{ est la largeur à mi-hauteur de la gaussienne}$$

$$L(2\theta) = \frac{2}{\pi \cdot H_L} \left[1 + \frac{4(\sqrt{2} - 1)}{(H_L)^2} (2\theta - 2\theta_{hkl})^2 \right], H_L \text{ est la largeur à mi-hauteur de la lorentzienne}$$

La fonction de Voigt fournit donc une très bonne description du profil de raies. Néanmoins elle est difficile à programmer et nécessite des temps de calcul conséquents, ce qui explique que les fonctions dites pseudo-Voigt leur sont en général préférées. Ces dernières consistent en des combinaisons linéaires de fonction gaussiennes et de lorentziennes, dont la plus élémentaire est :

$$pV(2\theta) = \eta \cdot L(2\theta) + (1 - \eta) \cdot G(2\theta) \quad (\text{eq. C.IX})$$

Où η représente la proportion de lorentzienne. Ce facteur se décompose généralement en $\eta = \eta_0 + X(2\theta)$ où η_0 et $X(2\theta)$ sont des paramètres à affiner, dépourvus de sens physique.

➤ Fonction de Thompson-Cox-Hastings

Il existe une autre fonction pseudo-Voigt, plus générale et que nous avons utilisée, qui est la fonction de Thompson-Cox-Hastings. La fonction de Thompson-Cox-Hastings prend en compte dans l'expression du polynôme de Caglioti des termes affinales qui vont dépendre des effets de taille et de déformation, c'est-à-dire dépendre de $\frac{1}{\cos(\theta)}$

et $\tan(\theta)$. De plus, cette fonction n'introduit plus le terme de proportion η , mais assigne à la gaussienne et à la lorentzienne deux largeurs différentes, permettant ainsi de modéliser leur présence dans le profil total du pic. Enfin, cette fonction prend en considération non seulement les effets de taille et les effets de déformations, mais aussi le caractère isotrope ou anisotrope de chacun de ces effets. Les largeurs à mi-hauteur des gaussiennes et lorentziennes sont données par :

$$H_G^2 = \{U_{inst} + U_{st} + (1 - \xi)^2 D_{st}^2\} \tan^2(\theta) + V_{inst} \cdot \tan(\theta) + W_{inst} + \frac{I_{sz}}{\cos^2(\theta)} \quad (\text{eq. C.X})$$

$$H_L = \{X_{inst} + X_{st} + \xi D_{st}^2\} \tan(\theta) + \frac{Y_{inst} + Y_{st} + F(S_{sz})}{\cos(\theta)} \quad (\text{eq. C.XI})$$

Les paramètres indexés par « sz » et « st » renvoient respectivement aux effets de taille et aux effets de déformation. Les paramètres $U_{inst}, V_{inst}, W_{inst}, X_{inst}, Y_{inst}$ définissent la résolution instrumentale et sont responsables de l'élargissement des raies relatif aux aberrations instrumentales. Ces paramètres ont été déterminés préalablement à partir du diffractogramme d'un échantillon étalon, le NAC. Enfin le paramètre ξ permet l'ajustement de la distribution des déformations entre le profil gaussien pur ($\xi=0$) et le profil lorentzien pur ($\xi=1$).

Les effets de déformations et les effets de taille peuvent intervenir soit de manière isotrope soit de manière anisotrope. Suivant le caractère isotrope ou anisotrope de ces effets, l'expression des largeurs à mi-hauteur des gaussiennes et lorentziennes sont modifiées.

- **Effet de taille et de déformation isotropes**

Considérer les effets de tailles et les effets de déformations comme isotropes implique d'une part, que le tenseur de déformation soit isotrope, et d'autre part, que les cristallites soient assimilables à des objets sphériques. Ces considérations se traduisent sur la fonction de Thompson-Cox-Hastings par la nullité des termes $F(S_{sz})$ et D_{st} . Par conséquent, l'expression des largeurs à mi-hauteur des gaussiennes et lorentziennes se simplifie et devient :

$$H_G^2 = \{U_{inst} + U_{st}\} \tan^2(\theta) + V_{inst} \tan(\theta) + W_{inst} + \frac{I_{sz}}{\cos^2(\theta)} \quad (\text{eq. C.XII})$$

$$H_L = \{X_{inst} + X_{st}\} \tan(\theta) + \frac{Y_{inst} + Y_{sz}}{\cos(\theta)} \quad (\text{eq. C.XIII})$$

Il reste alors quatre paramètres affinables pour caractériser la microstructure :

	Composante gaussienne	Composante lorentzienne
Taille	I_{sz}	Y_{sz}
Déformation	U_{st}	X_{st}

• **Anisotropie des cristallites**

Dans ce cas, seuls les effets de déformations sont considérés comme isotropes. L'élargissement dû à la taille des cristallites dépend maintenant de la direction $[hkl]^*$. Par conséquent, les cristallites ne sont plus assimilables à des objets sphériques. Les termes I_{sz} et Y_{sz} relatifs au caractère isotrope des effets de taille dans la fonction de Thompson-Cox-Hastings sont donc égaux à zéro. Par conséquent, l'élargissement dû à la taille des cristallites se mesure uniquement sur la composante lorentzienne par l'intermédiaire de $F(S_{sz})$. Ce terme consiste en un développement d'harmoniques sphériques :

$$F(S_{sz}) = \frac{180\lambda}{\pi} S_{sz}(\theta_Q, \varphi_Q) \tag{eq. C.XIV}$$

$$S_{sz}(\theta_Q, \varphi_Q) = \sum_{l,m\pm} C_{l,m\pm} Y_{l,m}^{\pm}(\theta_Q, \varphi_Q) \tag{eq. C.XV}$$

Où :

θ_Q, φ_Q : angles définissant le vecteur diffusion dans la direction $[hkl]^*$

S_{sz} : diamètre moyen des cristallites dans la direction (θ_Q, φ_Q)

$Y_{l,m}^{\pm}$: harmoniques sphériques à affiner

$C_{l,m\pm}$: coefficients ajustables attribués à chacune des $Y_{l,m}^{\pm}$

Les réflexions équivalentes devant aboutir à la même valeur de $S_{sz}(\theta_Q, \varphi_Q)$, seules interviennent les harmoniques sphériques invariantes par le groupe de Laüe du cristal.

• **Anisotropie des déformations**

Lorsque les déformations sont anisotropes alors les termes relatifs aux déformations isotropes U_{st} et X_{st} de la fonction de Thompson-Cox-Hastings sont nuls. Seul le terme D_{st}^2 correspondant aux effets de déformation anisotrope est pris en compte pour l'estimation de l'élargissement lié aux déformations. Il est donné par :

$$D_{sc}^2 = \langle d_{hkl} \rangle^4 \cdot \sum_{\substack{HKL \\ H+K+L=4}} S_{HKL} h^H k^K l^L \quad (\text{eq. C.XVI})$$

Où :

S_{HKL} : paramètres ajustables

- **Anisotropie de taille et de déformations**

Ce cas correspond à la combinaison de l'anisotropie des cristallites et de l'anisotropie des déformations précédemment présentées.

Annexe D :

La spectroscopie Raman

I Présentation succincte de la spectroscopie Raman

La spectrométrie Raman est une technique expérimentale qui permet l'observation des états vibrationnels d'une molécule. Son domaine d'applications s'est élargi ces dernières années et concerne maintenant des secteurs aussi divers que : la pétrochimie [207], l'agroalimentaire [208], l'industrie pharmaceutique, la biochimie [209], l'environnement [210, 211], ou encore l'électronique [212].

Les informations apportées par la spectrométrie Raman sont riches. Elles concernent la caractérisation de matériaux, l'identification de phases cristallines ou de composés chimiques, la détermination de la structure moléculaire, ou encore l'étude des systèmes amorphes ou cristallins. Elle permet notamment de caractériser l'ordre à courte, moyenne, et longue distance. En physique de la matière condensée, la spectrométrie Raman est également d'un usage de plus en plus vaste. Etant très sensible aux changements de symétries d'une maille d'un cristal, elle est utilisée notamment pour identifier différents polymorphes d'une molécule [213, 214], pour étudier des transitions de phases induites par variation de température [213, 215] ou sous pression [216], ou encore pour l'étude de la dynamique de phase désordonnée de matériaux moléculaires [217, 218].

Les avantages pratiques liés à la spectrométrie Raman sont nombreux. Nous citerons les principaux :

- Cette technique est non destructive (risque toutefois d'échauffement de l'échantillon suite à l'exposition à la source laser)
- Le temps de préparation de l'échantillon étant quasi-nul, la mise en œuvre est relativement facile
- Elle ne nécessite qu'une faible quantité d'échantillon ($\leq \text{cm}^3$)

L'inconvénient majeur de la spectrométrie Raman est la fluorescence des échantillons. Celle-ci est beaucoup plus intense que l'effet Raman, mais elle peut être évitée en utilisant une longueur d'onde moins énergétique.

II L'effet Raman [219-221]

Le principe de l'effet Raman repose sur la diffusion inélastique de la lumière. Lorsqu'une onde monochromatique éclaire un échantillon, une partie de cette lumière est diffusée. L'analyse en fréquences de cette lumière diffusée met en évidence deux composantes distinctes :

- Une composante de même longueur d'onde que le faisceau incident, qui constitue la diffusion élastique encore appelée diffusion Rayleigh
- Une composante de longueur d'onde différente du faisceau incident, appelée diffusion inélastique ou diffusion Raman.

Ainsi, lorsque des photons de fréquence donnée d'une onde monochromatique sont diffusés par une molécule, une petite fraction d'entre eux (environ 1 sur 1.000.000) est diffusée de manière inélastique en raison des vibrations intermoléculaires mais aussi intramoléculaires des molécules. Les mouvements vibrationnels des molécules peuvent être notamment des élongations ou des flexions de liaisons covalentes.

II.A Traitement classique

Lorsqu'une lumière polarisée rectilignement interagit avec une molécule, le nuage électronique de la molécule se distord d'une façon qui dépend de la capacité des électrons à se polariser (c'est-à-dire de la polarisabilité, notée α). Cette polarisabilité exprime la faculté du nuage électronique à acquérir un moment dipolaire induit \vec{P} sous l'effet d'un champ électrique E . La radiation à l'origine de cet effet est polarisée dans un plan mais l'effet sur le nuage électronique est multidirectionnel. La polarisabilité d'une molécule peut donc être représentée par un tenseur d'ordre deux et le lien entre le champ électrique appliqué et le moment dipolaire induit est alors donné par :

$$\begin{bmatrix} P_x \\ P_y \\ P_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{xx} & \alpha_{xy} & \alpha_{xz} \\ \alpha_{yx} & \alpha_{yy} & \alpha_{yz} \\ \alpha_{yz} & \alpha_{zy} & \alpha_{zz} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} E_x \\ E_y \\ E_z \end{bmatrix} \quad (\text{eq. D.I})$$

Si le champ électrique appliqué E oscille à la fréquence ν telle que $E = E_0 \cos(2\pi\nu.t)$ et si la molécule vibre à la fréquence ν_ν telle que cette vibration de

coordonnée normale Q entraîne une variation d'un élément α_{ij} du tenseur $\overline{\alpha}$, alors nous pouvons écrire au premier ordre dans le cadre de l'approximation d'harmonicité électrique :

$$\alpha_{ij} = (\alpha_{ij})_0 + \left(\frac{\delta\alpha_{ij}}{\delta Q} \right)_0 \cdot Q \quad (\text{eq. D.II}) \quad \text{avec} \quad Q = Q_0 \cdot \cos(2\pi\nu_\nu t)$$

Le champ électrique diffusé noté E_{diff} est proportionnel au moment dipolaire induit P a alors pour expression :

$$E_{\text{diff}} \propto P = (\alpha_{ij})_0 \cdot E_0 \cdot \cos(2\pi\nu \cdot t) + \frac{1}{2} \left(\frac{\delta\alpha_{ij}}{\delta Q} \right)_0 \cdot Q_0 \cdot E_0 \cdot [\cos(2\pi(\nu + \nu_\nu)t) + \cos(2\pi(\nu - \nu_\nu)t)]$$

Cette expression comporte :

- Un terme en $\cos(2\pi\nu \cdot t)$ qui correspond à une diffusion sans changement de fréquence. Il s'agit de la diffusion Rayleigh encore appelée diffusion élastique
- Une somme de deux termes comportant des fonctions sinusoïdales de fréquences différentes. Ils correspondent tout deux à un rayonnement diffusé inélastiquement. Le terme en $\nu + \nu_\nu$ correspond à la diffusion dite anti-Stokes et le terme $\nu - \nu_\nu$ correspond à la diffusion Stokes.

Ce phénomène de diffusion inélastique ne peut se produire que lorsque le mouvement donne lieu à un changement de polarisabilité de la molécule ce qui se traduit par

la non nullité de la dérivée $\left(\frac{\delta\alpha_{ij}}{\delta Q} \right)_0$. Cette règle de sélection permet de bien reproduire

l'expérience en ce qui concerne particulièrement l'existence ou non de raies, de part et d'autre du pic de diffusion élastique (raie Rayleigh), dont l'écart avec le pic central est égal aux fréquences de vibrations de la molécule. En revanche, le traitement classique de la diffusion Raman est impropre à rendre compte des intensités relatives des raies Stokes (très intenses) et anti-Stokes (peu intenses) qui nécessite de requérir le traitement quantique.

II.B Traitement quantique

Le formalisme quantique de l'effet Raman est nécessaire pour expliquer les intensités relatives des raies Stokes et anti-Stokes. Dans le cadre quantique, l'énergie

vibrationnelle d'une molécule est discrétisée, quantifiée, et possède, dans l'approximation harmonique, l'expression suivante :

$$E_v = h.v.(v + 1/2) \quad (\text{eq. D.III})$$

Où

- h est la constante de Planck
- v est le nombre quantique de vibration

Considérons maintenant une molécule qui se trouve dans un niveau d'énergie donné soumise à une onde électromagnétique. En fonction de la fréquence (et donc de l'énergie) du photon incident, l'interaction molécule-photon peut donner lieu à plusieurs phénomènes représentés par le diagramme de Jablonski suivant (Figure 3) :

(a) Phénomène d'absorption : le photon incident possède la même énergie qu'un niveau de vibration de la molécule. La molécule passe de son état vibrationnel initial vers le niveau d'énergie vibrationnel supérieur et le photon incident est absorbé, ce qui constitue la base de la spectroscopie infra-rouge.

Phénomène de **diffusion** : la molécule est excitée transitoirement dans un état virtuel et revient ensuite dans son état fondamental. On distingue :

(b) La diffusion Stokes correspondant à la diffusion de photon d'énergie plus faible que celle du photon incident. Le photon incident cède à la molécule initialement dans un niveau d'énergie donné une quantité d'énergie correspondant à l'énergie de vibration nécessaire à la transition de cet état vers l'état **supérieur**.

(c) La diffusion Rayleigh (ou élastique) correspondant à la diffusion d'un photon de même énergie que celui incident.

(d) La diffusion Anti-Stokes : correspondant à la diffusion d'un photon d'énergie plus grande que celle du photon incident. La molécule initialement dans un état excité cède au photon une quantité d'énergie correspondant à la transition entre cet état et celui directement inférieur.

(e) Phénomène de fluorescence : la molécule est susceptible d'entrer dans son premier état excité. En revenant dans son état fondamental, elle émet un photon. Ce processus d'émission par fluorescence est très fréquemment rencontré. Il se manifeste par des bandes à la fois larges et intenses qui se superposent au spectre Raman en gênant ainsi l'observation. Toutefois, le phénomène de fluorescence peut être limité dans une certaine mesure en diminuant la longueur d'onde du photon incident (i.e. en changeant la longueur de la source laser).

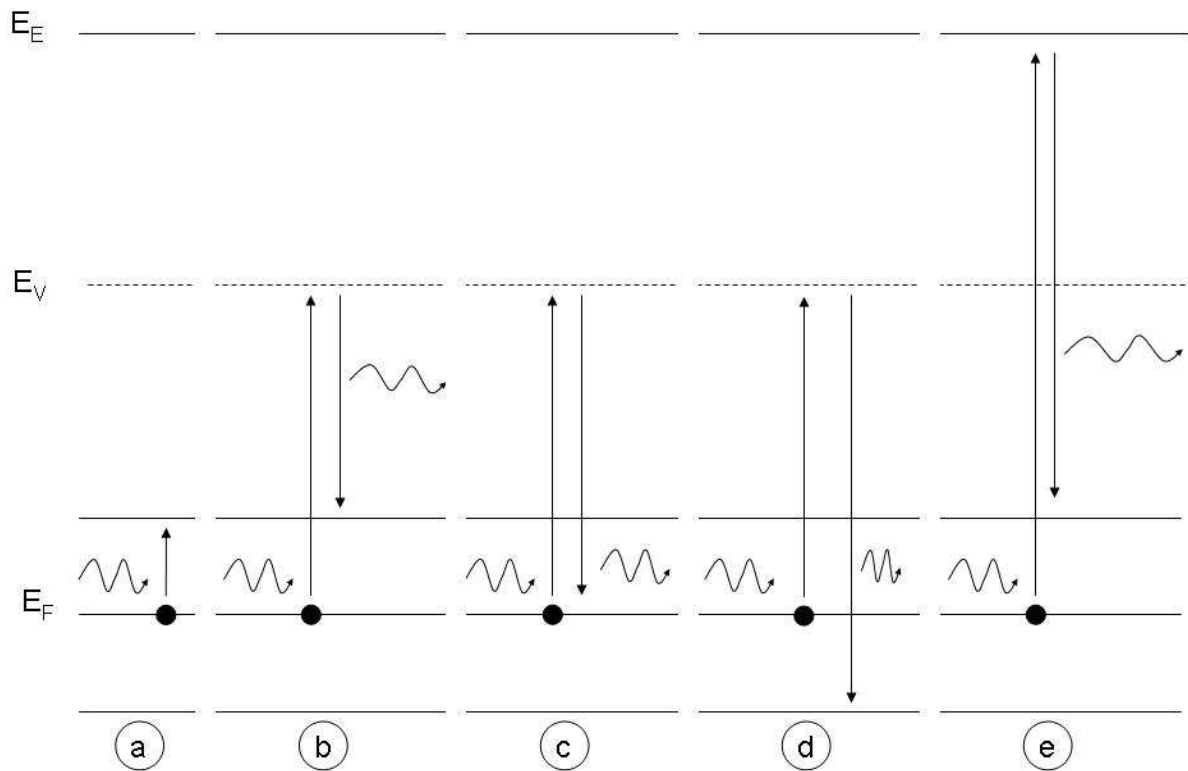


Figure 3 : Diagramme de Jablonski, représentant les transitions énergétiques d'une molécule donnée dans différentes situations : (a) absorption infrarouge, (b) diffusion Stokes, (c) diffusion Rayleigh, (d) diffusion anti-Stokes, (e) fluorescence. E_F , E_V , E_E , représentent respectivement l'état fondamental, un état virtuel, l'état excité de la molécule.

Les intensités des raies Stokes (I_S) et anti-Stokes (I_A) sont reliées par la relation suivante qui explique pourquoi les bandes relatives à la diffusion Stokes sont généralement plus intenses que celles de la diffusion anti-Stokes :

$$\frac{I_A}{I_S} = \left(\frac{\nu_0 + \nu_V}{\nu_0 - \nu_V} \right)^4 \cdot \exp\left(\frac{-h\nu_V}{k_B \cdot T} \right) \quad (\text{eq. D.IV})$$

Où k_B et T sont respectivement la constante de Boltzmann et la température de l'échantillon. Dès que $|\nu_0 - \nu_V|$ croît, I_A décroît plus rapidement que I_S . C'est pour cela que la partie Stokes du spectre est généralement analysée au détriment de la partie anti-Stokes, moins intense.

Annexe E :

Premiers résultats sur la
mutarotation

I Premières explications du phénomène de mutarotation

Cette curieuse propriété que présente le glucose reçut plusieurs explications. D'une part, Jacobi, Brown et Pickering l'ont attribuée à la transformation du groupe aldéhydique en fonction d'alcool biprimaire [76, 222], et d'autre part, Béchamp expliqua ce phénomène par une déshydratation spontanée du glucose cristallisé en présence d'eau. Bien que les structures cycliques du glucose aient été proposées par Colley dès 1870, l'interconversion anomérique des cycles n'était pas perçue comme le principe à la base de la mutarotation, jusqu'aux travaux de Tanret [121] qui réussit à isoler les isomères de glucose (et aux travaux d'Erdmann qui isolat ceux du lactose [72]). Tanret isolat pour la première fois les isomères α , " β ", " γ " et a montré que les formes α et " γ " du glucose mutarotent dans des sens opposés et qu'à l'équilibre ces formes ont le même pouvoir rotatoire que la forme " β ". Ainsi, il relia la mutarotation des sucres à l'existence de formes isomériques de ces corps qui jusqu'alors n'avaient pas encore été aperçues. (les trois isomères α , " β ", " γ " du glucose données par Tanret correspondent pour nous respectivement au α -glucose, au mélange α/β en équilibre en solution, et au β -glucose).

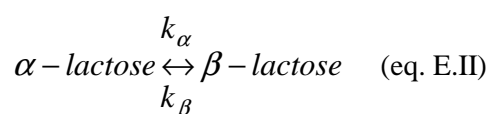
II Premières avancées sur la réaction de mutarotation

La première tentative de détermination de la cinétique de mutarotation a été menée par Mills et Hogarth en 1879 [223], en développant la relation empirique suivante :

$$y = a + b.x + c.x^2 \quad (\text{eq. E.I})$$

où x est le temps, y la rotation optique et a , b , c des constantes.

Le fait que la réaction de mutarotation suive une loi d'ordre 1 est suggéré par Wilhemy sur l'inversion du sucrose et est repris sur toute une série de sucres par divers auteurs [72-75, 224, 225]. Le caractère réversible de cette réaction a été suggéré par Lowry [226] et confirmé par Hudson qui montre que les vitesses de mutarotation des deux formes sont égales et conclut que les deux changements de rotation ne sont pas causés par deux réactions différentes mais par des parties opposées d'une seule et même réaction réversible. C'est ainsi qu'il formule la réaction de mutarotation pour le lactose en tant que réaction réversible :



où k_{α} et k_{β} sont les constantes de réaction.

Ce qui permet d'écrire l'équation suivante en appliquant les lois relatives aux réactions chimiques réversibles d'ordre 1 :

$$-\frac{d[\alpha]}{dt} = k_{\alpha} \cdot [\alpha] - k_{\beta} \cdot [\beta] \quad (\text{eq. E.III})$$

Où $[\alpha]$ et $[\beta]$ sont les concentrations respectives des anomères à l'instant t .

Hudson intègre cette équation et l'exprime en termes de rotation optique sous la forme :

$$k_{\alpha} + k_{\beta} = \frac{1}{t} \cdot \log \left(\frac{\Gamma_0 - \Gamma_{\infty}}{\Gamma_t - \Gamma_{\infty}} \right) \quad (\text{eq. E.IV})$$

Où $\Gamma_0, \Gamma_{\infty}, \Gamma_t$ sont les pouvoirs rotatoires respectivement à $t = 0$, à $t = t_{\text{équilibre}}$ et à l'instant t .

Cette équation a depuis été reprise pour toutes les études polarimétriques et adaptées à d'autres techniques afin de déterminer le taux d'anomère présents en solution.

III Les mécanismes alternatifs de mutarotation

Parmi les mécanismes alternatifs au scénario le plus probable faisant intervenir une forme aldéhyde intermédiaire, celui de Schmid implique le retrait du proton du groupement hydroxyle situé sur le carbone C_1 sans passage par la forme aldéhyde intermédiaire [202], comme représenté sur la Figure 4 :

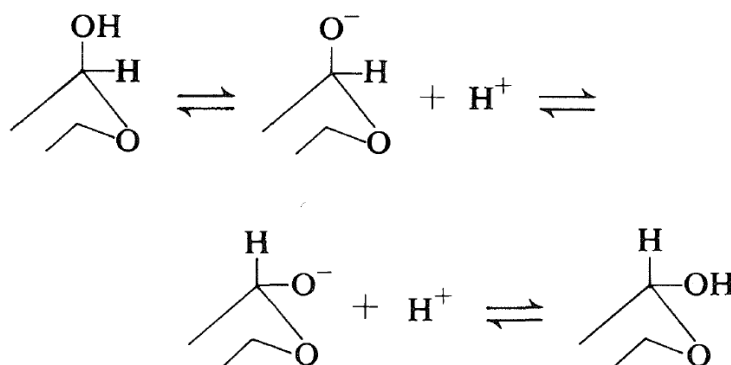


Figure 4 : Mécanisme de mutarotation proposé par Schmid [202]

Toutefois, la raison pour laquelle le retrait de cet atome d'hydrogène favoriserait la configuration de l'atome de carbone C_1 impliqué dans la réaction n'est pas claire. Christiansen suggère, quant à lui, que la réaction de mutarotation s'effectue par le retrait de l'atome d'hydrogène sur le carbone C_1 toujours sans passage par la forme ouverte intermédiaire [227], comme représenté sur la Figure 5 :

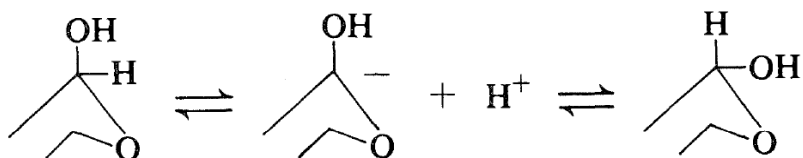


Figure 5 : Mécanisme de mutarotation proposé par Christiansen [227]

Cette éventualité mènerait effectivement à la réaction attendue mais la raison qui favoriserait ce mécanisme demeure inconnue. D'autant plus que les équilibres connus des formes pyroniques du glucose impliquent la perte du proton du groupe hydroxyle sur le carbone C₁ [228] et la formation de la forme aldéhyde.

Annexe F :

Les paramètres de solubilité

L'utilisation des paramètres de solubilité est riche et variée (prédiction des propriétés d'un matériau inconnu, prédiction des interactions et incompatibilités entre matériaux). La connaissance de ces paramètres pour prédire la miscibilité ou non de composés est particulièrement attrayante.

Les paramètres de solubilité décrivent les forces de cohésion à l'intérieur des matériaux. L'énergie de cohésion d'un matériau est l'énergie qui maintient l'unité de l'entité. Il s'agit d'une mesure de l'interaction que ses atomes ou molécules ont les uns par rapport aux autres, incluant de manière générale les interactions de Van der Waals, les liaisons covalentes, les liaisons ioniques, les liaisons hydrogènes et les interactions électrostatiques.

I Aspects théoriques

La théorie des paramètres de solubilité a été développée par Hildebrand dans les années 50 et est basée sur les solutions régulières [229]. Selon cette approche, lorsque deux matériaux sont mélangés ensemble, l'enthalpie de mélange (ΔH) est donnée par :

$$\Delta H = V_T \left\{ \left(\frac{\Delta E_{V1}}{V_{m1}} \right)^{0.5} - \left(\frac{\Delta E_{V2}}{V_{m2}} \right)^{0.5} \right\}^2 \cdot \phi_1 \cdot \phi_2 \quad (\text{eq. F.I})$$

Où V_T est le volume total, ΔE_v est l'énergie de vaporisation, V_m est le volume molaire, ϕ est la fraction volumique et 1 et 2 se rapportent aux deux composés considérés.

Le paramètre de solubilité (δ) de chaque composant est défini comme la racine carrée de sa densité d'énergie de cohésion (DEC), mesurée comme étant l'énergie de vaporisation par unité de volume :

$$\delta = (DEC)^{0.5} = \left(\frac{\Delta E_v}{V_m} \right)^{0.5} = \left\{ \frac{\Delta H_v - RT}{V_m} \right\}^{0.5} \quad (\text{eq. F.II})$$

ΔE_v et ΔH_v correspondent respectivement à l'énergie et l'enthalpie de vaporisation. Lorsque les paramètres de solubilité de deux matériaux sont similaires, la théorie de Hildebrand prédit qu'ils seront solubles. Le paramètre de solubilité est donné en $(\text{J/m}^3)^{0.5}$, $\text{MPa}^{0.5}$ ou $(\text{cal/cm}^3)^{0.5}$, 1 $(\text{cal/cm}^3)^{0.5}$ étant égal à $2.0421 \text{ MPa}^{0.5}$ ou $(\text{J/m}^3)^{0.5}$.

Plusieurs méthodes proposent d'étendre le concept de paramètres de solubilité, originellement développé pour le mélange de liquides simples, à des espèces qui interagissent plus fortement. Ainsi, divers auteurs [230, 231] ont subdivisé le paramètre de solubilité totale de Hildebrand en plusieurs composants qui expriment les contributions de différents types de force interatomique / intermoléculaire (δ_h), les forces de dispersion (δ_d), les interactions polaires (δ_p) :

$$\delta_t^2 = \delta_h^2 + \delta_d^2 + \delta_p^2 \quad (\text{eq. F.III})$$

Cette approche permet une caractérisation plus détaillée des systèmes étudiés.

II Aspects pratiques

Les paramètres de solubilité peuvent être évalués par de multiples méthodes (études de solubilité entre le matériau testé et des solvants dont les paramètres de solubilité sont connus, à partir de la chaleur de vaporisation, par calcul en utilisant les méthodes de contribution des groupes...). La miscibilité de deux composés entre eux est déduite/prédite de la différence de leur paramètre de solubilité. Il ressort trois cas différents :

- $\Delta\delta < 2.0 \text{ MPa}^{0.5}$: les composés sont susceptibles d'être **miscibles** et de former des solutions vitreuses.
- $\Delta\delta > 10 \text{ MPa}^{0.5}$: les composés sont susceptibles d'être particulièrement **immiscibles** et de ne pas former de solutions vitreuses.
- $2.0 < \Delta\delta < 10 \text{ MPa}^{0.5}$: Les composés sont supposés **partiellement miscibles**.

Nous présentons ci-dessous la valeur des paramètres de solubilité du glucose et de l'indométhacine obtenus par différentes méthodes.

.Composés	Paramètres de solubilité ($\text{MPa}^{0.5}$)					
	$\delta_{\text{simulé}}$	$\delta_{\text{vanKrevelen}}$	δ_{Hoy}	δ_{Fedor}	δ_{moyen}	$\Delta\delta$
Glucose	34.99	38.9	37.8	37.2	37.2	13.76
Indométhacine	24.06	23.32	21.9	24.51	23.44	

Tableau IV-5 : Valeur des paramètres de solubilité du glucose et de l'indométhacine déterminés par différentes approches. La différence entre le paramètre de solubilité moyen du glucose et celui de l'indométhacine montre que ces deux composés ne sont pas attendus comme miscibles entre eux.

La différence ($\Delta\delta$) entre les paramètres de solubilité de l'indométhacine et du glucose est de $13.76 \text{ MPa}^{0.5}$. Cette valeur est nettement supérieure à $10 \text{ MPa}^{0.5}$. Par conséquent, le glucose et l'indométhacine sont supposés immiscibles à l'état liquide.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. H.G. Brittain, *Polymorphism and solvatomorphism*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. **98**: p. 1617.
2. Y. Cui, *A material science perspective of pharmaceutical solids*. International Journal of Pharmaceutics, 2007. **339**: p. 3.
3. C.J. Roberts and P.G. Debenedetti, *Engineering pharmaceutical stability with amorphous solids*. AIChE Journal, 2002. **48**: p. 1140.
4. J. Linol, T. Morelli, M.N. Petit, and G. Coquerel, *Inversion of the relative stability between two polymorphic forms of modafinil under dry high-energy milling: Comparisons with results obtained under wet high-energy milling*. Crystal Growth and Design, 2007. **7**: p. 1608.
5. M. Otsuka, K. Otsuka, and N. Kaneniwa, *Relation between polymorphic transformation pathway during grinding and the physicochemical properties of bulk powders for pharmaceutical preparations*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994. **20**: p. 1649.
6. M. Otsuka and N. Kaneniwa, *Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1986. **75**: p. 506.
7. A. Bauer-Brandl, *Polymorphic transitions of cimetidine during manufacture of solid dosage forms*. International Journal of Pharmaceutics, 1996. **140**: p. 195.
8. G.G. Zhang, C. Gu, M.T. Zell, R.T. Burkhardt, E.J. Munson, and D.J. Grant, *Crystallization and transitions of sulfamerazine polymorphs*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002. **91**: p. 1089.
9. T. Matsumoto, J. Ichikawa, N. Kaneniwa, and M. Otsuka, *Effect of environmental temperature on the polymorphic transformation of phenylbutazone during grinding*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1988. **36**: p. 1074.
10. J.F. Willart, J. Lefebvre, F. Danède, S. Comini, P. Looten, and M. Descamps, *Polymorphic transformation of the *F*-form of *D*-sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses*. Solid State Communications, 2005. **135**: p. 519.
11. M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon, and V. Caron, *Transformation of Pharmaceuticals Compounds upon Milling and Comilling: The Role of T_g* . Journal of Pharmaceutics Science, 2007. **96**(5): p. 1398-1407.
12. J.F. Willart, N. Descamps, V. Caron, F. Capet, F. Danède, and M. Descamps, *Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification*. Solid State Communications, 2006. **138**(4): p. 194-199.
13. T.P. Shakhtshneider, *Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation*. Solid State Ionics, 1997. **101-103**: p. 851-856.
14. E. Dudognon, J.F. Willart, V. Caron, F. Capet, T. Larsson, and M. Descamps, *Formation of budesonide/ α -lactose glass solutions by ball-milling*. Solid State Communications, 2006. **138**: p. 68-71.
15. J. Font, J. Muntasell, and E. Cesari, *Amorphization of organic compounds by ball milling*. Materials Research Bulletin, 1997. **32**(12): p. 1691-1696.

16. J.F. Willart, V. Caron, R. Lefort, D. Prévost, and M. Descamps, *Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball-milling*. Solid State Communications, 2004. **132**: p. 693-696.
17. J.F. Willart, A.D. Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede, and M. Descamps, *Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball-milling*. Solid State Communications, 2001. **119**: p. 501-505.
18. S. Desprez and M. Descamps, *Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling*. Journal of Non-Crystalline Solids, 2006. **352**: p. 4480.
19. I. Tsukushi, O. Yamamuro, and T. Matsuo, *Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill*. Solid State Communications, 1995. **94**(12): p. 1013-1018.
20. V. Caron, J.F. Willart, F. Danede, and M. Descamps, *The implication of the glass transition in the formation of trehalose/mannitol molecular alloys by ball-milling*. Solid State Communications, 2007. **144**: p. 288-292.
21. A.d. Gusseme, C. Neves, J.F. Willart, A. Rameau, and M. Descamps, *Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling, the case of fananserine*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008. **97**(11): p. 5000-5012.
22. A.d. Gusseme, *Transformations de phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques : la fanansérine et le tréhalose*, in *Science des matériaux*. 2003, Université des Sciences et Technologies de Lille: Villeneuve d'Ascq.
23. P.R. Okamoto, N.Q. Lam, and L.E. Rehn, *Physics of Crystal-to-Glass Transformations*. Solid State Physics, 1999. **52**: p. 1-135.
24. H.J. Fecht and W.L. Jonhson, *Comparison between the melting and the crystal-to-glass transition*. Materials Sceince and Engineering A Structural Materials, 1991. **133**: p. 427.
25. H.J. Fecht, *Defect-induced melting and solid state amorphization*. Nature, 1992. **356**: p. 133.
26. G. Martin and P. Bellon, *Driven Alloys*. Solid state Physics, 1997. **50**: p. 189-331.
27. T.P. Shakhshneider and V.V. Boldyrev, *Reactivity of molecular solids*, ed. E. Boldyreva, V. Boldyrev, and J.W.a. Sons. 1999, Chichester. p.271.
28. C.A. Angell, *Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals strong/fragile patterns and problems*. Journal of Non-Crystalline Solids, 1991. **190**: p. 1.
29. P.G. Debenedetti, *One substance, two liquids ?* Nature, 1998. **392**: p. 127.
30. O. Mishima and H.E. Stanley, *The relationship between liquid, supercooled and glassy water*. Nature, 1998. **396**: p. 329.
31. K. Lu, F.Q. Guo, Y.H. Zhao, and Z.H. Jin, *Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials*, 1999. **396**: p. 329.
32. O. Mishima, L.D. Calvert, and E. Whalley, *An apprently first-order transition between two amorphous phases of ice induced by pressure*. Nature, 1985. **314**: p. 76.
33. P.H. Poole, M. Hemmati, and C.A. Angell, *Comparison of thermodynamic properties of simulated liquid silica and water*. Physical Review Letters, 1997. **79**: p. 2281.

34. M. Nagahama, H. Suga, and O. Andersson, *Formation of molecular alloys by solid-state vitrification*. *Thermochimica Acta*, 2000. **363**(1): p. 165-174.
35. M. Nagahama and H. Suga, *Molecular alloys formed by solid-state vitrification*. *Journal of Molecular Liquids*, 2002. **95**: p. 261-284.
36. A. Broido, Y. Houminer, and S. Patai, *Pyrolytic reactions carbohydrates Part I Mutarotation molten D-glucose*. *Journal of the Chemical Society. B. Physical Organic*, 1966. **5**: p. 411-414.
37. C.A. Angell, *Relaxations in Complex systems. Strong and fragile liquids*. 1985, Washington D. C.: U. S. GPO.
38. P. Papon, J. Leblond, and P.H.E. Meijer, *Physique des transitions de phases*. Dunod, ed. 210006551-3. 2002, Paris.
39. <http://www.scribd.com/doc/7445595/Cristal>.
40. J. Zarzycki, *Les verres et l'état vitreux*. MASSON ed. 1982.
41. G. Tammann, *Glasses as supercooled liquids*. *J. Soc. Glass Technol*, 1925. **9**: p. 166-185.
42. S.G. Brush, *Theory of liquid viscosity*. *Chemical Reviews*, 1962. **62**: p. 513-528.
43. J.S. Benjamin, *Dispersion strengthened superalloys by mechanical alloying*. *Metall Trans*, 1970. **1**: p. 2943-2951.
44. J. Font, J. Muntasell, and E. Cesari, *Cold-crystallization of poly(ether-ether-ketone) amorphized by ball milling*. *Materials Research Bulletin*, 2001. **36**: p. 1665-1673.
45. G.J. Fan, F.Q. Guo, Z.Q. Hu, M.X. Quan, and K. Lu, *Amorphization of selenium induced by high energy ball milling*. *Physical Review B*, 1997. **55**(17): p. 11010-11013.
46. P. Pochet, E. Tominez, L. Chaffron, and G. Martin, *Order-disorder transformation in Fe-Al under ball milling*. *Physical Review B*, 1995. **52**(6): p. 4006-4017.
47. J.Y. Huang, Y.K. Wu, and H.Q. Ye, *Phase transformation of cobalt induced by ball milling*. *Applied Physics Letters*, 1995. **66**(3): p. 308-310.
48. Y. Chen, *Contribution à la physique du procédé de mécanosynthèse*, in *Thèse de l'université d'Orsay : rapport CEA R-5620*. 1992.
49. Y. Chen, M. Bibole, R.L. Hazif, and G. Martin, *Ball-milling induced amorphization in Ni_xZr_y compounds: A parametric study*. *Physical Review B*, 1993. **48**(1): p. 14-23.
50. C.C. Koch, O.B. Cavin, G. McKamey, and J.O. Scarbrough, *Preparation of "amorphous" Ni₆₀Nb₄₀ by mechanical alloying*. *Applied Physics Letters*, 1983. **43**(11): p. 1017-1019.
51. R.B. Schwarz and C.C. Koch, *Formation of amorphous alloys by the mechanical alloying of crystalline powders of pure metals and powders of intermetallics*. *Applied Physics Letters*, 1986. **49**(3): p. 146.
52. A. Keller, M. Hikosaka, S. Rastagi, A. Toda, P.J. Barham, and G. Goldbeck-Wood, *An approach to the formation and growth of new phases with application to polymer*

- crystallization: effect of finite size metastability, and Ostwald's rule of stages*. Journal of Materials Sciences, 1994. **29**: p. 2579.
53. C.C. Koch, *Materials Synthesis by Mechanical Alloying*. Annual Review of Materials Science, 1989. **19**: p. 121-143.
54. R.W. Cahn, M. Takeyama, J.A. Horton, and C.T. Liu, *Recovery and recrystallization of the deformed, orderable alloy (Co₇₈Fe₂₂)₃V*. Journal of materials research, 1991. **6**(1): p. 57-70.
55. J. Eckert, L. Shultz, and E. Hellstern, *Glass-forming range in mechanically alloyed Ni-Zr and the influence of the milling intensity*. Journal of Applied Physics, 1988. **64**(6): p. 3224-3228.
56. C. Platteau, *Détermination de la structure cristalline de matériaux d'intérêt pharmaceutique à partir de diagrammes de diffraction X sur poudre*, in *UFR de Physique*. 2004, Université des Sciences et Technologies de Lille (USTL): Villeneuve d'Ascq. p. 256.
57. W. Pigman, *The Carbohydrates*, A. Press, Editor. 1957: New-York. p. 91.
58. L. Xie, X. Ye, D. Liu, and Y. Ying, *Quantification of glucose, fructose and sucrose in bayberry juice by NIR and PLS*. Food Chemistry, 2009. **114**: p. 1135-1140.
59. G.R. Dumas, *Le dextrose et ses applications en confiserie*. Industries alimentaires et agricoles, 2002. **119**(7-8): p. 47-52.
60. P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto, and S. Pinzauti, *Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients*. International Journal of Pharmaceutics, 1995. **119**: p. 71-79.
61. H. Adi, I. Larson, and P.J. Stewart, *Adhesion and redistribution of salmeterol xinafoate particles in sugar-based mixtures for inhalation*. International Journal of Pharmaceutics, 2007. **337**(1-2): p. 229-238.
62. A. Sianipar, J.E. Parkin, and V.B. Sunderland, *The reaction of procainamide with glucose following admixture to glucose infusion*. International Journal of Pharmaceutics, 1998. **176**: p. 55-61.
63. C. Messier, *Glucose improvement of memory: A review*. European Journal of Pharmacology, 2004. **490**: p. 33-57.
64. D.J. Lamport, C.L. Lawton, M.W. Mansfield, and L. Dye, *Impairments in glucose tolerance can have negative impact on cognitive function: A systematic review*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2009. **33**: p. 394-413.
65. C. Messier and M. Gagnon, *Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes*. Behavioural Brain research, 1996. **75**: p. 1-11.
66. H. Breuer, *Atlas de la chimie*. Le livre de Poche ed. Encyclopédie d'aujourd'hui. 2000.
67. A.M. Silva, E.C.d. Silva, and C.O.d. Silva, *A theoretical study of glucose mutarotation in aqueous solution*. Carbohydrate Research, 2006. **341**: p. 1029-1040.
68. M. Dubrunfaut, *Note sur quelques phénomènes rotatoires et sur quelques propriétés des sucres*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1846. **23**: p. 38-44.

69. M. Dubrunfaut, *Sur quelques phénomènes rotatoires et sur quelques propriétés des sucres*. Annales de chimie et physique, 1846. **3**(18): p. 99-107.
70. L. Pasteur, *Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le phénomène de polarisation rotatoire*. Annales de chimie et physique, 1851. **31**: p. 67-102.
71. L. Pasteur, *Note sur le sucre de lait_Lettre de M. Pasteur à M. Biot*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1856. **42**(347-351).
72. E.O. Erdmann, *Ueber Wasserfreien Milchzucker*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1880. **13**(2): p. 2180-2184.
73. F. Urech, *Ursächlicher Zusammenhang zwischen Löslichkeits- und optischer Drehungserscheinung bei Milchzucker und Formulierung der Uebergangsgeschwindigkeit seiner Birotation in die normale*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1883. **16**(2): p. 2270-2271.
74. F. Urech, *Ueber den Birotationsrückgang der Dextrose*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1884. **17**(1): p. 1547-1549.
75. F. Urech, *Ueber die Reihenfolge einiger Biosen und Glycosen betreffend Reactions- und Birotationsrückgangs-Geschwindigkeit mit Rücksicht auf die Constitutionsformeln und den Begriff der Affinitätsgrösse*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1885. **18**(2): p. 3047-3060.
76. E. Roux, *Sur la polyrotation des sucres*. Annales de chimie et physique, 1903. **30**: p. 422-432.
77. T.M. Lowry, *Studies of the terpenes and allied compounds. Nitrocamphor and its derivatives. IV. Nitrocamphor as an example of dynamic isomerism*. Journal of the Chemical Society, 1899. **75**: p. 212-244.
78. E.O. Erdmann, Fortschritte der Physik, 1855: p. 13.
79. L. Pasteur, *Note sur le sucre de lait*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1856. **42**: p. 347-351.
80. Parcus and B. Tollens, Ann., 1890. **257**: p. 160-178.
81. Soxhlet, J. Prakt. Chem, 1880. **21**: p. 283.
82. Koch, Pharm. Ztg. Russland, 1886. **25**: p. 619.
83. E. Jungfleisch and L. Grimbert, *Sur la levulose*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1888. **107**: p. 390-393.
84. A. Guenther and B. Tollens, *Ueber die Fucose, einen der Rhamnose isomeren Zucker aus Seetung (Fucus-Arten)*. Berichte des deutschen chemischen Gesellschaft, 1890. **23**(2): p. 2585-2586.
85. V. Ekenstein, Rec. trav. chim., 1896. **15**: p. 221-224.
86. *Z. Zuckerind. Böhmen*. Vol. 25. 1902. 297.

87. E. Bourquelot and H. Hérissey, *Recherche sur le gentianose*. Annales de chimie et physique, 1902. **27**: p. 397-432.
88. Z. Ver. d. Zuckerind. Vol. 53. 1903. 1050-1059.
89. G. Bertrand, *Un nouveau sucre cristallisé, le perséulose, à sept atomes de carbones*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1908. **147**: p. 201-203.
90. W. Pigman, *The Carbohydrates*, A. Press, Editor. 1957: New-York. p. 49-69.
91. N.L. Barc'h, J.-M. Gossel, P. Looten, and M. Mathlouthi. *Etude de la cinétique de mutarotation du D-glucose en solution aqueuse concentrée par chromatographie phase vapeur*. in Association AVH, 7^e Symposium. 2000. Reims.
92. C.A. Angell, *Formation of glasses from liquids and biopolymers*. Science, 1995. **267**: p. 1924-1935.
93. J.M. Los, L.B. Simpson, and K. Wiesner, *The Kinetics of mutarotation of D-glucose with consideration of an intermediate free-aldehyde form*. 1955. **78**: p. 1564-1568.
94. S.M. Cantor and Q.P. Peniston, *The Reduction of Aldoses at the Dropping Mercury Cathode: Estimation of the aldehydo Structure in Aqueous Solutions*. Journal of American Chemical Society, 1940. **62**: p. 2113.
95. K.J. Pedersen, *The theory of protolytic reactions and prototropic isomerization*. Journal of Physical Chemistry, 1934. **38**(5): p. 581-600.
96. C.G. Swain, *Concerted displacement reactions. V. The mechanism of acid-base catalysis in water solution*. Journal of American Chemical Society, 1950. **72**(10): p. 4576-4583.
97. M. Pagnotta, C.L.F. Pooley, B. Grland, and M. Choi, *Microwave activation of the mutarotation α -D-glucose: an example of an intrinsic microwave effect*. Journal of Physical Organic Chemistry, 1993. **6**: p. 407-411.
98. P.R. Rony, *Polyfunctional catalysis. I. Activation parameters for the mutarotation of tetramethy-D-glucose in benzene*. Journal of American Chemical Society, 1968. **90**(11): p. 2824-2831.
99. H.S. Isbell and W.W. Pigman, *A study of the α and β aldoses and their solutions by bromine oxidation and mutarotation measurements*. Journal of Organic Chemistry, 1937. **1**(6): p. 505-539.
100. W. Pigman and H.S. Isbell, *Mutarotation of sugars in solution. Part I: History, basic kinetics, and composition of sugars solution*. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry, 1968. **23**: p. 11-57.
101. N.L. Barc'h, J.-M. Gossel, P. Looten, and M. Mathlouthi. *Etude de la cinétique de mutarotation du D-glucose en solution aqueuse concentrée par chromatographie en phase gazeuse*. in 7^e Symposium. 2000. Reims.
102. C.G. Swain and J.F.B. Jr, *Concerted displacement reactions. VIII. Polyfunctional catalysis*. Journal of American Chemical Society, 1952. **74**(10): p. 2538-2543.
103. V. Fiandanese and F. Naso, *Benzamidine-catalyzed mutarotation of 2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-glucose*. J.C.S. Perkin II, 1977: p. 1047-1051.

104. S. Morpurgo, A. Grandi, C. Zazza, and M. Bossa, *A theoretical study on the sugars' mutarotation: the epimerization of 2-tetrahydropyranol catalyzed by formamidine, benzamidine and by the 2-aminopyridine/2-iminopyridine tautomeric couple*. Journal of Molecular Structure, 2005. **729**: p. 71-82.
105. P.R. Rony, W.E. McCormack, and S.W. Wunderly, *Polyfunctional catalysis. II. General base catalysis of the mutarotation of tetramethyl-D-glucose in benzene and methanol-benzene*. Journal of American Chemical Society, 1969. **91**(15): p. 4244-4251.
106. N.M. Ballash and E.B. Robertson, *The mutarotation of glucose in dimethylsulfoxide and water mixtures*. Canadian Journal of chemistry, 1972. **51**: p. 556-564.
107. Y. Roos, *Phase transition in foods*. 1995, Academic: San Diego.
108. R.E. Reeves, *The Shape of Pyranosides Rings*. Journal of American Chemical Society, 1950. **72**(4): p. 1499-1506.
109. L. Hyvonen, P. Varo, and P. Koivistoinen, *Tautomeric equilibria of D-glucose and D-fructose: NMR spectroscopic measurement*. Journal of food science, 1977. **42**(3): p. 657-659.
110. L. Hyvonen, P. Varo, and P. Koivistoinen, *Tautomeric equilibria of D-glucose and D-fructose: Gas-liquid chromatographic measurements*. Journal of food science, 1977. **42**(3): p. 657-659.
111. C.C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, and W.W. Wells, *Gas-Liquid Chromatography of Trimethylsilyl Derivatives of Sugars and Related Substances*. Journal of the American Chemical Society, 1963. **85**: p. 2497-2507.
112. R.U. Lemieux and J.D. Stevens, *The proton magnetic resonance spectra and tautomeric equilibria of aldoses in deuterium oxide*. Canadian Journal of chemistry, 1966. **44**(3): p. 249-262.
113. S.J. Angyal and V.A. Pickels, *Equilibria between pyranoses and furanoses. II-Aldoses*. Aust.J.Chem, 1972. **25**: p. 1695-1710.
114. I.A. Maslov and E.G. Martsinovskaya, *Effect of choice of anomer on the kinetics of mutarotation of D-glucopyranose in aqueous solution*. Russian Journal of Physical Chemistry, 1980. **54**(4): p. 583-584.
115. Y.M. Perelygin, D. Krylskii, and V. Gulyuk, *Effect of mutarotation on the kinetics of mass crystallization of glucose hydrate*. Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Pishch. Technol., 1991. **4-6**: p. 36-39.
116. S. Yamabe and T. Ishikawa, *Theoretical Study of mutarotation of glucose*. Journal of Organic Chemistry, 1998. **64**: p. 4519-4524.
117. R. Lefort, V. Caron, J.F. Willart, and M. Descamps, *Mutarotational kinetics and glass transition of lactose*. Solid State Communications, 2006. **140**: p. 329-334.
118. M. Otsuka, H. Ohtani, N. Kaneniwa, and S. Higuchi, *Isomerization of lactose in solid-state by mechanical stress during grinding*. Journal of pharmacy and pharmacology, 1991. **43**: p. 148.

119. J. Lefebvre, J.-F. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Affouard, and F. Danède, *Structure determination of the 1/1 α/β mixed lactose by X-ray powder diffraction*. Acta Crystallographica, 2005. **B 61**: p. 455.
120. C. Molteni and M. Parrinello, *Condensed matter effects on the structure of crystalline glucose*. Chemical Physics Letters, 1997. **275**: p. 409.
121. C. Tanret, *Sur les modifications moléculaires du glucose*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, 1895. **120**: p. 1060.
122. C.S. Hudson and J.K. Dale, *Studies on the forms of d-glucose and their mutarotation*. Journal of the American Chemical Society, 1917. **39**: p. 320.
123. T.R.R. McDonald and C.A. Beevers, *The crystal structure of α -D-glucose*. Acta Crystallographica, 1950. **3**: p. 394.
124. T.R.R. McDonald and C.A. Beevers, *The crystal and molecular structure of α -Glucose*. Acta Crystallographica, 1952. **5**: p. 654.
125. G.M. Brown and H.A. Levy, Science, 1965. **147**: p. 1038.
126. G.M. Brown and H.A. Levy, *D-Glucose : Further Refinement Based on Neutron-Diffraction Data*. Acta Cryst, 1979. **B35**: p. 656-659.
127. M. Heidelberger, *An advanced laboratory manual of organic chemistry*. 1923, New York: The Chemical Catalog Company. 103.
128. P.A. Levene, *Preparation of α -Mannose*. Journal of Biological Chemistry, 1923. **57**: p. 329.
129. R.L. Whistler and B.F. Buchanan, *Preparation of β -Glucose*. Journal of Biological Chemistry, 1938. **125**: p. 557.
130. W.G. Ferrier, *The crystal structure of β -D-glucose*. Acta Crystallographica, 1960. **13**: p. 678.
131. S.S.C. Chu and G.A. Jeffrey, *The refinement of the Crystal Structures of β -D-glucose and cellobiose*. Acta Crystallographica B, 1968. **24**: p. 830.
132. R.C.G. Killean, W.G. Ferrier, and D.W. Young, *A preliminary investigation of the crystal and molecular structure of α -D-glucose monohydrate*. Acta Crystallographica, 1962. **15**: p. 911.
133. E. Hough, S. Neidle, D. Rogers, and P.G.H. Troughton, *The crystal structure of α -D-glucose monohydrate*. Acta Crystallographica B, 1973. **29**: p. 365.
134. D.R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*. 1993-1994, Boca Raton, Etats-Unis: CRC.
135. R.S. Shallenberger and G.G. Birch, *Sugar Chemistry*. 1975, Wesport, CT: The Avi Publishing Company.
136. A. Raemy and T.F. Schweizer, *Thermal behaviour of carbohydrates studied by heat flow calorimetry*. Journal of Thermal Analysis, 1983. **28**: p. 95-108.
137. Y. Roos, *Melting and glass transitions of low molecular weight carbohydrates*. Carbohydrate Research, 1993. **238**: p. 39-48.

138. M. Hurttä, I. Pitkänen, and J. Knuutinen, *Melting behaviour of D-sucrose, D-glucose and D-fructose*. Carbohydrate Research, 2004. **339**: p. 2267-2273.
139. J.F. Willart, A.D. Gusseme, S. Hémon, M. Descamps, F. Leveiller, and A. Rameau, *Vitrification and polymorphism of trehalose induced by dehydration of trehalose dihydrate*. Journal of Physical Chemistry B, 2002. **106**(13): p. 3365-3370.
140. V. Caron, *Mécanosynthèse et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires*, in *Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires (LDSMM)*. 2006, Université des Sciences et Technologies de Lille (USTL).
141. S. Garnier, S. Petit, and G. Coquerel, *Dehydration mechanism and crystallisation behaviour of lactose*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2002. **68**(2): p. 489-502.
142. R.K. Chan, K. Pathmanathan, and G.P. Johari, *Dielectric Relaxations in the Liquid and Glassy States of Glucose and its Water Mixtures*. The Journal of Physical Chemistry, 1986. **90**(23): p. 6362-6365.
143. J.A. Seo, J. Oh, H.K. Kim, and Y.-H. Hwang, *Study of Glass Transition Temperatures in Sugar Mixtures*. Journal of the Korean Physical Society, 2005. **46**(3): p. 606-609.
144. J.H. Noordik, P.T. Beurskens, P. Bennema, R.A. Visser, and R.O. Gould, *Zeitschrift für Kristallographie*, 1984. **168**: p. 59.
145. T. Taga, M. Senma, and K. Osaki, *Acta Crystallographica A*, 1972. **B28**: p. 3258.
146. G.M. Brown, D.C. Rohrer, B. Berking, C.A. Beevers, R.O. Gould, and R. Simpson, *Acta Crystallographica B*, 1972. **B28**: p. 3145.
147. T. Chen, S. Bhowmick, A. Sputtek, A. Fowler, and M. Toner, *The glass transition temperature of mixtures of trehalose and hydroxyethyl starch*. Cryobiology, 2002. **44**: p. 301-306.
148. H.G. Brittain, *Effects of mechanical processing on phase composition*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002. **91**(7): p. 1573-1580.
149. K.J. Crowley and G. Zografi, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability*. Journal of pharmaceutical sciences, 2002. **91**(2): p. 492-507.
150. M. Otsuka, T. Matsumoto, and N. Kaneniwa, *Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1986. **34**(4): p. 1784-93.
151. P. Ilg and J.-L. Barrat, *Driven activation vs. thermal activation*. Europhysics Letters, 2007. **79**: p. 26001.
152. M. Descamps, J.F. Willart, and A. Aumelas. *The Glass Transition of Driven Molecular Materials*. in *The 5th Workshop On Complex Systems*. 2007. Sendai, Japan.
153. J. Fan and C.A. Angell, *Relaxational transitions and ergodicity breaking within the fluid state: the sugars fructose and galactose*. Thermochemica Acta, 1995. **266**: p. 9-30.

154. C. Araujo-Andrade, F. Ruiz, J.R. Martinez-Mendoza, and H. Terrones, *Infrared and Raman spectra, conformation stability, ab initio calculations of structure, and vibrational assignment of α and β glucose*. Journal of Molecular Structure, 2005. **714**: p. 143-146.
155. A. Forster, J. Hempenstall, I. Tucker, and T. Rades, *Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis*. International Journal of Pharmaceutics, 2001. **226**: p. 147-161.
156. A. Hédoux, Y. Guinet, and M. Descamps, *Size dependence of the Raman spectra in an amorphous-nanocrystalline mixed phase: the glacial state of triphenyl phosphite*. Journal of Raman Spectroscopy, 2001. **32**(8): p. 677-688.
157. A. Ha, I. Cohen, X. Zhao, M. Lee, and D. Kivelson, *Supercooled Liquids and Polyamorphism*. Journal of Physical Chemistry, 1996. **100**(1).
158. A. Hédoux, Y. Guinet, and M. Descamps, *Raman signature of polyamorphism in triphenyl phosphite*. Physical Review B Condensed Matter, 1998. **58**(1): p. 31-34.
159. A. Hédoux, P. Derollez, Y. Guinet, A.J. Dianoux, and M. Descamps, *Low-frequency vibrational excitations in the amorphous and crystalline states of triphenyl phosphite: A neutron and Raman scattering investigation*. Physical Review B, 2001. **63**(14): p. 144202-1 / 144202-8.
160. F. Delogu, L. Shiffini, and G. Cocco, *The invariant law of the amorphization process by mechanical alloying. I. experimental findings*. Philosophical Magazine Part A, 2001. **81**(8): p. 1917-1937.
161. A.L. Bail, H. Duroy, and J.L. Fourquet, *Ab-initio structure determination of LiSbWO₆ by X-ray powder diffraction*. Materials Research Bulletin, 1988. **23**: p. 447.
162. J. Rodriguez-Carjaval, *Recent developments of the program FULLPROF*. International Union of Crystallography, 2001. **26**.
163. R.W. Cheary and A. Coelho, *A fundamental parameters approach to X-ray line-profile fitting*. Journal of Applied Crystallography, 1992. **25**: p. 109-121.
164. L.C. Chen and F. Spaepen, *Calorimetric evidence for the microquasicrystalline structure of "amorphous" Al/transition metal alloys*. Nature-London, 1988. **336**(6197): p. 366-368.
165. S. Morup, J.Z. Jiang, F. Bodker, and A. Horsewell, *Crystal growth and the steady-state grain size during high-energy ball-milling*. Europhysics Letters, 2001. **56**(3): p. 441-446.
166. J. Baht and B.S. Murty, *On the conditions for the synthesis of bulk metallic glasses by mechanical alloying*. Journal of Alloys and Compounds, 2008. **459**: p. 135-141.
167. H. Bakker, G.F. Zhou, and H. Yang, *Mechanically driven disorder and phase transformations in alloys*. Progress in Materials Science, 1995. **39**: p. 159-241.
168. B.S. Murty, M.K. Datta, and S.K. Pabi, *Structure and thermal stability of nanocrystalline materials*. Sadhana, 2003. **28**(1-2): p. 23-45.
169. Y.H. Zhao, H.W. Sheng, and K. Lu, *Microstructure evolution and thermal properties in nanocrystalline Fe during mechanical attrition*. Acta Materialia, 2001. **49**: p. 365.

170. S. Desprez, *Transformation de phases induites par broyage dans un composé moléculaire : l'indométhacine*. 2004, Université des Sciences et Technologies de Lille: Villeneuve d'Ascq.
171. N. Dujardin, J.F. Willart, E. Dudognon, A. Hédoux, Y. Guinet, L. Paccou, B. Chazallon, and M. Descamps, *Solid state vitrification of crystalline α and β -glucose by mechanical milling*. Solid State Communications, 2008. **148**: p. 78-82.
172. J. Font, J. Muntasell, E. Cesari, and J. Pons, *Preparation of molecular alloys by the ball-milling technique*. Journal of materials research, 1996. **11**(5): p. 1069-1071.
173. J. Font, J. Muntasell, E. Cesari, and J. Pons, *Solid State Mechanical Alloying Technique of Plastic Crystals*. Journal of materials research, 1997. **12**(12): p. 3254-3259.
174. H.S. Isbell and W. Pigman, *Mutarotation of sugars in solution. Part II: Catalytic processes, isotope effects, reaction mechanisms, and biochemical aspects*. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry, 1969. **24**: p. 13-65.
175. S. Srisa-nga, *The effect of the mutarotation reaction on the crystallization of glucose monohydrate*, in *Philosophy and Chemical Engineering*. 2005, University of Technology: Suranaree.
176. J.M. Engasser, F. Chamouleau, L. Chebil, and M. Ghoul, *Kinetic modeling of glucose and fructose dissolution in 2-methyl 2-butanol*. Biochemical Engineering Journal, 2008. **42**: p. 159-165.
177. S. Morpurgo, M. Brahimi, M. Bossa, and G.O. Morpurgo, *A theoretical study on proton transfer in the mutarotation of sugars*. P.Hys. Chem Chem. Phys, 2000. **2**: p. 2707-2713.
178. S. Morpurgo, M. Bossa, and G.O. Morpurgo, *A theoretical study of hydrogen bonding, proton transfer and kinetic isotope effects in the dimers of 2-tetrahydropyranol and in the 2-tetrahydropyranol-H₂O adducts*. Phys. Chem Chem. Phys, 2001. **3**: p. 4898-4906.
179. A. Mimouni, P. Schuck, and S. Bouhallab, *Isothermal batch crystallization of alfa-lactose: A kinetic model combining mutarotation, nucleation and growth steps*. International Dairy Journal, 2009. **19**: p. 129-136.
180. J.M. Sturtevant, *Calorimetric Investigations of organic reactions II*. Journal of Physical Chemistry, 1939. **45**(1): p. 127-147.
181. K. Takahashi and S. Ono, *Calorimetric studies on the mutarotation of D-galactose and D-mannose*. Journal of biochemistry, 1973. **73**(4): p. 763-770.
182. T.E. Kiovsky and R.E. Pincock, *The Mutarotation of Glucose in Frozen Aqueous Solutions*. Journal of the American Chemical Society, 1966. **88**(20): p. 4704-4710.
183. P.R. Rony, *Polyfunctional catalysis. III. Tautomeric catalysis*. Journal of American Chemical Society, 1969. **91**(22): p. 6090-6096.
184. D.P. Schweinsberg and Y.D. West, *Quantitative FT Raman analysis of two component systems*. Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 1997. **53**(1): p. 25-34.
185. J.J. Cael, J.L. Koenig, and J. Blackwell, *Infrared and Raman spectroscopy of carbohydrates Part IV. Identification of configuration and conformation-sensitive modes for D-glucose by normal coordinate analysis*. Carbohydrate Research, 1974. **32**: p. 79-91.

186. M. Mathlouthi and D.V. Luu, *Laser-Raman spectra of D-glucose and sucrose in aqueous solution*. Carbohydrate Research, 1980. **81**: p. 203-212.
187. A. Henry, J.R. Wells, and R.H. Atalla, *An investigation of the vibrational spectra of glucose, galactose and mannose*. Journal of Molecular Structure, 1990. **224**: p. 385-424.
188. T.W. Barrett, *Laser Raman psectra of mono, oligo and polysaccharides in solution*. Spectrochimica Acta, 1981. **37A**(4): p. 233-239.
189. H.G. Higgins, C.M. Stewart, and H.J. Harrington, J. Polym. Sci., 1961. **51**: p. 59.
190. S. Söderholm, Y.H. Roos, N. Meinander, and M. Hotokka, *Raman Spectra of Fructose and Glucose in the Amorphous and Crystalline States*. Journal of Raman Spectroscopy, 1999. **30**: p. 1009-1018.
191. N. Dimov, N. Dimova, and R. Milina, *A new approach to the U.V.-spectral quantitative analysis of complex mixtures (petroleum products)*. 1993. **345**(7): p. 521-523.
192. C.W. Brown, R.J. Obremski, and P. Anderson, *Infrared quantitative analysis in the Fourier domain: processing vector representations*. Applied spectroscopy, 1986. **40**(6): p. 734-742.
193. P.J. Brimmer, F.A. Dethomas, and J.W. Hall, *Using online near-infrared spectroscopy for quantitative and qualitative analyses*. Cereal foods world, 2002. **47**(4): p. 138-141.
194. M.B. Seasholtz, D.D. Archibald, A. Lorber, and B.R. Kowalski, *Quantitative Analysis of Liquid Fuel Mixtures with the Use of Fourier Transform Near-IR Raman Spectroscopy*. Applied Spectroscopy, 1989. **43**(6): p. 899-1104.
195. C.G. Kontoyannis, N.C. Bouropoulos, and P.G. Koutsoukosa, *Raman spectroscopy: A tool for the quantitative analysis of mineral components of solid mixtures. The case of calcium oxalate monohydrate and hydroxyapatite*. Vibrational Spectroscopy, 1997. **15**(1): p. 53-60.
196. S. Garnier, S. Petit, F. Mallet, M.N. Petit, D. Lemarchand, S. Coste, J. Lefebvre, and G. Coquerel, *Influence of ageing, grinding and preheating on the thermal behavior of α -lactose monohydrate*. International Journal of Pharmaceutics, 2008. **361**(1-2): p. 131-140.
197. A.K. Dash, Y. Mo, and A. Pyne, *Solid state properties of creatine monohydrate*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002. **91**(3): p. 708-718.
198. A. Saleki-Gerhardt, J.G. Stowell, S.R. Byrn, and G. Zografi, *Hydration and dehydration of crystalline and amorphous forms of raffinose*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1995. **84**(3): p. 318-323.
199. G.A. Jeffrey and R. Nanni, *The crystal structure of anhydrous α,α -trehalose at -150°C* . Carbohydrate Research, 1985. **137**: p. 21.
200. S.L. Shamblin, B.C. Hancock, and M.J. Pikal, *Coupling between chemical reactivity and structural relaxation in pharmaceutical glasses*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(10): p. 2254-2268.
201. A. Plonka, *Develoent in dispersive kinetics*. rprgress in Reaction Kinetics, 1991. **16**(3-4): p. 1-157.
202. H. Schmid, Monatsh. Chem., 1963. **94**: p. 1206.

203. B. Wunderlich, Y. Jin, and A. Boller, *Mathematical description of differential scanning calorimetry based on periodic temperature modulation*. *Thermochimica Acta*, 1994. **238**: p. 277.
204. K.J. Jones, I. Kinshott, M. Reading, A.A. Lacey, C. Nikopoulos, and H.M. Pollock, *The origin and the interpretation of the signals of MTDSC*. *Thermochimica Acta*, 1997. **304-305**: p. 187.
205. S. Weyer, A. Hensel, and C. Schick, *Phase angle correction for TMDSC in the glass-transition region*. *Thermochimica Acta*, 1997. **304-305**: p. 267.
206. R. Lefort, A.D. Gusseme, J.F. Willart, F. Danède, and M. Descamps, *Solid State NMR and DSC methods for quantifying the amorphous content in solid dosage forms: an application to ball-milling of trehalose*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004. **280**: p. 209-219.
207. P. Marteau, N. Zanier, A. Aoufi, G. Holtier, F. Cansell, and E.D. Silva, *Analysis Magazine*, 1994. **22**(10): p. 32.
208. J. Goral and V. Zichy, *Spectrochimica Acta A*, 1990. **46**: p. 253.
209. T. Kitagawa, M.R. Ondrias, D.L. Rouseau, M. Ikeda-Saito, and T. Yonnetani, *Nature*, 1982. **298**: p. 869.
210. R.J.H. Clark and R.E. Hester, *in advances in Raman and Infrared spectroscopy*, ed. Heyden. 1980.
211. N. Goipyron. *in Abstracts of the 2nd International Congress on Analytical Techniques in Environmental Chemistry*. 1981. Barcelone, Espagne.
212. F.A. Cottain, *Application de la théorie des groupes à la chimie*. Wiley ed. 1963: Dunod.
213. F. Wessner and M. Longmire, *Scpectroscopy*, 2001. **16**: p. 68.
214. G. Jalsovsky, O. Egyed, S. Holly, and B. Hegedus, *Applied Spectroscopy*, 1995. **49**: p. 1142.
215. P.K. Khulbe, A.A.G.S. Raghuvanski, H.D. Bist, H. Hashimoto, T. Kitagawa, T.S. Little, and J.R. Durig, *Journal of Raman Spectroscopy*, 1989. **20**: p. 283.
216. G.A. Kouvouklis, A. Jayasooriya, G.P. Espinosa, and A.S. Cooper, *Journal of Raman Spectroscopy*, 1991. **22**: p. 57.
217. Y. Guinet, *Apport de la spectroscopie Raman à l'étude des phases ordonnées et désordonnées de cristaux moléculaires : Phase I du fluoroadamantane ; Phase II du cyanoadamantane*. 1986, Université des Sciences et Technologies de Lille: Villeneuve d'Ascq. p. 225.
218. A. Hédoux, *Etude de la dynamique d'un cristal moléculaire dans sa phase "ordonnée" : La triéthylènediamine*. 1986, Université des Sciences et Tehnologies de Lille: Villeneuve d'Ascq. p. 188.
219. J. Barbillat, D. Bougeard, G. Buntinx, M. Delhayé, P. Dhamelincourt, and F. Fillaux, *Spectrométrie Raman*. *Techniques de l'ingénieur*, 1999. **p2 865**: p. 1-31.
220. J.R. Ferraro, K. Nakamoto, and C.W. Brown, *Introduction Raman Spectroscopy*. 2003: Academic Press.

221. E. Smith and G. Dent, *Modern Raman Spectroscopy*. 2006, Chichester: John Wiley and Sons Ltd / The Atrium.
222. E. Roux, *Sur la polyrotation des sucres*. Journal de physique théorique et appliquée, 1903. **2**(1): p. 903-909.
223. E.J. Mills and J. Hogarth, *Researches on Lactin*. Proceedings of the Royal Society of London, 1879. **28**: p. 273-279.
224. F. Urech, *Zur strobometrischen Bestimmung der Invertirungsgeschwindigkeit von Rohrzucker und des Uebergangs der Birotation von Milchzucker zu seiner constanten Drehung*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1882. **15**(2): p. 2130.
225. J.N. Bronsted and E.A. Guggenheim, Journal of American Chemical Society, 1927. **49**: p. 2554-2584.
226. T.M. Lowry, *Studies of dynamic isomerism. I. The mutarotation of glucose*. Journal of the Chemical Society, 1903. **83**: p. 1314.
227. J.A. Christiansen, Journal of Colloid Interface Sci, 1966. **22**: p. 1.
228. R.M. Izatt, J.H. Rytting, L.D. Hansen, and J.J. Christensen, *Thermodynamics of Proton Dissociation in Dilute Aqueous Solution. V. An Entropy Titration Study of Adenosine, Pentoses, Hexoses, and Related Compound*. Journal of American Chemical Society, 1966. **88**: p. 2641.
229. J.H. Hildebrand and R.L. Scott, *The solubility of nonelectrolytes*. Reinhold. 1950, New-York.
230. B.L. Karger, L.R. Snyder, and C. Eon, *Expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents*. Analytical Chemistry, 1978. **50**(14): p. 2126-2136.
231. C.M. Hansen, *The three dimensional solubility parameter - key to paint component affinities*. Journal of Paint Technology, 1967. **39**(1967): p. 104-117.

Ce mémoire est consacré à la vitrification à l'état solide du glucose par broyage mécanique et à la maîtrise de sa mutarotation. L'ensemble de ces résultats a été obtenu par DRX, DSC, ATG et Raman.

Nos résultats montrent que les anomères α et β du glucose cristallin s'amorphisent sous broyage à haute énergie. Cette voie d'amorphisation conduit à des états amorphes anomériquement purs extrêmement originaux qui ne peuvent être obtenus par les procédés classiques d'amorphisation (trempe du liquide...). Nous avons exploité cette opportunité unique pour :

1. Montrer que l'amorphisation par broyage mécanique s'opère directement à l'état solide au travers de mécanismes qui diffèrent fondamentalement de ceux impliqués lors de la trempe thermique classique du liquide.
2. Former de véritables alliages moléculaires amorphes homogènes α -glucose / β -glucose en toute proportion par co-broyage. La possibilité de contrôler la concentration anomérique a permis d'étudier, pour la première fois, le diagramme de phases d'un mélange binaire anomérique.
3. Etudier de manière originale les cinétiques de mutarotation directement à l'état solide. Cette étude a révélé l'existence d'un couplage inattendu entre le mécanisme de mutarotation (processus local) et les relaxations structurales lentes au voisinage de T_g (processus coopératif).

De plus, l'évolution microstructurale du glucose sous broyage montre que l'amorphisation résulte de deux mécanismes : une amorphisation en surface des cristallites induite par les chocs violents lors du broyage et une amorphisation spontanée des cristallites lorsque leur taille devient inférieure à une taille critique.

Mots clés : vitrification, amorphisation, broyage, mutarotation, alliages moléculaires, diagramme de phases, transition vitreuse, verre, composé d'intérêt pharmaceutique, glucose, mécanosynthèse.

This thesis deals with the solid state vitrification of glucose by mechanical milling and the control of its mutarotation. All the results have been obtained by XRD, DSC, TGA and Raman experiments.

Our results show that crystalline α and β glucose can be amorphized upon high energy ball milling. This route to the glassy state leads to remarkable anomerically pure amorphous states which cannot be obtained by the usual amorphisation processes (thermal quench...). We use this unique opportunity:

1. To show that the amorphisation upon milling occurs directly in the solid state through mechanisms which are fundamentally different from those implied in the quench of the liquid.
2. To form amorphous molecular alloys α -glucose / β -glucose by co-milling on the whole concentration range. Furthermore, the control of the anomeric concentration gives the possibility to study, for the first time, the phase diagram of an anomeric binary mixture.
3. To study, from original way, the kinetics of mutarotation directly in the solid state. This study revealed the existence of an unexpected coupling between the mechanism of mutarotation (local process), and, the slow structural relaxation around T_g (cooperative process).

Moreover, the microstructural evolution of glucose upon milling shows that amorphisation results from two mechanisms: an amorphisation on the crystallite surface area induced by violent shocks during milling and a spontaneous amorphisation of crystallites when their size becomes smaller than a critical size.